

# Pharmakologische Grundlagen Coanalgetika

**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**

**SFU** Fakultät für  
Medizin

# KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT  
AM WÖRTHERSEE

## Neuropathische Schmerzen

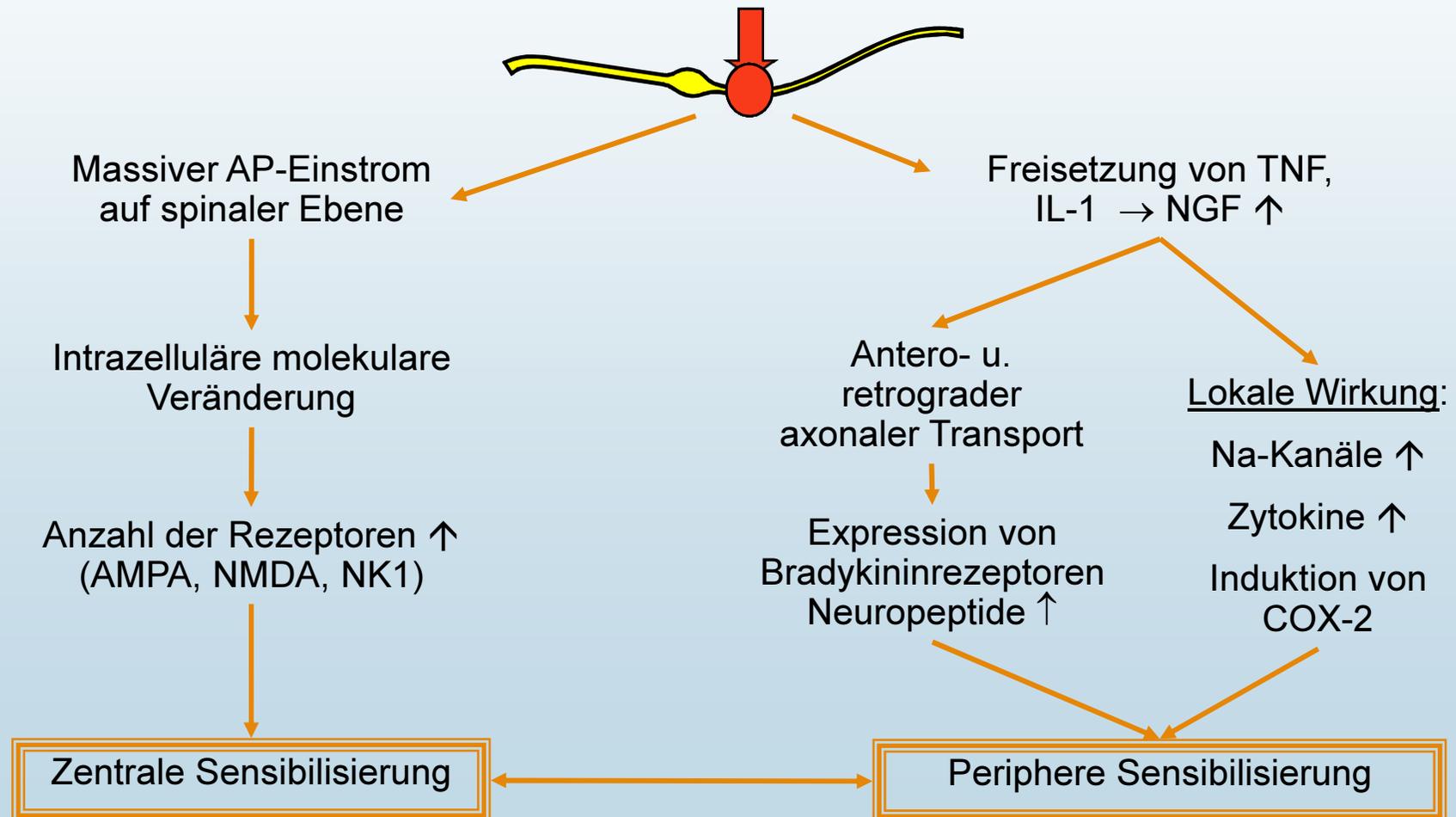
- **Radikulopathien, Plexusläsion**
- **Chronische Wurzelreizsyndrome**
- **Plexusverletzungen, -erkrankungen**
- **Komplexe regionale Schmerzsyndrome(RSD)CRPS I  
Kausalgie(CRPS II), SMP**
- **ZNS – Erkrankungen**
  - **Verletzungen des RM, Syringomyelie**
  - **ZNS Erkrankungen (MS 60 % bekommen Schmerzen)**
  - **Vaskulär bedingte Schmerzen (Insult),Thalamussyndrom**

## Neuropathische Schmerzen

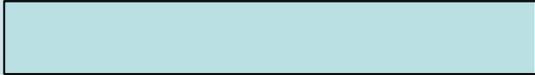
**Periphere Neuropathien: endokrin, toxisch, ischämisch bedingte Mono- und Polyneuropathie**

- **Postinfektiöse (postzoster, idiopathisch, posttraumatisch)**
- **Neuralgie mit / ohne Nervenläsion**
- **Inoperable oder voroperierte Engpasssyndrome**
- **Idiopathischer Gesichtsschmerz**
- **Stumpf- / Phantomschmerz**
- **Neuropathische Schmerzen durch Tumore/Metastasen**

# Pathophysiologie – periphere und zentrale Mechanismen



## Welche der folgenden Antworten treffen zu?

- |  |   |     |
|--|---|-----|
| 1. neuropathische<br>Schmerzen sind gut<br>lokalisierbar |    | 25% |
| 2. haben stechenden,<br>bohrenden Charakter              |    | 25% |
| 3. sind schwer<br>lokalisierbar                          |  | 25% |
| 4. haben brennenden,<br>einschießenden<br>Charakter      |  | 25% |

Non Votes : ##

000



## Welche Antwort trifft zu?

### Neuropathische Schmerzen können einhergehen

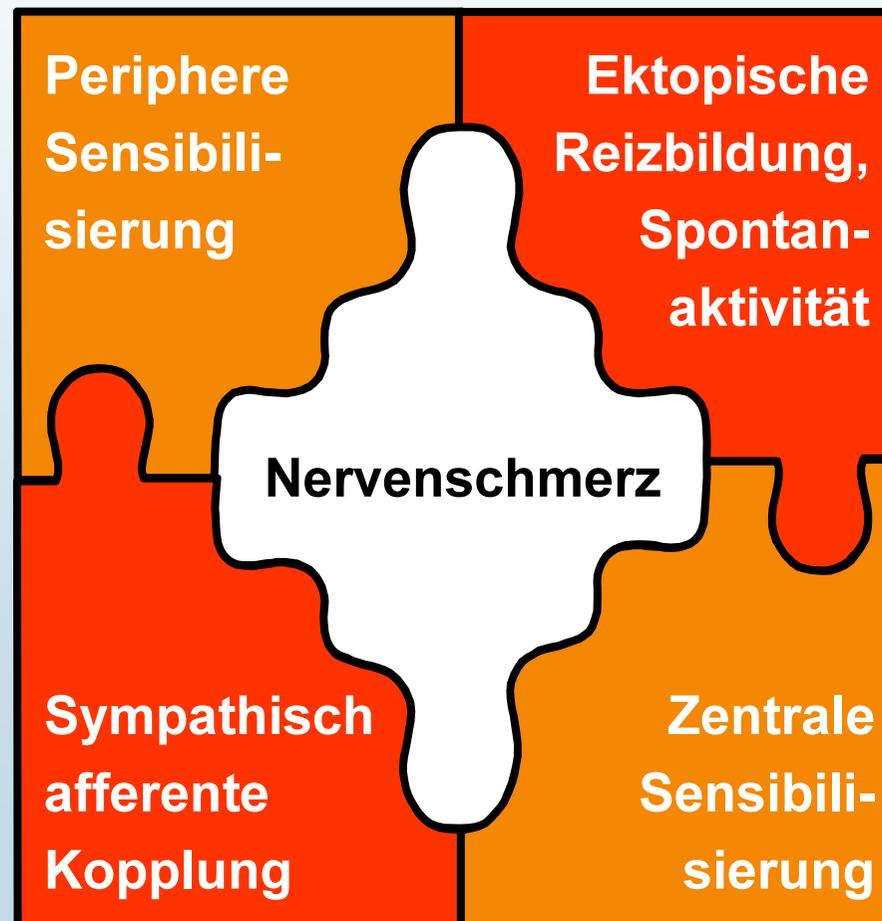
- |                      |                          |     |
|----------------------|--------------------------|-----|
| 1. mit Hypästhesie   | <input type="checkbox"/> | 20% |
| 2. mit Hyperästhesie | <input type="checkbox"/> | 20% |
| 3. mit Dysästhesie   | <input type="checkbox"/> | 20% |
| 4. mit Allodynie     | <input type="checkbox"/> | 20% |

Non Votes : ##

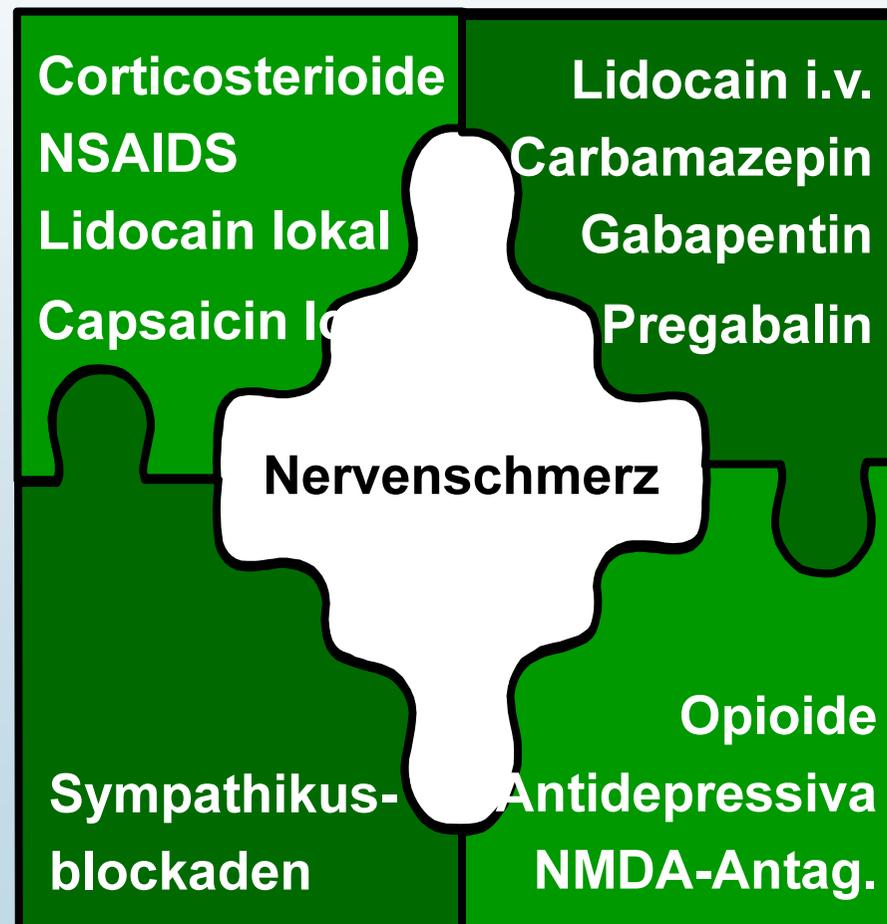
**000**



# Pathophysiologische Mechanismen



## Mechanismenorientierte Therapie



## Koanalgetikum - Indikation

<b>Antidepressiva</b>	Deafferenzierungsschmerz (Dysästhesien)
<b>Antikonvulsiva</b>	Deafferenzierungsschmerz (Paroxysmen)
<b>Kortikosteroide</b>	Schmerzen bei <ul style="list-style-type: none"><li>- Nervenkompression</li><li>- Hirndruck</li><li>- Organkapseldehnung</li><li>- retroperitonealem Tumor</li><li>- Tumor im kleinen Becken</li><li>- Lymphödem</li><li>- großflächiger Weichteilinfiltration</li></ul> tumorbedingte Gelenkschmerzen
<b>Muskelrelaxanzien</b>	Muskelverspannung
<b>Spasmolytika</b>	krampf- od. kolikartige viszerale Schmerzen
<b>Kalzitonin?</b>	Periostknochenschmerz
<b>Biphosphonate?</b>	Periostknochenschmerz

## Neuropathische Schmerzen

brennende Schmerzen → Antidepressiva

einschießende Schmerzen → Antikonvulsiva

**KEINE EVIDENZ**

**Kombination ?**

# Grundlagen der Schmerztherapie

## Koanalgetika

### Antikonvulsiva

Carbamazepin 200 - 1200 mg / die

Clonazepam 1 - 3 mg / die

Gabapentin 600 - 3600 mg / die

Pregabalin 150 – 600 mg / die

### Antidepressiva

Amitriptylin 25 - 125 mg / die

Clomipramin 25 - 125 mg / die

VENLAFAXIN

MIRTAZAPIN

DULOXETIN

## **Wirkung von Antidepressiva**

**Wiederaufnahme von NA/5HT**

**Abbauhemmung von NA/5HT**

**Ausschüttungshemmung von NA/5HT**

**Aktivierung von Opioidinterneuronen**

## Antidepressiva

### Rezeptoren und unerwünschte Nebenwirkungen

<b>NA</b>	<b>Sympathikus ↓, Orthostase</b>
<b>5 HT</b>	<b>Serotonin- Syndrom: Übelkeit, Tremor, Unruhe.  Krämpfe</b>
<b>Muscarin</b>	<b>Anticholinerge Wirkungen</b>
<b>Histamin</b>	<b>Sedierung <math>\alpha_1</math> Orthostase, reflekt. Tachykardie</b>
<b>5HT<sub>2a</sub></b>	<b>Appetitsteigerung, Gewicht ↑</b>

## **Amitriptylin Nebenwirkung**

- **trockener Mund**
- **Schwindel**
- **Verwirrtheit**
- **Obstipation**
- **Harnretention**
- **Hypotension**
- **Arrhythmien**

## Amitriptylin

<b>Initialdosis</b>	<b>25 mg</b>	<b>&lt; 65 Jahre</b>
	<b>10 mg</b>	<b>&gt; 65 Jahre</b>
<b>Dosistitration</b>	<b>10 – 25 mg</b>	
<b>Maximaldosis</b>	<b>75 – 125 mg</b>	

## Venlafloxin

### Indikation: Schmerzen bei Polyneuropathie

- Venlafloxin 250 mg
- Imipramin 150 mg

Venlafloxin ist ein Serotonin und schwacher Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

### Schmerzlinderung

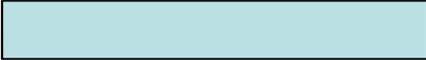
- einschließenden Schmerz betreffend
- konstanten Schmerz
- durch Druck evozierten Schmerz

**NNT** - für Venlafloxin 5,2  
- für Imipramin 2,7

**Nebenwirkungen:**

- Müdigkeit
- Schwindel
- trockener Mund

## Welche Antworten treffen zu?

- |    |  |   |     |
|----|--|---|-----|
| 1. | <b>Startdosis bei Pat. über 65 Jahren 25 mg Amitryptilin</b>                   |    | 25% |
| 2. | <b>Wirkung von Amitryptilin setzt innerhalb von zwei Tagen ein</b>             |    | 25% |
| 3. | <b>Amitryptilin ist kontraindiziert bei Patienten mit Glaukom und AV-Block</b> |   | 25% |
| 4. | <b>Amitryptilin macht Miktionsstörung</b>                                      |  | 25% |

Non Votes : ##

**000**



## **Behandlung chronischer Schmerzsyndrome (neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz, Fibromyalgie und Postmastektomieschmerzsyndrom) mit Venlafloxin**

**Venlafloxin (Efectin ER) Dosisbereich  
zwischen 75 und 225 mg/Tag**

*R. D. Grothe, B.Scheckner, D. Albano, Treatment of Pain Syndromes with  
Venlafloxine, Pharmacotherapy 2004;24(5):621-629*

## Mirtazapin

- **zentral wirksam**
- **präsynaptisch**
- **angreifender Alpha2-Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Übertragung verstärkt**

### Behandlung chronischer Schmerzsyndrome

**Nebenwirkungen:**

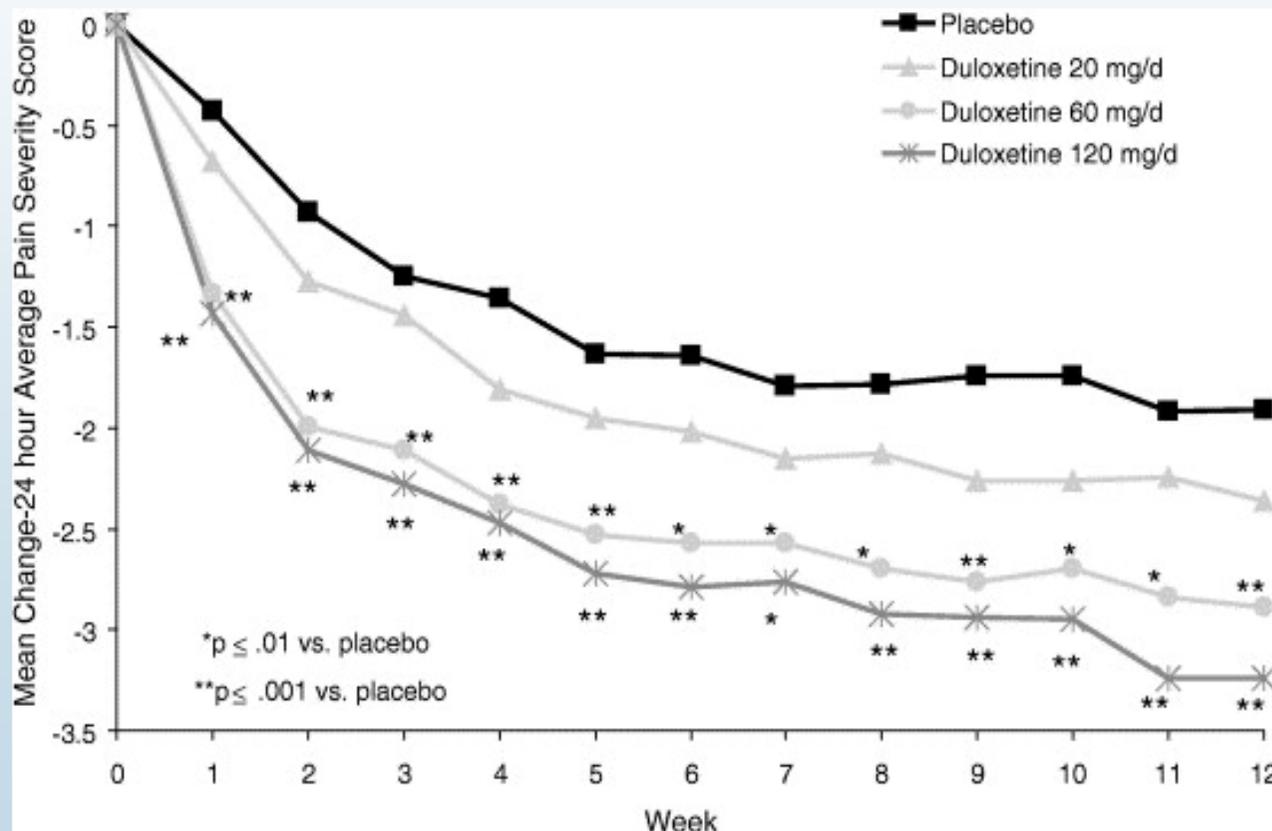
- **verstärkter Appetit**
- **Gewichtszunahme**
- **Schläfrigkeit**
- **Schwindel**
- **Kopfschmerz**

*Miller, J. Rabe-Jablonska, The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain a review, Psychiatr Pol. 2005 Jan-Feb;39(1):21-32*

## **Antidepressiva: Duloxetin (Cymbalta)**

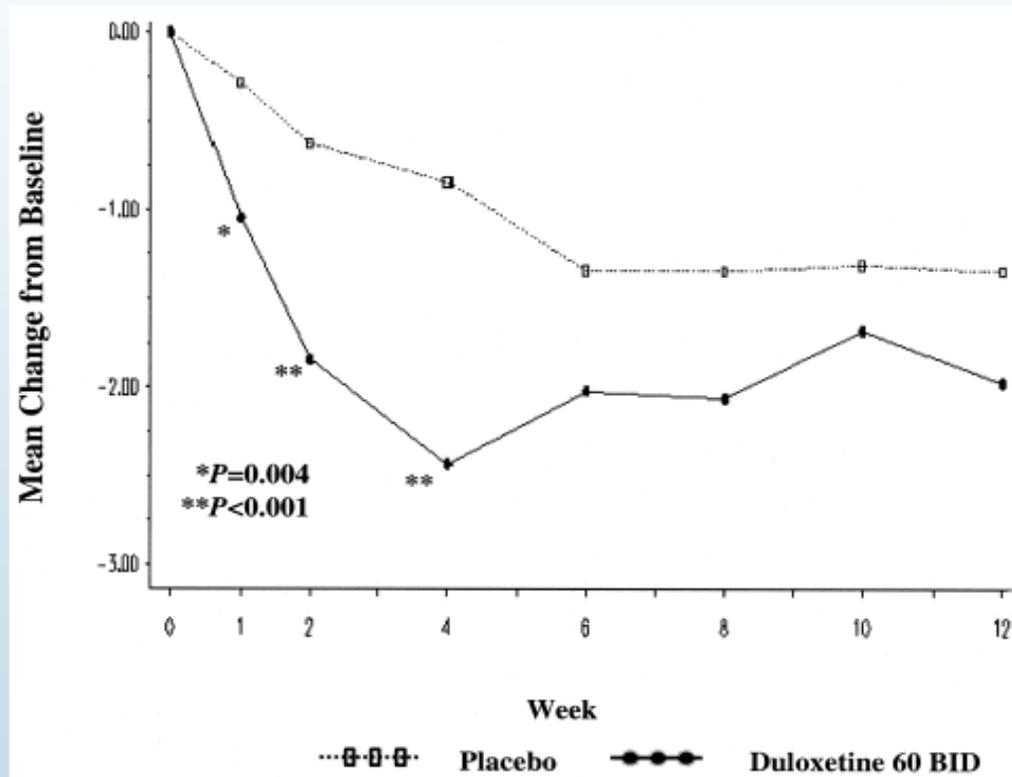
- **Serotonerg und noradrenerg wirksam (SNRI)**
- **zugelassen zur Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie**
- **NW: Übelkeit, Mundtrockenheit, Sedierung**

## Antidepressiva: Duloxetine (Cymbalta) diabetische PNP



*Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005 Jul; 116(1-2):109-18*

## Antidepressiva: Duloxetin (Cymbalta) Fibromyalgie



Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005 Dec; 119(1-3):5-15.

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):2974-84.

## Welche Antworten treffen zu?

- 1. Trizyklische Antidepressiva sind in der Therapie des brennenden neuropathischen Schmerzes effektiver als serotonerge Re-Uptake-Hemmer.**  25%
- 2. Noradrenerge Re-Uptake-Hemmer sind beim neuropathischen Schmerz effektiver als serotonerge Re-Uptake-Hemmer**  25%
- 3. Trizyklische Antidepressiva sind gleich effektiv wie serotonerge Re-Uptake-Hemmer**  25%
- 4. Trizyklische Antidepressiva sind bei Patienten über 65 Jahren generell kontraindiziert.**  25%

Non Votes : ##

**000** 

# Gabapentin

## Pharmakokinetik

- **orale Bioverfügbarkeit 60% (dosisabhängig)**
- **$T_{\max}$  1 - 3 h**
- **keine Plasmaeiweißbindung**
- **keine Metabolisierung**
- **Ausscheidung unverändert renal**
- **Eliminations - HWZ 5 - 7 h**
- **Plasmaclearance linear zu Kreatininclearance**
- **keine Enzyminduktion / -inhibition**

## **Gabapentin**

### **Wirkmechanismus**

- **Interaktion mit dem L-Aminosäuren Transportsystem**
- **Veränderung der Synthese oder Freisetzung von GABA?**  
(weder GABA erg noch GABA prodrug)
- **Bindung an  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Ca-Kanälen**
- **Hemmung von spannungsabhängigen Na-Kanälen??**
- **Aktivierung von K-Kanälen?**
- **Modulation der Freisetzung von monoaminergen Neurotransmittern**

## Gabapentin (Neurontin)

**Indikation:                    Neuropathische Schmerzen**

**Anfangsdosierung: 5 mg / kg z.B. 3 x 100 mg  
300 mg Schritten**

**Maximaldosierung: 25 mg / kg z.B.  
3 x 600 mg (3600 mg)**

## Gabapentin

### Dosierungen

- **Kapseln** **100 / 300 / 400 mg**
- **Tabletten** **600 / 800 mg**

## Gabapentin

### Dosierungen bei Niereninsuffizienz nach Kreatininclearance

- **30-60 ml/min**      **300 mg**      **2x/Tag**
- **15-30 ml/min**      **300 mg**      **1x/Tag**
- **< 15 ml/min**      **300 mg**      **jd.2.Tag**

# **Gabapentin**

## **Nebenwirkungen**

**Müdigkeit**

**Schwindel**

**Ataxie**

**Ödeme**

**Übelkeit**

## Gabapentin

- **Signifikante Verbesserung des Schmerzscores**
- **Schlafqualität**
- **MPQ mit Gabapentin verglichen zu Placebo**
- **Gabapentin wurde titriert bis zu einer Höchstdosis von 3600 mg/die, innerhalb von 4 Wochen**
- **→ Beobachtungszeitraum 8 Wochen**

*M Backonja et al Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy In patients with diabetes mellitus JAMA 1998; 280: 1831-1836*

# Gabapentin

- **Ergebnis**
  - **Durchschnittlicher Tages-Schmerzscore war signifikant reduziert mit Gabapentin (33,3 %) verglichen mit Placebo (7,7 %)**
  - **Nach 8 Wochen Durchschnitts-Schmerzscore Gabapentin (4,2), Placebo (6,0)**
  - **Schlafscore und SF-36 (körperliche Aktivität, mentaler Status) signifikant verbessert mit Gabapentin Max.Dosis 3600 mg**

*M Rowbotham et al Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia  
A randomized controlled trial JAMA 1998; 280: 1837-1842*

## Gabapentin

SRD	Ursache	Dosis	Schmerzreduktion
rechte u. linke OE	Verrenkung der Schulter	800 mg	95 %
linke OE	Ellbogenluxation	600 mg	85 %
rechte UE	Kompartmentsyndrom N.tib.post.	1200 mg	60 %
Linke > rechte UE	Verstauchungen beim Stiegensteigen	600 mg	90 %
rechte UE	Sprunggelenksfraktur	600 mg	96 %
rechte UE	Gelenkersatz (Zehe)	1600 mg	100 %

*G. Mellick et al. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin  
1997 Arch Phys Med Re., Vol 78: 98-104*

## Case Report – 6 Pat RSD

- **Gabapentin reduziert**
  - **Allodynie**
  - **Hyperalgesie**
  - **Weitere Untersuchungen notwendig**

## Indikationen Gabapentin

- **Trigeminusneuralgie**
  - Gorson J. Neurol. Neurosurg Psych 1998
  - Solaro Eur. J. Neurol. 2000
- **Cluster-Kopfschmerz**
  - Leandri Cephalalgia 2001
  - Tay BA Reg. Anaesth. Pain Med. 2001
- **RSD**
  - Mellick Arch Phys Med Rehabil 1997
  - Mackin GA, J. Hand Ther 1997
- **HIV Neuropathie**
  - La Spina Eur. J. Neurol 2001

# Gabapentin

## Indikationen

- **Zentraler Schmerz nach Apoplex (71 Fälle)**
- **Spinal cord injury (27 Fälle, Putzke 2002)**
- **Schmerz bei Multipler Sklerose (21 Fälle, Cutter 2000)**
- **Neuropath. Postthorakotomie-Schmerz (1 Fall)**

# Gabapentin

## Therapieresistente Schmerzen

- **Gustorff B et al. Schmerz 2002**
- **retrospektiv, 99 Patienten**
- **bei 49 Pat. 50 % Schmerzreduktion bzw. VAS <4**
- **bessere Response- Rate bei neuropath. (60 %) vs. muskuloskeletalen Schmerzen (35 %)**
- **bessere Response- Rate bei Allodynie**

	<b>Diabet. Neuropathie</b>	<b>Postherpetische Neuropathie</b>	<b>Trigeminus Neuralgie</b>
<b>Trizyklische Antidepressiva</b>	<b>2,4 (2,0 – 3)</b>	<b>2,3(1,7- 3,3)</b>	<b>k.A.</b>
<b>Carbamazepin</b>	<b>3,3(2,0 – 9,4)</b>	<b>k.A.</b>	<b>2,6(2,2 – 3,3)</b>
<b>Gabapentin</b>	<b>3,7(2,4 – 8,3)</b>	<b>3,2(2,4-5)</b>	<b>k.A.</b>

*Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain  
an update and effect related to mechanism of drug action (1999/ Pain 83, 389 – 400)*

## Pregabalin - Mechanismus

### Pregabalin ist ein potenter $\alpha_2\delta$ Ligand

- Hilfsprotein ist assoziiert mit spannungsabhängigen Kalziumkanälen
- Reduziert Kalziumeinstrom an den Nervenenden
- Reduktion von Noradrenalin, Glutamat und Substanz P
- Analgetisch, Anxiolytisch, Antikonvulsiv

### Pregabalin ist/macht

- Nicht aktiv am GABA<sub>A</sub> oder GABA<sub>B</sub> Rezeptor
- Nicht metabolisiert zu GABA
- Kein GABA - Agonist oder - Antagonist
- Keine Veränderung der GABA-Aufnahme oder Abbau

## Pregabalin – Pharmakokinetisches Profil

Variabel		Klinische Relevanz
Absorption	T max ≤ 1 hr	Schnell
Bioverfügbarkeit	90%	Kein Effekt durch Speisen Dosis- proportional
PK 150-600 mg/Tag	Linear	
Aufnahme	Dosis- proportional (Cmax & AUC)	Vorhersehbare Spiegel
Plasma Halbwertszeit	5.5-6.7Std.	2 x täglich
Steady state	24-48 Std.	Schnelle Dosis Anpassung
Proteinbindung	Nein	Keine PK Interaktionen mit Medikamenten
Metabolisierung	Nein	
Renale Ausscheidung	98% unverändert	Entfernt durch Dialyse Anpassung bei Niereninsuffizienz

*Data on file, Pfizer Inc; Brockbrader et al. ECE 2002*

## Wirksamkeit - Schlussfolgerungen: Pregabalin bei Neuropathischem Schmerz

Größte Datenbank mit klinischen Studien zu neuropathischem schmerz (2750 randomisierte Patienten)

### Schmerz

- 150-600 mg/Tag effektive Dosis
- Dosis-bezogene Wirksamkeit
- Schnelle Schmerzerleichterung – signifikante Wirksamkeit in der 1 Woche
- 2 x täglich

### Schlaf

- 150-600 mg/Tag signifikante Verbesserung des Schlafes

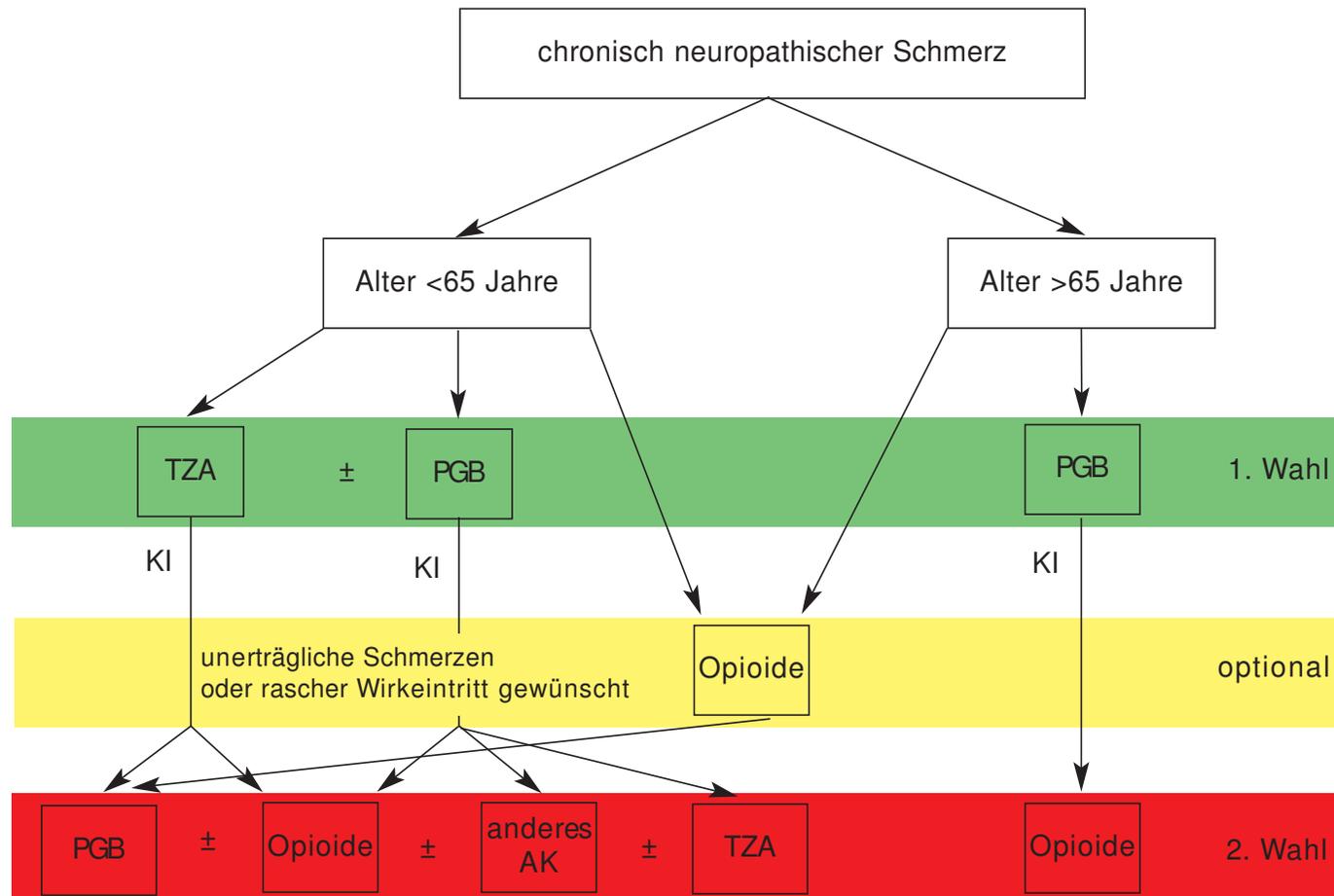
### Lebensqualität

- Verbesserte Lebensqualität mit 150-600 mg/Tag

## **Allgemeine Schlussfolgerungen: Pregabalin bei neuropathischem Schmerz**

- **Pregabalin 150-600 mg/Tag signifikant effektiv**
- **schnelle, konstante Schmerzerleichterung**
- **schnelle, signifikante Verbesserung des Schlafes**
- **Verbesserung der Lebensqualität**
- **einfache Anwendung, 2-malige Dosierung**
- **gut verträglich**

Möglicher Algorithmus zur Therapie  
des chronisch neuropathischen Schmerzes



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

## Welche Antworten treffen beim neuropathischen Schmerz zu?

- |  |   |     |
|--|---|-----|
| 1. Umstellung von Gabapentin auf Pregabalin muss immer überschneidend erfolgen |    | 25% |
| 2. Pregabalin ist weniger effektiv als Gabapentin                              |    | 25% |
| 3. Pregabalin – Dosis muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden             |  | 25% |
| 4. Pregabalin wirkt analgetisch, anxiolytisch, antikonvulsiv                   |  | 25% |

Non Votes : ##

000



## Wirkweise von Antikonvulsiva

- **Unterdrückung der posttetanischen Potenzierung**
- **Verstärkung hemmender Einflüsse auf die synaptische Erregungsübertragung**
- **membranstabilisierender Effekt durch Reduktion der  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{++}$  Ströme**

## **Antikonvulsiva**

### **Nebenwirkungen**

- **Schläfrigkeit**
- **Müdigkeit**
- **Ataxie**
- **Nausea**
- **Erbrechen**
- **Rötungen**
- **Leberdysfunktion**
- **Leucopenie**
- **Thrombocytopenie**

## Carbamazepin (Tegretol)

**Darreichungsformen:** 1 Tabl. = 200 mg, 400mg  
1 Retard Tabl. = 200mg, 400 mg  
5 ml Sirup = 100 mg

**Dosierung:** initial 3 x ½ Tabl.  
durchschnittlich 3 x 1 Tabl. bzw. 2 x 1 Retard Tabl./Tag

**Maximaldosis:** 3 x 2 Tabl.

### Wichtigste Nebenwirkungen:

initial Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Somnolenz, Ataxie; Störungen der Hämatopoese, Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen

### Wichtigste Kontraindikationen:

AV-Block, schwere Leberfunktionsstörungen

## Clonazepam (Rivotril)

**Darreichungsformen:** 1 Tabl. = 0,5 mg (2 mg)  
1 Amp. = 1 mg

**Dosierung:** langsam hochdosieren

**Maximaldosis:** sehr variabel, ca. 4 mg/Tag

**Wichtigste Nebenwirkungen:**

Müdigkeit, besonders in der Initialphase; Muskelrelaxation, Schwindel

**Wichtigste Kontraindikationen:**

Myasthenia gravis

**Bemerkung:**

Rivotrilgabe nicht plötzlich unterbrechen, sondern schrittweise ausschleichen

## LAMOTRIGINE

- **Versuchsprofil:** ähnlich CBZ und Phenytoin (chemisch und elektrisch, nicht beim Schwellentest)
- **Wirkungsmechanismus:** hemmt die Freisetzung von excitatorischen Aminosäuren (insbes. Glutamat)
- **Resorption:** Linearer PK-Anstieg

## LAMOTRIGINE

- **Interaktion:** keine wesentliche cave: Valproinat verdoppelt die HWZ von Lamotrigine
- **Indikation:** add on bei therapieresistenten Epilepsie
- **Nebenwirkungen:** Schläfrigkeit, Müdigkeit, Exanthem, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Psychose, Anfallsfrequenzsteigerung

## LAMOTRIGINE

- **Toleranzentwicklung: bisher nicht bekannt**
- **Dosis: 100 – 400 (600) mg**
- **PK: 1 – 4 mg/l**

## Topiramate

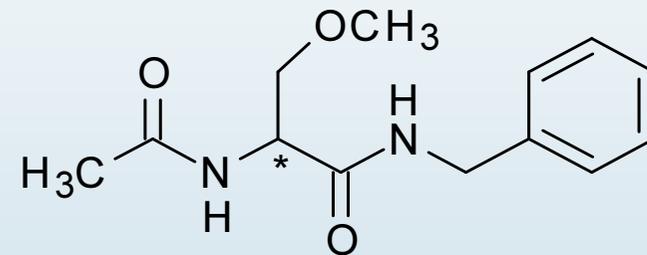
- **Wirkung:** verstärkt die GABA Wirkung, reduziert die Glutamatfreisetzung, wirkt postsynaptisch am Kainate und AMPA Rezeptor.
- **Dosierung:** 25-50mg pro Woche steigern, bis TD 200 - 400mg
- **Indikation:** diab.Neuropathie
- **NW:** Asthenie, Gewichtsverlust, Verwirrtheit

# Topiramate

- **Topiramate**
  - blockt spannungsgeladene Na – Kanäle
  - potenziert die inhibitorische GABA Wirkung
  - blockt die exzitatorischen AMPA / Glutamat Rezeptoren
- **Indikation**
  - 2. Wahl neuropath. Schmerz
  - diabetische Neuropathie, Intercostal – Neuralgie
- **Dosierung**
  - 25 mg abds. – 150 mg

## Lacosamid

Lacosamid ist ein neues Molekül, das für die Indikationen **“Schmerzhafte diabetische Neuropathie”** und **“Epilepsie”** entwickelt wurde. Ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde für beide Indikationen gestellt.



- R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide
- \* R(+) configuration is active
- MW: 250.3

## Lacosamid

### Pharmakokinetische Eigenschaften

- Verringert die Aktivität von Na - Kanälen
- Dosislinearität(2x50 bis 2x200mg)
- Geringe inter- und intraindividuelle Variabilität (ca.20%)
- $t_{\max}$  liegt zwischen 1 und 4h
- $t_{1/2}$  ca. 13h
- Absolute Bioverfügbarkeit fast 100%
- 95% der verabreichten Dosis wird im Urin ausgeschieden
  - 40% unverändert als Lacosamid
  - 30% als inaktiver O-Desmethyl-Metabolit

## Lacosamid

### **Wirksamkeit und Verträglichkeit**

- Lacosamid zeigte eine starke und anhaltende Schmerzreduktion in der Langzeitanwendung.
- Unerwünschte Ereignisse traten meist dosisabhängig in der Titrationsphase auf.
- Die Raten an Somnolenz und Schwindelgefühl waren gering.
- Lacosamid scheint ein günstiges Verträglichkeitsprofil für den Diabetiker zu haben.

**Henry Mc Quay, Andrew Moore**  
**An evidence – based resource for pain relief**

**Anticonvulsants, antidepressants**  
**Independent from pain character**  
**Combination therapy?**

**Henry Mc Quay, Andrew Moore**  
**An evidence – based resource for pain relief**

- **Intravenös Lidocain 3- 5 mg /kg über 30 Minuten (predictive?)**
- **Mexiletin 200 – 800 mg**

## KETAMIN

- a) **S-Ketamin ist indiziert bei therapieresistentem Schmerz**
- b) **S-Ketamin ist oral 40 % bioverfügbar**
- c) **S-Ketamin ist oral 20 % bioverfügbar**
- d) **S-Ketamin als NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert die Entwicklung der Opioidtoleranz**

## Welche Aussagen gelten für KETAMIN?

- |   |   |     |
|---|---|-----|
| 1. S-Ketamin ist indiziert bei therapieresistentem Schmerz                              |    | 25% |
| 2. S-Ketamin ist oral 40 % bioverfügbar   |    | 25% |
| 3. S-Ketamin ist oral 20 % bioverfügbar   |   | 25% |
| 4. S-Ketamin als NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert die Entwicklung der Opioidtoleranz |  | 25% |

Non Votes : ##

000



## Medikamente (S-Ketamin)

**Wirkung:** NMDA-Rezeptor Antagonist

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

**Dosierung:** 0,125(0.25) mg / kg KG i.v. als Bolus  
1 - 10 mg / kg KG / die kontinuierlich

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

**Besonderheit:** Kombination mit Benzodiazepinen  
sinnvoll

**Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin ist gering, dokumentiert sind 17 bis 24% für orales razemisches Ketamin und 8 bis 11% für orales S(+)-Ketamin [41].**

*41. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI (2016) Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. Clin Pharmacokinet 55:1059–1077*

**Tab. 1 Unerwünschte Wirkungen von Ketamin (abgesehen von psychotomimetischen) in der onkologischen/palliativen Schmerztherapie**

Unerwünschte Wirkung	Autoren	Anmerkungen
Neurotoxizität (subpiale vakuoläre Myelopathie)	Karpinski et al., 1997 [20]	Intrathekales Ketamin mit Konservierungsmittel (Benzethoniumchlorid) 5 mg/Tag
Neurotoxizität (fokale lymphozytäre Vaskulitis in medullärem Gewebe, Nerven und Leptomeningen des thorakalen und lumbalen Rückenmarks)	Stotz et al., 1999 [48]	Intrathekales Ketamin mit Konservierungsmittel (Benzethoniumchlorid), mittlere Dosis 67,2 mg/Tag
Neurotoxizität (schwere histologische Anomalien: zentrale Chromatolyse, Nervenzellschrumpfung, Neuronophagie, mikrogliale Hochregulierung und Gliose)	Vranken et al., 2005 [54]	Intrathekales konservierungsmittelfreies S(+)-Ketamin 20–50 mg/Tag
Generalisierte Hyperalgesie und Allodynie	Mitchell, 1999 [34]	Nach abruptem Abbruch einer 3-wöchigen subkutanen Infusion 200 mg/24 h
Urotoxizität	Storr et al., 2009 [47]	Orale Gabe 4-mal 50–170 mg 3 Fälle
Reizung der Einstichstelle	Mitchell, 1999 [34], und Oshima et al., 1990 [40]	Subkutane Infusion 60–360 mg/24 h und subkutane Infusion 200 mg/24 h
Angina	Ward et al., 2003 [56]	Subkutane Infusion von Ketamin 150 mg/24 h

20. Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E (1997) Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain* 73:103–105

34. Mitchell AC (1999) Generalized hyperalgesia and allodynia following abrupt cessation of subcutaneous ketamine infusion. *Palliat Med* 13:427–428

40. Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Urabe N (1990) Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can J Anaesth* 37:385–386

47. Storr TM, Quibel IR (2009) Can ketamine prescribed for pain cause damage to the urinary tract? *Palliat Med* 23:670–672

48. Stotz M, Oehen HP, Gerber H (1999) Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *J Pain Symptom Manage* 18:223–228

56. Ward J, Standage C (2003) Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine. *J Pain Symptom Manage* 25:6–7

**Tab. 2** Unerwünschte Wirkungen von Ketamin (abgesehen von psychotomimetischen) in der Therapie von chronischem Nichttumorschmerz

Unerwünschte Wirkungen	Autoren	Anmerkungen
Urotoxizität	Grégoire et al., 2008 [17]	CRPS-I. Orales Ketamin titriert auf 8 mg/kg pro Tag. Urologische Symptome (Dysurie, Pollakisurie, Harndrang und Inkontinenz) nach 9 Tagen Behandlung festgestellt. Symptome nahmen ab, als Ketamin auf 6 mg/kg pro Tag gesenkt wurde, verschwanden bei einer Dosis von 2 mg/kg pro Tag, traten aber bei Dosiserhöhung auf 5 mg/kg pro Tag wieder auf
Hypertonie	Van Hecke et al., 2014 [52]	Chronischer Rückenschmerz. Orales Ketamin, Beginn mit 4-mal 20 mg, Erhöhung auf 20 + 20 + 20 + 30 mg täglich. Reduktion der Ketamindosis führte zu einer Senkung des Blutdrucks
Hepatotoxizität	Noppers et al., 2011 [38]	CRPS-I. Eine oder 2 kontinuierliche intravenöse 100-stündige S(+)-Ketamin-Infusionen (Infusionsrate 10–20 mg/h) mit 16-tägigem Intervall zwischen den Infusionen
Anosmie	Mayell et al., 2009 [29]	Chronischer Becken-/Bauchschmerz nach operativem Eingriff und Strahlentherapie. Intranasales Ketamin. Dosis: 14 mg pro Sprühstoß, bis zu 4 Sprühstöße alle 4 h nach Bedarf
Abhängigkeit	Bonnet, 2015 [12]	Siehe Zusatzmaterial 2 online, <a href="http://links.lww.com/PR9/A26">http://links.lww.com/PR9/A26</a>

CRPS komplexes regionales Schmerzsyndrom

12. Bonnet U (2015) Long-term ketamine selfinjections in major depressive disorder: focus on tolerance in ketamine's antidepressant response and the development of ketamine addiction. *J PsychoactiveDrugs*47:276–285

17. Gregoire MC, MacLellan DL, Finley GA (2008) A pediatric case of ketamine associated cystitis (Letter-to-the-Editor RE: Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al: ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 69:810–812, 2007). *Urology*71:1232–1233

29. Mayell A, Natusch D (2009) Anosmia—a potential complication of intranasal ketamine. *Anaesthesia* 64:457–458

38. NoppersIM, NiestersM, AartsLP, BauerMC, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY (2011) Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain* 152:2173–2178

52. VanHeckeO, Guthrie B (2014) Oral ketamine analgesia in chronic pain and problematic rise in blood pressure. *BMJCaseRep*2014:bcr2014207836

**Tab. 3** Systematische Übersichtsarbeiten zu Ketamin in der Therapie von postoperativem Schmerz

Art des operativen Eingriffs	Autoren	Anzahl der RCT/ Teilnehmer (N)	Endpunkte	Anmerkungen
Alle	Brinck et al., 2018 [14]	130, N = 8341	Postoperativer Opioidverbrauch; Schmerzintensität; Zeit bis zur ersten Analgetikaauforderung; Hyperalgesie; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v. Cochrane-Übersicht
Spinal	Pendi et al., 2018 [42]	14, N = 649	Postoperativer Opioidverbrauch; Schmerzintensität	Gesucht wurde nach allen Applikationswegen, in allen eingeschlossenen Studien wurde aber Ketamin i.v. verabreicht
Laparoskopische Cholezystektomie	Zhu et al., 2018 [63]	6, N = 294	Schmerzintensität; postoperativer Opioidverbrauch; Dauer des Aufenthalts; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v.
Thorakotomie	Moyse et al., 2017 [36]	15, N = 360	Postoperativer Opioidverbrauch; Schmerzintensität; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v., i.m. und epidural
Laparoskopische Cholezystektomie	Ye et al., 2017 [61]	5, N = 212	Schmerzintensität; postoperativer Opioidverbrauch; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v.
Alle	Assouline et al., 2016 [4]	19, N = 1453 (1349 Erwachsene und 104 Kinder)	Prozentuale Abnahme des kumulativen 24-h-Morphinverbrauchs; Schmerzintensität; POÜE; unerwünschte respiratorische Wirkungen	Ketamin i.v. zusätzlich zu einem Opioid in einem PCA-Gerät
Alle	Wang et al., 2016 [55]	36, N = 2502	Schmerzintensität; kumulativer Morphinverbrauch; Patientenzufriedenheit; POÜE; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v. zusätzlich zu einer PCA mit Morphin oder Hydromorphon
Alle	McNicol et al., 2014 [30]	17, N = 1800	Prävalenz von anhaltendem postoperativem Schmerz; Intensität oder Schweregrad von anhaltendem postoperativem Schmerz; unerwünschte Wirkungen	Ketamin über beliebigen Applikationsweg
Alle	Yang et al., 2014 [59]	5, N = 266	Schmerzintensität; postoperativer Morphinverbrauch; Zeit bis zur ersten Analgetikagabe; unerwünschte Wirkungen	Ketamin präoperativ gegeben
Alle	Laskowski et al., 2011 [21]	70, N = 4701	Postoperativer Opioidverbrauch gesamt; Schmerzintensität; Zeit bis zur ersten Analgetikagabe; unerwünschte Wirkungen	Ketamin i.v. Einschluss von Studien mit Kindern
Alle	Bell et al., 2006 [8]	37, N = 2240	Postoperativer Opioidverbrauch via PCA; Schmerzintensität; Rescue-Medikation; Zeit bis zur ersten Analgetikaauforderung; unerwünschte Wirkungen	Ketamin über beliebigen Applikationsweg oder Zugabe zu einem PCA-Gerät. Cochrane-Übersicht <sup>a</sup>
Alle	Elia et al., 2005 [16]	53, N = 2839	Schmerzintensität; kumulativer Morphinverbrauch; Zeit bis zur ersten Analgetikaauforderung; unerwünschte Wirkungen	Ketamin über beliebigen Applikationsweg oder Zugabe zu einem PCA-Gerät. Einschluss von Studien mit Kindern

i.m. intramuskulär, i.v. intravenös, PCA patientenkontrollierte Analgesie, POÜE postoperative Übelkeit und Erbrechen, RCT randomisierte, kontrollierte Studie

<sup>a</sup>Cochrane-Übersicht von Bell et al. [8] seit 2006 nicht aktualisiert, daher in der Cochrane Library als „zurückgezogen“ („withdrawn“) gekennzeichnet

4. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N (2016) Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 157:2854–2864
8. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA (2006) Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004603.pub2>
14. Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RAS, Kontinen V (2018) Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*
16. Elia N, Tramèr MR (2005) Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 113:61–70
21. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ (2011) A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 58:911–923
30. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:1199–1213
36. Moyse DW, Kaye AD, Diaz JH, Qadri MY, Lindsay D, Pyati S (2017) Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain. *Pain Physician* 20:173–184
42. Pendi A, Field R, Farhan SD, Eichler M, Bederman SS (2018) Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)* 43:E299–E307
55. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J (2016) Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth* 63:311–325
59. Yang L, Zhang J, Zhang Z, Zhang C, Zhao D, Li J (2014) Preemptive analgesia effects of ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Acta Cir Bras* 29:819–825

61. Zhao J, Wang Y, Wang D (2018) The effect of ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep* 22:12

63. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P (2018) Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a metaanalysis from randomized controlled trials. *Int JSurg* 49:1–9

<b>Tab. 4 Systematische Übersichtsarbeiten zur Ketamin in der Behandlung von therapieresistentem Tumorschmerz</b>				
<b>Schmerzstörung</b>	<b>Autoren</b>	<b>Anzahl der Studien/Teilnehmer</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>Anmerkungen</b>
Tumorschmerz	Bell et al., 2017 [9]	3, N = 215	Von den Patienten berichtete Schmerzintensität; Opioidverbrauch gesamt; Rescue-Medikation; unerwünschte Ereignisse; Patientenzufriedenheit/-präferenz; Funktion; Distress	Nur randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien zu Ketamin über beliebigen Applikationsweg und in beliebiger Dosis als Adjuvans zu bereits gegebenem Opioid eingeschlossen
Tumorschmerz	Bredlau et al., 2013 [13]	16, N = 483 erwachsene Teilnehmer	Ziel war die Synthese der Daten zu Ketamin bei Kindern und Erwachsenen mit therapieresistentem Tumorschmerz, einschließlich Dosierung, Applikationsweg, Therapiedauer, Wirkung und unerwünschten Wirkungen	Einschluss von 5 RCT und 6 prospektiven, nichtkontrollierten Studien mit Erwachsenen. RCT mit Kindern wurden nicht gefunden, es wurden aber 5 retrospektive Studien betrachtet

RCT randomisierte, kontrollierte Studie

9. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA (2017) Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003351.pub3>

13. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH (2013) Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *PainMed*14:1505–1517

**Tab. 5 Systematische Übersichtsarbeiten zu Ketamin in der Therapie des chronischen Nichttumorschmerzes**

Schmerzstörung	Autoren	Anzahl der Studien/Teilnehmer	Endpunkte	Anmerkungen
Chronischer Nichttumorschmerz	Michelet et al., 2018 [32]	6, N = 149	Schmerzintensität; unerwünschte Wirkungen	Lediglich randomisierte, placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen (■ Tab. 6)
CRPS	Zhao et al., 2018 [61]	15, N = 258	Schmerzintensität; Anteil der Teilnehmer, die eine mindestens 30%ige Schmerzlinderung erreichten	Eine RCT Einschluss von Kohortenstudien/retrospektiven Studien
CRPS	Azari et al., 2012 [6]	19, N = NA	Wirksamkeit und Sicherheit	Einschluss von 3 randomisierten, placebokontrollierten Studien, 7 Beobachtungsstudien und 9 Fallberichten
Chronischer Nichttumorschmerz	Hocking et al., 2003 [19]	24 publizierte Berichte, N = 198	Keine klar definierten Endpunkte	Beurteilung aller publizierten Evidenz, einschließlich Fallberichte

CRPS komplexes regionales Schmerzsyndrom, NA nicht angegeben, RCT randomisierte, kontrollierte Studie

6. Azari P, Lindsay DR, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S (2012) Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS Drugs* 26:215–228

19. Hocking G, Cousins MJ (2003) Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 97:1730–1739

32. Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, Pontone S, Dahmani S (2018) Ketamine for chronic non-cancer pain: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 22:632–646

61. Zhao J, Wang Y, Wang D (2018) The effect of ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep* 22:12

**Tab. 6** Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien zu Ketamin in der Therapie von chronischem Schmerz bei Erwachsenen (Michelet et al. [32])

Störung	Autoren	Anzahl der Teilnehmer	Endpunkte	Anmerkungen
Sekundärer neuropathischer Schmerz nach Rückenmarkverletzung	Amr, 2010 [3]	40	Schmerzintensität; unerwünschte Wirkungen	Ketamininfusion als Adjuvans zu oralem Gabapentin
Sekundäre Extremitätenischämie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	Mitchell und Fallon, 2002 [35]	35 (28 schlossen die Studie ab)	BPI; Gesamt opioidbedarf nach 24 h; sensorische Veränderungen	Einzelne i.v.-Infusion von niedrig dosiertem Ketamin (0,6 mg/kg über 4 h). 33 Patienten mit Morphium behandelt, 2 mit Dextropropoxyphen. 7 Entzüge, 5 wegen eines chirurgischen Eingriffs und 2 wegen eines akuten medizinischen Ereignisses
Neuropathischer Schmerz	Rigo et al., 2017 [43]	42	Schmerzintensität	Orales Ketamin 3-mal 30 mg vs. orales Methadon 3-mal 3 mg vs. 3-mal (orales Ketamin 30 mg + orales Methadon 3 mg)
CRPS (ohne Angabe, ob ein CRPS I oder CRPS II vorlag)	Schwartzman et al., 2009 [44]	19	Schmerzintensität gesamt (NRS); Aktivität; Lebensqualität; sensorische Veränderungen	4-stündige i.v.-Infusion von racemischem Ketamin täglich für 10 Tage. Maximal 0,35 mg/kg pro h, ohne 25 mg/h (100 mg Ketamin über einen Zeitraum von 4 h) zu überschreiten. „CRPS-Medikation“ fortgeführt
CRPS I	Sigtermans et al., 2009 [45]	60	Schmerzintensität; Sensitivität; Funktion	4,2-tägige i.v.-Infusion von S(+)-Ketamin, 1,2 µg/kg pro min (oder 5 mg/h bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht), in regelmäßigen Abständen auf maximal 7,2 µg/kg pro min titriert (oder 30 mg/h bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht). Teilnehmer mit Einnahme starker Opiode waren von der Studie ausgeschlossen
Zentraler Schmerz	Vranken et al., 2005 [53]	33	Schmerzlinderung; gesundheitlicher Status; Lebensqualität	Iontophoretisches S(+)-Ketamin 50 und 75 mg. 30 % der Teilnehmer nahmen starke Opiode ein

BPI Brief Pain Inventory, CRPS komplexes regionales Schmerzsyndrom, i.v. intravenös, NRS numerische Rating-Skala

3. Amr YM (2010) Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician* 13:245–249
35. Mitchell AC, Fallon MT (2002) A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 97:275–281
43. Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, Menezes MS, Caumo W, Ferreira J (2017) Management of neuropathic chronic pain with methadone combined with ketamine: a randomized, double blind, active-controlled clinical trial. *Pain Physician* 20:207–215
44. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M (2009) Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 147:107–115

45. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, Dahan A (2009) Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 145:304–311

53. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasselaar NT, van der Vegt MH (2005) Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain* 118:224–231

Bell F. R. et al.; Ketamin in der Schmerztherapie; Der Schmerz; 2019.

## Fazit

- Es ist gut belegt, dass die perioperative Verabreichung von Ketamin postoperative Schmerzwerte und den Opioidbedarf senkt, mit Blick auf die Dosierung – bezüglich Bolus und Infusion – besteht aber keine Einigkeit.
- **Trotz beschränkter Datenlage kann ein Therapieversuch mit niedrig dosiertem intravenösem oder subkutanem Ketamin in Ergänzung zu Morphin bei therapieresistentem Tumorschmerz gerechtfertigt sein.**

- **Stark limitiert ist die Evidenz für die Verwendung von Ketamin bei chronischem Nichttumorschmerz, zudem bestehen Bedenken und ein Mangel an Sicherheitsdaten hinsichtlich der langfristigen oder wiederholten Therapie. Vor allem gibt es keine feste Datengrundlage für die gegenwärtige Praxis, chronischen Nichttumorschmerz mit wiederholten intravenösen Infusionen zu behandeln.**
- Ketamin hat dosisabhängige unerwünschte Wirkungen. Ein Verzicht auf hohe Dosen lässt sich gut begründen.
- **Die spinale Applikation ist mit neurotoxischen Wirkungen assoziiert. Orales Ketamin hat eine geringe Bioverfügbarkeit und geht mit unerwünschten Wirkungen einher.**

## Morphin Toleranz

- **MK801 non kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert Morphin-Toleranz in verschiedenen Tiermodellen**
- **NMDA-Rezeptor Aktivierung im Rückenmark spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Morphin-Toleranz**
- **Entwicklung der Morphin-Toleranz und Hyperalgesie (verstärkter intracellulärer Ca Transport) beides verursacht durch NMDA-Rezeptor (PKC Aktivierung und NO Produktion)**
- **Indikation: Ketamin bei Tumorschmerzen, die resistent auf Morphin sind**

*Sosnowski M. Pain Management: physiopathology, future research and endpoints. Support Care Cancer (1993); 1: 79-88*

*Mao J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain (1995); 62: 259-274.*

## **Thioctsäure (Alpha Liponsäure)**

**Thioctacid 600mg i.v. über 3 WO 600mg FTbl**

**Indikation: diab. Polyneuropathie**

**Wirkung: verbessert den oxidativen Stoffwechsel**

**Multicenter, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie.**

**181 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wurden eingeschlossen.**

**45 Patienten erhielten tgl. 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure oral, 47 Pat. erhielten 1.200 mg, 46 Patienten 1.800 mg oder Placebo für fünf Wochen nach einer Woche der run-in-Phase.**

**Die primären Endparameter war die Verbesserung des Total Symptom Score (TSS).**

**Sekundäre Endpunkte waren Veränderung der neuropathischen Symptome, Veränderung des Neuropathy Impairment Scores (NIS) und die Patientenzufriedenheit bezüglich der Effektivität**

*Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with  $\alpha$ -Lipoic Acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2006; 29(11):2365-2370*

**Signifikante Verbesserung in allen drei Gruppen betreffend der brennenden Schmerzkomponente, betreffend den Neuropathy Symptoms and Change (NSC) Score und die Patientenzufriedenheit bezüglich der Effektivität.**

**Die Nebenwirkungsanalyse zeigt ein dosisabhängiges Ansteigen von Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.**

### **Schlussfolgerung**

**Orale Behandlung mit  $\alpha$ -Liponsäure über fünf Wochen verbessert die neuropathischen Symptome und Defizite bei Patienten mit diabetischer Neuropathie.**

**Eine orale Dosis von 600 mg 1 x täglich zeigt die optimale Risk-to-Benefit Ratio.**

*Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with  $\alpha$ -Lipoic Acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2006; 29(11):2365-2370*

## **LIDODERM/VERSATIS (Lidocain patch 5 %)**

- **Größe 10 x 14 cm**
- **Absorbierte Dosis  $64 \pm 32$  mg pro Pflaster 700 mg**
- **$C_{(max)}$   $0,13 \pm 0,06$   $\mu\text{g/ml}$**
- **$T_{(max)}$  11 h**
- **Indikation: postherpetische Neuralgie**

## Lidoderm, Versatis® Pflaster



## Lidocain patch

### Studie beendet:

**78 % der Patienten mit Lidocain patch versus 9,4 %  
der Patienten mit Placebo**

- **deutliche Schmerzlinderung mit Lidocain patch**
- **keine signifikanten NW verglichen Lidocain zu Placebo<sup>24</sup>**

*B.S. Galer et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch; results of an enriched enrollment study  
Pain 1999; 80: 533-538*

## Studien zum Lidoderm, Versatis® Pflaster mit PZN

- **doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit n = 35**  
**signifikante Schmerzreduktion durch Lidoderm®**  
**im Vergleich zum Placebo und ohne Therapie.**

*Rowbotham MC et al., Pain 1996, 65:39-44*

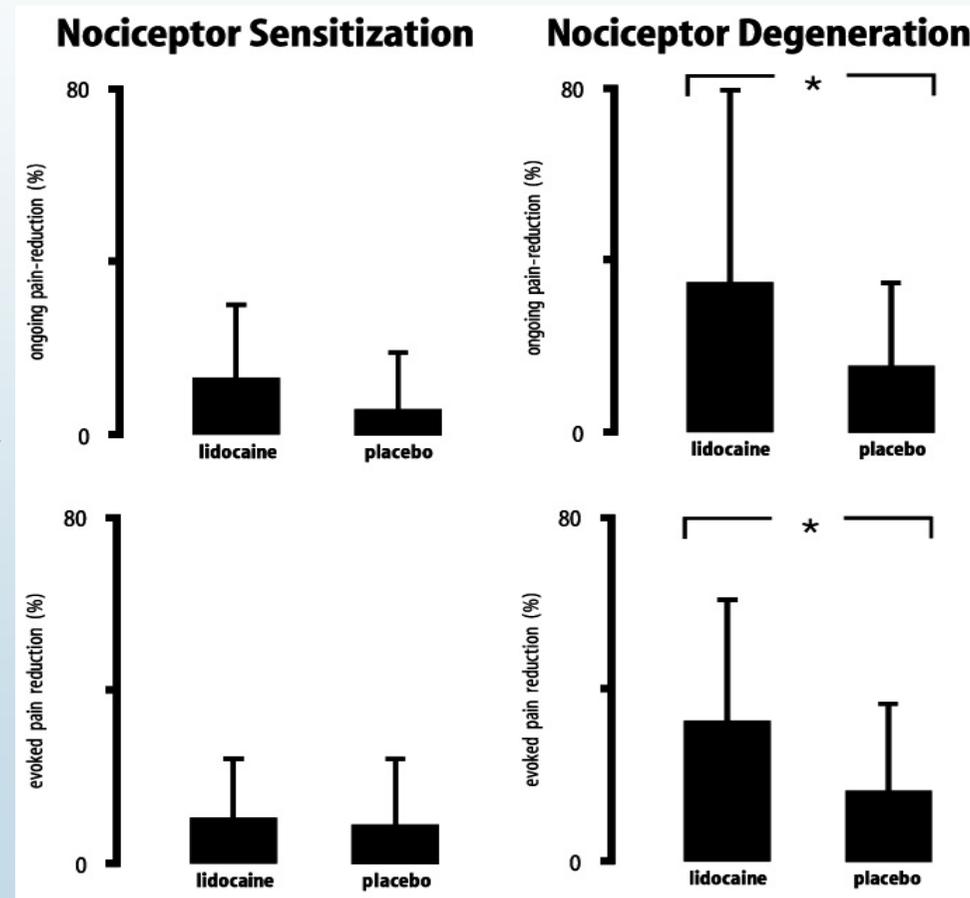
- **placebokontrollierte, cross-over Studie mit n = 32**  
**signifikante Schmerzlinderung durch Lidoderm®**  
**im Vergleich zum Placebo**

*Galer BS, Pain 1999, 80(3):533-8*

## Topisches Lidocain – Wirkung abhängig vom Pathomechanismus

### 18 Patienten mit PZN

- Gruppe 1 (n=6)
  - Nozizeptorsensibilisierung ↔ ↓
  - Hitzeschmerzschwellen
  
- Gruppe 2 (n=12)
  - Nozizeptordegeneration ↑
  - Hitzeschmerzschwellen



## **LIDOCAIN/Versatis – PFLASTER**

**Lidocain Pflaster ist indiziert lokal bei Post Zoster Neuralgie**

**Lidocain als Pflaster wirkt systemisch**

**Lidocain Pflaster lokal appliziert wirkt nach einer Applikation von 12 Stunden noch 12 Stunden weiter**

**Lidocain lokal ist bei neuropathischem Schmerz kontraindiziert**

## Welche Aussagen gelten für das LIDOCAIN/Versatis Pflaster?

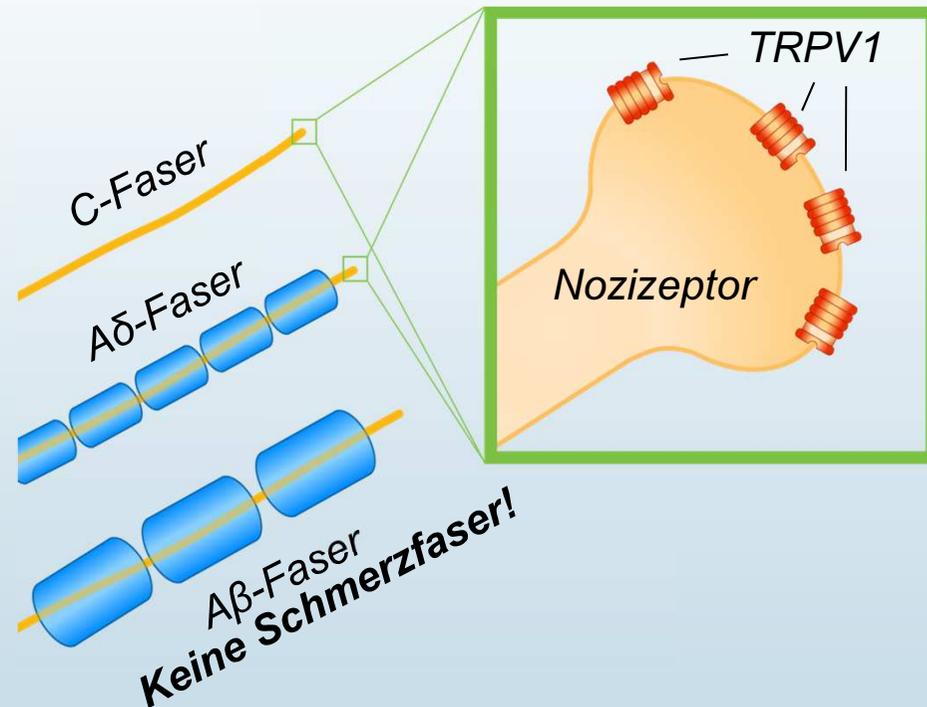
- |    |  |   |     |
|----|--|---|-----|
| 1. | <b>Lidocain Pflaster ist indiziert lokal bei Post Zoster Neuralgie</b>                                       |    | 25% |
| 2. | <b>Lidocain als Pflaster wirkt systemisch</b>  |    | 25% |
| 3. | <b>Lidocain Pflaster lokal appliziert wirkt nach einer Applikation von 12 Stunden noch 12 Stunden weiter</b> |    | 25% |
| 4. | <b>Lidocain lokal ist bei neuropathischem Schmerz kontraindiziert</b>  |  | 25% |

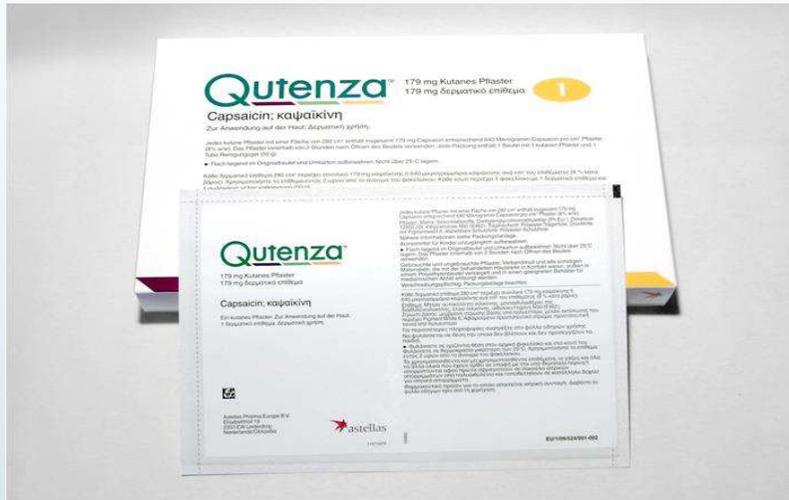
Non Votes : ##

**000** 

# Der Capsaicin-Rezeptor: TRPV1

- TRPV1 = transienter Rezeptor-Potenzialkanal vom Vanilloid-Rezeptortyp, Subtyp 1
- Sie finden sich an zahlreichen Stellen im Körper, vor allem auf Nozizeptoren in **C- und A $\delta$ - Fasern**
- Wird durch z.B. **Capsaicin** (selektiver Agonist) aktiviert



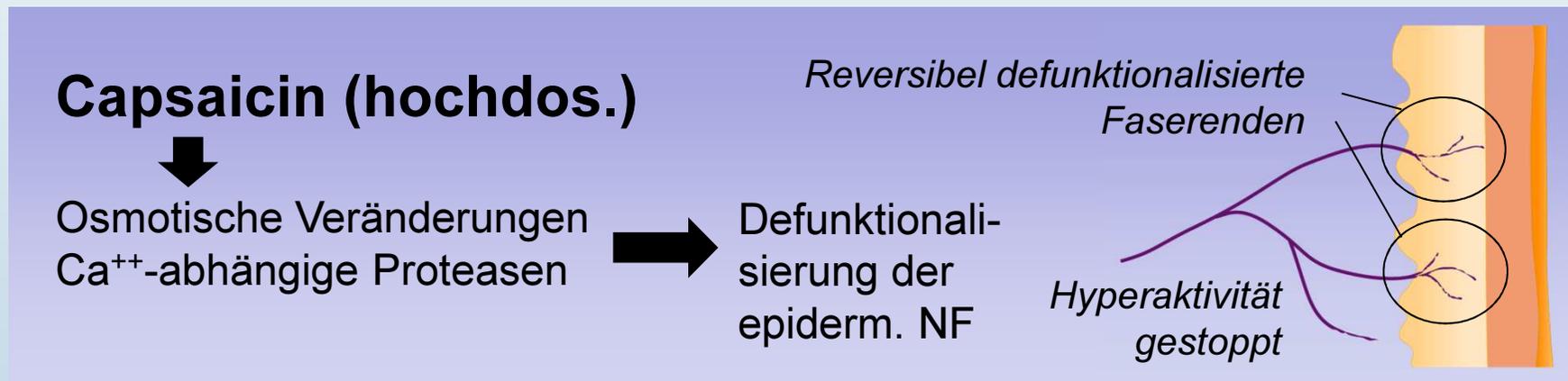
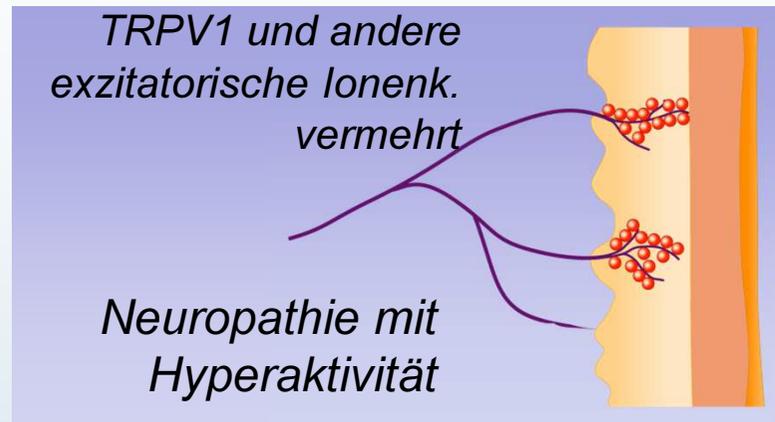


Kutanes Pflaster  
(Capsaicin hoch-dosiert)

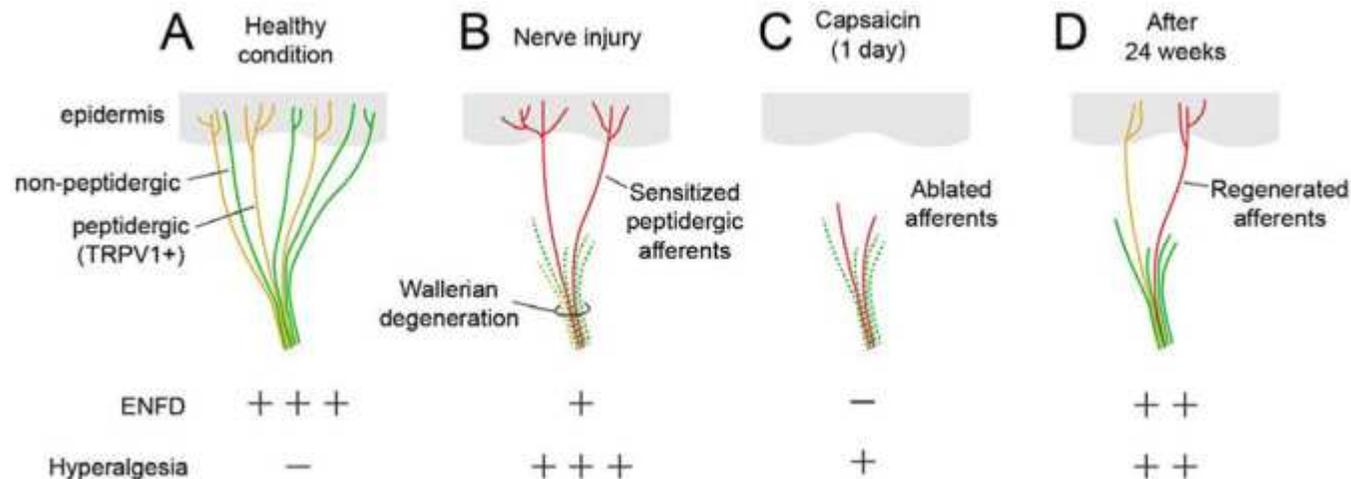
Reinigungsgel  
(Butylhydroxyanisol; 0,2mg/g)

Gebrauchsinformation

- Das QUTENZA™-Pflaster
  - Größe von 14 x 20cm (280 cm<sup>2</sup>)
  - enthält insgesamt 179 mg trans-Capsaicin, d. h.
  - die Capsaicin-Konzentration beträgt 8% w/w bzw. 640 µg/cm<sup>2</sup>



*Die Defunktionalisierung der intraepidermalen Nervenfasern erfolgt erst bei langfristiger Anwendung von niedrigdosiertem oder nach kurzer Anwendung von hochdosiertem Capsaicin.*



### Hypothesis of capsaicin-induced analgesia for neuropathic pain.

A. Epidermal nerve fibers are composed of non-peptidergic and peptidergic TRPV1+ nociceptors.

B. Partial nerve injury induces preferential degeneration of non-peptidergic afferents, which reduces epidermal nerve fiber density (ENFD). Wallerian degeneration and inflammation sensitize uninjured remaining peptidergic afferents.

C. The remaining subpopulation of afferents is sensitive to capsaicin, and high concentrations of topical capsaicin begin to ablate afferent terminals within 1 day to produce analgesia for neuropathic pain.

D. Capsaicin triggers regenerative processes in TRPV1+ afferents, and the ablated afferents are regenerated in 24 weeks (8 weeks in mice), at which point neuropathic pain returns. Retreatment with capsaicin induces analgesia in both humans and mice. As severity of neuropathy increases or is characterized by more chronic progression, degeneration of TRPV1+ epidermal fibers increases, and topical capsaicin is unlikely to produce analgesia.

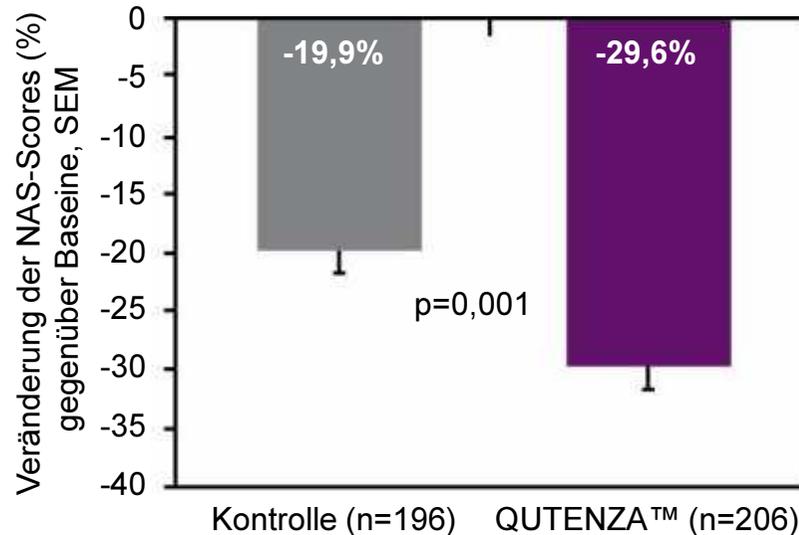
**Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain. *Pharmacol Ther.* 2021 Apr;220:107743. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107743. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33181192; PMCID: PMC7969397.**

# Wirksamkeit bei postzosterischer Neuralgie

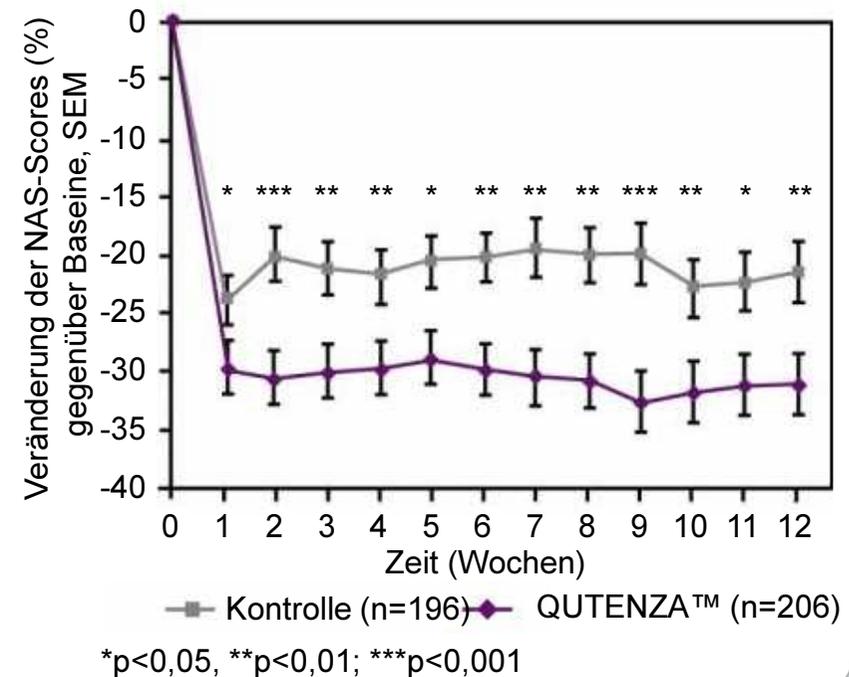
Schmerzlinderung insgesamt (NAS-Score)

QUTENZA™ – **anhaltende** Schmerzlinderung über **12 Wochen**

Primärer Wirksamkeits-Endpunkt: mittl. Veränderung (%)  
der NAS-Scores ggüb. Baseline (2. – 8. Woche)

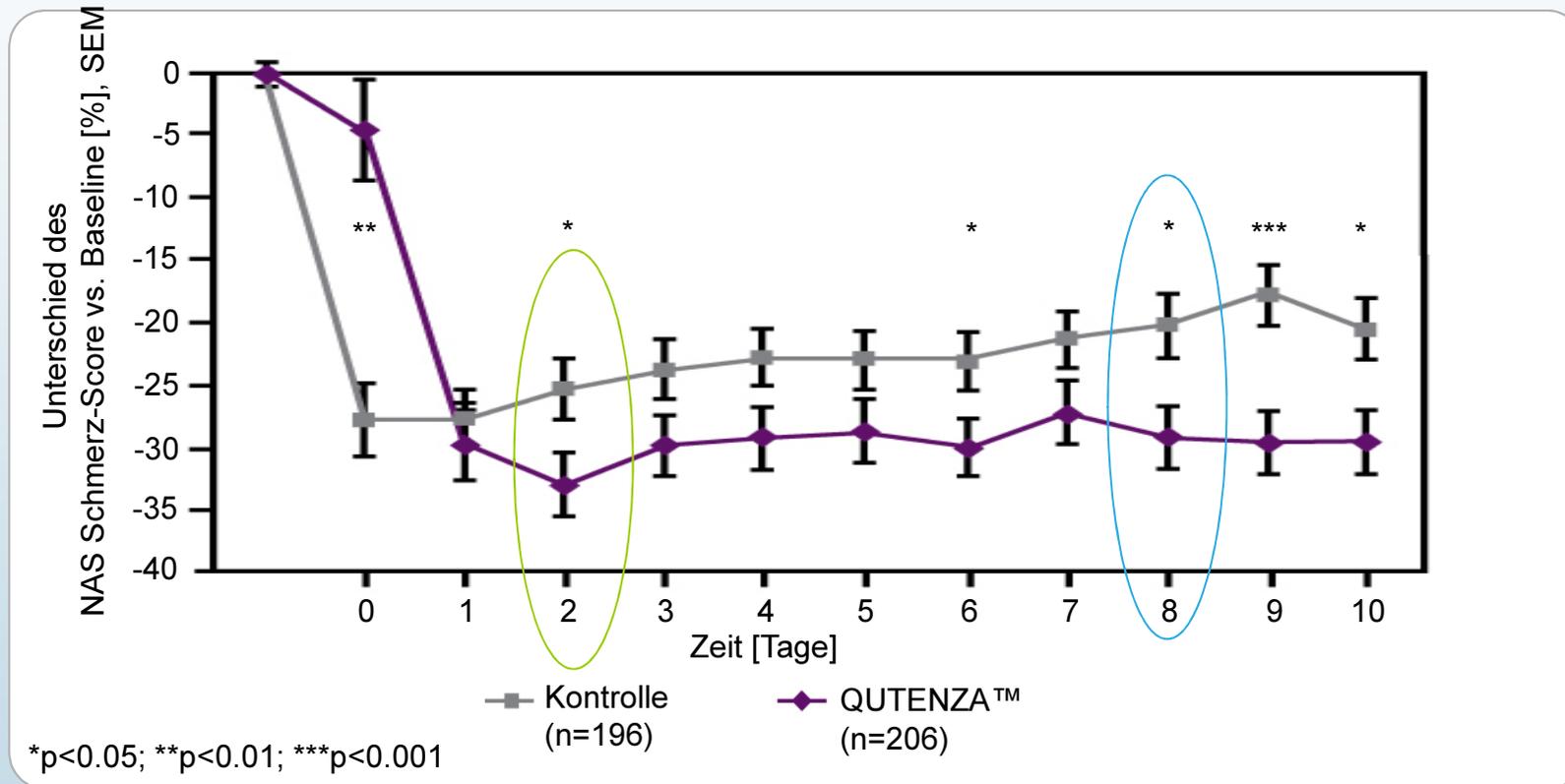


Mittlere wöchentliche Veränderung der  
NAS-Scores (%) gegenüber Baseline



## Wirksamkeit bei postzosterischer Neuralgie - Wirkeintritt

Täglicher mittlerer Unterschied der NAS-Score vs. Baseline [%]

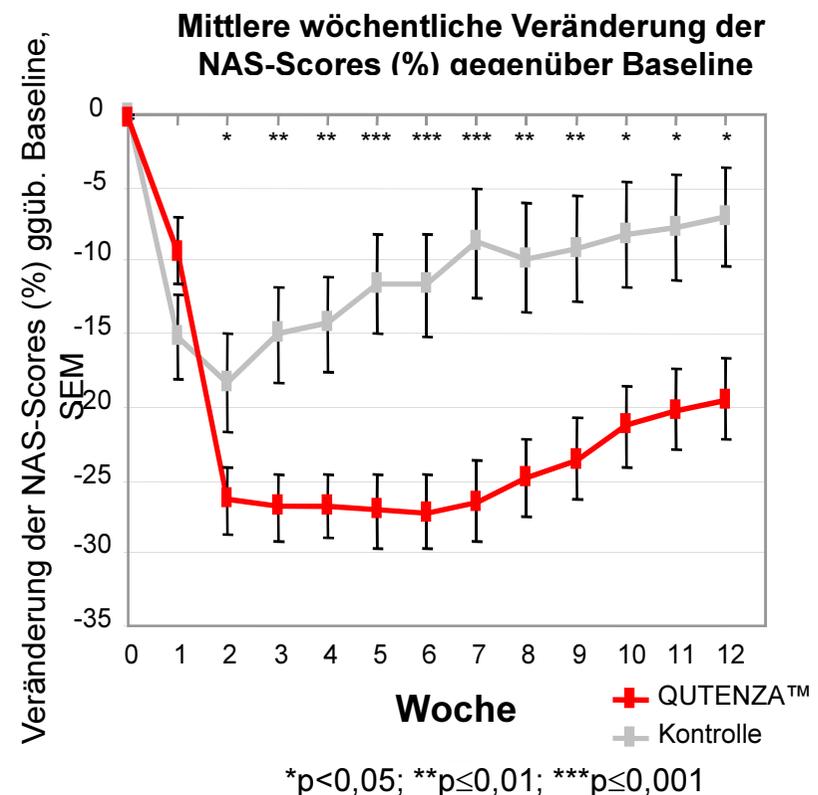
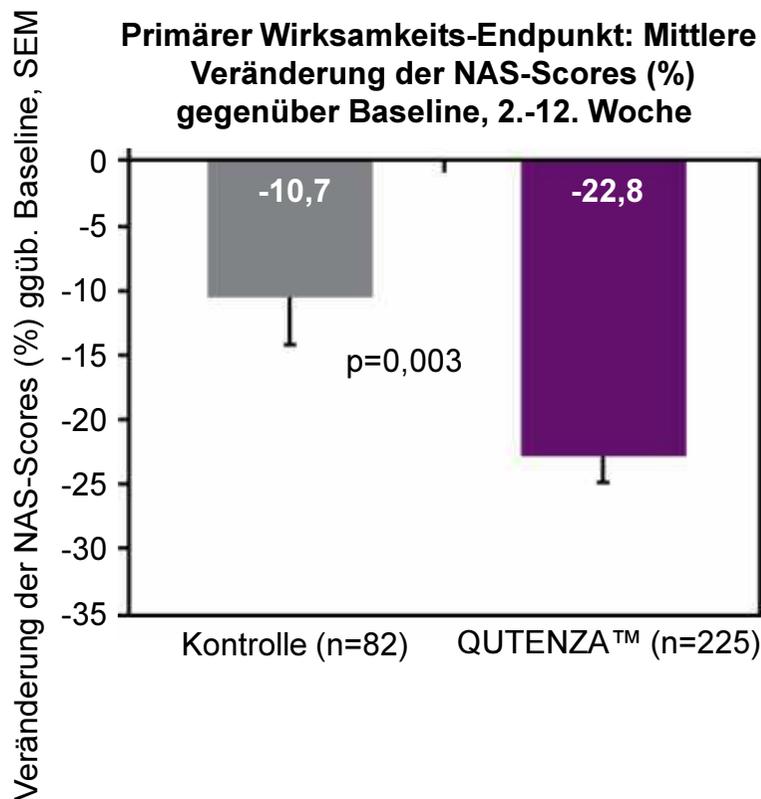


QUTENZA™ zeigte einen raschen Wirkeintritt nach **2 Tagen**, nach **8 Tagen** signifikant besser als die Kontrolle

## Wirksamkeit bei HIV-assoziiierter Neuropathie

### Schmerzlinderung insgesamt (NAS-Score)

QUTENZA™ – **anhaltende** Schmerzlinderung über **12 Wochen**



- Die häufigsten Nebenwirkungen waren
  - lokale Reaktionen an der Applikationsstelle:  
Hauptsächlich (Brenn)Schmerz und Hautrötungen
    - Vorübergehend, selbstlimitierend
    - Im Allgemeinen schwach bis mäßig
    - Handhabbar (z. B. lokale Kühlung, kurz wirksame Opioide)
  - Vorübergehende geringe Veränderungen des Blutdrucks im Zusammenhang mit Veränderungen des Schmerzes

- Resultate bisher durchgeführter Studien:
  - Auch bei **wiederholter Anwendung**: Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen blieben konstant auf Niveau der ersten Anwendung
  - Keine direkten systemischen Nebenwirkungen
  - **Keine** Beeinträchtigungen der **neurologischen** Funktion
  - Keinen Einfluss auf kardiovaskuläres System

## Sicherheit: UEs $\geq 1\%$ Patienten (Analyse über die 8 kontrollierten Studien)

Unerwünschtes Ereignis (Patienten %)	QUTENZA™ (n=1.327)	Kontrolle (n=789)
Reaktionen an der Anwendungsstelle		
<b>Trockenheit</b>	<b>3,5</b>	<b>0,9</b>
<b>Erythem*</b>	<b>42,9</b>	<b>41,6</b>
<b>Schmerz</b>	<b>45,5</b>	<b>22,2</b>
<b>Papeln</b>	<b>4,9</b>	<b>2,0</b>
<b>Pruritus</b>	<b>7,8</b>	<b>4,1</b>
<b>Schwellung</b>	<b>3,3</b>	<b>1,8</b>
Weitere Ereignisse		
<b>Erythem†</b>	<b>1,6</b>	<b>3,3</b>
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>2,9</b>	<b>3,4</b>
<b>Nasopharyngitis</b>	<b>3,2</b>	<b>1,9</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>4,3</b>	<b>2,8</b>
<b>Postzosterische Neuralgie</b>	<b>1,9</b>	<b>3,0</b>
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>	<b>4,1</b>	<b>3,0</b>
*Aufgelistet unter „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.		
†Aufgelistet unter „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.		

### Treatment procedure:

- Identify painful area
- If necessary, hairs in the affected area should be clipped to promote patch adherence (do not shave).
- Apply topical anesthetic
- Cut Qutenza to conform to painful area
- Apply Qutenza for 30 or 60 minutes\*
- Remove Qutenza, clean area with Cleansing Gel

\* Depending on the indication





# Schmerztherapie

## Adjuvante Medikamente

### Clonidin

**Substanz:** Clonidin (Catapresan)

**Dosierung:** 3 x 150 – 300 µg

**Wirkung:** α<sub>2</sub>-Rezeptoragonist,  
schwache α<sub>1</sub>-Wirkung,  
vor allem spinale Wirkung,  
Verstärkung der NA vermittelten Hemmung,  
mit Opioiden kombinierbar,  
keine Verstärkung der Atemdepression

**Indikation:** neuropathische Schmerzen,  
„Schmerztherapie bei Opioidtoleranz“

## Clonidin

<b>Applikationsweg</b>	<b>Dosierung</b>	<b>analgetische Wirkung</b>
<b>transdermal</b>	<b>100 -200 µg/d</b>	<b>+</b>
<b>intravenös</b>	<b>2 µg/kg</b>	<b>(+)</b>
<b>epidural</b>	<b>150 µg</b>	<b>++</b>

## Clonidin Pflaster

- **$\alpha_2$  Rezeptoragonist**
  - **Verstärkung der noradrenergisch vermittelten Hemmung mit Opioiden gut kombinierbar**
  - **Indikation**
    - **sympathisch vermittelter Schmerz**
    - **CRPS I, II**
    - **Post Zoster Neuralgie**

## Postzoster-Neuralgie

### Capsaicin

**Wirkmechanismus:**

- Entspeicherung von Neuropeptiden (SP, CGRP); VR1-Rezeptor
- Inaktivierung, Reduktion von C-Fasern

**Effektivität:**

- Temporäre Schmerzlinderung bei 60 % der Patienten
- Effekt nach 1-2 Wochen

**Nebenwirkungen:** Starkes Hautbrennen bei 60-70 % der Patienten

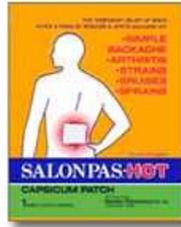
**Dosierung:** 3 – 4 x/Tag(0,025-0,1%)

**Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung ungeklärt**

# Capsaicin

## Indikation

- **Neuropathischer Schmerz**
- **Post- Zoster Neuralgie**
- **Muskuloskelettale Schmerzen**



- Novel High-concentration Capsaicin Patch for the Treatment of Painful HIV-associated Distal Symmetrical Polyneuropathy: Results of an Open Label Trial.

*Simpson D, Brown S, Sampson J, Estanislao L, Vilahu C, Ramanathan S, Jermano J, Stein T.*



This pilot study demonstrated that the **high-concentration capsaicin patch (8%)** resulted in **substantial pain reduction** in patients with HIV-associated distal symmetrical neuropathy over 12 weeks after a single 1-hour application

Qutenza is an advanced dermal application

- **14 by 20 cm microreservoir single-use cutaneous film**
- **8% w/w capsaicin, optimized for rapid dermal delivery**
- **Single 30- or 60-minute\* application provided by a healthcare professional**
- **Treatment procedure components:**
  - **Pre-treatment with a topical anesthetic (4% lidocaine used in trials)**
  - **Post-treatment with a cleansing gel to remove residual capsaicin**
- **Development stages:**
  - **In late stage development for PHN in US**
  - **Approved in EU for the treatment of peripheral neuropathic pain in non-diabetic adults either alone or in combination with other medicinal products for pain.**

\* Depending on the indication

## Qutenza™: The Procedure

### Treatment procedure:

- Identify painful area
- If necessary, hairs in the affected area should be clipped to promote patch adherence (do not shave).
- Apply topical anesthetic
- Cut Qutenza to conform to painful area
- Apply Qutenza for 30 or 60 minutes\*
- Remove Qutenza, clean area with Cleansing Gel

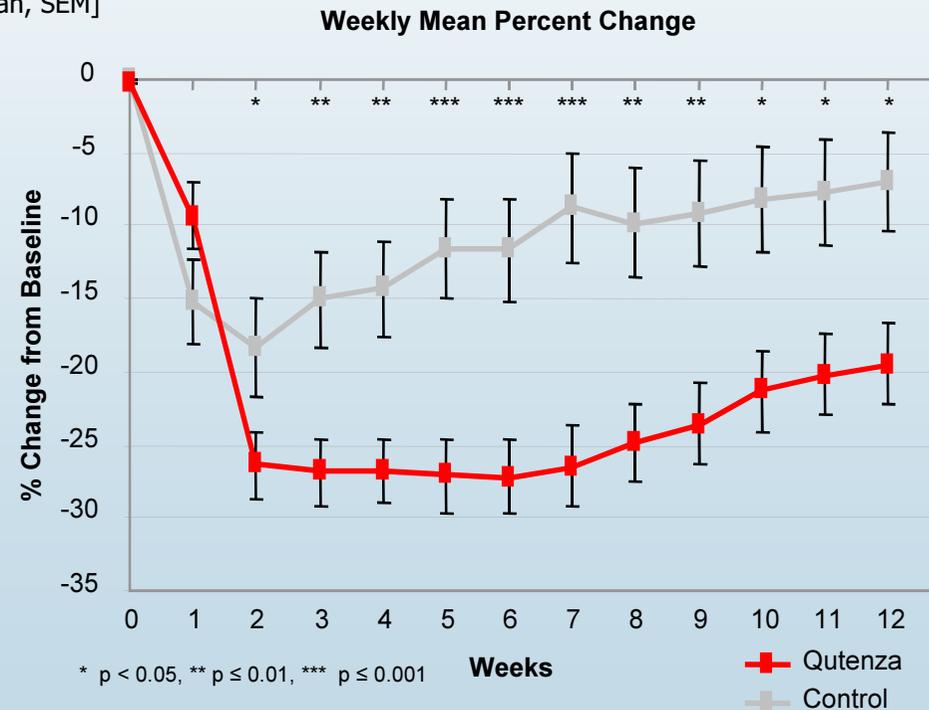
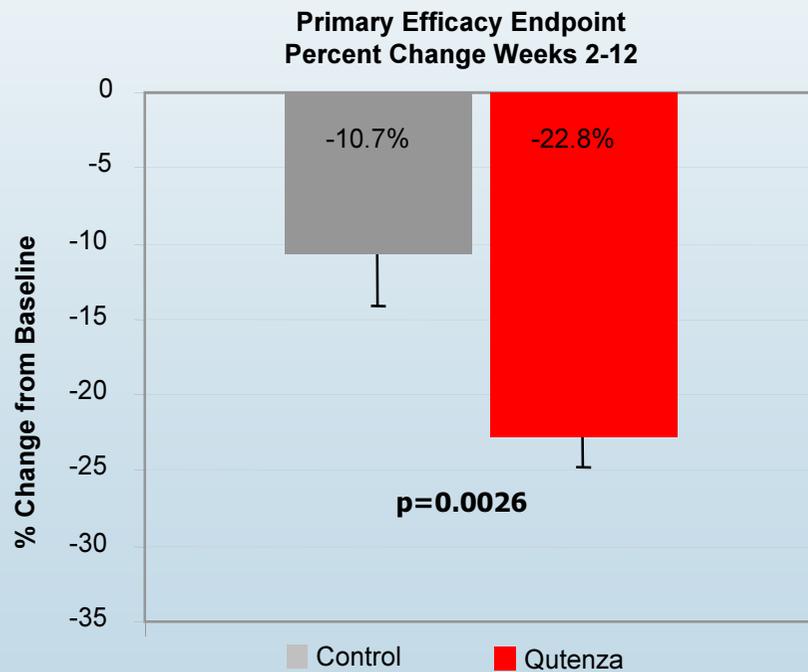
\* Depending on the indication



Changes in HIV-AN Pain Following Qutenza™ Treatment

Percent (%) Change from Baseline

30-, 60- and 90-minute application  
All Qutenza vs. All Control  
[mean, SEM]



KRITERIEN	LOKALISierter SCHMERZ				DIFFUSER SCHMERZ			
THERAPIE	Topische Therapie erwägen*				Systemische Therapie erwägen*			
	Capsaicin 179 mg (8%) Pflaster Einmalige Anwendung alle 3 Monate		Lidocain 700 mg (5%) Pflaster Anwendung bis zu 1 x täglich, 12 Stunden		Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) Antidepressiva (z. B. Duloxetin, Amitriptylin) Retardierte Opiode (z. B. Tramadol, Buprenorphin) MOR/NRI (Tapentadol)			
ÜBERPRÜ- FUNG DER RESULTATE	Keine Therapieeinstellung nötig Therapiekontrolle** zeitnah						Therapieeinstellung† Therapiekontrolle** zeitnah	
	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit		Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit		Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit
	Jeweilige Therapie fortsetzen††		Jeweilige Therapie fortsetzen††		Therapiewechsel: Capsaicin <-> Lidocain oder systemische Therapie††	Therapiefortsetzung††	Dosissteigerung und/ oder Kombinations- therapie††	Therapiewechsel und/ oder Kombinations- therapie††
ANGEPASSTE THERAPIE	Capsaicin wieder- holen ***	Lidocain fortsetzen (bis zu 1 x tägl., 12 Stun- den)	Capsaicin 2. Versuch gerech- fertigt*** ggf. Add-on syste- mische Therapie	Lidocain Therapie- wechsel: Capsaicin oder syste- mische Therapie				

**Abbildung 3:** Therapie-Algorithmus für neuropathische Schmerzen. \*) Aktuelle Zulassungsindikationen sind zu berücksichtigen; \*\*) Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Verbesserung von Schlaf, Funktionalität, Lebensqualität und/oder Compliance; \*\*\*) Frühestens nach drei Monaten; †) Intensives Therapiemonitoring über die Einstellungsphase von bis zu vier Wochen; ††) Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden. Außerdem bei systemischer Therapie: kritische Reflexion der Therapie nach drei bis sechs Monaten. Die Abbildung bildet nicht exakt die einzelnen Leitlinienstufen ab. Diese sind dem Text zu entnehmen.

## **EMLA - Pflaster**

### **Indikation**

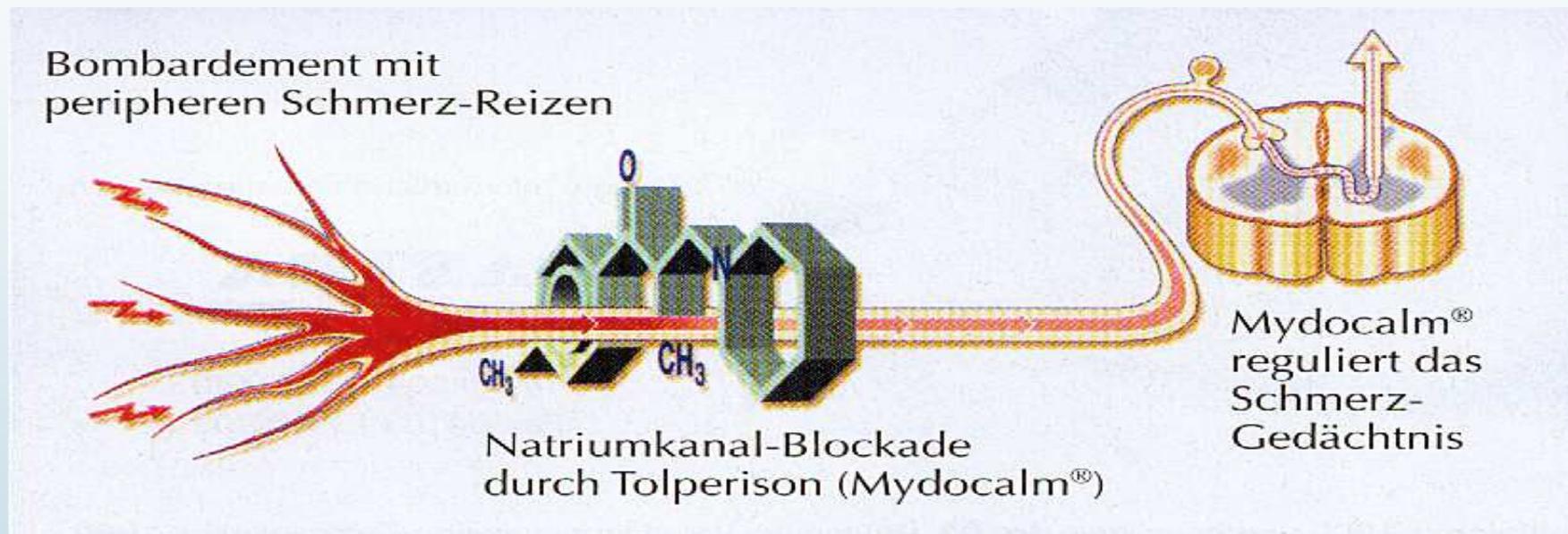
- Venenpunktion / arterielle Punktion**
- Lumbalpunktion**
- vor Blockaden**
- Oberflächenanästhesie bei Herpes Zoster Neuralgie**
- neuropathischer Schmerz**

**Das Sekretolytikum Ambroxol wirkt auch als sehr starkes Lokalanästhetikum. Es blockiert signifikant und bevorzugt den nozizeptiv bedeutsamen Natriumkanalsubtyp Nav 1.8, mehr als alle anderen Lokalanästhetika. Eine gesteigerte Nav 1.8-Expression lässt sich bei neuropathischem Schmerz nachweisen und ist fast ausschließlich auf sensorische (Schmerz-)Fasern beschränkt. Eine Blockade wird daher als sinnvolles, einfaches und nebenwirkungsarmes Konzept der Schmerzbehandlung betrachtet.**

In den geschilderten Kasuistiken wurde dieses Konzept erstmals mit topischer Ambroxol-20 %-Creme erfolgreich bei Patienten mit schweren neuropathischen Schmerzen umgesetzt. Die Verwendung erfolgt mittlerweile über 4 Jahre und ohne unerwünschte Wirkungen. Die Entwicklung neuer Substanzen gegen neuropathische Schmerzen ist sehr aufwändig und langwierig. Aus diesem Grund sollten unseres Erachtens lange bekannte Substanzen mit klar antinozizeptiver Wirkung und günstigem Nebenwirkungsprofil, wie Ambroxol, für die klinische Nutzung dringend weiter intensiv untersucht und wegen des hohen Leidensdrucks bei Therapieresistenz auch im Rahmen individueller Behandlungsversuche eingesetzt werden.

# Medikamentöse Schmerztherapie

## Tolperison (Mydocalm®)



**Indikation:** Muskelverspannung, Spastizität bei neurologischen Erkrankungen

**Dosierung:** 3x50(100) mg

**NW:** Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Magenbeschwerden, Muskelschwäche, RR Abfall

# Schmerztherapie

## Adjuvante Medikamente

### Kalziumstoffwechselregulatoren

<b>Substanz:</b>	Calcitonin
<b>Dosierung:</b>	100 (200) IE/Tag i.v./s.c./nasal
<b>Wirkung:</b>	Hemmung der Knochenresorption Transmitter im nozizeptiven System???
<b>Indikation:</b>	Knochenmetastasen, Phantomschmerzen, Entkalkung bei SRD

**Besonderheit: allergische Reaktionen**

## **CALCITONIN**

**Calcitonin wirkt schmerzlindernd über  
Endorphinfreisetzung**

**Calcitonin verbessert die mikrotrabekuläre  
Knochenstruktur**

**Calcitonin ist kontraindiziert bei chronischer  
Osteoporose**

**Calcitonin kann bei sympathischer Reflexdystrophie  
eingesetzt werden**

## Welche Aussagen gelten für CALCITONIN?

- |    |   |   |     |
|----|---|---|-----|
| 1. | <b>Calcitonin wirkt schmerzlindernd über Endorphinfreisetzung</b>           |    | 25% |
| 2. | <b>Calcitonin verbessert die mikrotrabekuläre Knochenstruktur</b>           |    | 25% |
| 3. | <b>Calcitonin ist kontraindiziert bei chronischer Osteoporose</b>           |    | 25% |
| 4. | <b>Calcitonin kann bei sympathischer Reflexdystrophie eingesetzt werden</b> |  | 25% |

Non Votes : ##

**000**



# Schmerztherapie

## Adjuvante Medikamente

### Kalziumstoffwechselregulatoren

**Substanz:** Clodronsäure (Lodronat)

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

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

**Indikation:** osteolytische Knochenmetastasen,  
Hypercalcämie

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

# Nozizeptorschmerz z.B. Knochenmetastasen

## Coanalgetika

### Bisphosphonate:

**z.B.**

- Lodronat®**
- Aredia®**
- Zometa**
- Bondronat**
- Fosamax**
- Actonel**
- Denosumab**

## **MORPHIN LOKAL**

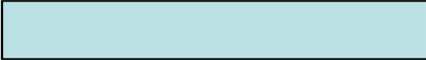
**Morphin wirkt lokal antiinflammatorisch**

**Morphin lokal angewendet wirkt nur durch  
systemische Resorption**

**Morphin lokal angewendet ist kontraindiziert bei  
Mucositis**

**Morphin lokal als Gel angewendet kann auch bei  
frischen Ulcera verwendet werden**

## Welche Aussagen gelten für MORPHIN - lokal angewendet?

- |   |   |     |
|---|---|-----|
| 1. <b>Morphin wirkt lokal<br/>antiinflammatorisch</b>   |    | 25% |
| 2. <b>Morphin lokal angewendet wirkt<br/>nur durch systemische<br/>Resorption</b>                     |    | 25% |
| 3. <b>Morphin lokal angewendet ist<br/>kontraindiziert bei Mucositis</b>                              |   | 25% |
| 4. <b>Morphin lokal als Gel<br/>angewendet kann auch bei<br/>frischen Ulcera verwendet<br/>werden</b> |  | 25% |

Non Votes : ##

**000**





## **topische Opioide**

### **Fallbericht über 6 Patienten**

- **schnelle und anhaltende Schmerzlinderung**
- **entzündungshemmende Wirkung**
- **keine systemischen Nebenwirkungen**
- **keine lokalanästhetische Wirkung**

## ➤ **Morphin Gel lokal bei Hautulcera**

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

*R. Twillman, T.D. Long et al.: Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. JPSM(1999) Vol 17 288 - 292*

## 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.**

## **CANNABINOIDE**

**Cannabinoide sind effektiv bei neuropathischen Schmerzen**

**Cannabinoide sollen langsam titriert werden**

**Eine Nebenwirkung können Halluzinationen sein**

**Cannabinoide wirken bei Übelkeit und Erbrechen**

## Welche Aussagen gelten für CANNABINOIDE?

- |   |   |     |
|---|---|-----|
| 1. Cannabinoide sind effektiv bei neuropathischen Schmerzen |    | 25% |
| 2. Cannabinoide sollen langsam titriert werden              |    | 25% |
| 3. Eine Nebenwirkung können Halluzinationen sein            |    | 25% |
| 4. Cannabinoide wirken bei Übelkeit und Erbrechen           |  | 25% |

Non Votes : ##

000



## Wirkmechanismen



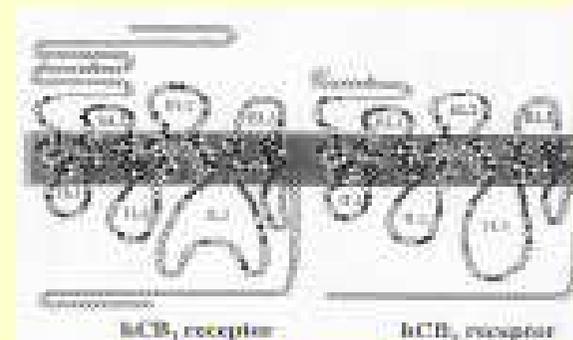
### $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol:

- 1964: Strukturaufklärung, Isolierung, Synthese.
- Wichtigster Wirkstoff von *Cannabis sativa*



### Eigenes Rezeptorsystem:

- $CB_1$ : ZNS,  
peripheres NS,  
Reproduktionsorgane,
- $CB_2$ : Immunsystem, Mikroglia, **Hirnstamm(!)**



## **Endocannabinoidsystem im ZNS**

**Schmerzverarbeitung, Lernen, Appetit,  
Koordination von Bewegungen,  
Immunmodulation, Neuroprotektion**

- **Erhöhung der GABA-ergen Transmission**
- **Hemmung der Glutamat – Freisetzung**
- **Interaktionen mit dopaminergem System**
- **Interaktionen mit Endorphinsystem**
- **Interaktionen mit Leptin/Orexin**

# THC Tetrahydrocannabinol

## ➤ Dronabinol

- Cannabinoidrezeptoren Gehirn und Immunsystem
- Bioverfügbarkeit 10 – 20 %
- prim. HWZ 4 Stunden                      terminale HWZ 25 – 36 Stunden
- aktiver Hauptmetabolit II – Hydroxy – delta – 9 THC
  
- Dosierung
  - 2 x 2,5 mg Dronabinol                      Appetitstimulation ↑
  - 5 – 20 mg                                      Spastik ↓
  - 1 – 3 Stunden vor Chemotherapie 5 – 15 mg, Übelkeit ↓
  - 2 – 4 Stunden bis zu 6 Gaben, bis 24 Stunden nach Chemotherapie fortgesetzt
  - Analgesie 10 mg THC äquipotent 60 mg Codein

## Indikationen

### ➤ Cannabinoide

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

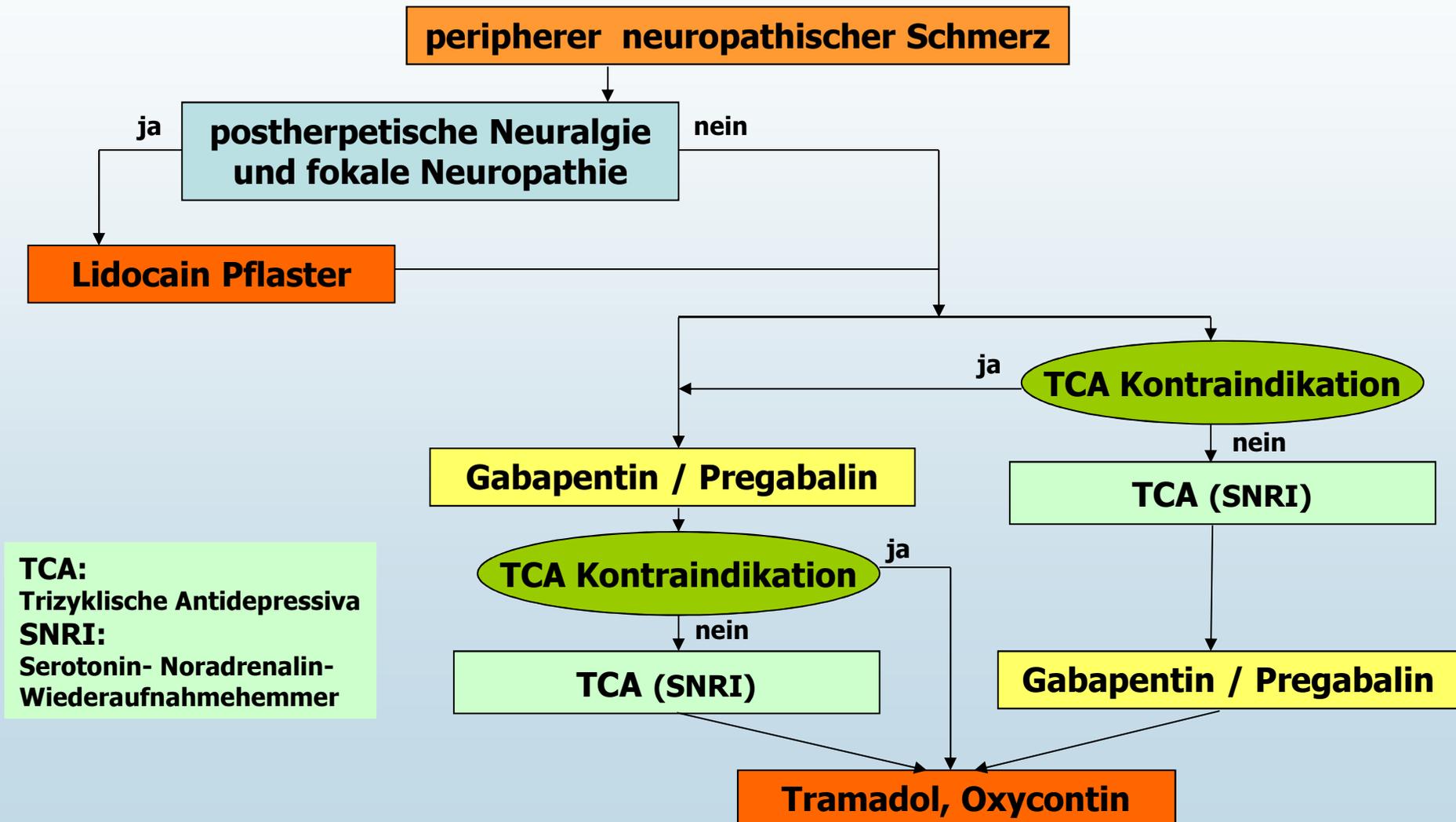
- **Indikation:** **Dronabinol**
  - Übelkeit
  - therapierefraktäres Erbrechen
  - Appetitlosigkeit
  - Neuropathischer Schmerz ?
- **Dosierung:**
  - Dronabinol Tropfen 3x2,5 mg morgens und abends
- **wenn am 3. Behandlungstag keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik**
  - Steigerung auf 3x5 mg
- **wenn am 6. Tag noch immer keine ausreichende Verbesserung**
  - Steigerung auf 3x10 mg

# Nebenwirkungen

---

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

## Behandlungsalgorithmus



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

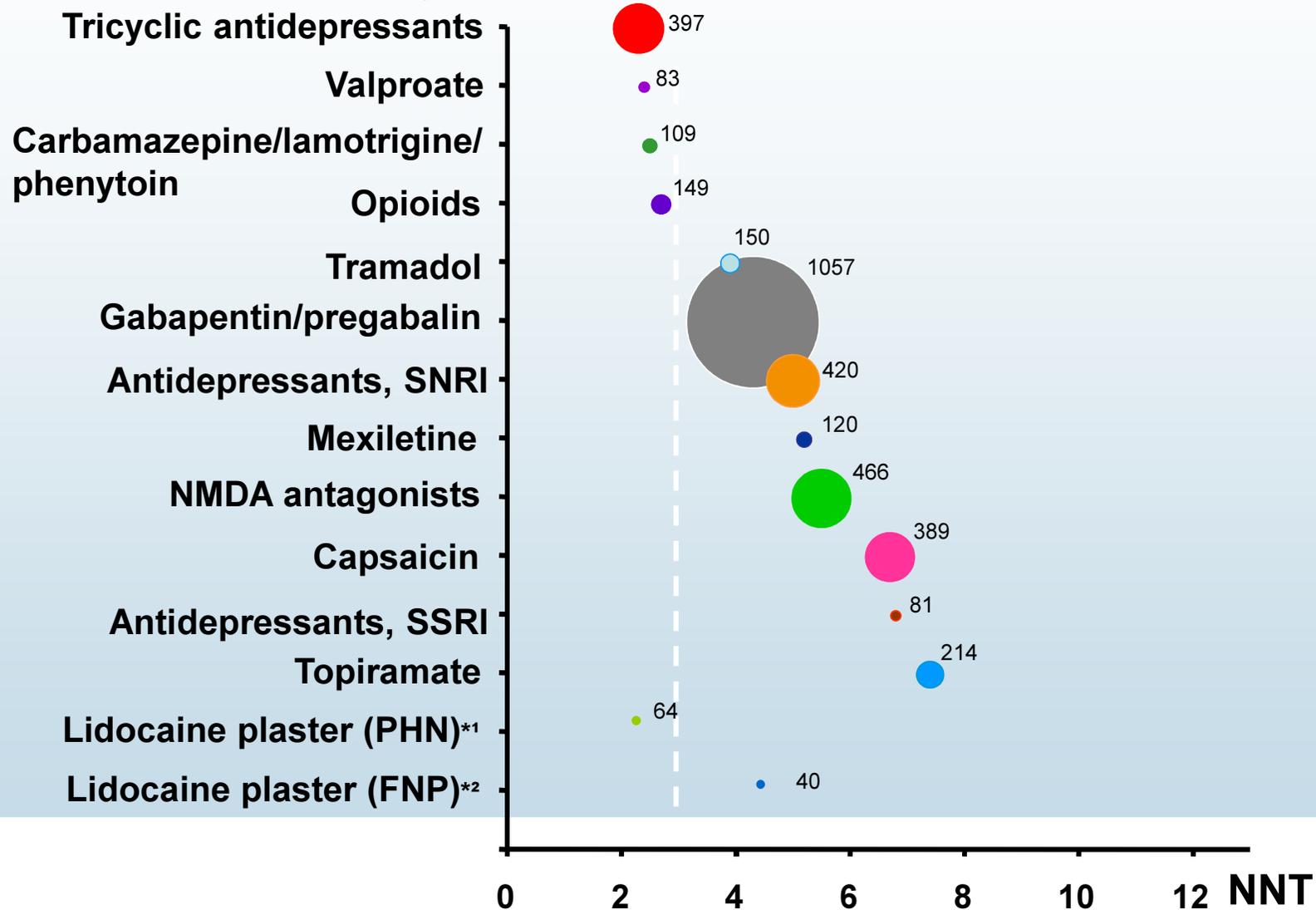
Number Needet to Treat (NNT) With Various Analgesics for Different Neuropathies

Drug	Number of Trials and Type	Central Pain	Peripheral Pain	Painful Polyneuropathy	Postherpetic Neuralgia	Peripheral Nerve Injury	Trigeminal Neuralgia	HIV Neuro pathy	Mixed neuropath. Pain
Tricyclic antidepressants	16 crossover/ 4 parallel	4.0 (2.6 – 8.5)	2.3 (2.1 – 2.7)	2.1 (1.9 – 2.6)	2.8 (2.2 – 3.8)	2.5 (1.4 – 11)	ND	ns	NA
Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors	2 crossover/ 3 parallel	ND	5.1 (3.9 – 7.4)	5.1 (3.9 – 7.4)	ND	NA	ND	ND	ND
Gabapentin/ Pregabalin	4 crossover/ 13 parallel	NA	4.0 (3.6 – 5.4)	3.9 (3.3 – 4.7)	4.6 (4.3 – 5.4)	NA	ND	ND	8.0 (5.9 – 32)
Opioids	6 crossover/ 2 parallel	ND	2.7 (2.1 – 3.6)	2.6 (1.7 – 6.0)	2.6 (2.0 – 3.8)	3.0 (1.5 – 74)	ND	ND	2.1 (1.5 – 3.3)
Tramadol	1 crossover/ 2 parallel	ND	3.9 (2.7 – 6.7)	3.5 (2.4 – 6.4)	4.8 (2.6 – 27)	ND	ND	ND	ND
NMDA antagonists	5 crossover/ 2 parallel	ND	5.5 (3.4 – 14)	2.9 (1.8 – 6.6)	ns	ns	ND	ND	ns
Topical lidocaine	4 crossover	ND	4.4 (2.5 – 17)	ND	NA	ND	ND	NA	4.4 (2.5 – 17)
Cannabinoids	2 crossover/ 2 parallel	6.0 (3.0 – 718)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ns
Capsaicin	11 parallel	ND	6.7 (4.6 – 12)	11 (5.5 – 317)	3.2 (2.2 – 5.9)	6.5 (3.4 – 69)	ND	NA	NA

ND = no studies done; NA = dichotomized data non available; ns = relative risk not significant

*Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An Evidence-Based Algorithm for the treatment of Neuropathic Pain. Med Gen Med 2007, 9(2):36*

## Monotherapeutic efficacy in peripheral NP- NNTs to achieve pain relief >50%



•<sup>1</sup> Hempenstall et al. PLoS Medicine, Vol 2 Issue 7; 2005: 628-644

•\* <sup>2</sup> Meier et al. Pain 106; 2003: 151-158

Modified acc. to Finnerup et al. Pain 118; 2005: 289-305

## Analysis of susceptibility to bias in published and unpublished trials

	Comparisons*	Participants†	Active pain relief	Placebo	Number needed to treat (95% CI)	Susceptibility to bias‡
Tricyclic antidepressants	15	948	217/473	85/475	3.6 (3.0-4.4)	1973
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors	10	2541	676/1559	278/982	6.4 (5.2-8.4)	1826
Pregabalin	25	5940	1359/3530	578/2410	7.7 (6.5-9.4)	2534
Gabapentin§	14	3503	719/2073	291/1430	7.2 (5.9-9.1)	1879
Tramadol	6	741	176/380	96/361	4.7 (3.6-6.7)	982
Strong opioids	7	838	211/426	108/412	4.3 (3.4-5.8)	1326
Capsaicin 8%	6	2073	466/1299	212/774	10.6 (7.4-18.8)	70¶
Botulinum toxin A	4	137	42/70	4/67	1.9 (1.5-2.4)	678

Data are number, unless otherwise indicated. \* Number of comparisons with placebo in published trials and unpublished trials included in the meta-analysis; results from registries were included if they reported numbers of responders. † Total number of patients treated with active treatment and placebo; patients were counted twice if the study had a crossover design. ‡ Number of patients needed to be treated in a new study showing no effect to make the number needed to treat (NNT) greater than 11, which is the cutoff for clinical relevance; susceptibility to publication bias implies that a new study with fewer than 400 participants with no effect might increase the NNT to greater than 11. § Including gabapentin extended release and enacarbil. ¶ Susceptible to publication bias.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol* 2015; 162-73

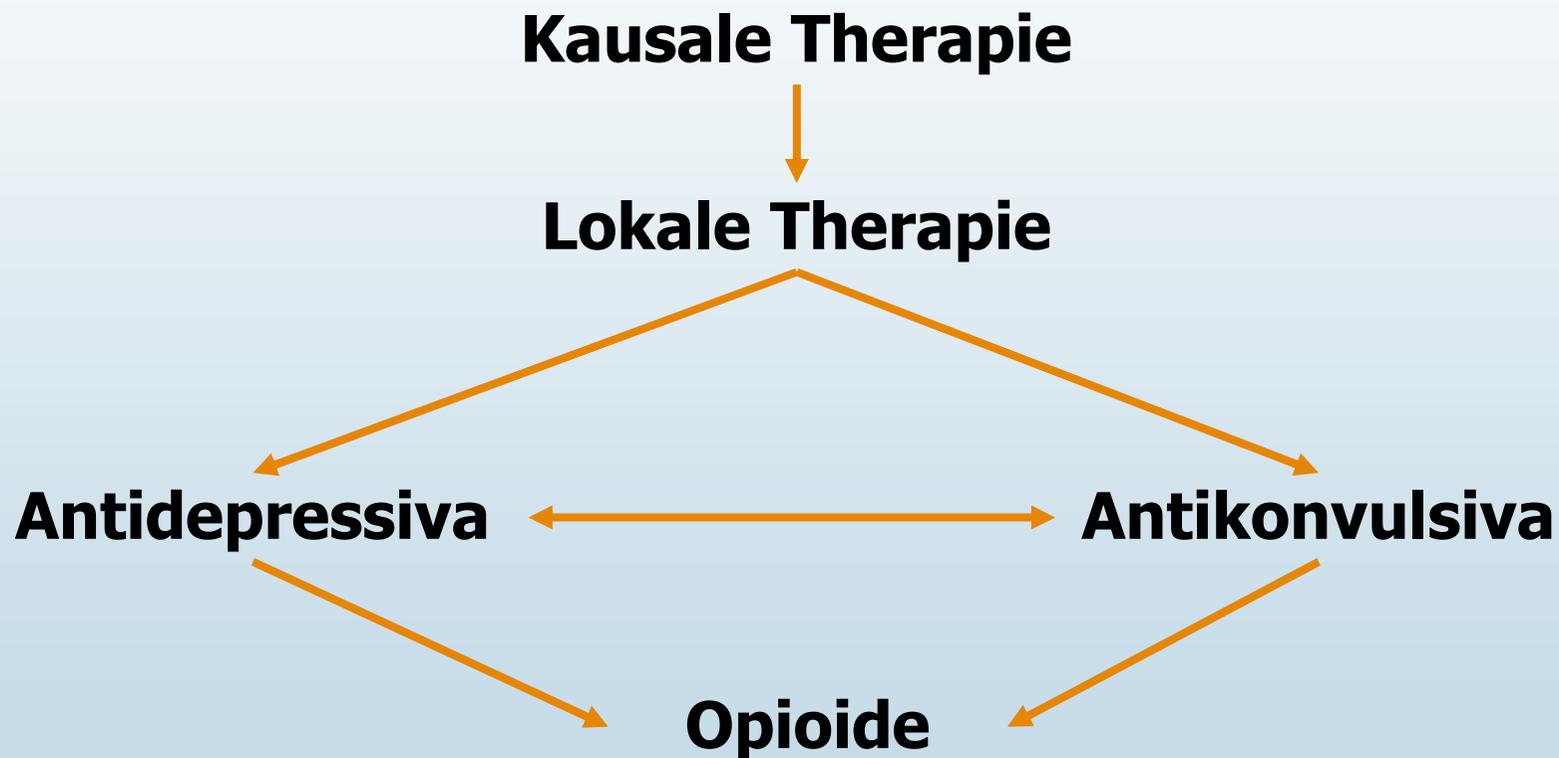
## Drugs or drug classes with strong or weak recommendations for use based on the GRADE classification

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
<b>Strong recommendations for use</b>		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
<b>Weak recommendations for use</b>		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line ( peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line ( peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification). \*Duloxetine is the most studied, and therefore recommended, of the serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors. †Tricyclic antidepressants generally have similar efficacy (appendix); tertiary amine tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine, and domipramine) are not recommended at doses greater than 75 mg/day in adults aged 65 years and older because of major anticholinergic and sedative side-effects and potential risk of falls;<sup>33</sup> an increased risk of sudden cardiac death has been reported with tricyclic antidepressants at doses greater than 100 mg daily.<sup>34</sup> ‡The long-term safety of repeated applications of high-concentration capsaicin patches in patients has not been clearly established, particularly with respect to degeneration of epidermal nerve fibres, which might be a cause for concern in progressive neuropathy. §Sustained release oxycodone and morphine have been the most studied opioids (maximum doses of 120 mg/day and 240 mg/day, respectively, in clinical trials; appendix); long-term opioid use might be associated with abuse, particularly at high doses, cognitive impairment, and endocrine and immunological changes.<sup>25–27</sup>

*Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 162–73*

## Neuropathische Schmerzen - Therapie



**Bei unzureichender Wirkung: Vorstellung beim  
Schmerzspezialisten**

**(z.B. neuromodulative Verfahren, Sympathikusblockaden)**

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit

