



UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ

Neuropathischer Schmerz bei Krebspatienten
Vallendar 2023

F. Birklein

Welche Schmerzen haben Tumorpatienten?

- 1) **Tumorbedingte** Schmerzen = direkt durch Tumor / Metastasen bedingt
- 2) **Tumorassoziierte** Schmerzen = indirekt durch Tumorerkrankung bedingt
- 3) **Tumorthapiebedingte** Schmerzen
- 4) **Tumorunabhängige** Schmerzen

Was sind neuropathische Schmerzen?

„Schmerzen, durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems“

Table	Grading system for neuropathic pain
	Criteria to be evaluated for each patient
	1. Pain with a distinct neuroanatomically plausible distribution*
	2. A history suggestive of a relevant lesion or disease affecting the peripheral or central somatosensory system*
	3. Demonstration of the distinct neuroanatomically plausible distribution by at least one confirmatory test†
	4. Demonstration of the relevant lesion or disease by at least one confirmatory test‡

Plausible Verteilung

Anamnese

Klinischer / QST Befund

Nachweis

z.B. Innervationsgebiet eines peripheren Nerven

Zusammenhang muss aus Anamnese und Verlauf plausibel sein

z.B. Neurologische Untersuchung, QST

z.B. MRT, CT, NLG, EMG Biopsie

- Definitiver NP Schmerz – alle 4 Kriterien sind erfüllt
- Wahrscheinlicher NP Schmerz – 1 und 2, und 3 oder 4 sind erfüllt
- Möglicher NP Schmerz – Kriterien 1 und 2 sind erfüllt.

Was sind neuropathische Schmerzen?

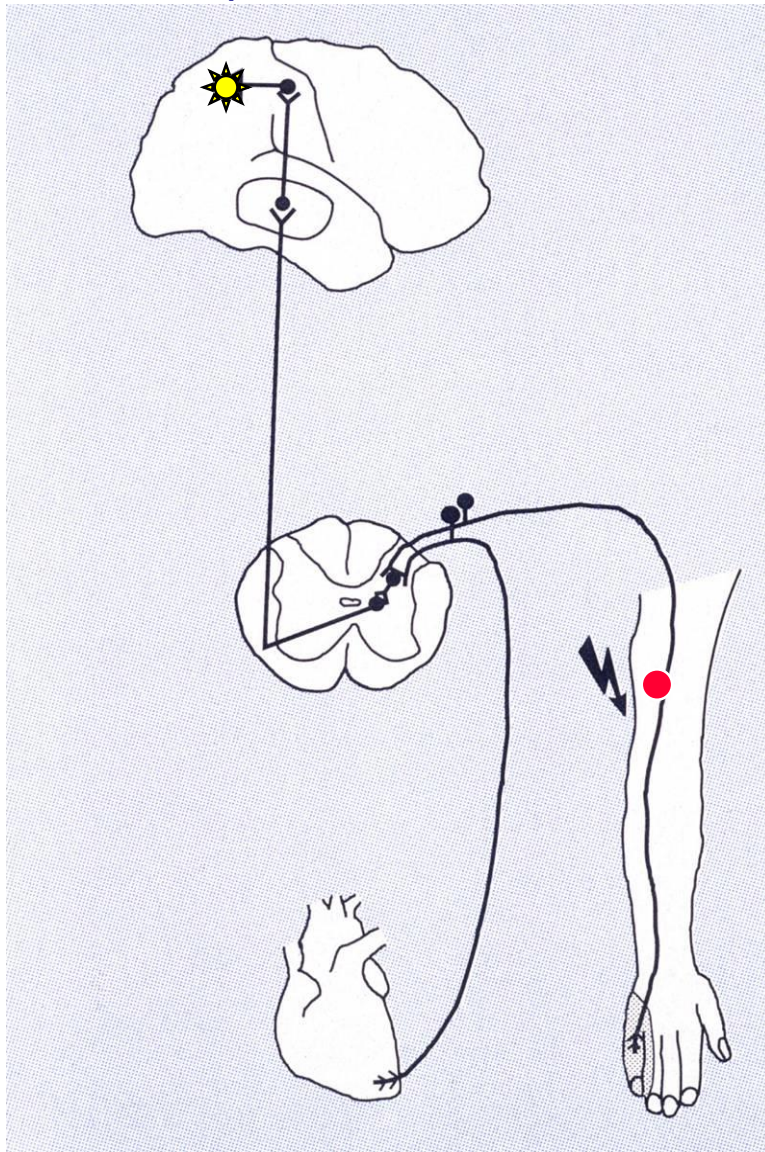
Schmerzen spontan und evoziert +

Nebeneinander von:

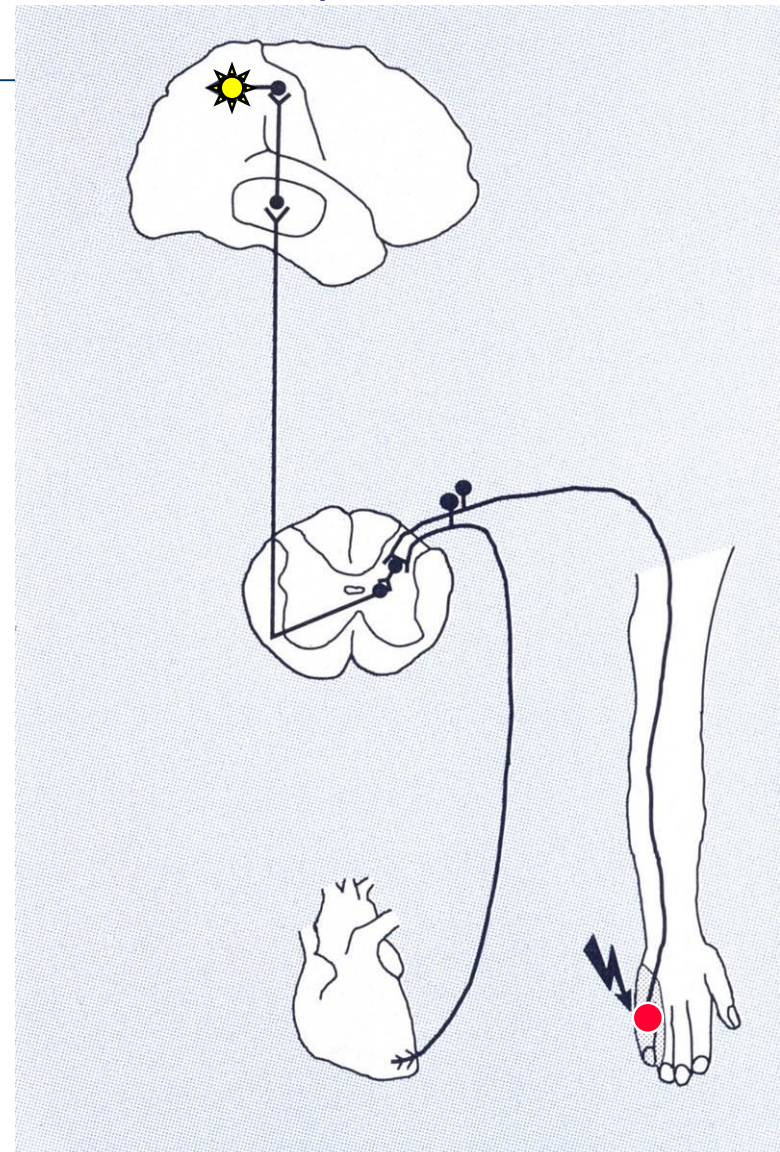
Negativsymptomen => Ausfallserscheinungen

Positivsymptomen => Parästhesien
Dysästhesien
Hyperalgesie
Allodynie

Neuropathischer Schmerz

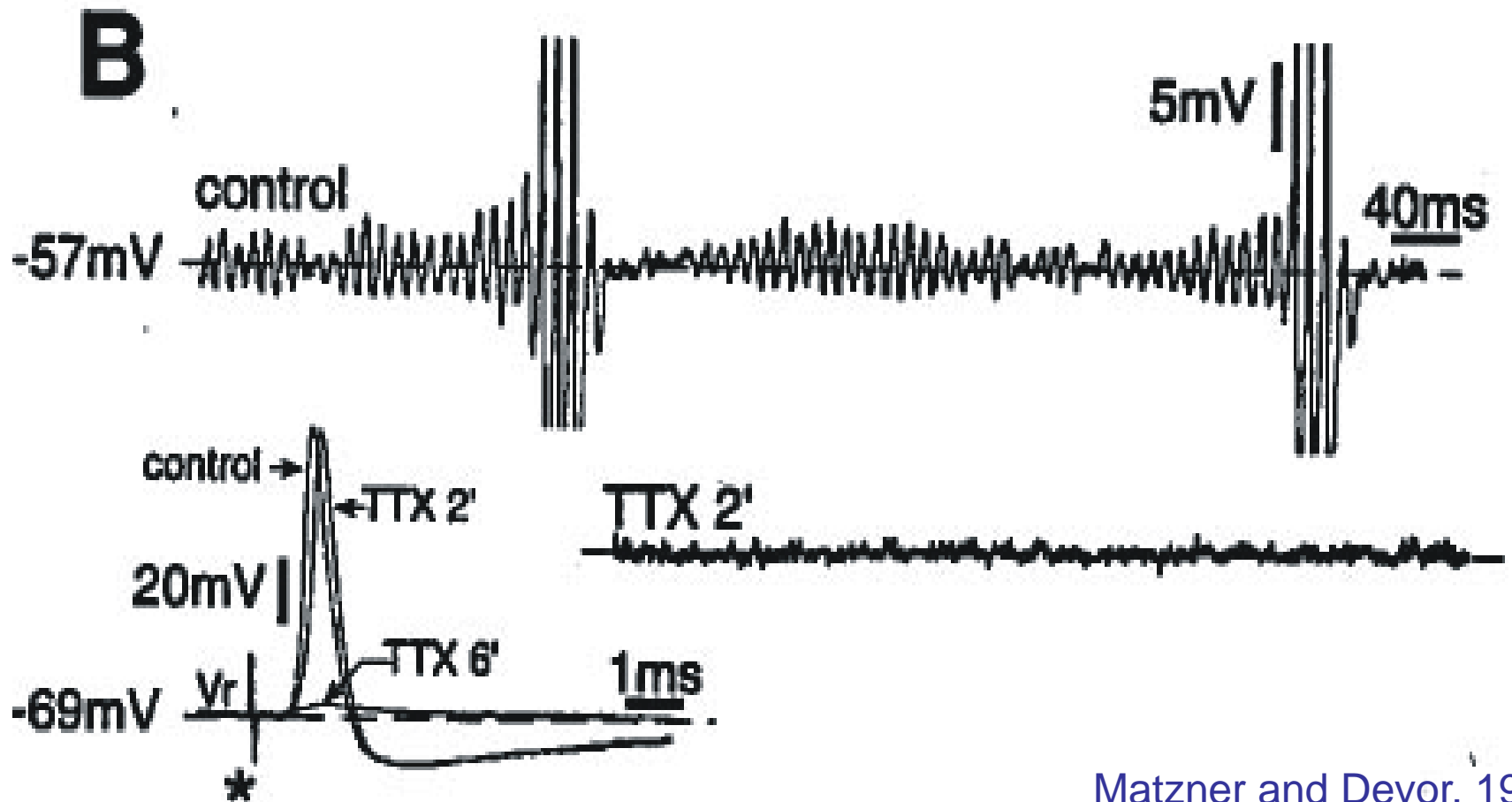


Nozizeptiver Schmerz



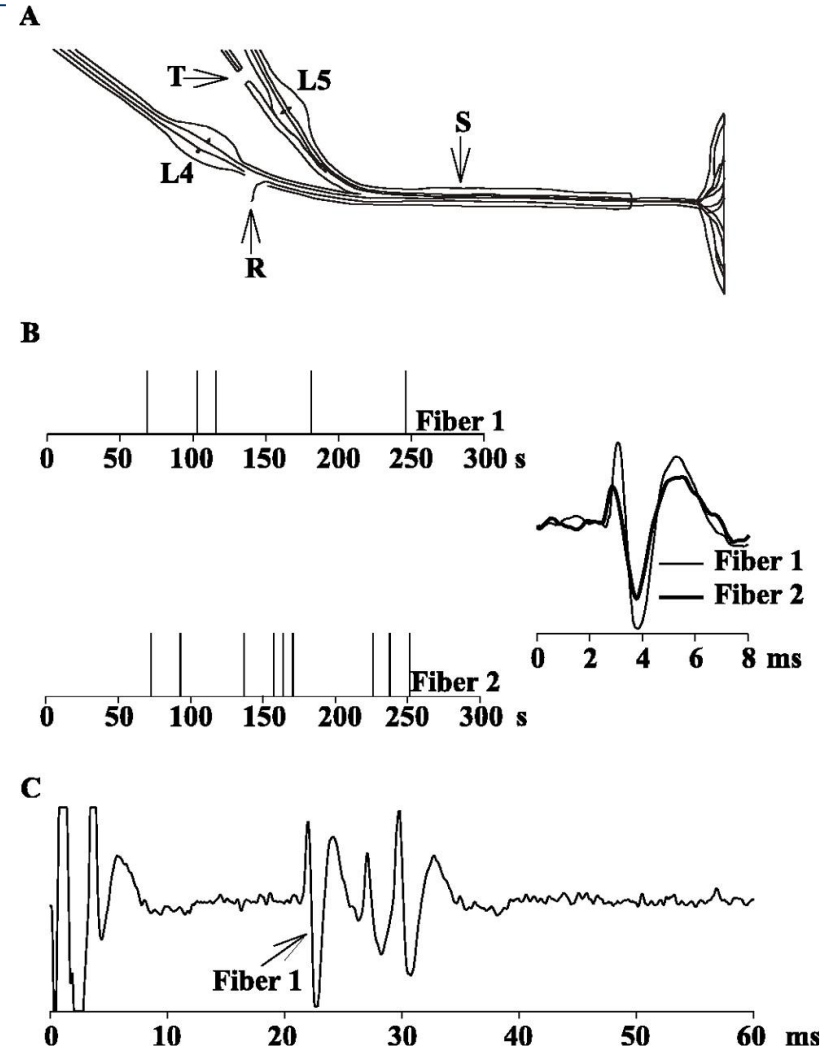
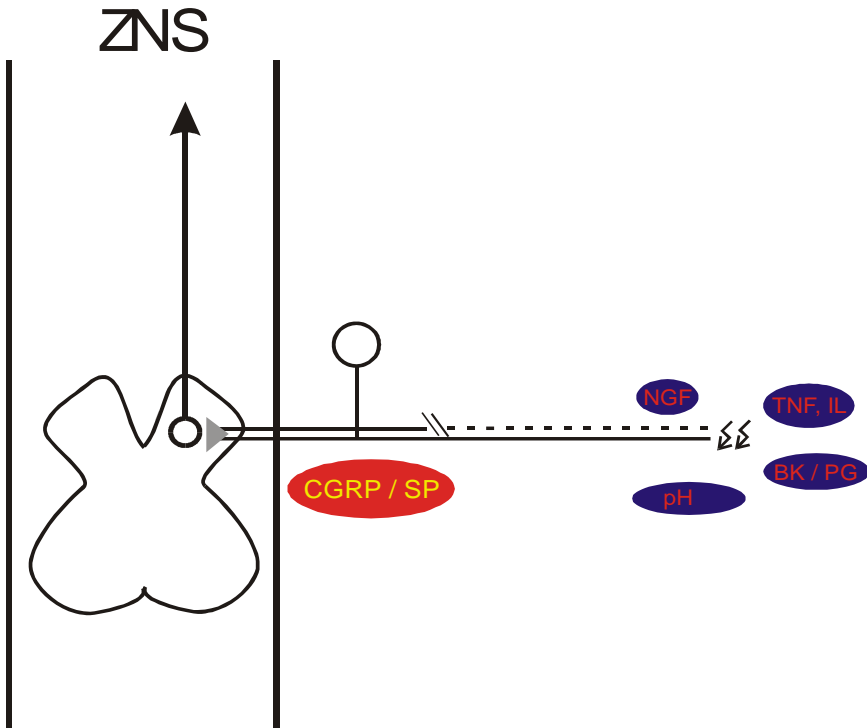
Wie entstehen neuropathische Schmerzen?

Pathophysiologie 1: Geschädigte Axone werden spontan aktiv



Wie entstehen neuropathische Schmerzen?

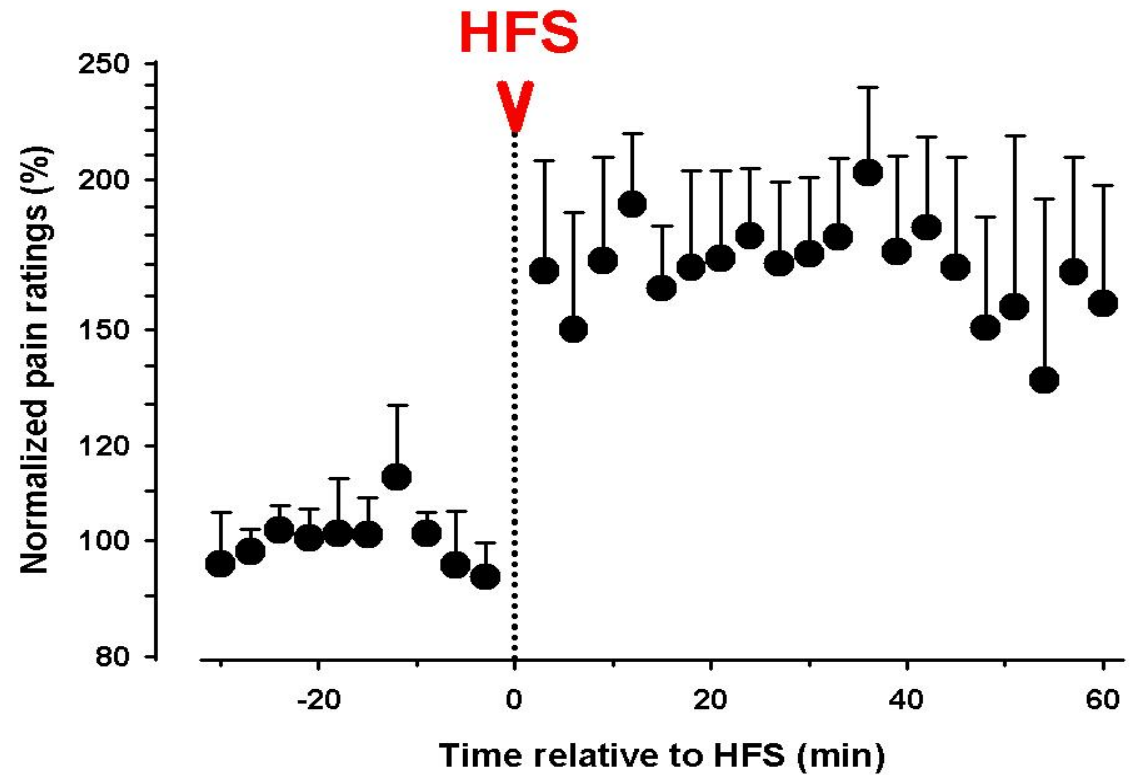
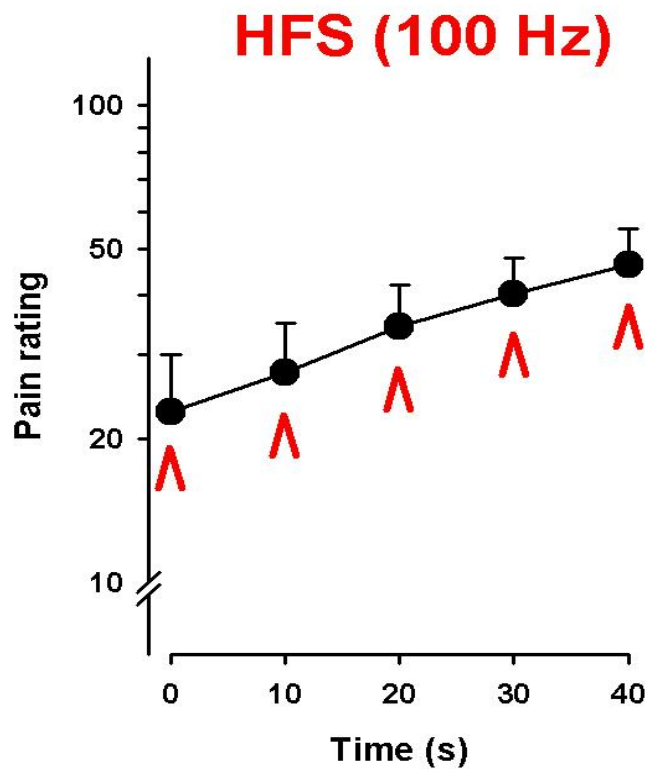
Pathophysiologie 2: Sensibilisierung „intakter“ Nervenfasern



Wie entstehen neuropathische Schmerzen?

Pathophysiologie 3: Zentrale Sensibilisierung

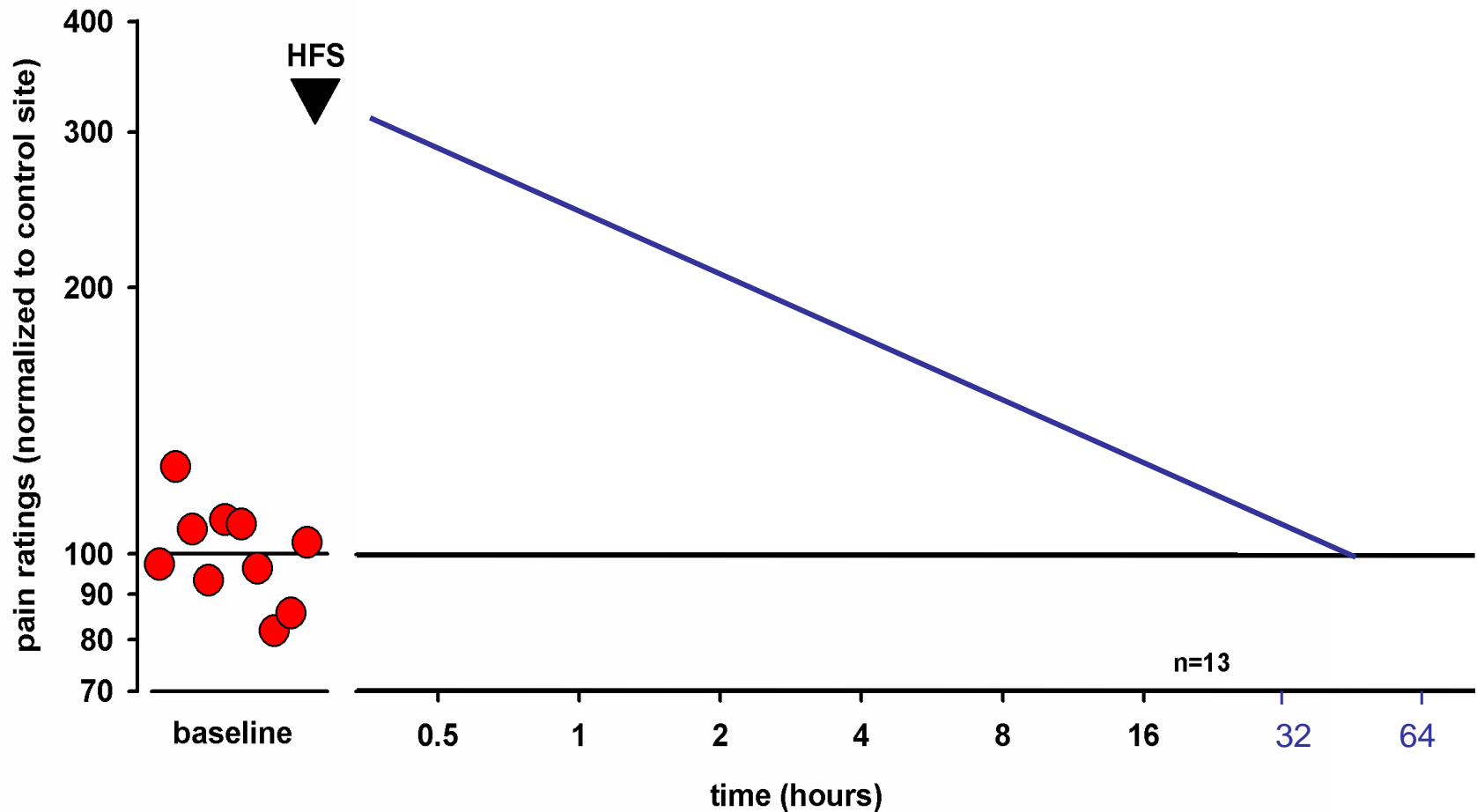
LTP



Lang S et al. 2005

Wie entstehen neuropathische Schmerzen?

Pathophysiologie 3: Zentrale Sensibilisierung



Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting

Vijayan Gangadharan^{1,2}, Hongwei Zheng², Francisco J. Taberner^{1,4}, Jonathan Landry², Timo A. Nees¹, Jelena Pstolic², Nitin Agarwal¹, Deepitha Männich¹, Vladimir Benes², Moritz Helmstaedter², Björn Ommer⁶, Stefan G. Lechner¹, Thomas Kuner² & Rohini Kuner^{1,2}

Nature | Vol 606 | 2 June 2022 | 137

Reinnervation-induced neuropathic pain induced by collateral sprouting of nociceptors in the absence of low threshold tactile (A β) fiber regeneration, resulting in abnormal end organ connectivity and lack of masking effect of A β fibers on spinal response to nociceptor input

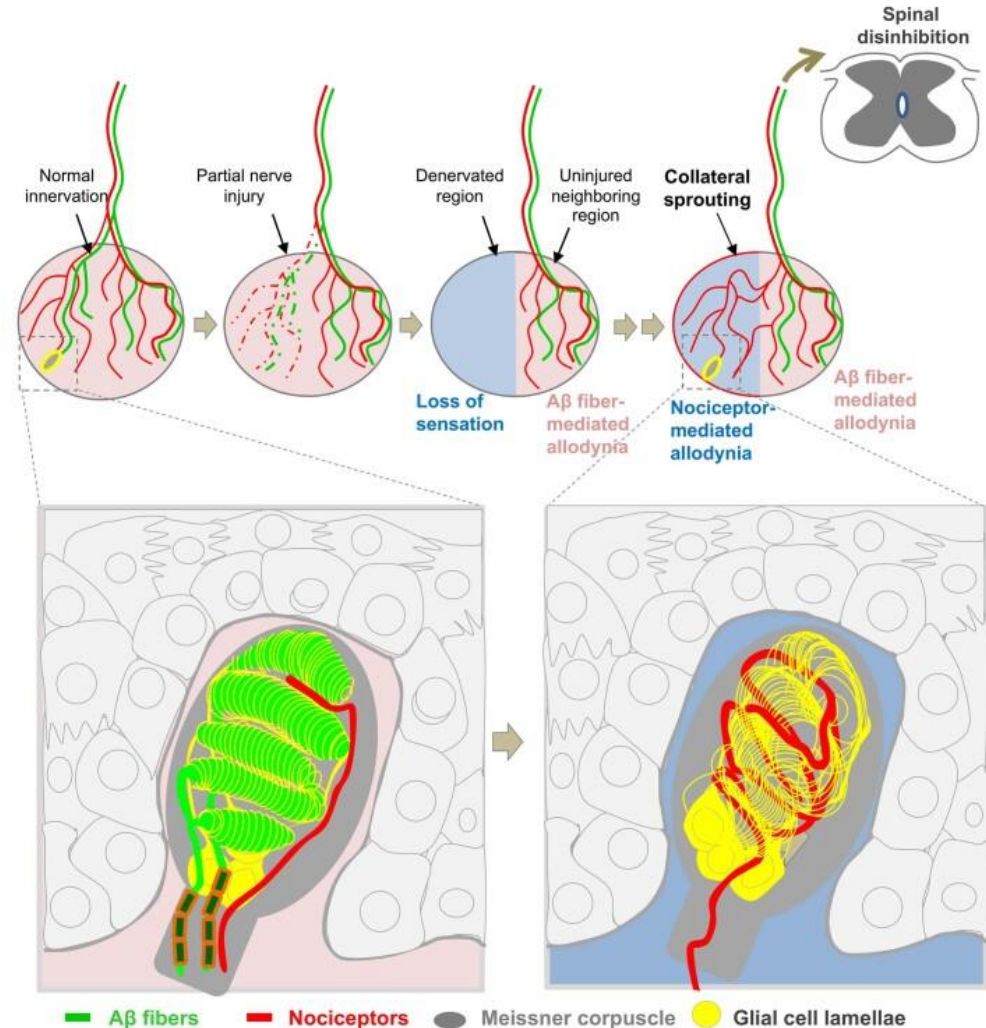
Pathophysiologie 4:

1) Denervation

2) Kollaterale Reinnervation entlang Gefäßen – Fehlinnervation der Meissner Körper durch C-statt A-Fasern

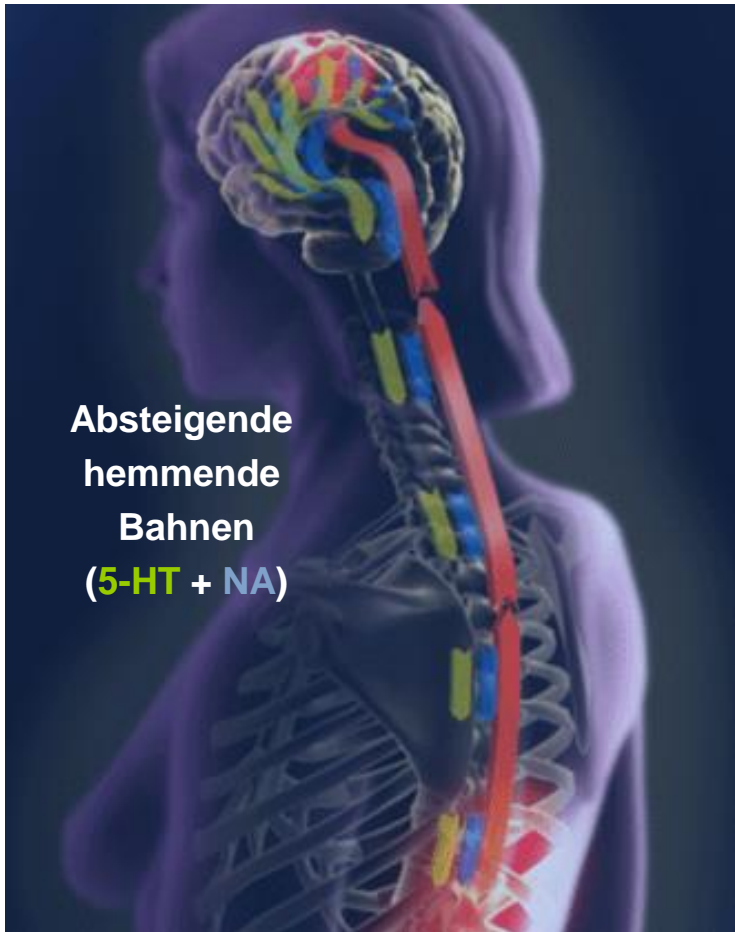
3) C-Fasern nehmen einen LTM – Phänotyp an

3) Allodynie/HA durch C-Fasern im ehemals denervierten Gebiet



Wie entstehen neuropathische Schmerzen?

Pathophysiologie 5: Disinhibition der Schmerzhemmung



Comorbidität:

Angst

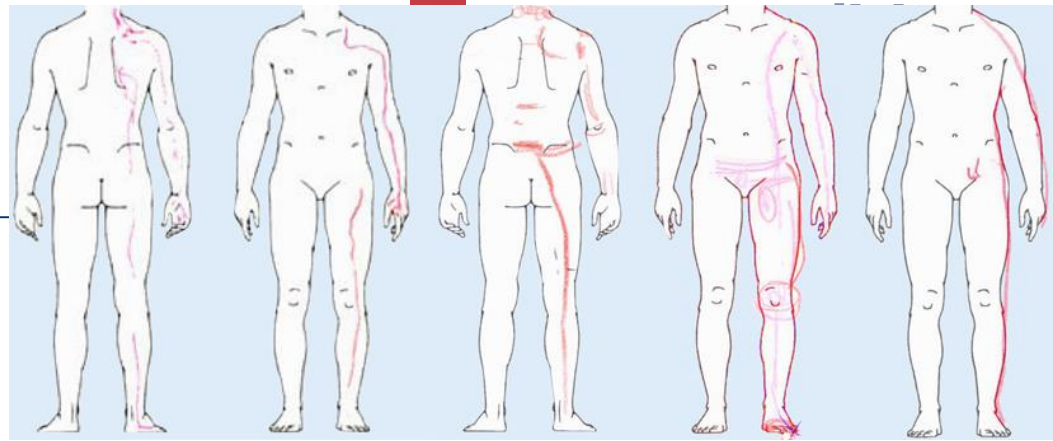
Depression

Wichtige Differentialdiagnose aufgrund der Schmerzsymptomatik

Myofasziale Schmerzen

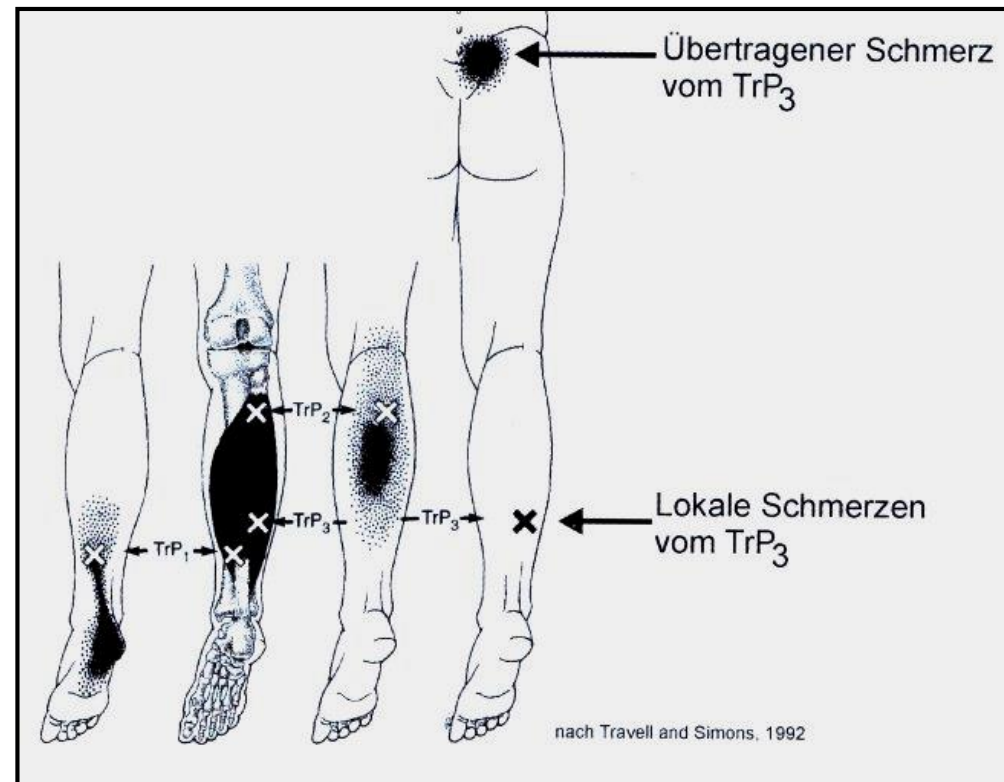
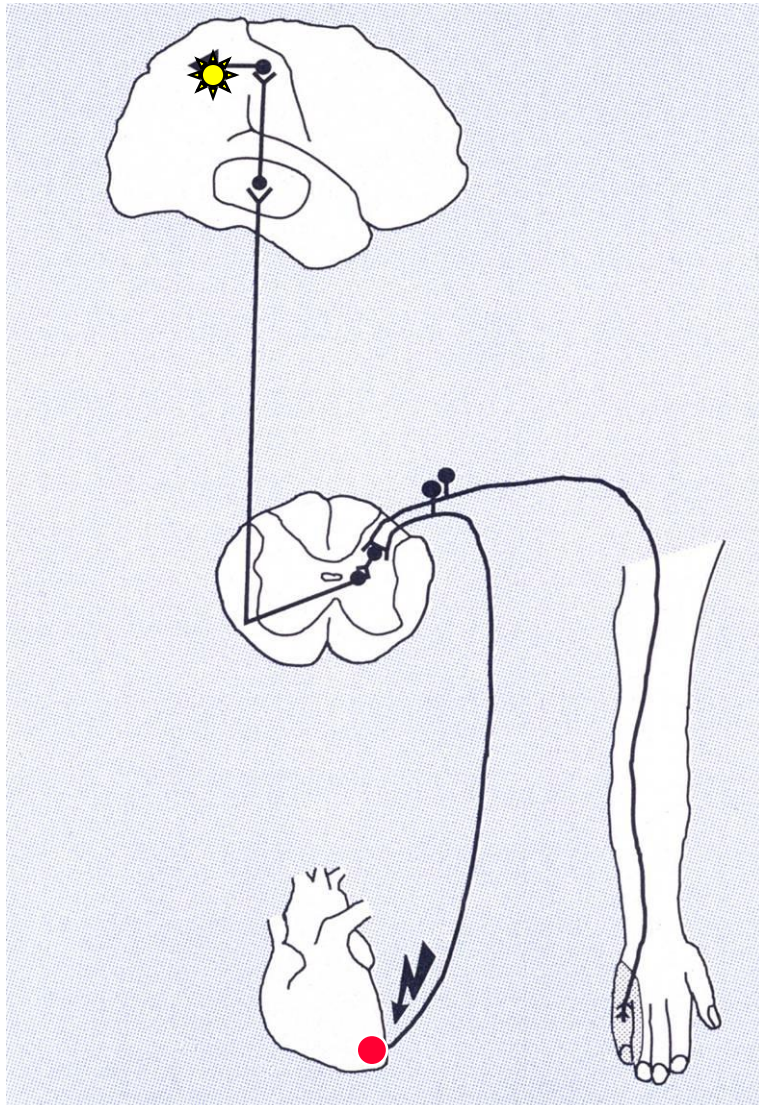
- Übertragener Schmerz (“referred pain“)
- Triggerpunkte
- Belastungsabhängige Schmerzen
- Nicht Dermatome-bezogene sensible Defizite

„Radikuläre Läsion“



U. Kern, Schmerzzentrum Wiesbaden

Myofasziale Schmerzen: Pathophysiologie

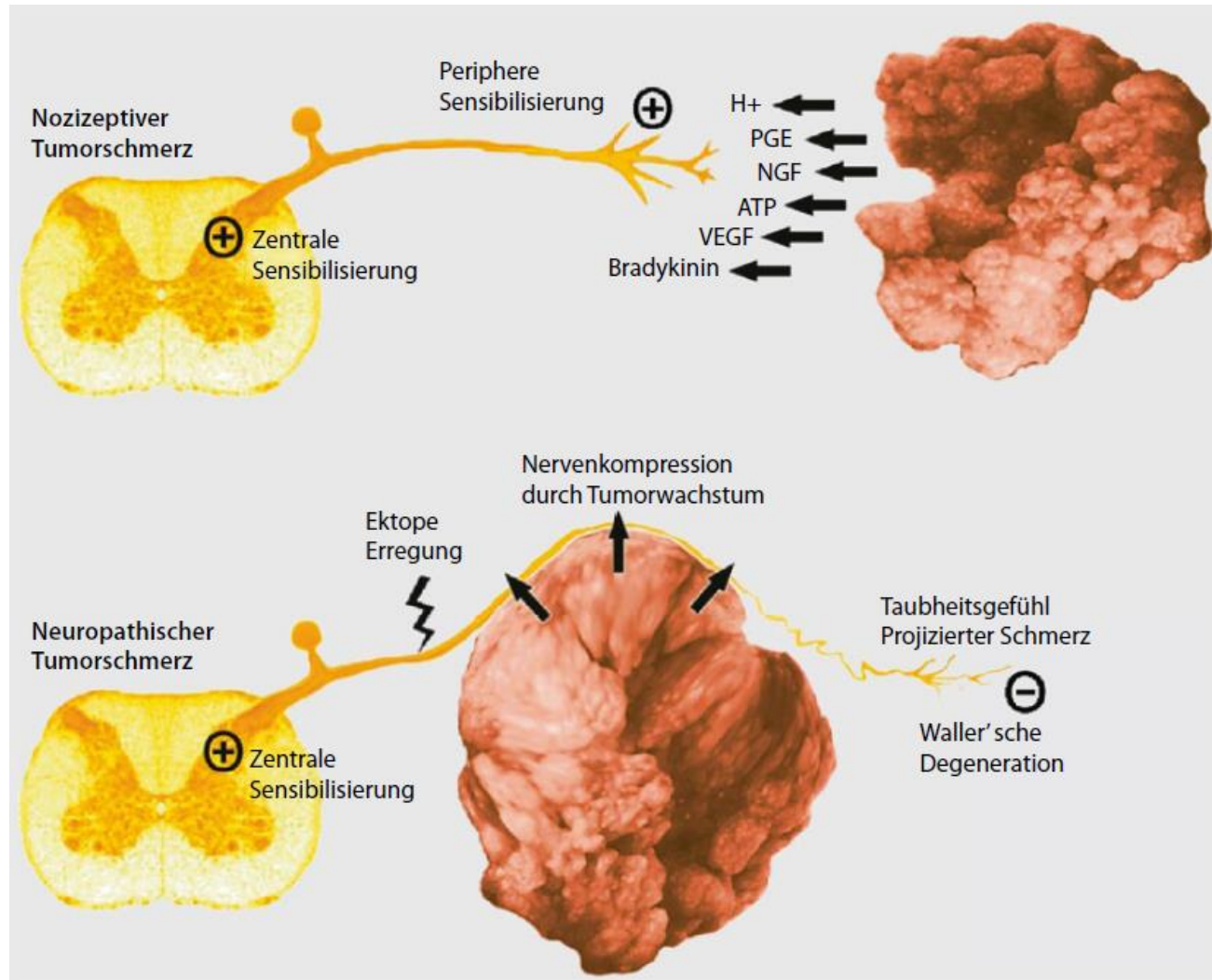


Mense 1999

Neuropathische Schmerzen bei Tumorerkrankungen?

- 1) **Tumorbedingte Schmerzen** = direkt durch Tumor / Metastasen bedingt:
Knochen, Viszera, Weichteilgewebe, **Nervenkompression/-infiltration**
- 2) **Tumorassoziierte Schmerzen** = indirekt durch Tumorerkrankung bedingt:
Thrombosen, Ödeme, Infektionen inkl. **Herpes Zoster**, Immobilisierung,
paraneoplastische PNP
- 3) **Tumortherapiebedingte Schmerzen**: Operation inkl. **Nervenschädigung**,
Chemotherapie induzierte Neuropathie CIN, Bestrahlung
- 4) **Tumorunabhängige Schmerzen**: Schmerzen aller Art (Migräne, LBP, **PNP...**)

Tumorbedingte Schmerzen



Therapie neuropathischer Schmerzen

ggf + WHO Tumorthherapie

GRAFIK 1

WHO-Stufenschema

WHO-Stufe 3

Hochpotente Opioide
+ Nicht-Opioide-Analgetika (Stufe 1)
+ Komedikation
+ unterstützende Maßnahmen

WHO-Stufe 2

Niedrigpotente Opioide
+ Nicht-Opioide-Analgetika (Stufe 1)
+ Komedikation
+ unterstützende Maßnahmen

WHO-Stufe 1

Nicht-Opioide-Analgetika
+ Komedikation
+ unterstützende Maßnahmen

Die Therapie chronischer NP Schmerzen: S2k LL

Clinical Pathway – Therapie neuropathischer Schmerzen

Diagnostische Kriterien: Neuropathischer Schmerz

- plausible neuroanatomische Verteilung (entsprechend dem peripheren / zentralen Innervations-/Repräsentations-territorium)
- anamnestische Hinweise auf eine Schädigung des somatosensorischen Systems

LoGa-Klassifikation

- Negativsymptome (Loss, „Lo“):
 - o Lo=keine
 - o L₁=thermische Hypästhesie
 - o L₂=mechanische Hypästhesie L₃=Kombination aus 1 und 2
- Positivsymptome (Gain, „Ga“):
 - o G₀=keine
 - o G₁=thermische Hyperalgesie/Allodynie
 - o G₂=mechanische Hyperalgesie/Allodynie
 - o G₃=Kombination aus 1 und 2

- ▶ Beratung
 - Therapieziele
 - Einsatz der verwendeten Medikamente als Analgetika (Compliance!)
 - potentielle Nebenwirkungen
 - Kriterien für Wirksamkeit und Unwirksamkeit
 - Ein- und Aufdosierung
 - besondere Aufklärungspflicht bei off-label-Verwendung

- ▶ Kausale Therapie (falls möglich)

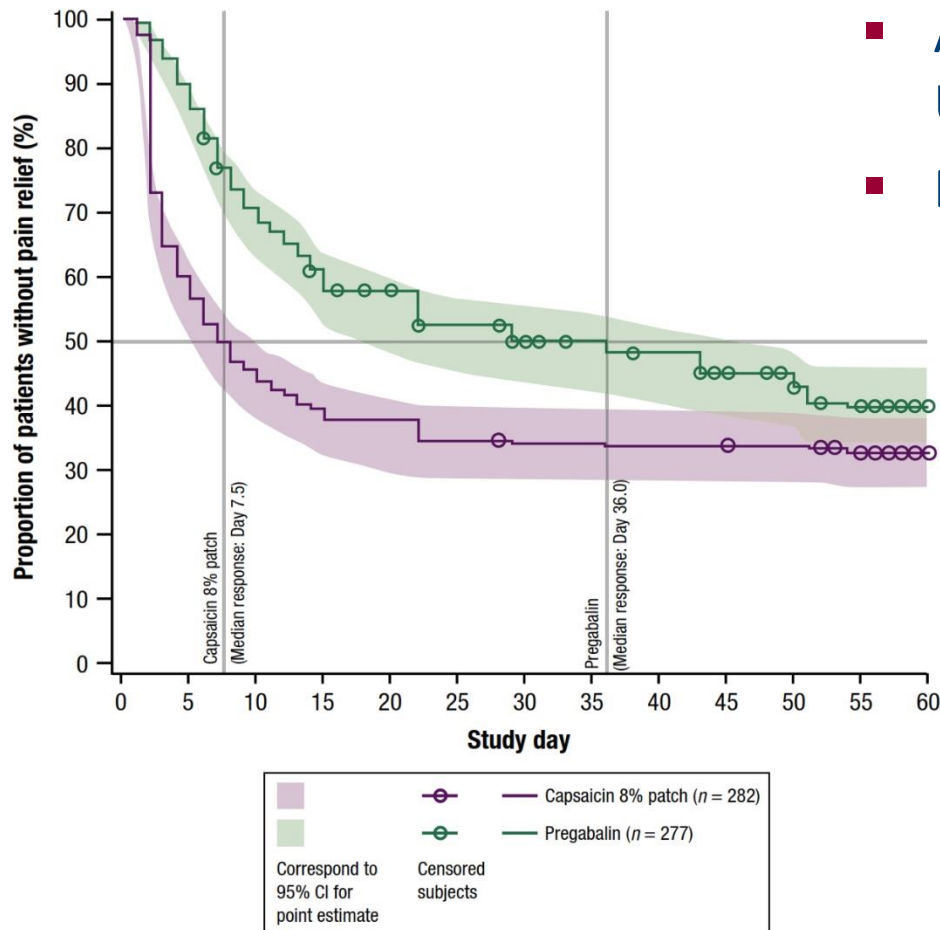
- ▶ Pharmakotherapie: alternativ oder in Kombination
 - ▶ Antikonvulsiva (Ca⁺⁺-Kanal-Blocker)
 - ▶ TCA
 - ▶ SSNRI (Duloxetin)
 - ▶ Capsaicin-Pflaster
 - ▶ Lidocain-Pflaster

- ▶ Pharmakotherapie: im Einzelfall zu erwägen
 - ▶ Carbamazepin, Oxcarbazepin
 - ▶ Lamotrigin
 - ▶ Venlafaxin
 - ▶ Cannabinoide
 - ▶ TENS
 - ▶ Psychotherapie
 - ▶ Multimodale Schmerztherapie

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-114.html>

Pregabalin versus Capsaicin

Haanpää M. et al., Eur J Pain. 2016; 20: 316-328

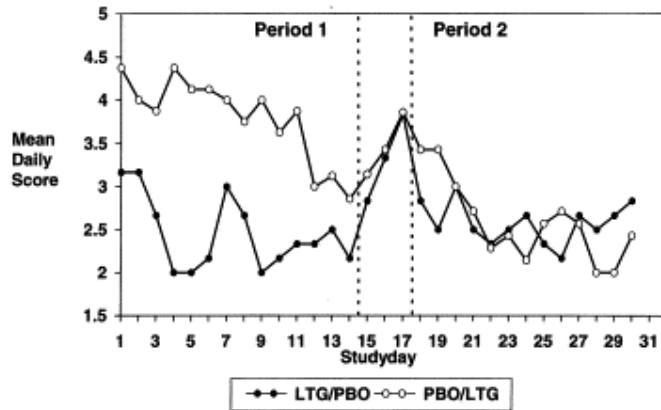


- N=>600
- Am Studienende kein sign. Unterschied
- Nebenwirkungsspektrum
 - PGB: systemisch
 - Caps: lokal

Figure 3 Kaplan–Meier curves for time-to-onset of pain relief (FAS).

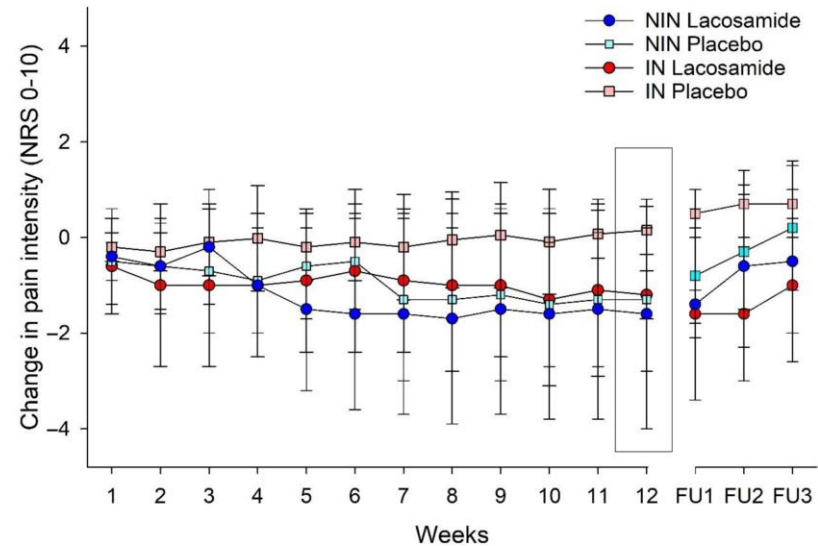
LTG / LAC /CBZ / OXC: Na+ Blocker bei einschießenden Schmerzen?

LTG



Lamotrigine bei V Neuralgie; Pain 1997

LCM



LAC bei NP Schmerzen stratifiziert nach "irritabler Nozizeptor"
 EJP August 2023, DOI: (10.1002/ejp.2165)

TABELLE 2

Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Verträglichkeit und Sicherheit [95%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Schlussfolgerungen der Autoren
Petzke, 2016 (20) ^{*1}	PubMed, Cochrane CENTRAL und clinicaltrials.gov bis Novem- ber 2015	<p>alle Cannabinoide gepoolt: SMD: -0,10 [-0,20; -0,00]; 13/1565</p> <p>Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: SMD: -0,09 [-0,20; 0,03]; 9/1433 Medizinalhanf: SMD: -0,19 [-0,68; 0,31]; 1/84^{*2}</p> <p>alle Cannabinoide gepoolt: RD, mindestens 30 % Schmerzreduktion: 0,10 [0,03; 0,16]; NNTB: 10 [6; 33]; 9/1346</p> <p>Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: RD: 0,08 [0,02; 0,15]; NNTB: 12 [6; 50]; 9/1289 Medizinalhanf: RD: 0,29 [0,05; 0,52]; NNTB: 4 [2; 20]; 1/56^{*2}</p>	<p>alle Cannabinoide gepoolt: RD (Abbruch wegen Nebenwir- kungen): 0,04 [0,01; 0,07]; NNTH: 25 [16; 100]; 11/1572</p> <p>alle Cannabinoide gepoolt: RD (zentralnervöse Nebenwir- kungen): 0,38 [0,18; 0,58]; NNTH: 3 [2; 6]; 9/1304</p> <p>alle Cannabinoide gepoolt: RD (psychiatrische Störungen): 0,11 [0,06; 0,16]; NNTH: 9 [6; 17]; 9/1304</p> <p>keine statistisch signifikante Dif- ferenz zwischen allen Cannabi- noiden gepoolt und Placebo in der Häufigkeit schwerer Neben- wirkungen</p>	<p>Eine kurz- und mittelfristige Be- handlung kann bei ausgewählten Patienten mit chronisch neuro- pathischen Schmerzen nach Versagen von Erst- und Zweit- linientherapien erwogen werden.</p>

^{*1} systematische Übersichtsarbeit aus den Arbeitsgruppen der Autoren

^{*2} Erratum in (20); korrigierte Ergebnisse durch Autoren

AMED, Allied and Alternative Medicine; CBD, Cannabidiol; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials;

CINAHL, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; CPCI-S, Conference Proceedings Citation Index-Science; KI, Konfidenzintervall;

NNTB, „number needed to treat for an additional benefit“; NNTH, „number needed to treat for an additional harm“; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz;

SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz; THC, Tetrahydrocannabinol

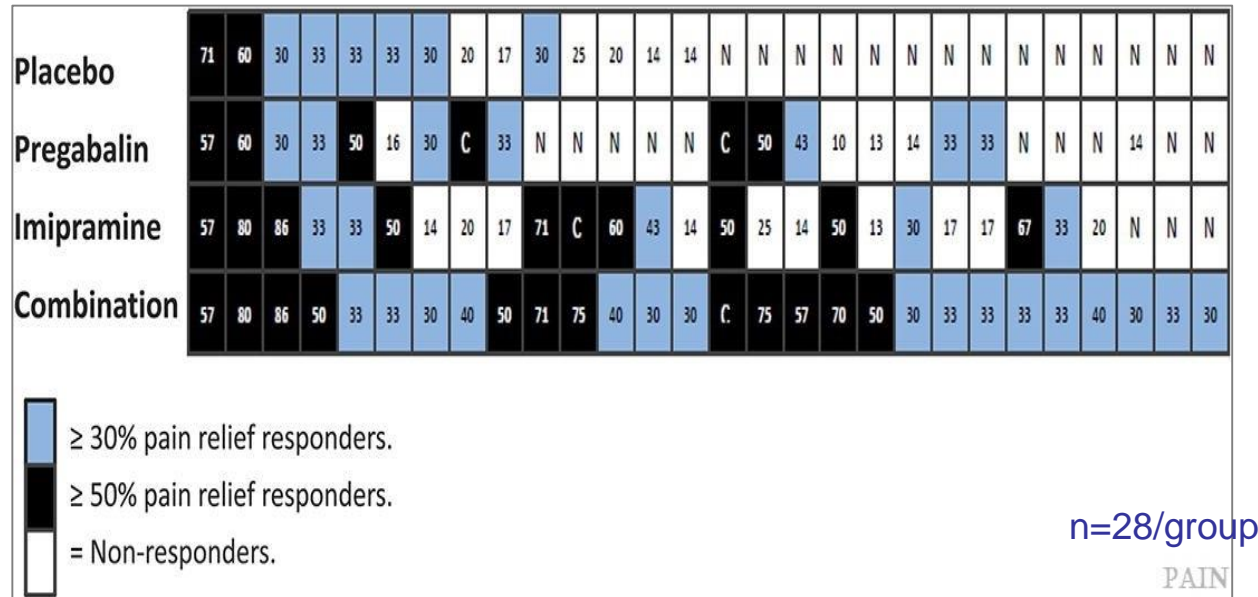
Häuser, Winfried; Fitzcharles, Mary-Ann; Radbruch, Lukas; Petzke, Frank

Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Dtsch Arztebl Int 2017; 114(38): 627-34; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0627

Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial

Jakob V. Holbech^{a,*}, Flemming W. Bach^b, Nanna B. Finnerup^c, Kim Broesen^d, Troels S. Jensen^c, Søren H. Sindrup^a



Imipramin im Vergleich zu Placebo Reduktion um 1.08 NRS Punkte,
Pregabalin eine Reduktion um 0.48 NRS Punkte.

Die Kombination war besser, die NW-Rate aber höher!

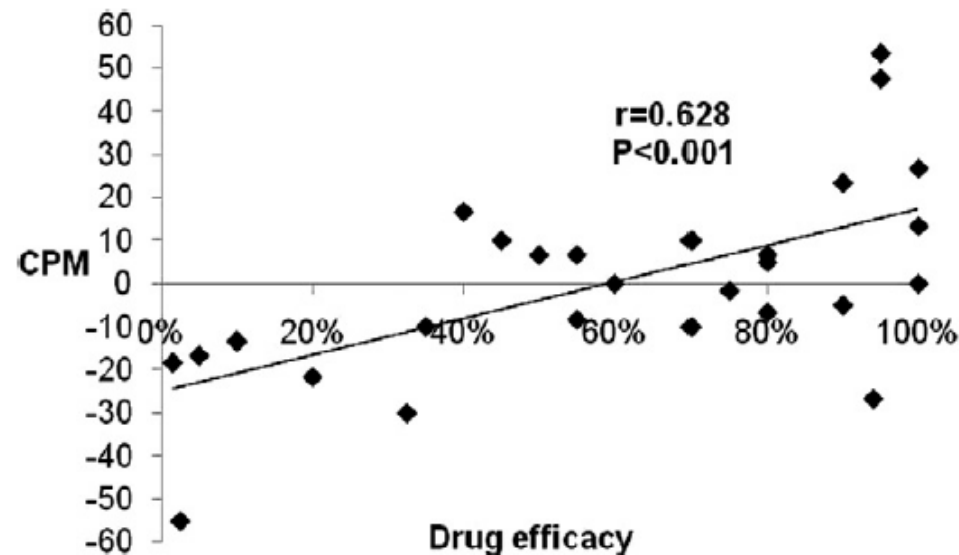
Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy

David Yarnitsky^{a,b,*}, Michal Granot^c, Hadas Nahman-Averbuch^b, Mogher Khamaisi^d, Yelena Granovsky^{a,b}

PAIN[®]
2012

Hypothese: DLX stärkt die deszendierende Hemmung und ist deshalb bei Patienten mit **insuffizienter deszendierender Hemmung** besonders effektiv (vielleicht besser: Angs/Depression).

Deszendierende Hemmung: CPM (TS heat pain, CS hot water) = DNIC



Botulinumtoxin

Attal N. et al., *Lancet Neurology*. 2016; 20: 316-328

Multicenter, doppelt blind
Botox , bis 300mU; 5 MU / 5 cm²
N= 152 (eingeschlossen 68)

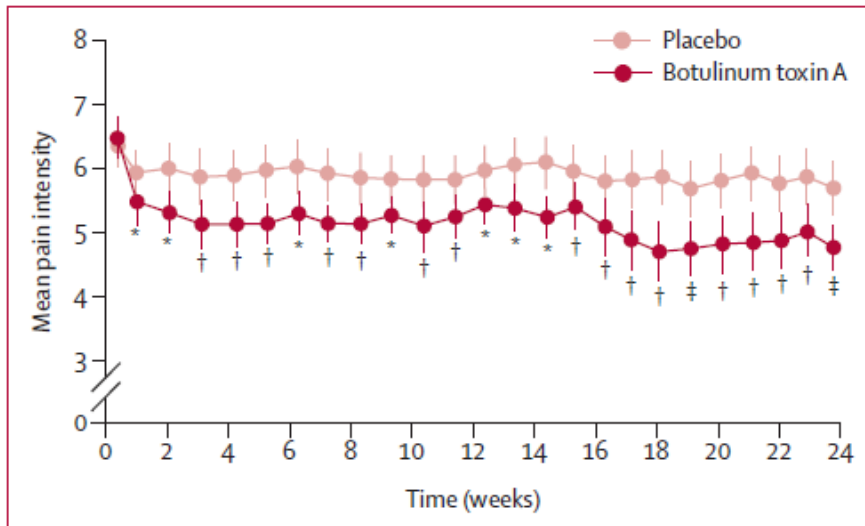
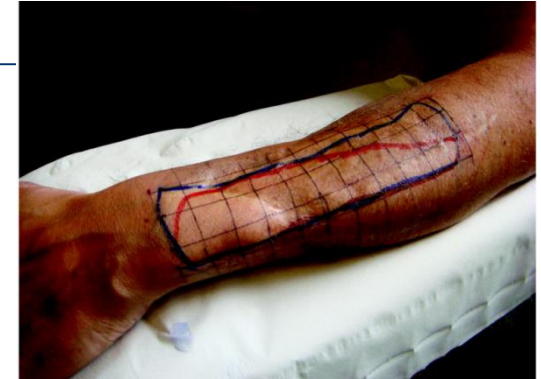


Figure 2: Effects of botulinum toxin A and placebo on the primary endpoint. Bars are SE. p values are for the difference between botulinum toxin A and placebo at each timepoint. *p<0.05. †p<0.01. ‡p<0.001.

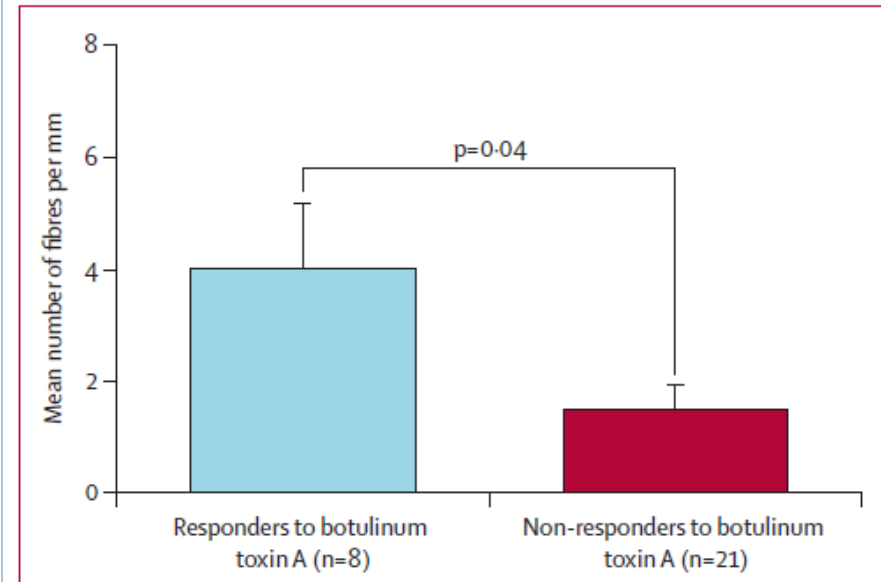
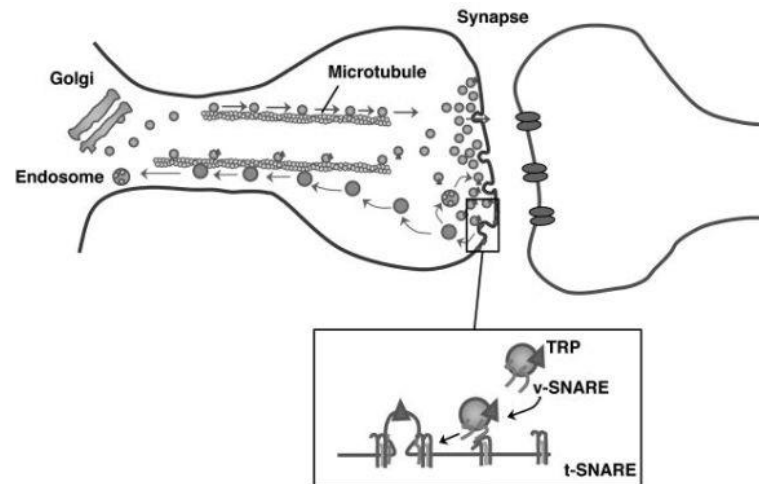
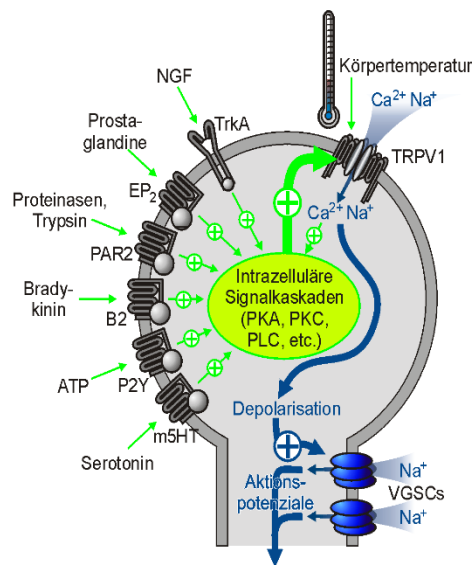


Figure 3: Intra-epidermal nerve fibre density at baseline. Bars are SD.

TRP-Kanal (Ca²⁺) - Regeneration benötigt SNARE Proteine



Chapter 23 TRP Channel Trafficking

Rosa Planells-Cases¹ and Antonio Ferrer-Montiel².

¹ Centro de Investigación Príncipe Felipe

² Universidad Miguel Hernández

Greffrath (2005) Der Schmerz

Krankheitsbild: Chemotherapie-induzierte Neuropathie CIN

Welche Chemotherapeutika machen Neuropathien?

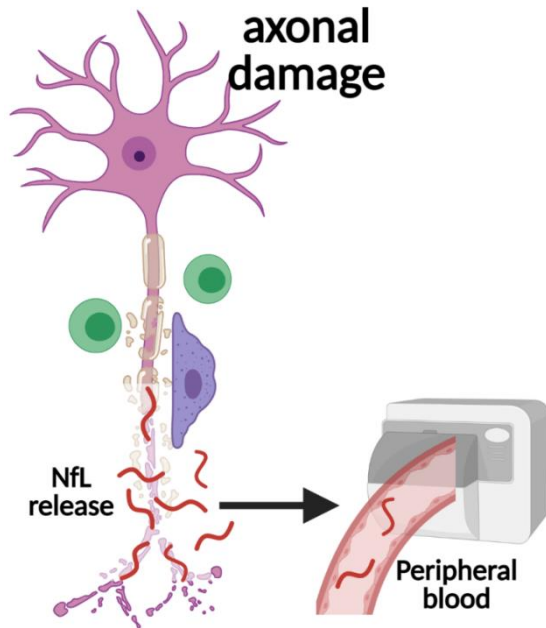
Wirkstoff	Dosis	sensibel; Schmerz	motorisch	autonom	NLG	EMG	Morphologie
Vincristin	<4mg	+++	(+)	++	(+) NCV AMP	(+)	demyel.
Taxane	>175	++	+	(+)	++ AMP	+	gemischt
Cisplatin	>300	++	-	(+)	++ NCV AMP	-	gemischt
Carboplatin	>400	+	(+)	?	(+) NCV AMP	-	gemischt
Oxaliplatin	>300	+++	+	?	++ NCV AMP	+	?
Suramin	>350	++	+	?	(+) NCV	-	demyel.

+++ sehr häufig, ++ häufig, + weniger häufig, (+) selten, - nicht vorhanden

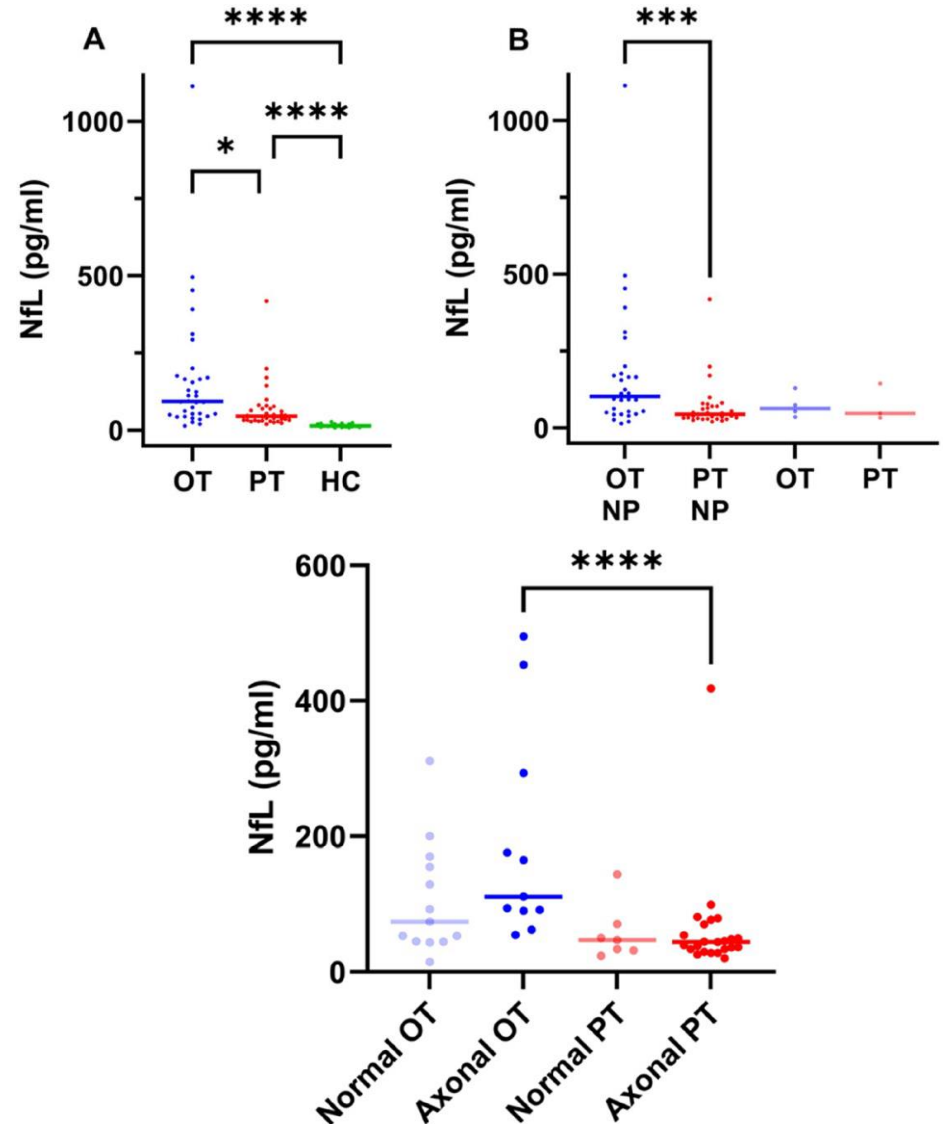
Die meisten anderen Chemotherapeutika (inkl. Biologicals) machen ebenfalls sensorische CIN

Biomarker für axonalen Schaden: NfL

Cebulla et al.
 J Neur (2023) 270:2997–3007



messbar mit SIMOA®
 Altersabhängig



Begriffsbestimmung: CIN

Unterscheidung:

Akute Neurotoxizität – chronische Neuropathie

Symptome:

Sensible Ausfälle > neuropathische Schmerzen > Paresen = autonome Störungen

Diagnosestellung = klinisch:

zeitlicher Zusammenhang Medikamentengabe - neurologischer Komplikation;

Kenntnis der Nebenwirkungen

Ausschluss anderer Ursachen

Diagnosebestätigung:

Routine Elektrophysiologie, QST, (Hautbiopsie, autonome Testung)

Akute Neurotoxizität

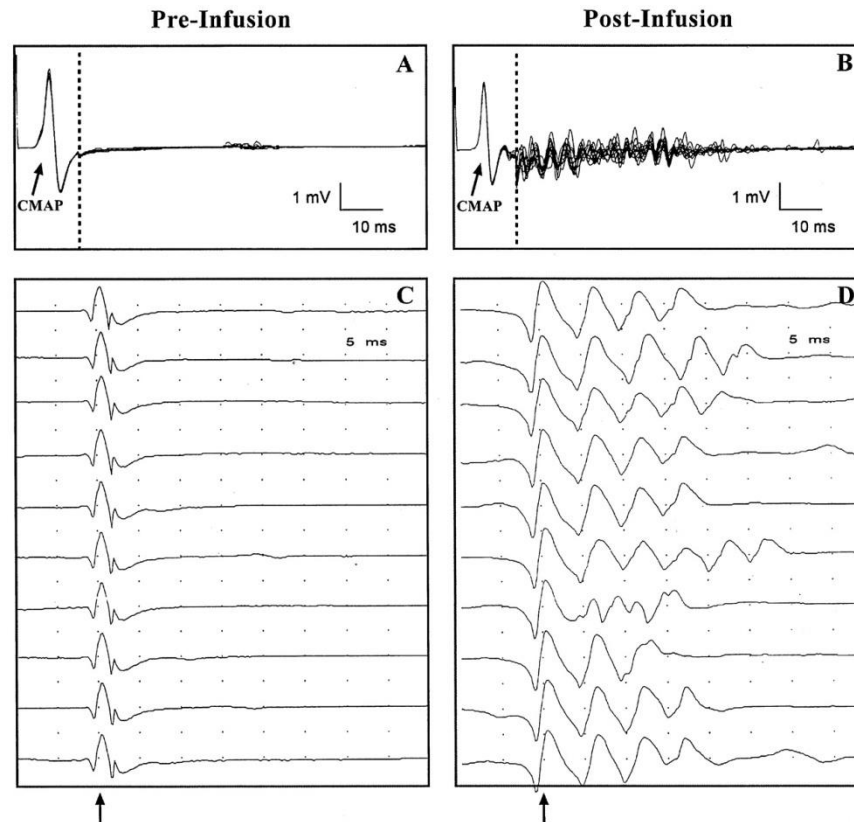
Oxaliplatin

sofort nach Infusion, 1-2 Tage, reversibel

Symptome einer **Neuromyotonie**: Parästhesien, Crampi

spontane Kältemißempfindungen

EMG: Repetitive discharges
Na⁺-Kanal Übererregbarkeit



Akute Neurotoxizität

Oxaliplatin

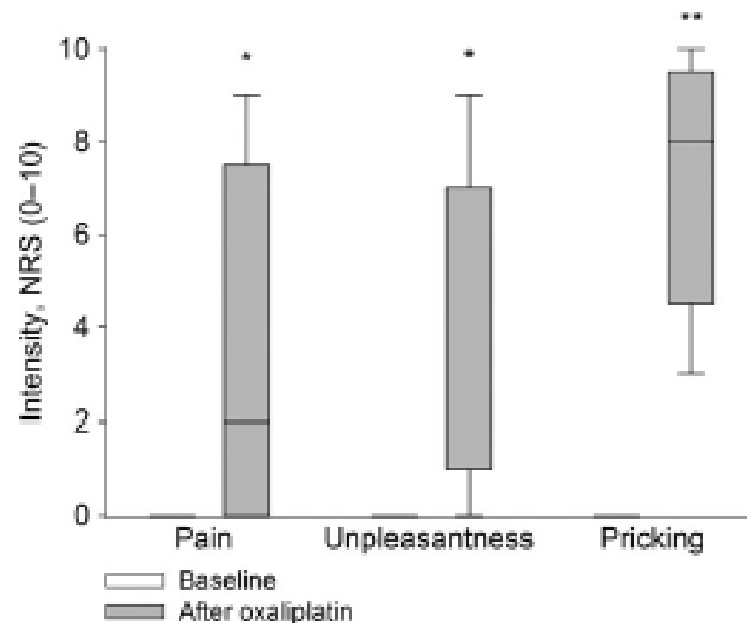
sofort nach Infusion, 1-2 Tage, reversibel

Symptome einer Neuromyotonie: Parästhesien, Crampi

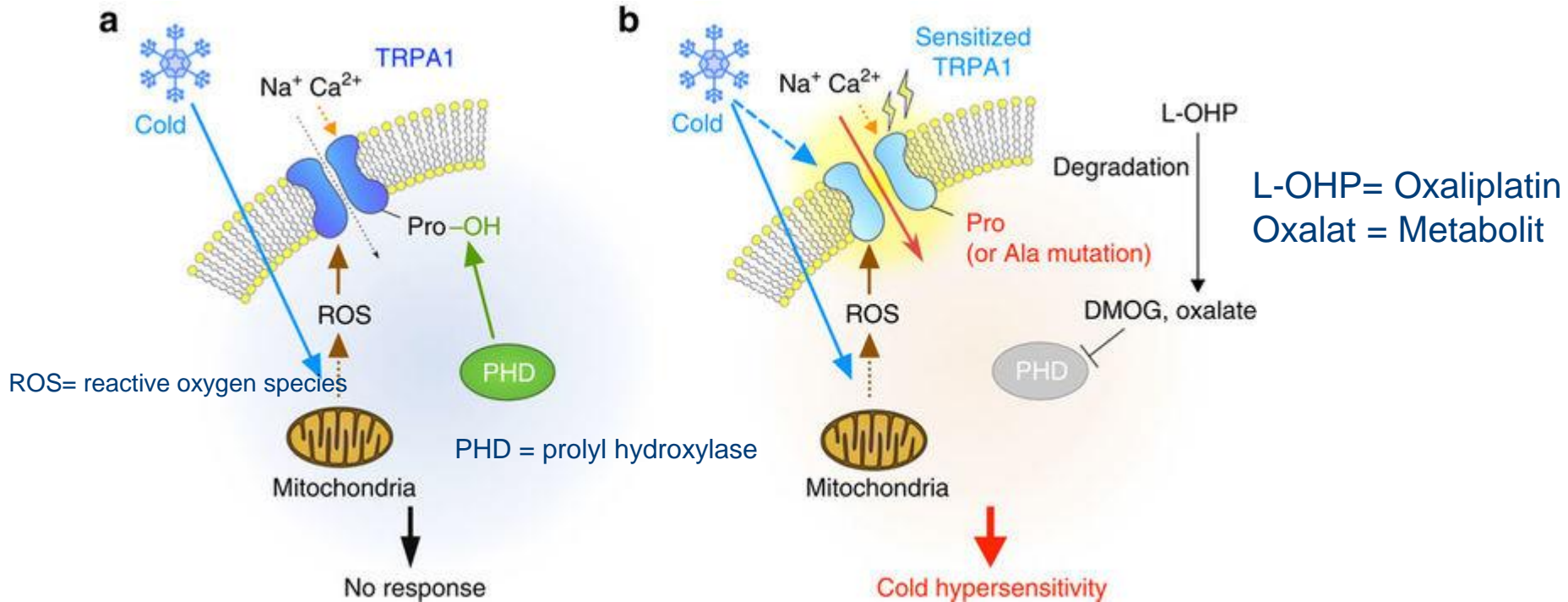
spontane **Kältemißempfindungen**



8°C, 10 sec



Akute Toxizität: Die Rolle der TRPA1 Kanäle via Radikale



Therapieoption der akuten Toxizität

Na⁺ Kanal Blocker

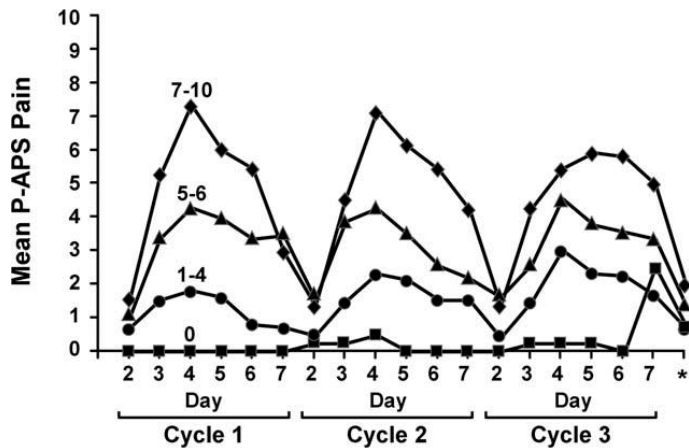
CBZ, OXC, LTG, LAC, **Lidocain i.v.**,

Für den klinischen Einsatz gibt es keine TRPA1
Blocker (BoNT?)

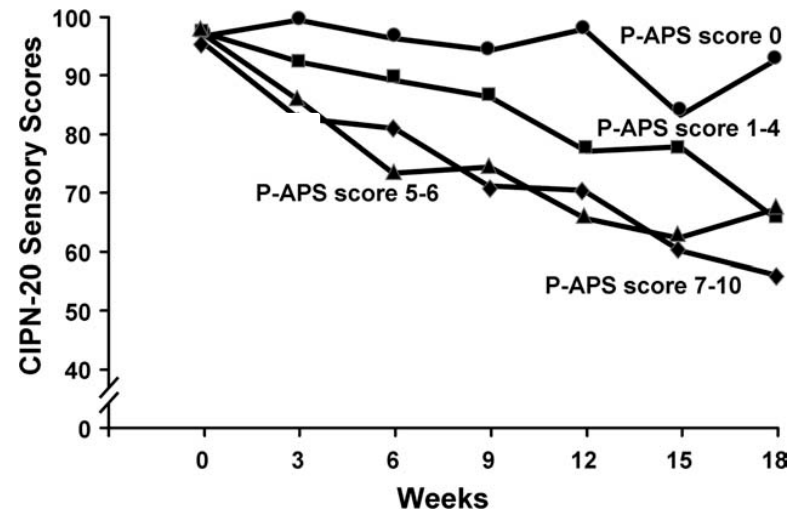
Akute Neurotoxizität – führt zu chronischer CIN

Taxane

Dosisunabhängig, Beginn nach wenigen Tagen, prädiktiv für eigentliche CIN
 Symptome: Sensibilitätsstörungen und neuropathische Schmerzen



>prädiktiert>



*Cycle 4, day 2

Die eigentliche chronische CIN

- **Pathogenese:** Axonopathie - Neuronopathie - Demyelinisierung – beeinflusst Kinik!
Risikofaktor = vorbestehende PNP
- **Zeitverlauf:** toxische Dosis, progredient, Stop und part. Remission nach Ende Platin: Coastingphänomen
- **Sensibel:** Minuszeichen aller Qualitäten (inkl. sens. Ataxie)
Pluszeichen: Paraesthesien, Dysaesthesien, Spontanschmerzen, Jucken
- **Motorisch:** Wie bei allen PNPs: “Heber” zuerst; Crampi, Faszik.
- **(Autonom:** OH, erektile Dysfunktion, Blasenstörungen)
- **Grading:**

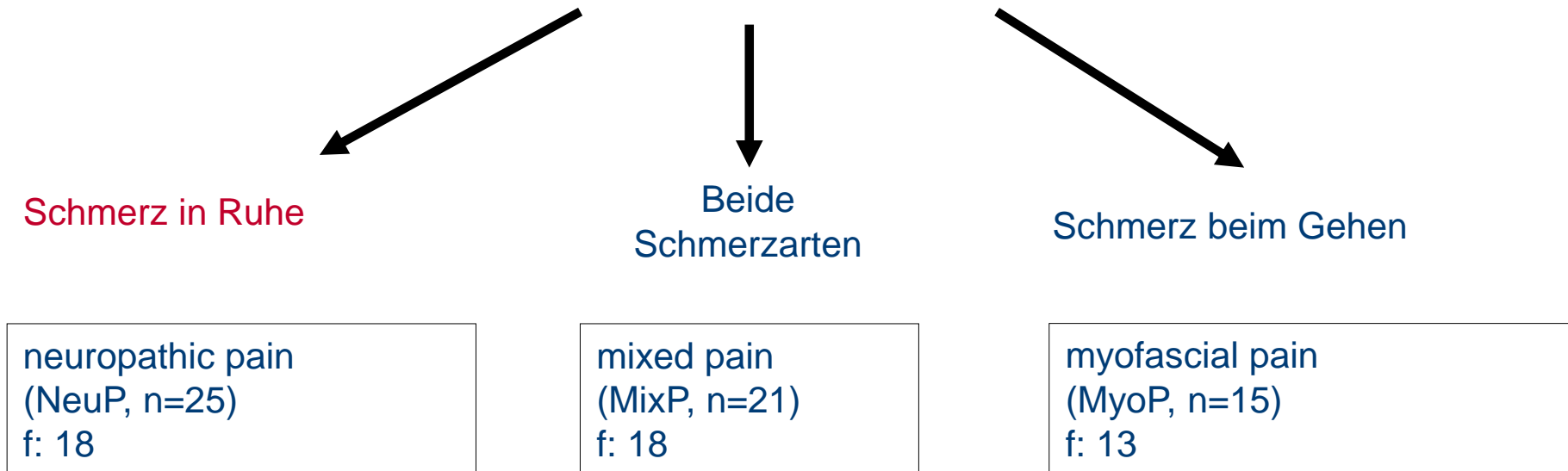
Scale	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
WHO [32]	None	Paresthesias and/or decreased tendon reflexes	Severe paresthesias and/or mild weakness	Intolerable paresthesias and/or motor loss	Paralysis

Miller AB et al. 1981, Cancer

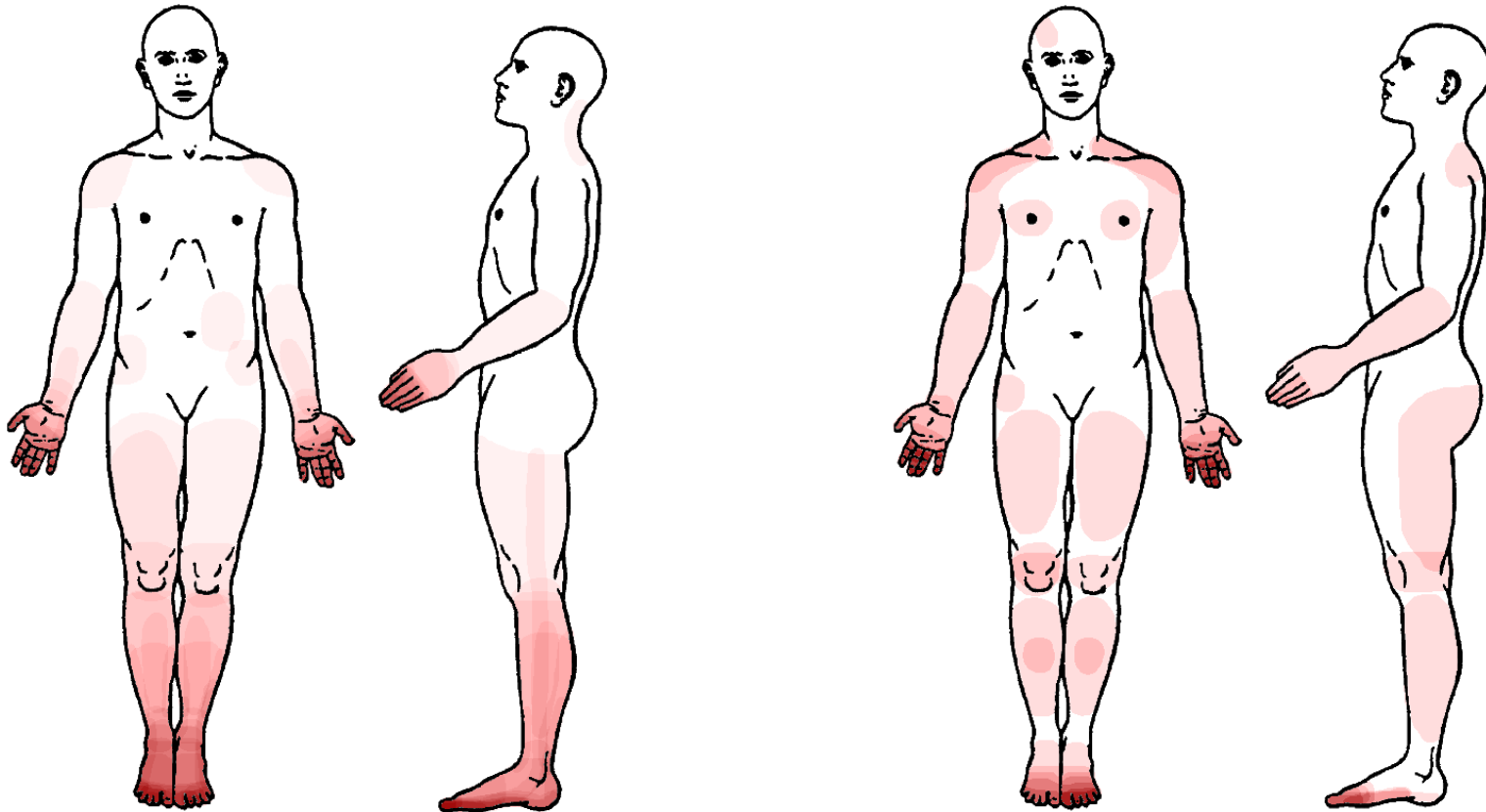
Schmerz bei CIN: gesamt n=146

- schmerzlos CIN (n=85; f: 51) → Sex ratio (f/m): 2/1
- schmerzhaft CIN (n=61; f: 49) → Sex ratio (f/m): 4/1^{*}

Schmerzhafte CIN Untergruppen



Überlagerte Schmerzzeichnungen



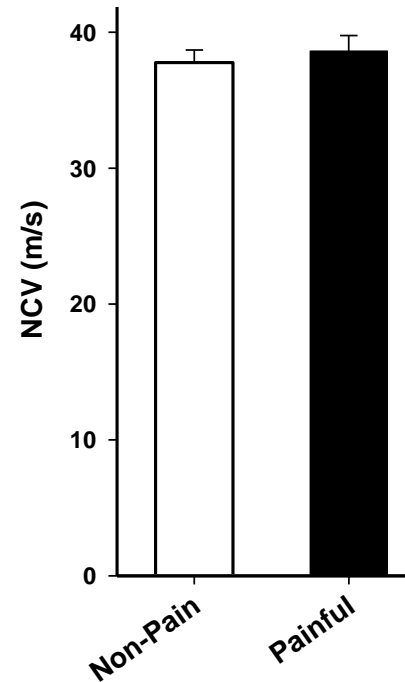
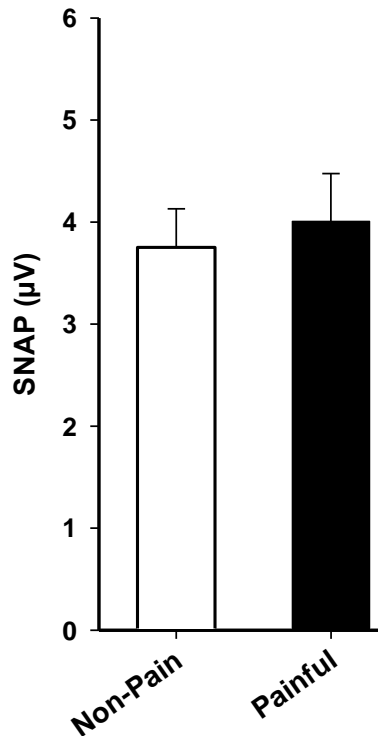
„Neuropathic“
Schmerz in Ruhe

„Myofascial“
Schmerz beim Gehen

- Keine Unterschiede bei den sensiblen Ausfällen!

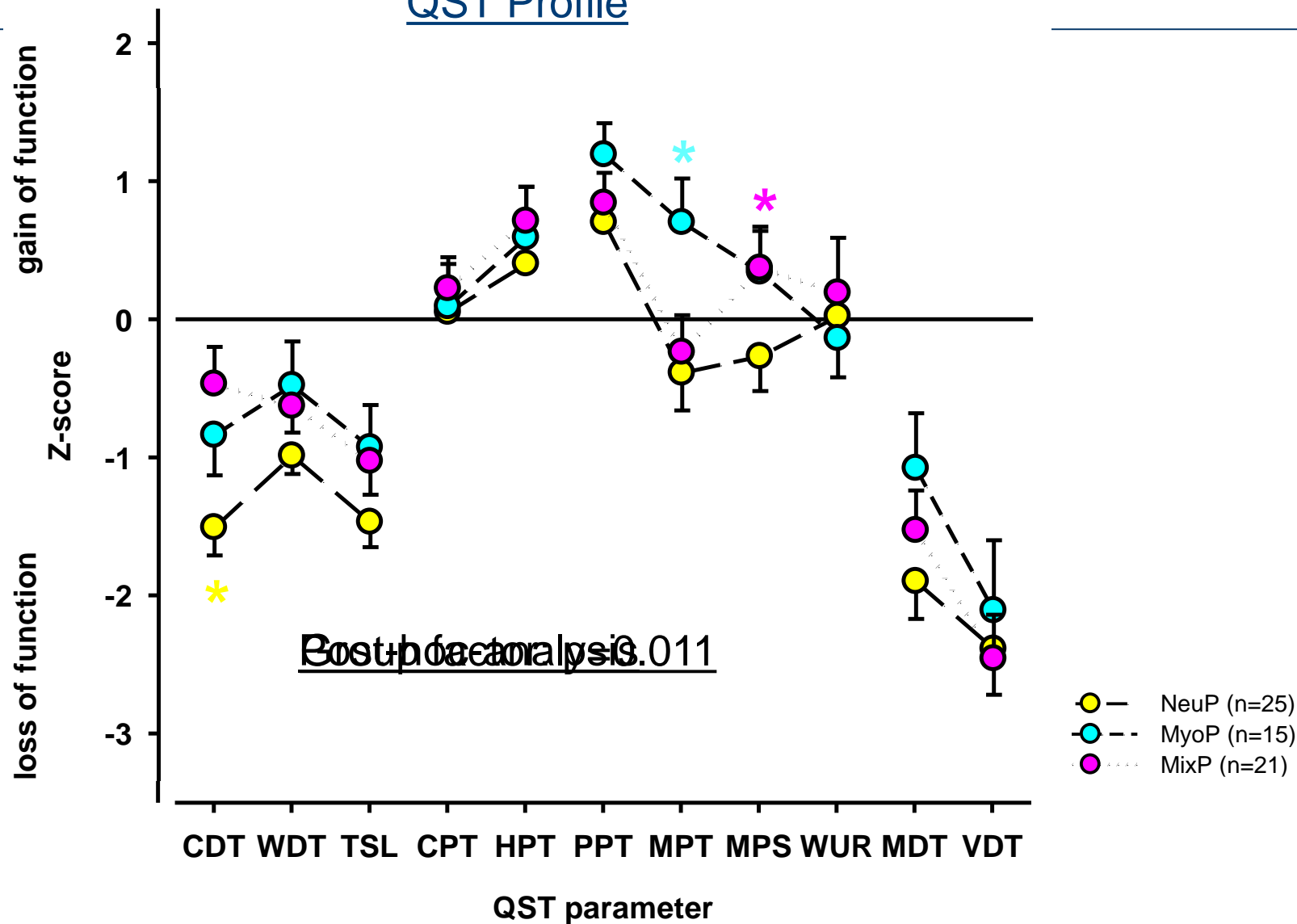
NLG

N. Suralis

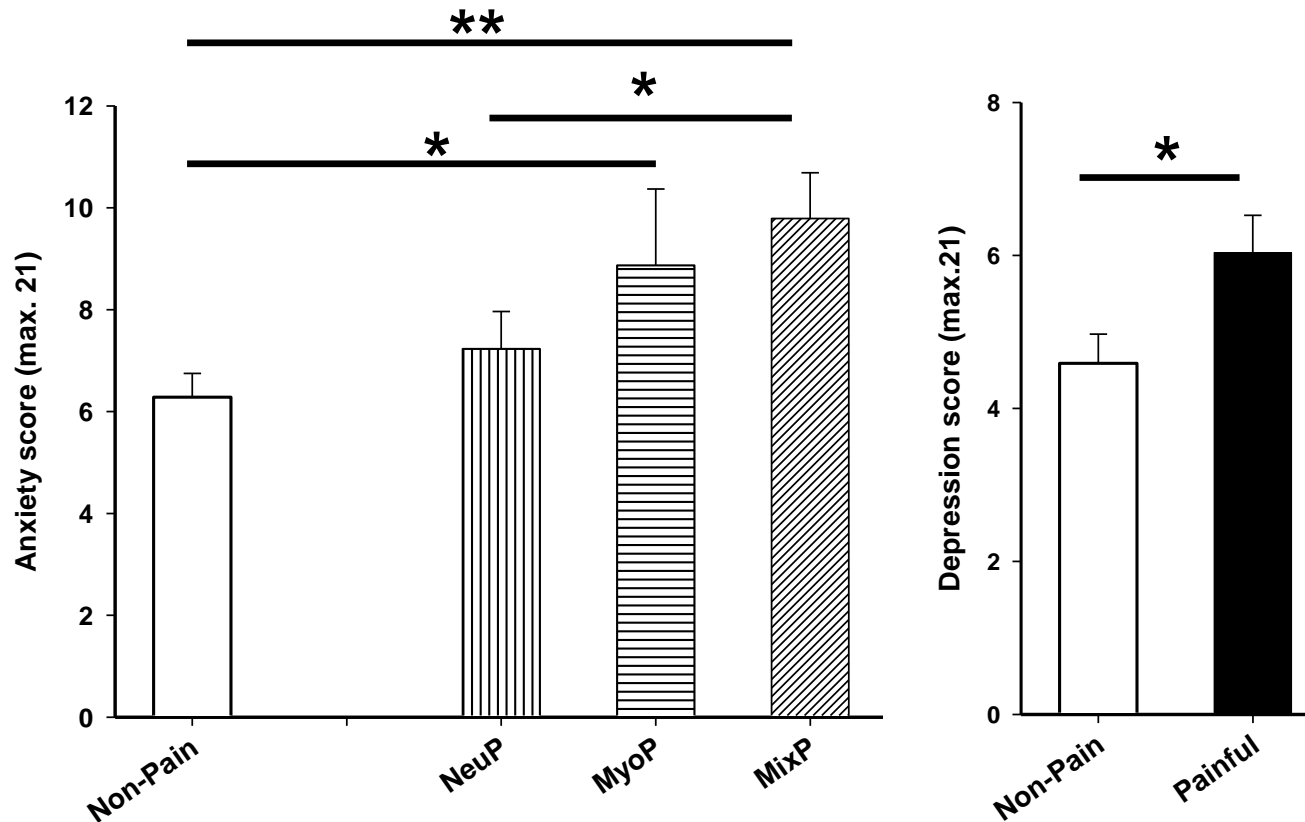


- kein Unterschied zwischen schmerzlos und schmerzhaft
- Unterschied zwischen den Subgruppen: NP schmerz schlechter

QST Profile



HADS



→ Angst und Depression bei schmerzhafter CIN prävalent

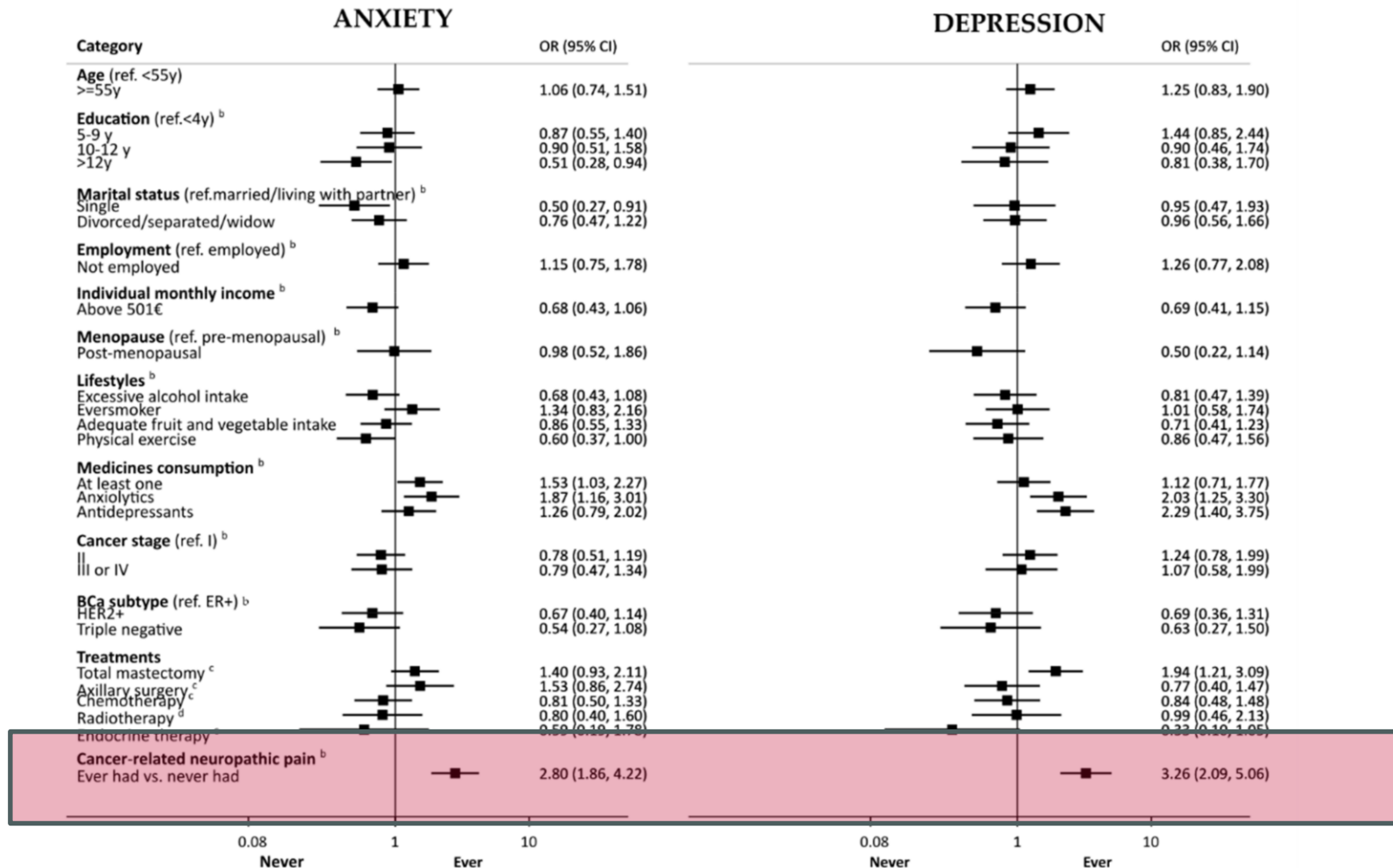
→ Angst: signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen

Krankheitsbild: Postmastektomie-Syndrom

Postmastektomie-Syndrom

Level of Evidence	Verfahren
I	Amitriptylin, Venlafaxin, Gabapentin, Pregabalin
	Physikalische Therapie (myofasziale Techniken)
	Lasertherapie der Haut
II	Fetttransplantationen
	Nervenblockaden / <i>Sympathikusblocks</i>
	topisch Capsaicin / topisch Menthol
	Kognitive Verhaltenstherapie
IV	Nervenoperationen
	Lymphödemoperationen

Postmastektomie-Schmerzen: Komorbidität



Danke!