

Diplomarbeit

**Kurzzeiteffekt von Gabapentin und Pregabalin bei  
neuropathischem Tumorschmerz: eine  
retrospektive, monozentrische Kohortenstudie**

eingereicht von

**Anna Krempl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Onkologie und Universitäre**

**Palliativmedizinische Einrichtung**

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Matthias Huemer

Graz, am 3. Juni 2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 3. Juni 2025

Anna Krempl eh.

## Danksagungen

Zunächst bedanke ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Martin Pichler für die Unterstützung und Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank gebührt Dr. med. univ. Dr. scient. med. Matthias Huemer, der mich mit seinem Engagement und seiner Verlässlichkeit in jeder Phase dieser Arbeit unterstützt hat. Für die stets zeitnahen und konstruktiven Rückmeldungen sowie für das große Verständnis und die bemerkenswerte Geduld, mit der du dem unerwartet langwierigen Verlauf der Arbeit begegnet bist, bin ich dir sehr dankbar. Ohne deine wertvolle Begleitung wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Ein besonderer Dank gilt Monika, die sich mit ihrer fachlichen Expertise der sprachlichen Durchsicht meiner Arbeit gewidmet und deren wertschätzendes Feedback wesentlich zur sprachlichen Qualität beigetragen hat.

Ein herzliches Dankeschön richtet sich an meine wunderbaren Eltern, auf deren immerwährende Unterstützung und bedingungslose Liebe ich bereits mein Leben lang bauen darf. Danke, dass ihr immer an mich und meinen Traum, Ärztin zu werden, geglaubt habt.

Ich möchte auch Anna von Herzen danken, mit der ich unzählige Stunden des Lernens verbrachte. Wir haben uns immer wieder gegenseitig motiviert weiterzumachen. Besonders dankbar bin ich für unsere Freundschaft und für die Erkenntnis, wie wertvoll es ist, gemeinsam an einem Ziel zu arbeiten.

## Zusammenfassung

*Einleitung:* 50-90% aller Menschen mit malignen Geschwülden leiden an tumorassoziierten Schmerzen, was deren Lebensqualität deutlich einschränken kann. [1, 2] Auch wenn die Behandlung von Tumorschmerzen eine medizinische Herausforderung darstellt, so erscheint ein adäquates Schmerzmanagement entscheidend, um das Leid der Betroffenen bestmöglich zu lindern. [3, 4] Zur Verbesserung der neuropathischen Tumorkomponente kommen die beiden Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin zum Einsatz. [5] Zum Einsatz der beiden Wirkstoffe bei Palliativpatient\*innen liegen genauso begrenzt Daten vor wie Informationen zum Kurzzeiteffekt dieser Antikonvulsiva. Aus diesem Grund analysiert die vorliegende Arbeit den analgetischen Effekt von Antikonvulsiva bei neuropathischem Tumorschmerz innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe von Pregabalin oder Gabapentin bei Patient\*innen mit weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen.

*Methodik:* In dieser retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie wurden die klinischen Daten von insgesamt 19 Patient\*innen, welche sich im Zeitraum von 2007 bis 2022 an der Universitären Palliativmedizinischen Einrichtung des Grazer Universitätsklinikums in stationärem Aufenthalt befunden hatten, analysiert. Primärer Endpunkt ist die Erfassung des analgetischen Effekts von Antikonvulsiva bei neuropathischem Tumorschmerz innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe von Pregabalin oder Gabapentin bei weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen. Als sekundäre Endpunkte gelten die täglichen Morphin-Äquivalenzdosen, Gabapentin- oder Pregabalindosen, Dosen von nicht-opioid Analgetika und Koanalgetika sowie die global empfundene Symptomenlast, die stationäre Aufenthaltsdauer, der mögliche Tod während des stationären Krankenhausaufenthalts und Gründe für den Therapieabbruch von Gabapentin oder Pregabalin.

*Ergebnisse:* Die Forschungsergebnisse zeigen, dass innerhalb der ersten sieben Tage nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin keine signifikante Reduktion des täglichen Schmerzlevels ( $n=19$ ; ANOVA;  $F(6)=1,072$ ;  $p=0,383$ ) oder der täglichen Morphin Äquivalenzdosis ( $n=19$ ; ANOVA;  $F(6)=0,014$ ;  $p=1,0$ )

nachgewiesen werden konnte. Während des stationären Aufenthalts konnte eine signifikante Schmerzreduktion ( $n=19$ ; t-test;  $t=2,924$ ; mittlere Differenz= $2,474$ ;  $p=0,009$ ) und eine klinisch relevante Änderung des Schmerzlevels erzielt werden.

*Diskussion:* Die vorliegende Studie erfasst eine Erhöhung der Ansprechrate der Schmerzreduktion nach Beginn der antikonvulsiven Therapie im Laufe der Einnahmewoche, eine signifikante Schmerzreduktion bei Vergleich des Schmerzlevels vom Aufnahme- und Entlassungstag und keine signifikante Schmerzreduktion des täglichen Schmerzlevels. Die Resultate der Analyse lassen keinen Rückschluss auf eine alleinige Schmerzlinderung durch den Therapiestart mit Pregabalin oder Gabapentin zu, sondern geben vielmehr Anlass für weitere Untersuchungen.

*Schlüsselwörter:* Koanalgetika, Gabapentin, Pregabalin, Tumorschmerzen, neuropathische Schmerzen, Schmerzmanagement, Palliativmedizin

## **Abstract**

*Introduction:* 50-90% of people with malignant tumours experience tumour-associated pain, which can have a significant impact on their quality of life. [1, 2] Although the treatment of tumour pain represents a medical challenge, adequate pain management appears to be crucial in order to alleviate the suffering of those affected in the best possible way. [3, 4] The two anticonvulsants pregabalin and gabapentin are used to improve the neuropathic tumour component. [5] Data on the use of these two active agents in palliative care patients are just as limited as information on the short-term effects of these anticonvulsants. For this reason, the present study analyses the analgesic effect of anticonvulsants on neuropathic tumour pain within the first seven days of administering pregabalin or gabapentin to patients with advanced oncological diseases.

*Methods:* This retrospective monocentric cohort study analysed the clinical data of 19 patients hospitalised at Graz University Hospital's university palliative care facility between 2007 and 2022. The primary endpoint is an assessment of the analgesic effect of anticonvulsants on neuropathic tumour pain, conducted seven days after the initial administration of pregabalin or gabapentin in patients with advanced oncological diseases. Secondary endpoints were daily morphine equivalent doses, gabapentin or pregabalin doses, doses of non-opioid analgesics and coanalgesics as well as global perceived symptom burden, length of inpatient stay, possible death during hospitalisation and reasons for discontinuation of gabapentin or pregabalin.

*Results:* The research results show that within the first seven days after initiation of pregabalin or gabapentin, no significant reduction in the daily pain level ( $n=19$ ; ANOVA;  $F(6)=1,072$ ;  $p=0,383$ ) or the daily morphine equivalent dose ( $n=19$ ; ANOVA;  $F(6)=0,014$ ;  $p=1,0$ ) could be demonstrated. During hospitalisation, a significant reduction in pain ( $n=19$ ;  $t$ -test;  $t=2,924$ ; mean difference= $2,474$ ;  $p=0,009$ ) and a clinically relevant change in pain level was achieved.

*Discussion:* The present study recorded an increase in the response rate to pain reduction after the start of anticonvulsant therapy during the first week of administration. There was also a significant reduction in pain when comparing the

pain level on the day of admission with the pain level on the day of discharge, although there was no significant reduction in daily pain levels. The results of the present analysis do not permit any conclusions to be drawn about pain relief resulting solely from the commencement of pregabalin or gabapentin therapy. Rather, they give rise to the need for further investigation.

*Key Words:* coanalgesics, gabapentin, pregabalin, tumour pain, neuropathic pain, pain management, palliative medicine

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	III
Zusammenfassung .....	IV
Abstract .....	VI
Abkürzungen .....	X
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis .....	XII
1. Einleitung .....	1
2. Wissenschaftliche Grundlagen.....	3
2.1. Schmerz: Definition und Wichtigkeit.....	3
2.2. Klassifizierung von Schmerz .....	5
2.3. Ursachen von Tumorschmerzen und das multidimensionale Schmerzkonzept .....	7
2.4. Schmerzerfassung .....	9
2.5. Schmerzmanagement.....	10
2.6. Das WHO-Stufenschema.....	11
2.7. Koanalgetika .....	14
2.8. Antikonvulsiva .....	20
3. Material und Methoden.....	23
3.1. Patient*innenauswahl.....	23
3.2. Datenerhebung und erhobene Parameter.....	23
3.3. Endpunkte der Studie.....	25
3.4. Statistik .....	26
3.5. Literaturrecherche .....	27
4. Ergebnisse .....	28
4.1. Studienkollektiv .....	28
4.2. Tumorerkrankungen der Studienpopulation .....	31
4.3. Symptome des Studienkollektivs.....	33
4.4. Symptomenlast .....	34
4.5. Medikation der Studienpopulation .....	36
4.6. Schmerzveränderung durch die antikonvulsive Therapie mit Pregabalin oder Gabapentin .....	38
4.7. Aufenthalt an der UPE .....	41
5. Diskussion.....	43
5.1. Interpretation, Einordnung und Implikation der Ergebnisse für Forschung und Praxis.....	43



5.2. Limitationen.....	50
5.3. Conclusio .....	51
Literaturverzeichnis .....	53
Anhang.....	60

## Abkürzungen

EAPC	European Association of Palliative Care
ESAS-R	Edmont Symptom Assessment Scale revised
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
IASP	International Association for the Study of Pain
LAT	L-Aminosäuren-Transportsystem
MÄD	Morphin-Äquivalenzdosis
MCID	Minimal clinically important difference
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
UPE	Universitäre Palliativmedizinische Einrichtung
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Ratingskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das biopsychosoziale Modell .....	4
Abbildung 2: Schmerzklassifizierung nach seiner Pathophysiologie .....	5
Abbildung 3: VAS .....	9
Abbildung 4: Das WHO-Stufenschema .....	13
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=19).....	28
Abbildung 6: Lebenssituation der Studienpopulation (n=19).....	29
Abbildung 7: Kognitive Beeinträchtigung der Studienpopulation (n=19).....	30
Abbildung 8: Organsystem des Primärtumors .....	31
Abbildung 9: Neuropathische Schmerzen innerhalb des Studienkollektivs (n=19).....	33
Abbildung 10: Schmerzverlauf nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin .....	38
Abbildung 11: Morphin-Äquivalenzdosis nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin .....	39
Abbildung 12: Änderung des Schmerzlevels nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin .....	40
Abbildung 13: Schmerzlevel des Aufnahme- und Entlassungstags.....	41
Abbildung 14: Tode an der UPE .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eine Auswahl an Koanalgetika mit deren Indikationen in Anlehnung an [32].....	16
Tabelle 2: Parameter für Fallzahlschätzung.....	26
Tabelle 3: Metastasenlokalisierung der Studienpopulation (n=19).....	32
Tabelle 4: Statistische Auswertung zur Symptomenlast .....	35
Tabelle 5: Medikation der Studienpopulation (n=19) bei stationärer Aufnahme....	36
Tabelle 6: Durchschnittliche tägliche Dosierung der Antikonvulsiva .....	37
Tabelle 7: Durchschnittliche tägliche Dosierung für nicht-opioide Analgetika und Koanalgetika .....	37
Tabelle 8: Ansprechrate der Schmerzreduktion nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin .....	40

# 1. Einleitung

Tumorassoziierte Schmerzen betreffen 50-90% aller Menschen mit malignen Geschehnissen, können in jeder Erkrankungsphase auftreten und die Lebensqualität der Betroffenen deutlich mindern. [1, 2] In einer Gesellschaft mit immer älter werdender Bevölkerung und Weiterentwicklung therapeutischer Maßnahmen zur Tumorbehandlung werden sich die Überlebensrate und Lebensdauer für palliative Patient\*innen verbessern, wodurch die Bedeutung eines adäquaten Schmerzmanagements zunehmend in den Fokus gerückt wird. [6, 7] Ungeachtet der Verfügbarkeit zahlreicher Analgetika, stellt die zufriedenstellende Behandlung tumorassoziierter Schmerzen nach wie vor ein Problem dar. [3, 7] Aus diesem Grund ist Forschung, insbesondere bei Menschen mit malignen und weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, von zentraler Relevanz und bedarf vermehrter wissenschaftlicher Aufmerksamkeit, um das Leid durch das Schmerzgeschehen adäquat zu therapieren.

Trotz der hohen Prävalenz des neuropathischen Tumorschmerzes gestaltet sich dessen Behandlung als schwierig und unzureichend. [8] Zur Linderung der neuropathischen Tumorschmerzkomponente werden häufig Pregabalin oder Gabapentin eingesetzt. [5] Auch wenn eine Vielzahl an wissenschaftlichen Publikationen zu diesen Wirkstoffen existiert, so liegen der Wissenschaft zum aktuellen Zeitpunkt nur vereinzelte Studien zum Einsatz der beiden Substanzen bei Palliativpatient\*innen vor, wobei diese nicht näher auf Tumorpatient\*innen spezifiziert wurden. Des Weiteren fehlen Kenntnisse zum Kurzzeiteffekt von Pregabalin und Gabapentin bei Personen mit weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen und neuropathischen Tumorschmerzen im palliativen Setting. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum Schluss dieser Forschungslücke darstellen und untersucht demnach den analgetischen Effekt von Antikonvulsiva bei neuropathischem Tumorschmerz innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe von Pregabalin oder Gabapentin bei weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen, da hierzu nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Untersuchungen dieser Art existieren. Zur Klärung der Fragestellung wurde eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie an der universitären palliativmedizinischen Einheit des Universitätsklinikums Graz durchgeführt.

Die vorliegende Diplomarbeit gliedert sich in einen theoretischen Teil, welcher den Schmerz, dessen Definition, Klassifizierung, Erfassung und Management aufgreift und hierbei auch einen Fokus auf den Tumorschmerz und die Antikonvulsiva legt. Im Anschluss daran werden die Methodik und Ergebnisse dargelegt. Das letzte Kapitel umfasst die Diskussion, in welcher die Resultate in Beziehung zu entsprechend ähnlichen Studien gesetzt werden.

## 2. Wissenschaftliche Grundlagen

### 2.1. Schmerz: Definition und Wichtigkeit

Seit dem Jahr 2020 gilt die überarbeitete Definition der International Association for the Study of Pain (IASP), durch welche Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder einer solchen ähnelt“, beschrieben wird. [9, 10]

Die erneuerte Definition wird um sechs Anmerkungen ergänzt: [11]

- Soziale, biologische und psychologische Komponenten beeinflussen das Schmerzempfinden eines einzelnen Menschen in variablem Ausmaß. [11]
- Es ist nicht möglich, Schmerz lediglich auf aktive Nozizeptoren zurückzuführen, wodurch Schmerz und Nozizeption nicht synonym verwendet werden dürfen. [11]
- Das Konzept des Schmerzes wird sukzessiv im Laufe des Lebens erlernt. [11]
- Jede Aussage über ein schmerzvolles Geschehen sollte anerkannt werden. [11]
- Schmerz ist für die Adaption von Bedeutung, zeigt aber auch einen unerwünschten Effekt auf die Funktion, das soziale Wohlbefinden und die psychologische Verfassung. [11]
- Ist die verbale Aussage eines Schmerzgeschehens nur eingeschränkt oder gänzlich nicht möglich, so kann Mensch oder Tier dennoch Schmerzen empfinden. Die mündliche Übermittlung stellt bloß eine Möglichkeit des Schmerzausdrucks dar. [11]

Schmerz ist eine unerwünschte, doch überlebenswichtige Empfindung. Durch sie wird das Gewebe von Schädigungen und die Integrität des Körpers bestmöglich bewahrt. Bei einer Gewebsverletzung sorgt der Schmerz unter anderem für eine Ruhigstellung des betroffenen Körperteils, wodurch der Heilungsprozess unterstützt wird. Es lässt sich schlussfolgern, dass Schmerz eine essentielle protektive Funktion im Körper innehält. Dies gilt zumindest für den Akutschmerz. [12, 13]

Zu einer Linderung und schließlich Beseitigung des Schmerzes kommt es in den meisten Fällen durch die Behandlung der Ursache. Ist der Schmerz wiederkehrend

oder dauert für mindestens drei Monate an, so spricht man von chronischem Schmerz. [14, 15]

Laut dem biopsychosozialen Modell entsteht dieser aus einem komplexen und multidimensionalen Zusammenspiel von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren, welche sich gegenseitig beeinflussen. [13]

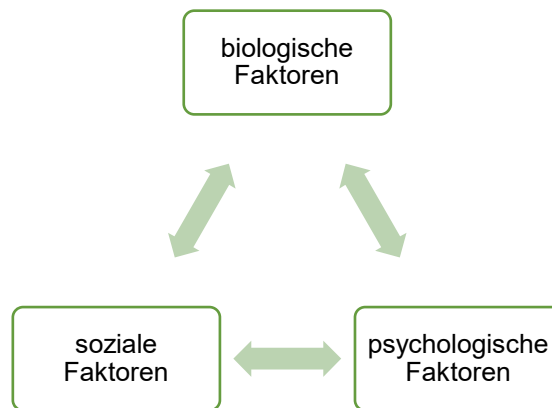


Abbildung 1: Das biopsychosoziale Modell

Biologische Komponenten wie das Alter, psychologische Komponenten wie Depressionen oder Ängste und soziale Komponenten wie geringes Einkommen oder fehlendes soziales Netz können für die Entstehung des chronischen Schmerzes mitverantwortlich sein. Des Weiteren wirkt sich ein bestehender chronischer Schmerz auch auf diese drei Faktoren aus. Die vielen Komorbiditäten, welche mit chronischen Schmerzen einhergehen, sind durch das biopsychosoziale Modell erklärbar. [13] Eine Metaanalyse hat beispielsweise gezeigt, dass Tumorpatient\*innen eine höhere Überlebensrate zeigen, wenn sie nicht unter Schmerzen leiden. Chronische Schmerzen beeinflussen demnach gewisse biologische Prozesse und stehen eng mit sozialen Problemen wie einer erhöhten Suizidrate oder einem erhöhten Substanzmissbrauchsrisiko in Zusammenhang. [13] Finanzielle Probleme durch Beendigung des Arbeitsvertrags oder Invalidität betreffen nicht nur die Betroffenen, sondern stellen neben den hohen Behandlungskosten und Krankenständen auch einen enormen volkswirtschaftlichen Schaden dar. Dies beschreibt eine globale Problematik, da weltweit mehr als 30% der Bevölkerung von chronischen Schmerzen betroffen sind.



Aufgrund der vielfachen und weitreichenden Folgen ist eine adäquate Behandlung chronischer Schmerzen nicht verhandelbar. [13]

Aus diesem Grund hat die IASP im Jahr 2019 in der neuesten International Classification of Diseases (ICD-11) den chronischen Schmerz sowohl als eigene Erkrankung durch den Begriff des „chronischen primären Schmerzes“, wie er bei Fibromyalgie oder unspezifischen Rückenschmerzen der Lendenwirbelsäule auftritt, als auch als Symptom durch den Begriff des „chronischen sekundären Schmerzes“, wie er beispielsweise bei chronischen tumorassoziierten Schmerzen auftritt, aufgelistet. Die neue Klassifikation soll die Forschung zu chronischen Schmerzen vorantreiben und folglich zur Verbesserung der Patient\*innenversorgung führen. [15]

## 2.2. Klassifizierung von Schmerz

Schmerz kann nicht nur nach seiner Dauer in akut und chronisch differenziert werden, sondern auch nach seinem Entstehungsort, wie beispielsweise Kopf- oder abdominelle Schmerzen, nach seiner Intensität oder nach seiner Pathophysiologie, also nach seinem Ursprung. [16]

Zu den drei Mechanismen der Schmerzpathologie werden der noziplastische, nozizeptive und neuropathische Schmerz gezählt, welche im Anschluss genauer erläutert werden. [13]

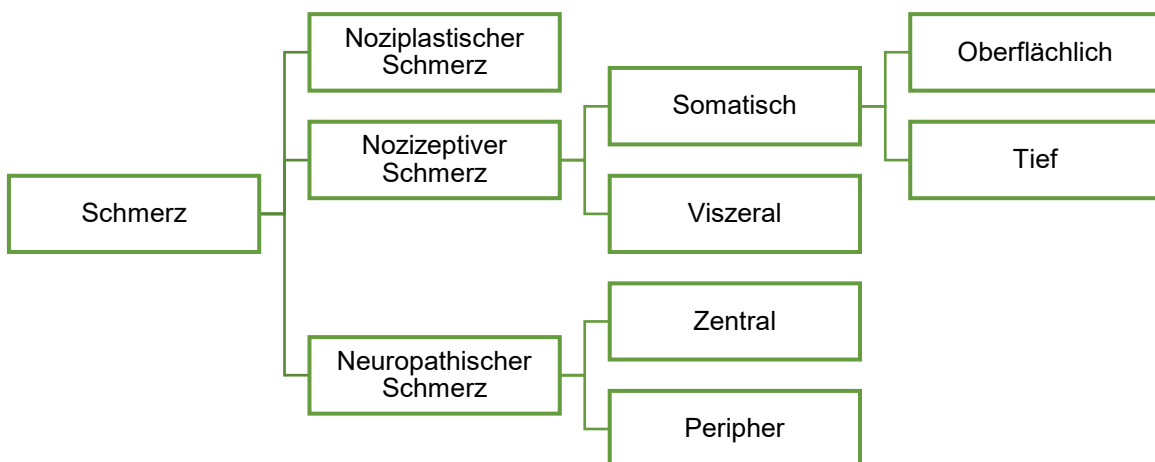


Abbildung 2: Schmerzklassifizierung nach seiner Pathophysiologie

### *Noziplastischer Schmerz*

Tritt trotz fehlender Anzeichen einer Schädigung des Gewebes ein Schmerz auf, so wird dieser als noziplastisch bezeichnet. Noziplastischer Schmerz entsteht durch eine pathologische Verarbeitung von Schmerzreizen. Erkrankungen, bei welchen der noziplastische Schmerz auftritt, sind beispielsweise das Fibromyalgiesyndrom oder Reizdarmsyndrom. [13]

### *Nozizeptiver Schmerz*

Auslöser des nozizeptiven Schmerzes sind Reize somatischen oder viszeralen Ursprungs, welche für tatsächliche oder potentielle Gewebeschädigung verantwortlich sind und durch Nozizeptoren vermittelt werden. [4, 13]

Der somatische Schmerz, welcher von der betroffenen Person gut lokalisierbar ist und häufig als stechende bzw. pochende Qualität beschrieben wird, wird wiederum in oberflächlichen Schmerz, welcher die Haut betrifft, und in tiefen Schmerz, beispielsweise die Knochen, Gelenke und Muskeln betreffend, unterteilt. [17, 18] Verbrennungen der Haut, Knochenmetastasen oder Knochenfrakturen stellen demnach somatischen Schmerz dar. [13]

Der viszerale Schmerz hingegen ist diffus, schlecht lokalisierbar und meist kolik- bzw. krampfartig. Häufig wird er von Nausea und Emesis begleitet. [4, 18] Als Beispiele für viszeralen Schmerz sind gastrointestinale Ulzera und Kapseldehnungsschmerz zu nennen. [13]

### *Neuropathischer Schmerz*

Der neuropathische Schmerz wird verursacht durch eine nervale Erkrankung oder Verletzung des peripheren oder zentralen Nervensystems. [13, 18] Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Als Auslöser im zentralen Nervensystem können ein Schlaganfall, Multiple Sklerose oder Traumata und im peripheren Nervensystem eine postherpetische Neuralgie, ein Karpaltunnelsyndrom oder Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie eine Rolle spielen. [13] Wo die Ursache auch immer herrührt, die nervalen Strukturen werden dadurch geschädigt und es entsteht ein neuropathischer Schmerz, welcher mit scharfer und brennender Qualität auftritt. [18] Des Weiteren sind Minussymptome, wie beispielsweise Hypalgesien und Hypästhesien, und Plusssymptome, wie beispielsweise Allodynie und Hyperalgesie, charakteristisch für den neuropathischen Schmerz. [4]

Ist der Schmerz sowohl einer nozizeptiven als auch einer neuropathischen Komponente zuzuordnen, so spricht man vom „mixed pain“. Es wird angenommen, dass sich der neuropathische Faktor beim gemischten Schmerz bei Voranschreiten des Tumorgeschehens erhöht. [19]

### **2.3. Ursachen von Tumorschmerzen und das multidimensionale Schmerzkonzept**

50-90% der Tumorpatient\*innen berichten von Schmerzen. Im Allgemeinen besteht ein Zusammenhang zwischen dem Tumorschmerz und der Tumorart mit seiner Lokalisation. Patient\*innen mit malignen Geschehnissen im Kopf- oder Halsbereich erleben im Vergleich zu anderen Tumorarten die stärksten Schmerzen. Des Weiteren spielen das Stadium der onkologischen Erkrankung und die eingesetzten Therapien eine Rolle. [1, 2]

Eine Ursache für Tumorschmerzen stellt das maligne Geschehen selbst dar. Im Zuge dessen kann es möglicherweise zur Invasion maligner Zellen oder zur Dehnung von Hohlorganen, wie beispielsweise dem Darm, Ödemen, Gewebsentzündungen und Nekrosen, kommen, welche Schmerzen verursachen können. [20]

Somatische Schmerzen treten bei Betroffenen mit Tumorerkrankungen am häufigsten auf. [2] Als Beispiel somatischer Schmerzen bei malignen Geschehnissen sind Knochenmetastasen zu nennen. [20]

Weitere Ursachen für den Tumorschmerz sind Tumorinvasion mit Gewebsischämie, Kompression der viszeralen Blutversorgung oder Kapseldehnung viszeraler Organe. Bei der Klassifikation des Schmerzes, der aus diesen Ursachen resultiert, handelt es sich um viszeralen Schmerz. [1] Ergänzend sind Tumorinfiltration und Kompression von Organen als Ursache für viszerale Tumorschmerzen zu erwähnen. [21]

Durch Invasion und Kompression maligner Zellen kann es zur Schädigung nervaler Strukturen kommen, was für die neuropathische Tumorschmerzkomponente ursächlich ist. [21]

Neben dem Tumorgeschehen selbst können diagnostische und therapeutische Maßnahmen weitere Gründe für Tumorschmerzen darstellen. [20] Durch operative Eingriffe oder Strahlentherapie kann es durch die Gewebsschädigung zu Schmerzen kommen, insbesondere dann, wenn nervale Strukturen betroffen sind. Die periphere Neuropathie kann auch im Zuge einer Chemotherapie als schmerzvolle Nebenwirkung auftreten. Arthralgien und Myalgien gehören auch zum Spektrum der unerwünschten Begleiterscheinungen von Chemotherapien, genauso wie die Mukositis, welche auch im Rahmen von Strahlentherapien auftreten kann. [1]

Zusammenfassend sind die Ursachen von Tumorschmerzen vielfältiger Natur und die Pathophysiologie dahinter noch nicht vollständig geklärt. [1]

Wird von Tumorschmerzen gesprochen, so sollte auch der Durchbruchschmerz nicht unerwähnt bleiben. Unabhängig von dem Schmerz, welcher im Rahmen von malignen Erkrankungen auftritt und idealerweise mit analgetischen Mitteln adäquat behandelt wird, können Betroffene an Durchbruchschmerzen leiden. [1, 22] Hierbei handelt es sich um meist spontan oder aber auch durch Reize, wie beispielsweise bestimmte Bewegungen, Berührungen, Hitze oder Kälte, ausgelöste äußerst starke Schmerzen. [8] Diese stellen eine große Belastung für die Leidtragenden dar. [22]

Um ein besseres Verständnis für die Multidimensionalität von Schmerzen zu erlangen, wurde das Total-pain-Konzept von Cicely Saunders, welche den Grundstein für die moderne Palliativmedizin legte, begründet. [23] Nach diesem Konzept betreffen Schmerzen vier Dimensionen. Als erster Faktor ist der physische Schmerz zu nennen, welcher beispielsweise durch das Tumorgeschehen ausgelöst wird. Der psychische Schmerz entsteht zum Beispiel, wenn Schmerzen Ängste oder Depressionen auslösen und verstärken. [24] Schmerzen können aber auch als rein seelisches Phänomen wahrgenommen werden, welche unter anderem durch Trauer hervorgerufen werden. Spätestens infolge der palliativen Situation werden sich die soziale Funktion und möglicherweise auch das soziale Umfeld verändern, was den sozialen Schmerz verursacht. Durch ihre Situation erleben Menschen mit unheilbarer Grunderkrankung häufig Lebens- und Sinnkrisen, müssen über den Tod und die eigene Endlichkeit vermehrt nachdenken, was wiederum als spiritueller Schmerz beschrieben wird. Um für die Betroffenen eine adäquate Behandlung

sicherzustellen, sollten alle vier Komponenten beachtet und therapeutisch umfasst werden. [24, 25]

## 2.4. Schmerzerfassung

Um Schmerzen optimal zu behandeln und den Effekt der Schmerztherapie nachzuvollziehen, benötigt es eine validierte und regelmäßige Schmerzerfassung. Wie aus der Schmerzdefinition zu entnehmen ist, ist Schmerz immer eine subjektive Empfindung, welche nicht gänzlich objektivierbar ist, doch mittels spezifischen Tools darstellbar gemacht werden kann. [26]

### *Visuelle Analogskala (VAS)*

Hierbei handelt es sich um eine 10 cm lange Linie, welche mit „kein Schmerz“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ an jeweils einem der beiden Enden der Linie beschriftet ist. Die zu behandelnde Person markiert das empfundene Schmerzlevel zwischen den beiden Endpunkten der Linie. Der Abstand zwischen dem Punkt „kein Schmerz“ und dem durch die Person gesetzten Punkt gibt den Schmerzwert an. [27]



Abbildung 3: VAS

### *Numerische Ratingskala (NRS)*

Der Schmerz wird anhand einer Skala von 0-10, 0-20 oder 0-100 durch eine Zahl eingestuft. Die Zahl Null ist gleichzusetzen mit „kein Schmerz“ und die höchste Zahl der Skala mit „stärkster vorstellbarer Schmerz“. [28]

### *Verbale Ratingskala (VRS)*

Bei dieser Skala wird die betroffene Person gebeten, die Wörter auszuwählen, welche ihre Schmerzintensität am besten beschreiben. Zur Auswahl stehen: kein, leichter, mäßiger, starker oder sehr starker Schmerz. [27]

### *Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)*

Bei Kindern ab dem vollendeten dritten Lebensjahr kommt häufig die FPS-R zum Einsatz. Auf dieser Skala befinden sich sechs Gesichter, welche von lachend bis weinend unterschiedliche Gesichtsausdrücke darstellen. Das Kind soll die eigene Schmerzintensität nun einem der abgebildeten Gesichter zuordnen. [26]

Die bisher genannten Skalen setzen die Fähigkeit der Kommunikation und Selbstbeurteilung voraus. Ist diese, wie beispielsweise bei kognitiv beeinträchtigten, älteren oder dementiellen Menschen, nicht gegeben, so kann durch die genaue Beobachtung des Gesichtsausdrucks, der Bewegungen und Veränderungen in der alltäglichen Routine und zwischenmenschlichen Kommunikation das Vorhandensein von Schmerzen identifiziert werden. [29]

Um die genaue Schmerzintensität zu erheben, gibt es für unterschiedliche Szenarien mehrere Skalen zur Fremdbeurteilung. Beispiele hierfür wären: [30, 31]

- Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)
- Kindliche Unbehagens- und Schmerzskala (KUSS)

Bei tumor erkrankten Personen sollte bei Möglichkeit VAS, VRS oder NRS eingesetzt werden. [29]

## **2.5. Schmerzmanagement**

Um Schmerzen optimal zu therapieren und dementsprechend eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen, sollten die fünf Säulen der Schmerztherapie berücksichtigt werden. Diese beinhalten die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie, Physiotherapie, Psychotherapie, soziale Unterstützung und die Säule der invasiven Therapie. Je nach Bedarf der zu behandelnden Person wird empfohlen, das Potential der verschiedenen Säulen unterschiedlich stark auszuschöpfen, um eine ideale Betreuung zu gewährleisten. [32]

Die Grundlage des medikamentösen Schmerzmanagements bildet der Stufenplan der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welcher im Kapitel 2.6 detailliert behandelt wird. Zu den nicht-medikamentösen Methoden gehören Verfahren wie Akupunktur, passiv-physikalische Techniken wie die Thermotherapie, Bewegungstherapien wie die Haltungskontrolle, medizinische Massagen wie manuelle Lymphdrainagen und manuelle Therapien wie die Osteopathie. [32] Die

Psychotherapie beinhaltet eine Vielzahl an therapeutischen Methoden, welche genauso wie die soziale Unterstützung durch eine\*n Sozialarbeiter\*in ein wesentlicher Bestandteil des multimodalen Schmerzmanagements sind. Die fünfte Säule beinhaltet invasive Techniken wie Intrathekalkatheter, radiologisch gesteuerte Infiltrationen oder Strahlentherapie, welche auch im Stufenschema der WHO miteingebunden sind. [32]

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die medikamentösen Maßnahmen. Aus diesem Grund wird im folgenden Kapitel das WHO-Stufenschema näher erörtert, wobei ein besonderes Augenmerk auf die in der Kohortenstudie zu untersuchenden Koanalgetika Pregabalin und Gabapentin gelegt wird.

## **2.6. Das WHO-Stufenschema**

Mit dem Ziel, eine effektive Schmerztherapie für Menschen mit Tumorerkrankungen zu etablieren, hat eine Gruppe internationaler Expert\*innen das Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation entwickelt, welches 1986 publiziert wurde. Dieses Konzept wurde seither mehreren Modifikationen unterzogen und gilt heute nicht nur zur Behandlung tumorassoziierter Schmerzen, sondern wird überdies auch bei akuten und chronischen Schmerzzuständen nicht-maligner Genese eingesetzt. [33] Besonders im Hinblick auf die Versorgung von Menschen mit malignen Tumoren konnte gezeigt werden, dass das Stufenschema die Lebensqualität deutlich verbessert, die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und das Missbrauchsrisiko von Opioiden reduziert. Um demnach eine optimale Patient\*innenversorgung zu gewährleisten, ist die Verwendung des Stufenschemas dringend anzuraten. [33]

Die WHO hat fünf wichtige Empfehlungen für die Verwendung von Analgetika entwickelt: [34]

### *„By mouth“*

Grundsätzlich ist die orale Verabreichung von Analgetika zu bevorzugen. Ist dies beispielsweise aufgrund einer Schluckstörung nicht möglich, so kann auf eine andere Applikationsform wie beispielsweise transdermal, subkutan oder intravenös zurückgegriffen werden. [35]

### *„By the clock“*

Es wird dazu geraten, die schmerzlindernden Arzneimittel nach einem fixen Zeitplan zu verabreichen. Der Abstand zwischen zwei Einnahmen sollte so festgelegt werden, dass das Analgetikum noch vor dem kompletten Wirkverlust des zuvor applizierten Schmerzmittels eingenommen wird. Des Weiteren kann eine Titration der Medikation notwendig sein, um eine adäquate Schmerzlinderung zu erreichen. Unabhängig von dem Grundschema kann bedarfsweise eine Notfallsmedikation, beispielsweise zur Linderung von Durchbruchschmerzen, zusätzlich zur fix verabreichten Basistherapie verwendet werden. [35]

### *„For the individual“*

Die optimale Schmerztherapie sollte individuell auf die betroffene Person, Pathophysiologie und Lokalisation des Schmerzes abgestimmt sein. Die Höhe der Dosierung wird individuell für die zu behandelnde Person bestimmt und zielt auf eine für die betroffene Person adäquate Schmerzlinderung ab. [35]

### *„Attention to detail“*

Patient\*innen und deren Familien sollten eine schriftliche Auflistung der Schmerzmedikation mit vollständigem Namen, Verwendungsgrund, Dosierung und Dosierungsintervall besitzen, um diese als therapeutische Richtlinie zu verwenden. Die erste und letzte Einnahme sollte in direktem Zusammenhang mit der Aufwach- und Schlafenszeit stehen. Des Weiteren ist eine entsprechende Aufklärung der verwendeten Analgetika und deren möglich auftretenden Nebenwirkungen von großer Bedeutung. [35]



„By the ladder“

Unter diesem Punkt werden die einzelnen Stufen des Schmerzkonzepts der WHO genauer erläutert.

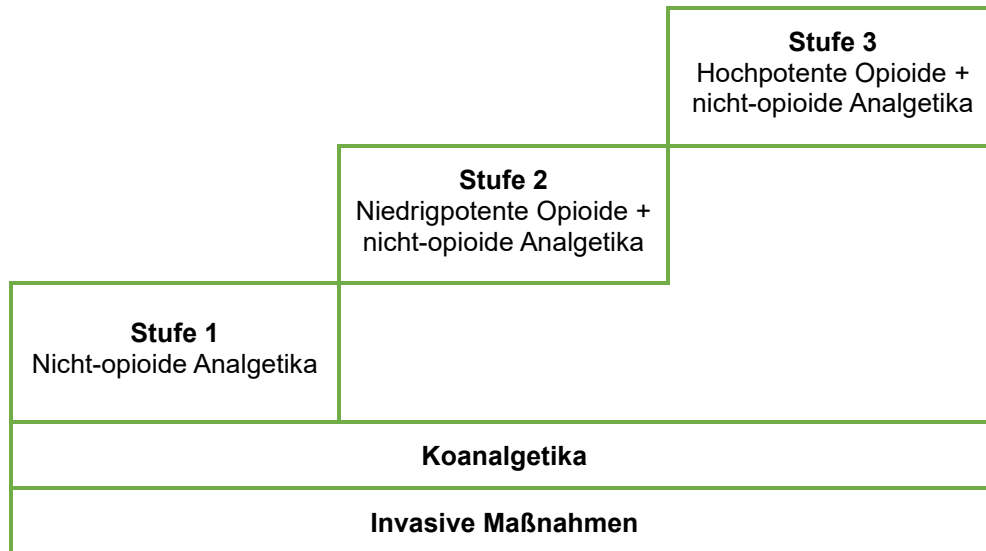


Abbildung 4: Das WHO-Stufenschema

Die nicht-opioiden Analgetika wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder Paracetamol bilden die erste Stufe. Der Wirkstoff Tramadol gehört beispielsweise zu den niedrigpotenten Opioiden, welche die zweite Stufe repräsentieren. Die dritte Stufe entspricht den hochpotenten Opioiden. Als Beispiele hierfür sind die Wirkstoffe Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon zu nennen. [33]

Im Laufe der Jahre wurde das ursprüngliche Schmerzkonzept mit den bereits genannten drei Stufen um eine vierte Stufe ergänzt. Diese beinhaltet invasive und interventionelle Therapieverfahren wie beispielsweise die intrathekale Gabe von Analgetika durch eine Schmerzpumpe. Auch die Verwendung von Nervenblockaden und palliativen Radiotherapien gehört zu dieser Stufe. [33]

Ist der analgetische Effekt der Arzneimittel aus der ersten Stufe unzureichend, so können niedrigpotente Opioide ergänzend dazu eingesetzt werden. Sollte die Schmerzsituation nach wie vor nicht unter Kontrolle sein, werden nicht-opioide Analgetika mit hochpotenten Opioiden kombiniert. Von der gemeinsamen Anwendung von Präparaten aus Stufe zwei und drei wird abgeraten. [32, 35] Invasive und interventionelle Therapieverfahren können hingegen beliebig mit den anderen Stufen kombiniert werden. Die Indikation dafür bedarf bei chronischen

Schmerzpatient\*innen einer sorgfältigen Prüfung, denn bei Therapieversagen besteht keine Möglichkeit einer weiteren Stufensteigerung des Schmerzmanagements. [32]

Die erste Stufe bildet das Fundament der chronischen Schmerzbehandlung, welches bei Notwendigkeit durch die anderen Stufen in aufsteigender Reihenfolge ergänzt wird. Bei der Therapie des akuten Schmerzes hingegen wird das für die Schmerzsituation adäquateste und stärkste Schmerzmittel verwendet. [33] Beispielsweise kann ein nicht-opioides Analgetikum gemeinsam mit einer Schmerzpumpe mit hochpotenten Opioiden nach einer Operation an der Wirbelsäule für die erste postoperative Zeit zur Anwendung kommen. [32]

Benötigt ein\*e Patient\*in eine Analgesie, so richtet sich die schmerzstillende Behandlung demnach nach der Intensität der Schmerzen, welche beispielsweise mit der NRS ermittelt wurden und auch in regelmäßigen Abständen reevaluiert und bei Bedarf angepasst werden sollten. [29] Wird ein Schmerzwert von eins oder zwei angegeben, so wird dieser milde Schmerz durch Arzneimittel der ersten Stufe des WHO-Stufenschemas therapiert. Eine Ergänzung durch niedrigpotente Opioide im Sinne der zweiten Stufe wird bei einer genannten Intensität von drei bis sechs empfohlen, was einem moderaten Schmerz entspricht. Hochpotente Opioide werden erst bei starken Schmerzen, welche sich als NRS von sieben oder mehr äußern, verabreicht. [29]

Angesichts dessen, dass ein moderater Schmerz auch mit nicht-opioiden Analgetika und einer niedrigen Dosierung von hochpotenten Opioiden handzuhaben ist, wird die Abschaffung der zweiten Stufe diskutiert. Zum momentanen Zeitpunkt befindet sich diese aber nach wie vor im WHO-Stufenschema. [33]

## **2.7. Koanalgetika**

Bisher unerwähnt geblieben ist die Gruppe der Koanalgetika. Auch die Koanalgetika sind im WHO-Schmerzschema verankert und können beliebig mit jeder der Stufen kombiniert werden. Sie werden auch als Adjuvantien bezeichnet und umfassen eine

Vielzahl von Arzneimitteln, deren Hauptindikationen üblicherweise nicht im Bereich des Schmerzmanagements liegen. [33]

Deren Einsatz vermag nichtsdestotrotz eine Abschwächung der Schmerzen. Sie finden bei nozizeptiven, aber vor allem bei neuropathischen Schmerzen Verwendung. [3] Besonders bei der gemeinsamen Verabreichung mit Opioiden haben sich Koanalgetika als sinnvoll zur Bekämpfung des Tumorschmerzes herausgestellt. [35] Oftmals kann durch die Gabe von Adjuvantien die Opioiddosis reduziert werden, wodurch gegebenenfalls das Auftreten von Nebenwirkungen durch Opioide verringert wird. [36]

Um einen Überblick zu gewährleisten, stellt die nachfolgende Tabelle eine Auswahl an eingesetzten Wirkstoffgruppen von Koanalgetika und deren Indikationen dar.

*Tabelle 1: Eine Auswahl an Koanalgetika mit deren Indikationen in Anlehnung an [32]*

<b>Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppe</b>	<b>Indikation</b>
Alpha-2-Rezeptor-Agonisten	Neuropathische Schmerzen, Adjuvans zur Regionalanästhesie oder einer rückenmarksnahen Opioidgabe, Spastik
Antidepressiva	Depression, Spannungskopfschmerz, neuropathischer Schmerz, atypischer Gesichtsschmerz, Arthroseschmerz, Rückenschmerz
Antikonvulsiva	Neuropathischer Schmerz, Migräne, Fibromyalgie
Benzodiazepine	Akute Muskelverspannung, Anxiolyse, Spastik
Bisphosphonate	Knochenmetastase, Osteoporose, Morbus Paget
Capsaicin	Lokalthherapie bei neuropathischen Schmerzen
Glukokortikoide	Rheumatologisch-entzündliche Erkrankungen, Immunsuppression, Knochenmetastasen, Übelkeit/Erbrechen, Adjuvans zur Regionalanästhesie
Muskelrelaxantien	Akute Muskelverspannung, Spastik
NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Akutschmerz, Notfallmedizin, opioidinduzierte Hyperalgesie, therapieresistenter chronischer Schmerz oder Tumorschmerz, neuropathischer Schmerz

Gewisse Medikamentengruppen der vorliegenden Tabelle werden anschließend genauer erläutert, da sie bei der Behandlung des chronischen neuropathischen Tumorschmerzes eine wichtige Rolle spielen.

#### *Alpha-2-Rezeptor-Agonisten*

Zu den am  $\alpha$ -2-Rezeptor agonistisch wirkenden Substanzen zählt Clonidin, welches neben eines antihypertensiven Effekts auch einen analgetischen Effekt mit sich

bringt. Aus diesem Grund kann es als Koanalgetikum bei neuropathischen Tumorschmerzen in Betracht gezogen werden. [17, 37]

Aufgrund des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen wie Hypotonie oder Sedierung kann das Potential bei systemischer Verabreichung möglicherweise nicht vollständig ausgeschöpft werden, wodurch eine topische Anwendung überlegenswert erscheint. [38]

Ein weiterer  $\alpha$ -2-Rezeptor-Agonist ist Tizanidin, welches über das zentrale Nervensystem antispastisch agiert. Trotz der geringen Belege eines analgetischen Effekts hat sich Tizanidin als Koanalgetikum bewiesen. [17, 39]

### *Antidepressiva*

Wie bereits im Zusammenhang mit dem biopsychosozialen Modell erklärt wurde, sind chronische Schmerzen und Depressionen wichtige Komorbiditäten voneinander. Studien haben nachgewiesen, dass bis zu 85% aller chronischen Schmerzpatient\*innen von einer schweren Depression betroffen sind und dieses psychische Zustandsbild die Prognose verschlechtert. [40]

Bei chronischen Schmerzen wird ein Stresszustand im Körper ausgelöst, welcher die Entstehung einer Depression begünstigt. Durch den depressiven Zustand werden Intensität und Dauer der Schmerzen verstärkt. Der Zusammenhang der beiden Komorbiditäten wird hierdurch auf ganz simple Weise dargestellt und beschreibt dennoch einen Teufelskreis, in welchem der Einsatz von Antidepressiva als Koanalgetikum bei chronischen Schmerzen essentiell ist. Vereinfacht ausgedrückt, beruht die schmerzlindernde Wirkung der Antidepressiva auf einem regulierenden Effekt der Schmerzwahrnehmung und Schmerzübertragung im Körper. [40, 41]

Antidepressive und analgetische Wirkung sind demnach unabhängig voneinander, wobei Letzteres sich bereits bei geringer Dosierung einstellt. [17, 37] Es sind vor allem trizyklische Antidepressiva (TCA) wie Amitriptylin oder Nortriptylin und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Venlafaxin oder Duloxetin, welche als Koanalgetika eingesetzt werden. [33, 39] Bei Bekämpfung neuropathischer Schmerzen zählen TCA zu den Erstlinientherapeutika. [17]

### *Antikonvulsiva*

Die im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie untersuchte die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin, weshalb diese Wirkstoffgruppe separat im Unterkapitel 2.8 behandelt wird.

### *Bisphosphonate*

Schmerzen, welche durch tumoröse Absiedelungen in den Knochen entstehen, werden genauso wie tumorassoziierte Hyperkalzämien und Osteolysen mit Bisphosphonaten therapiert. Diese führen zu einer Aktivitätshemmung der Osteoklasten und dadurch verringern sie die Knochenresorption. Des Weiteren werden Schmerzen durch Knochenmetastasen gemindert. [17, 39]

Eingesetzt werden beispielsweise Zoledronat, Pamidronat oder Clodronat, wobei vor dem Beginn der Bisphosphonattherapie eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls eine Sanierung essentiell sind, um das Risiko eine Kiefernekrose zu minimieren. [17] Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Elektrolytveränderungen im Sinne einer Hypokalziämie und der Abfall der Funktionstüchtigkeit der Nieren. Neben den Bisphosphonaten könnten auch Calcitonin oder eine Radiotherapie gegen die tumorassoziierten Knochenschmerzen Abhilfe schaffen. [17, 39]

### *Capsaicin*

Der scharfe Geschmack von Chilischoten ist einem seiner Inhaltsstoffe, dem Capsaicin, geschuldet. [39] Dieses hat eine analgetische Wirkung, welche bei neuropathischen Schmerzen Einsatz findet. [42] Der genaue Wirkmechanismus wird außen vorgelassen, da dies den Rahmen der Arbeit sprengen würde.

Es soll lediglich erwähnt werden, dass das Capsaicin am Applikationsort die nozizeptive Übertragung beeinträchtigt. [17]

Appliziert wird das Capsaicin in 8%iger Konzentration lokal als Pflaster. Obwohl dieses bereits nach 30-60 Minuten wieder entfernt wird, ist die Wirksamkeit für die nächsten drei Monate gegeben. [19] Des Weiteren findet es in Cremes oder Salben Anwendung, welche beispielsweise bei Tumorpatient\*innen mit postoperativem neuropathischem Schmerz eingesetzt werden können. [39]

Als unerwünschte Nebenwirkungen treten vor allem lokale Reaktionen wie Hautrötung, Schwellung und Schmerzen mit brennendem Charakteristikum auf,

welche bereits nach einigen Tagen wieder verschwinden. Die brennende Gefühlssensation kann so großes Unbehagen auslösen, dass die Therapietreue der Patient\*innen darunter leidet. [17, 37]

Darüber hinaus ist der Erfolg einer Behandlung mit Capsaicin sehr individuell und benötigt oftmals mehrere Anwendungen, um die erwünschte Wirkung zu erzielen. [19]

### *Glukokortikoide*

Wird eine neuronale Struktur im Körper durch einen Tumor komprimiert oder durch maligne Zellen infiltriert, so ist der Einsatz von Steroiden wie Prednison oder Dexamethason zur Linderung des dadurch entstehenden neuropathischen Schmerzes indiziert. Da dies keine kausale Therapie darstellt, sollte das weitere Prozedere eruiert werden und je nach Zustand der zu behandelnden Person und dem Behandlungsziel sollten gegebenenfalls weitere Maßnahmen eingeleitet werden. [17, 39]

Schmerzlinderung verschaffen Glukokortikoide auch bei malignen Prozessen im Knochen, bei intrakranieller Druckerhöhung und bei Arthralgien. Ihnen wird ein antiödematöser, antiphlogistischer und durch die Hemmung von Prostaglandinen ein analgetischer Effekt zugeschrieben. Des Weiteren wird der Appetit angeregt und Übelkeit gemindert. Es lässt sich schlussfolgern, dass Steroide die Lebensqualität von Tumorpatient\*innen verbessern können. [17, 39]

Nichtsdestotrotz ist auf das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wie Osteoporose, Steroiddiabetes oder gastrointestinalen Blutungen besonders zu achten. Die Dosierung und Dauer der Glukokortikoidtherapie sollte deshalb so gering und kurz wie möglich gehalten werden. [43]

### *NMDA-Rezeptor-Antagonisten*

Zu den Antagonisten am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor gehört der Wirkstoff Ketamin, welcher sowohl peripher als auch zentral eine Analgesie auslöst. Das Anwendungsgebiet ist außerordentlich und erstreckt sich von inflammatorischen, myofaszialen, ischämischen Schmerzen bis zu Schmerzen mit neuropathischem Charakter. Bei soeben genannten Indikationen wird nicht primär mit Ketamin therapiert, sondern es wird erst bei Versagen anderer Präparate in Betracht gezogen. [17, 39]

Um das Risiko unerwünschter Arzneimittelreaktionen wie Halluzinationen oder deliranter Zustände zu minimieren, wird Ketamin mit Benzodiazepinen kombiniert. Amantadin, Dextromethorphan und das bei Alzheimer eingesetzte Memantin gehören auch zur Gruppe der NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Aufgrund der mangelnden und teils unschlüssigen Datenlage kann keine Empfehlung für oder gegen die Nutzung dieser Wirkstoffe im Schmerzmanagement abgegeben werden. [17, 39]

## **2.8. Antikonvulsiva**

Diese gehören gemeinsam mit den Antidepressiva zu den Erstlinientherapeutika in der Therapie neuropathischer Schmerzen. Antikonvulsiva haben im Einsatz gegen tumorassoziierte Schmerzen hohe Effektivität bewiesen und finden beispielsweise auch bei diabetischer Polyneuropathie, Post-Zoster-Neuralgie oder Schmerzen nach Verletzung des Rückenmarks ihre Anwendung. [13, 19]

Aus der Gruppe der Antikonvulsiva sind hierbei Carbamazepin, Valproat, Gabapentin und Pregabalin zu nennen, wobei die letzteren beiden Wirkstoffe ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweisen und zur neuen Generation der Antikonvulsiva gehören, auf welche sich nun fokussiert wird. [8, 35]

### *Pharmakodynamik*

Pregabalin und Gabapentin, welche auch unter dem Begriff der Gabapentinoide zusammengefasst werden, sind beide Analoga der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA). Trotz ihrer ähnlichen chemischen Struktur wird ihnen keine Wirkung am GABA-Rezeptor nachgewiesen. [44, 45]

Der exakte Wirkmechanismus ist unbekannt, jedoch wird aktuell davon ausgegangen, dass sie an die  $\alpha 2\delta$ -1-Untereinheit der spannungsabhängigen, präsynaptischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle, welche sich unter anderem im Hinterhorn des Rückenmarks befinden und bei der Nozizeption eine wichtige Rolle spielen, binden und dadurch den Einstrom von Calcium in die Zelle vermindern. [6, 45-47]

In weiterer Folge werden weniger erregende Neurotransmitter wie Glutamat oder Substanz P in den synaptischen Spalt freigesetzt, was die Wirkung von Pregabalin und Gabapentin erklären soll. [47, 48]



### *Pharmakokinetik*

Absorbiert werden die beiden wasserlöslichen Wirkstoffe in der Dünndarmschleimhaut über das L-Aminosäuren-Transportsystem (LAT).[49] Die Aufnahme von Gabapentin ist vom schnell gesättigten LAT abhängig, wodurch nur eine gewisse Menge absorbiert werden kann. Zusätzlich zum LAT wird Pregabalin noch über weitere Transporter im proximalen Kolon resorbiert, was zur Folge hat, dass die Absorption von Pregabalin verglichen mit Gabapentin nicht rein vom LAT abhängt und somit als nicht-sättigbar anzusehen ist. Es resultiert ein nahezu lineares Absorptionsprofil mit einer oralen Bioverfügbarkeit von über 90% für Pregabalin und eine nichtlineare, dosisabhängige Pharmakokinetik mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 30-60% für Gabapentin. [44, 45]

Die maximale Plasmakonzentration liegt bei Pregabalin innerhalb einer Stunde und bei Gabapentin bei drei Stunden. Des Weiteren bindet keiner der beiden Wirkstoffe an Plasmaproteine, wodurch eine Interaktion mit stark plasmaproteingebundenen Arzneimitteln nicht anzunehmen ist. Ein aktiver Transporter befördert die Wirkstoffe über die Blut-Hirn-Schranke. [44, 45]

Gabapentinoide haben eine Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden und sie werden nicht in der Leber metabolisiert, sondern über die Niere ausgeschieden. Aus diesem Grund muss die verabreichte Dosis an die entsprechende Nierenfunktion angepasst werden. [44, 45]

### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Schwindel und Somnolenz sind die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen. Als Beispiel weiterer Nebenwirkungen sind verschwommenes Sehen, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Übelkeit und Mundtrockenheit zu nennen. Bei Dosisreduktion kommt es in der Regel zur Besserung bzw. Sistierung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. [44, 45] Die Nebenwirkungen sind reversibel und von der Dosierung der beiden Wirkstoffe abhängig. [50]

### *Anwendung im klinischen Alltag*

Bei beiden Wirkstoffen sollte eine langsame Dosiserhöhung über mehrere Tage erfolgen. Als Initialdosis werden für Pregabalin 25-75 mg und für Gabapentin 300 mg pro Tag empfohlen. [51] Die effektive Dosis variiert je nach individuellem Patientenbedarf und erreicht bei palliativen Tumorpatient\*innen selten die

Tageshöchstdosis, welche für Pregabalin bei 600 mg und für Gabapentin bei 3600 mg liegt. [45, 51] Die entsprechende Tagesdosis sollte bei Pregabalin auf zwei bis drei Einnahmen und bei Gabapentin auf drei bis vier Gaben aufgeteilt werden. [45] „Die niedrigste wirksame (oder tolerierte) Dosis ist die Erhaltungsdosis.“ [51] Um eine mögliche Entzugssymptomatik zu vermeiden, sollten Pregabalin und Gabapentin langsam ausgeschlichen werden. [51]

### **3. Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie, bei welcher die verfügbaren Krankheitsakten onkologischer Patient\*innen der Universitären Palliativmedizinischen Einrichtung (UPE) des Universitätsklinikums Graz untersucht wurden.

Um die patientenbezogenen Daten weiterverarbeiten zu dürfen, wurde ein Ethikkommissionsvotum beantragt, welches am 10. Juni 2022 von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt wurde (34-352 ex 21/22). Die Durchführung der Studie dauerte bis Jänner 2023.

#### **3.1. Patient\*innenauswahl**

Im Rahmen dieser Studie wurden die klinischen Daten von Patient\*innen, welche im Zeitraum der letzten 15 Jahre (01.01.2007 bis 31.12.2022) auf der UPE stationär behandelt wurden, beachtet. Hierfür mussten die Patient\*innen volljährig und von einer malignen Tumorerkrankung betroffen sein. Des Weiteren musste zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf die UPE ein neuropathischer Schmerz vorhanden, doch noch keine antikonvulsive Therapie gestartet worden sein. Als Ausschlusskriterien galten demnach die Abwesenheit einer onkologischen Erkrankung, das Fehlen neuropathischer Schmerzen und eine bereits bestehende Behandlung mit den Antikonvulsiva Pregabalin oder Gabapentin.

Im Rahmen der Studiendurchführung wurden die klinischen Daten von 5597 Patient\*innen inklusive der Wiederaufnahmen auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. 19 Patient\*innen erfüllten die festgelegten Anforderungen.

#### **3.2. Datenerhebung und erhobene Parameter**

Zur Erhebung der Daten wurden Fieberkurven, Arztbriefe, Dekurse und die Aufnahmeblätter der UPE herangezogen, welche dem elektronischen Krankenhausinformationssystem openMEDOCS und Patient\*innenakten entnommen wurden.

In den Aufnahmeblättern der UPE wird das European Association of Palliative Care (EAPC) Basic Dataset verarbeitet. Durch dieses erhält man folgende Informationen über die Patient\*innen: [52]

- Geschlecht
- Lebenssituation
- Höchste abgeschlossene Ausbildung
- Ethische Zugehörigkeit
- Hauptdiagnose inkl. Diagnosedatum
- Stadium der Tumorerkrankung
- Metastasierung
- Zweitkarzinom inkl. Diagnosedatum
- Drittkarzinom inkl. Diagnosedatum
- Tumorspezifische Therapie
- Nebendiagnosen
- Stadium der Nichttumorerkrankungen  
Herzinsuffizienz, COPD und Demenz
- Aktuelle Medikation
- Gewichtsverlust
- Performancessatus
- Kognitive Beeinträchtigungen
- Derzeitiger Lebensort
- Art der Versorgung
- Allergien
- Miktion
- Nykturie
- Nikotin
- Schmerzanamnese
- Schwindel
- Nystagmus
- Meningismus

Zusätzlich zu diesen Daten ist im EAPC Basic Dataset noch die Edmonton Symptom Assessment Scale revised (ESAS-R) verarbeitet. Hierbei handelt es sich um folgende Parameter: [53]

- Schmerz
- Erschöpfung
- Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit
- Übelkeit
- Appetitlosigkeit
- Kurzatmigkeit bzw. Atemnot
- Depression bzw. Traurigkeit
- Unruhe bzw. Nervosität
- Allgemeinbefinden
- Schlaf
- Verstopfung
- Erbrechen

Diese stellen die zwölf häufigsten Symptome von palliativen Patient\*innen dar und werden je nach Symptomenlast auf einer Skala von 0 bis 10 beurteilt. Die Summe aller Skalen gibt Aufschluss über die global empfundene Symptomenlast. Die interne Konsistenz ist mit einem Cronbachschen Alpha von 0,79 akzeptabel. Der ESAS-R korreliert stark (-0,75) mit anderen Instrumenten zur Messung der

Lebensqualität, wie der Subskala „Physical well-being“ des FACT-G. Die Retest-Reliabilität liegt bei  $r_s=0,86$  (zwei Tagen) und  $r_s=0,45$  (einer Woche). Als MCID für alle zwölf Symptome wurde jeweils eine Änderung von 1 auf der Skala von 0 bis 10 definiert. [54, 55]

Des Weiteren wurde die tägliche Schmerzintensität für diese Studie erfasst. Hierfür wurden die auf den Fieberkurven routinemäßig dokumentierten Schmerzwerte für die einzelnen Tage während des Aufenthalts an der UPE erhoben. Zur Schmerzerfassung wurde die NRS (Skala von 0 bis 10, wobei höhere Werte eine größere Schmerzintensität bedeuten) verwendet.

Anhand der auf der Fieberkurve des jeweiligen stationären Aufenthalts dokumentierten Medikamentendosierungen wurden die täglichen Gesamtdosen für Opioide als Morphin-Äquivalenzdosis, Gabapentin oder Pregabalin sowie nicht-opioide Analgetika und Koanalgetika erfasst. Zur Berechnung der Morphin-Äquivalenzdosis wurde die Umrechnungstabelle der Deutschen Schmerzgesellschaft herangezogen. [56]

Alle relevanten Daten wurden in pseudoanonymisierter Form in eine Excel-Tabelle eingetragen.

### **3.3. Endpunkte der Studie**

Ziel der durchgeführten Studie ist die Erfassung des analgetischen Effekts von Antikonvulsiva bei neuropathischem Tumorschmerz innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe von Pregabalin oder Gabapentin bei weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen. Als sekundäre Endpunkte der gegenständigen Analyse sind die täglichen Morphin-Äquivalenzdosen, täglichen Gabapentin oder Pregabalindosen sowie die täglichen Dosen von nicht-opioiden Analgetika und Koanalgetika zu nennen.

Zusätzlich dazu wurde die Edmont Symptom Assessment Scale (ESAS) am Aufnahmetag, 48 Stunden nach Aufnahme und am Entlassungstag erfasst, welche Aufschluss über die global empfundene Symptomenlast geben soll.

Als weitere sekundäre Endpunkte sind die stationäre Aufenthaltsdauer, der mögliche Tod während des stationären Krankenhausaufenthalts an der UPE und Gründe für Therapieabbruch von Gabapentin oder Pregabalin zu nennen.

### 3.4. Statistik

#### *Fallzahlschätzung*

Für die Schmerzskala des ESAS (NRS, 0 bis 10) definierte Hui et al. eine Änderung von 1 als minimale klinisch relevante Änderung (minimal clinically important difference [MCID]). [55]

Anhand der vorhandenen Literatur wird eine Standardabweichung von 2,5 angenommen, woraus sich eine Effektstärke von Cohen's  $d=0,4$  und Cohen's  $f=0,11$  ergibt. Damit hätte eine Varianzanalyse (repeated measures ANOVA within-factors) eine Power von 80% bei einer Fallzahl von 58 Patient\*innen, 7 Messwiederholungen und einer angenommenen Korrelation zwischen Messwiederholungen von 0,65. Ein zweiseitiger t-Differenztest (paired t-Test) hätte eine Power von 80% bei einer Fallzahl von 52 Patient\*innen. Für die Schätzung der Fallzahl wurde das Programm GPower 3.1 verwendet. [57]

*Tabelle 2: Parameter für Fallzahlschätzung*

<b>Annahmen</b>	
Standardabweichung	2,5
Mittlere Differenz	1
Effektstärke	$d=0,4$ $f=0,11$
Gruppenanzahl	1
Messwiederholungen	7
Korrelation	0,65
<b>Fallzahl</b>	
Repeated measures ANOVA within-factors	58
Zweiseitiger t-Differenztest	52

## *Analyse*

In der Patient\*innendemographie werden kontinuierliche Variablen mit Mittelwerten und Standardabweichung oder Median und Interquartilabständen beschrieben, während für kategorielle Variablen die Gesamtzahl und Prozentwerte angegeben werden. Um den primären Endpunkt, ob ein signifikanter analgetischer Effekt innerhalb von sieben Tagen nach Einleiten von Gabapentin / Pregabalin eintritt, zu beantworten, werden nach Prüfung aller Voraussetzungen parametrische oder nicht-parametrische Verfahren durchgeführt. Anhand des MICD wird die tägliche Ansprechrate berechnet. Für die statistische Analyse und graphische Darstellung der Ergebnisse wird das Program R (Version 4.0.3) unter Verwendung des Pakets „ggplot2“ verwendet. [58, 59]

### **3.5. Literaturrecherche**

Zur Vervollständigung der Arbeit wurde deutsche und englische Fachliteratur in Form von Onlinequellen herangezogen. Bei der Literaturrecherche wurde am häufigsten die biomedizinische Datenbank PubMed verwendet, welche über den lizenzierten Zugang der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz aufgerufen wurde. Des Weiteren diente auch Google Scholar als Hilfestellung bei der Literaturfindung. Zusätzlich zur Fachliteratur wurden wenige Webseiten aus zuverlässigen Quellen zur Erstellung der vorliegenden Arbeit verwendet.

Im Zuge der Literaturrecherche wurden themenrelevante Schlüsselwörter oder Kombinationen daraus eingesetzt. Folgende Stichwörter wurden beispielsweise auf Englisch oder Deutsch benutzt: „neuropathic pain“, „chronic pain“, „cancer pain“, „palliative pain“, „pain assessment“, „pain management“, „coanalgesics“, „gabapentin“, „pregabalin“, ect.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienkollektiv

Von den 5597 Patient\*innen inklusive der Wiederaufnahmen, deren klinische Daten auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden, hatten 19 Personen die festgelegten Anforderungen, welche im Kapitel 3.1 zu finden sind, erfüllt. Dabei handelte es sich um 10 Männer und 9 Frauen.

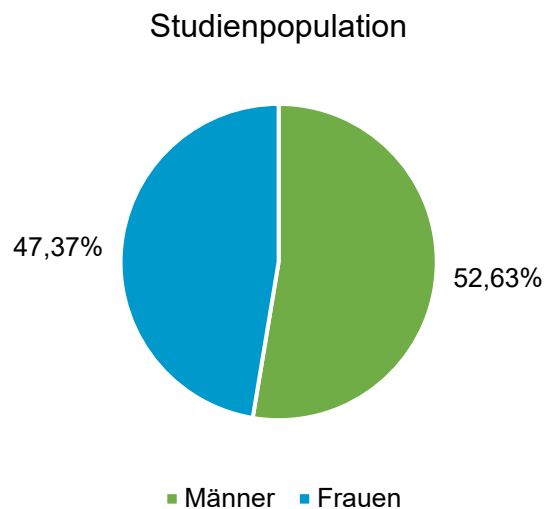


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Studienpopulation (n=19)

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 65,21 Jahre ( $\pm 13,35$  Jahre Standardabweichung).



Die folgende Abbildung zeigt die Lebenssituationen der Studienpopulation, wobei mehr als die Hälfte zu diesem Zeitpunkt mit Partner\*in lebte.

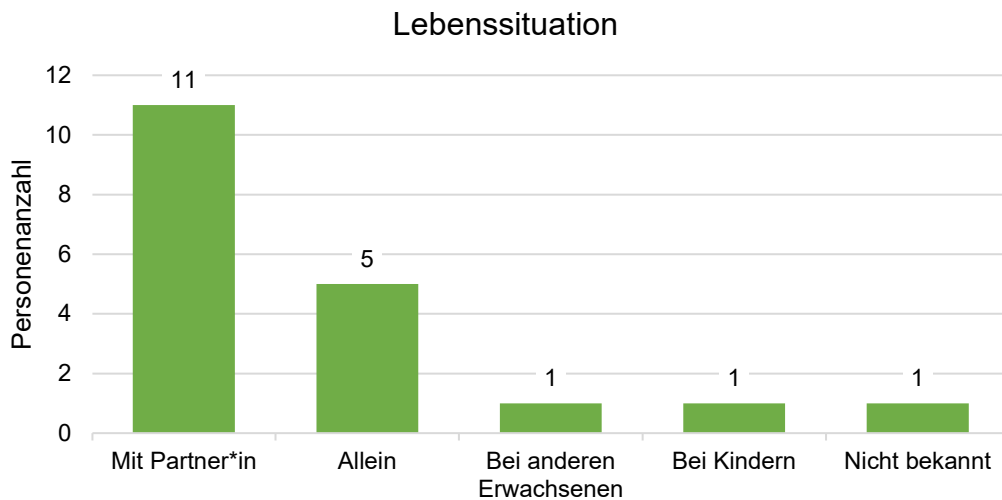
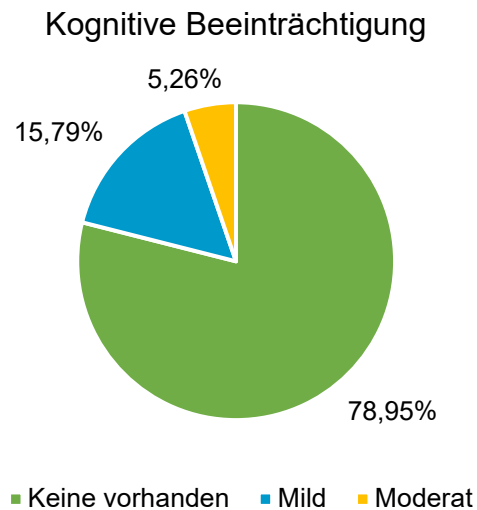


Abbildung 6: Lebenssituation der Studienpopulation (n=19)

Der Großteil des Studienkollektivs, um genau zu sein 18 Personen (94,74%), waren zuhause und 1 Person (5,26%) im Pflegeheim versorgt.

In den Aufnahmeblättern der UPE wurde auch nach der höchsten abgeschlossenen Ausbildung gefragt. Bei 13 Personen (68,42%) war dies die Hauptschule oder Lehre und 3 weitere Proband\*innen (15,79%) hatten eine AHS, FH oder Universität erfolgreich beendet. Die höchste abgeschlossene Ausbildung war bei 1 Person (5,26%) die Volksschule, bei 2 Personen konnte diese nicht eruiert werden.

Der Großteil der Studienpopulation, nämlich 15 Proband\*innen, war nicht kognitiv beeinträchtigt. Eine milde kognitive Beeinträchtigung ließ sich bei 3 Teilnehmer\*innen und eine moderate kognitive Beeinträchtigung bei 1 Person feststellen. Dies ist im folgenden Kreisdiagramm graphisch dargestellt.



*Abbildung 7: Kognitive Beeinträchtigung der Studienpopulation (n=19)*

Im Studienkollektiv befanden sich 2 Allergiker\*innen (10,52%), bei den restlichen 17 Personen (89,47%) war keine Allergie bekannt.

Mit dem Aufnahmeblatt der UPE wurden auch die drei Nichttumorerkrankungen Herzinsuffizienz, COPD und Demenz abgefragt, wobei 3 Proband\*innen (15,79%) eine Herzinsuffizienz hatten. 3 Teilnehmer\*innen (15,79%) litten an einer COPD und 1 Person (5,26%) hatte eine dementielle Erkrankung.

## 4.2. Tumorerkrankungen der Studienpopulation

Alle aus der Studienkohorte hatten eine maligne Tumorerkrankung. Die folgende Abbildung gibt Aufschluss darüber, welches Organsystem vom primären Tumor betroffen war.

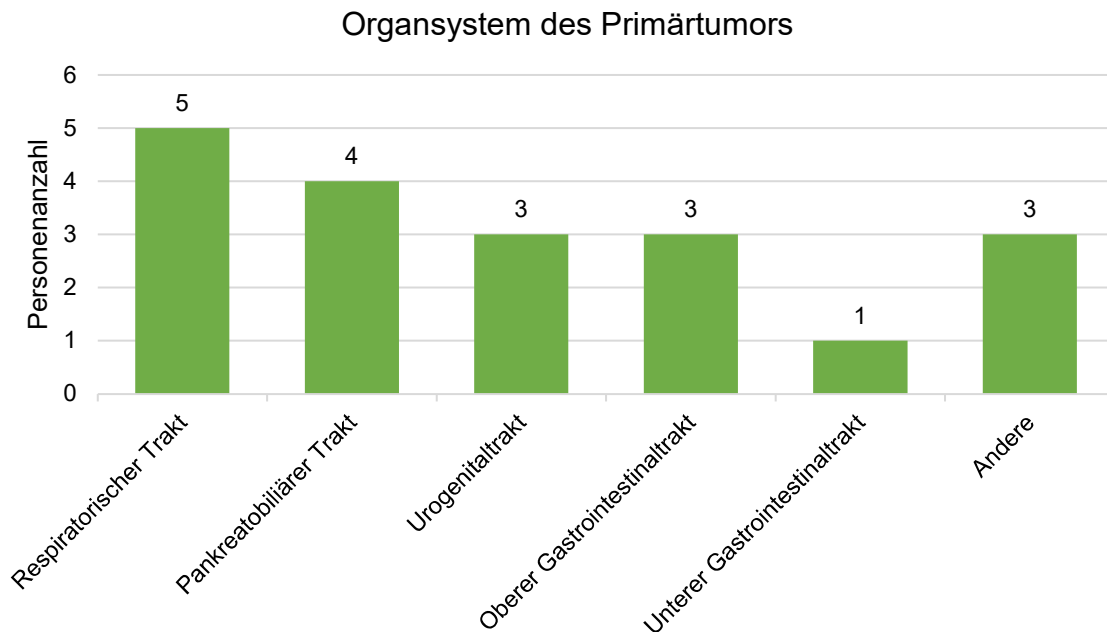


Abbildung 8: Organsystem des Primärtumors

Der Primärtumor war bei niemandem aus der Studienpopulation lokal begrenzt. Bei 4 Personen (21,05%) hingegen war die maligne Erkrankung bereits lokal fortgeschritten. Beim Großteil, genau genommen bei 15 Proband\*innen (78,95%), handelte es sich um ein metastasiertes oder disseminiertes Tumorstadium.

Metastasen können an unterschiedlichen Stellen im Körper auftreten. Die folgende Tabelle zeigt die Lokalisation der Tumorabsiedelungen des Studienkollektivs. Die Prozentspalte gibt hierbei an, wie viel Prozent der 19 Patient\*innen von welcher Metastasenlokalisierung betroffen waren.

*Tabelle 3: Metastasenlokalisierung der Studienpopulation (n=19)*

<b>Metastasenlokalisierung</b>	<b>Personenanzahl</b>	<b>Prozent</b>
Knochen	9	47,37%
Lunge	4	21,05%
Leber	3	15,79%
ZNS	2	10,53%
Peritoneal	1	5,26%
Andere	8	42,11%

4 Studienteilnehmer\*innen (21,05%) erhielten zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts eine tumorspezifische Therapie, wie beispielsweise eine Chemotherapie oder Strahlentherapie. 10 Personen (52,63%) hatten keine gegen die maligne Erkrankung gerichtete Therapie bekommen und bei 5 Patient\*innen (26,32%) wurde dieses Feld am Aufnahmeblatt der UPE nicht ausgefüllt, wodurch diese Information nicht bekannt ist.

### 4.3. Symptome des Studienkollektivs

Bei 16 von 19 Proband\*innen wurde das Vorhandensein neuropathischer Schmerzen angegeben. Bei 2 Personen wurde unter dem Punkt „Neuropathische Schmerzen“ ein Kreuzchen für „Nein“ gesetzt, bei einer Person wurde dieser Punkt nicht ausgefüllt. Die drei Personen wurden trotzdem in die Studie miteinbezogen, da mittels der dokumentierten Schmerzanamnese am Aufnahmebogen auf das Vorhandensein eines neuropathischen Schmerzes rückgeschlossen werden konnte.

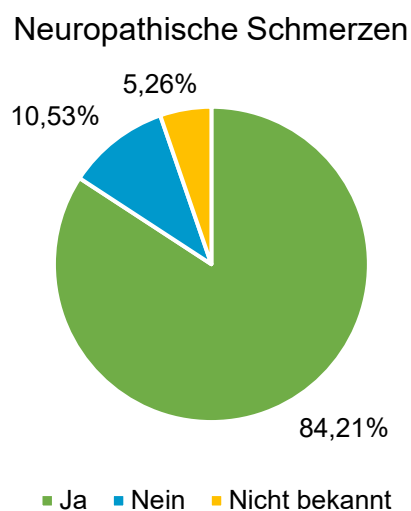


Abbildung 9: Neuropathische Schmerzen innerhalb des Studienkollektivs (n=19)

Durchbruchschmerzen erlitten 12 Teilnehmer\*innen (63,16%). 3 Personen (15,79%) verneinten diese Art von Schmerz und bei 4 Proband\*innen war dies nicht bekannt.

Unter der Studienpopulation waren 6 Teilnehmer\*innen (31,58%) von Schwindel geplagt, 5 davon berichteten von Schwankschwindel und 1 Person von Schwindel mit drehendem Charakter. Das Erleben von Schwindel wurde von 12 Proband\*innen (63,16%) verneint und von 1 Person (5,26%) waren keine Daten zum Auftreten oder Nichtauftreten von Schwindel vorhanden.

Bei der Mehrheit des Studienkollektivs, um genau zu sein bei 13 Personen (68,42%), war das Bestehen eines Aszites unbekannt. Bei 5 Teilnehmer\*innen

(26,32%) war kein Aszites vorhanden, doch bei 1 Person (5,26%) war dieser existent.

Bis auf 2 Teilnehmer\*innen (10,53%), welche einen Blasenverweilkatheter hatten, war beim restlichen Studienkollektiv (17 Personen; 89,47%) die Miktion unauffällig. Nykturie wurde von 14 Proband\*innen (73,68%) angegeben, 3 Personen (15,79%) negierten dieses Symptom. Keine Daten zu Nykturie waren bei 2 Personen (10,53%) vorhanden.

#### **4.4. Symptomenlast**

Neben dem Schmerz wurden anhand des ESAS-R noch elf weitere Symptome erfasst, welche bereits im Kapitel 3.2. aufgelistet wurden. Die Symptomenlast sollte bei Aufnahme, nach 48-stündigem stationären Aufenthalt an der UPE und am Entlassungstag erhoben werden. Aufgrund des geringen Rücklaufs des ESAS-R nach 48 Stunden wurde diese in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die statistische Analyse hat ergeben, dass sich keines der elf Symptome zwischen dem Aufnahme- und Entlassungstag signifikant unterscheidet.

Im Folgenden sind die Details der statistischen Analyse für die verschiedenen Symptome ersichtlich, wobei sich die unterschiedlichen Fallzahlen durch das unterschiedliche Antwortverhalten erklären lassen.

*Tabelle 4: Statistische Auswertung zur Symptomenlast*

<b>Symptom</b>	<b>Personenanzahl</b>	<b>t-test</b>	<b>Mittlere Differenz</b>	<b>p</b>
Erschöpfung	n=8	t=-0,168	-0,125	0,871
Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit	n=8	t=0	0	1
Übelkeit	n=8	t=-0,532	-0,75	0,612
Appetitlosigkeit	n=8	t=0,103	-0,125	0,921
Kurzatmigkeit bzw. Atemnot	n=8	t=-0,607	-0,25	0,563
Depression bzw. Traurigkeit	n=8	t=-0,540	-0,5	0,606
Unruhe bzw. Nervosität	n=8	t=-0,607	-0,5	0,563
Allgemeinbefinden	n=8	t=0,882	0,5	0,407
Schlaf	n=8	t=0,814	0,375	0,442
Verstopfung	n=8	t=0,363	0,375	0,728
Erbrechen	n=8	t=-0,424	-0,625	0,685

#### 4.5. Medikation der Studienpopulation

In der nachfolgenden Tabelle sind unterschiedliche Medikamentengruppen aufgelistet. Hieraus ist abzulesen, wie viele Personen der Studienpopulation ein Medikament aus dieser Gruppe bei Aufnahme auf die UPE genommen hatten und wie viel Prozent dies im Vergleich mit der gesamten Studienpopulation (n=19) sind.

*Tabelle 5: Medikation der Studienpopulation (n=19) bei stationärer Aufnahme*

<b>Medikation</b>	<b>Personenanzahl</b>	<b>Prozent</b>
Nicht-opioide Analgetika	15	78,95%
Opioide	15	78,95%
Koanalgetika	9	47,37%
Glukokortikoide	5	26,32%
Antidepressiva	5	26,32%
Antiemetika	3	15,79%
Neuroleptika	3	15,79%
Sedativa/Anxiolytika	4	21,05%
Laxantien	11	57,89%
Antibiotika	4	21,05%
Diuretika	1	5,26%
Kardiaka/Antihypertensiva	5	23,32%
Medikamente gegen dyspeptische Beschwerden	12	63,16%

Bei den Koanalgetika handelt es sich hierbei nicht um die beiden Wirkstoffe Pregabalin oder Gabapentin, denn diese sind erst im Rahmen des stationären Aufenthalts begonnen worden.

Die nächste Tabelle zeigt, wie viele Personen der Studienpopulation Pregabalin oder Gabapentin bekommen haben und in welcher durchschnittlichen Dosis.



Tabelle 6: Durchschnittliche tägliche Dosierung der Antikonvulsiva

Medikament	Personenanzahl (%)	Durchschnittliche tägliche Dosierung
Pregabalin	11 (57,89%)	81,8 mg
Gabapentin	8 (42,11%)	928,35 mg

Im Rahmen dieser Studie konnten Therapieabbrüche und deren mögliche Gründe bezüglich der Medikation mit Pregabalin oder Gabapentin aufgrund von fehlender oder nicht nachvollziehbarer Dokumentation leider nicht erfasst werden.

Im Zuge der multimodalen Schmerztherapie während des stationären Aufenthalts wurde nicht nur Pregabalin oder Gabapentin gestartet, sondern auch die Medikation der Patient\*innen geprüft und gegebenenfalls verändert. Die nächste Tabelle zeigt die durchschnittliche tägliche Dosierung der nicht-opioiden Analgetika und Koanalgetika während des stationären Aufenthalts.

Tabelle 7: Durchschnittliche tägliche Dosierung für nicht-opioide Analgetika und Koanalgetika

Medikament	Personenanzahl (%)	Durchschnittliche tägliche Dosierung
Metamizol	19 (100%)	3882,25 mg
Dexamethason	10 (52,63%)	9,48 mg
Diclofenac/Orphenadrincitrat	6 (31,58%)	142,27/56,91 mg
Tetrahydrocannabinol	6 (31,58%)	8,01 mg
Paracetamol	5 (26,32%)	2166,7 mg
Tizanidin	3 (15,53%)	4 mg
Esketamin	2 (10,53%)	41 mg
Hyoscinbutylbromid	2 (10,53%)	20 mg
Diclofenac	1 (5,26%)	142,5 mg
Dexibuprofen	1 (5,26%)	400 mg

#### 4.6. Schmerzveränderung durch die antikonvulsive Therapie mit Pregabalin oder Gabapentin

Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf des Schmerzlevels des Studienkollektivs über die ersten Tage nach Beginn mit Pregabalin oder Gabapentin. Das Schmerzlevel wurde mittels der numerischen Ratingskala, welche den Schmerz auf einer Skala von 0-10 darstellt, erfasst. Innerhalb der ersten sieben Tage nach Einleitung der genannten Medikation kam es zu keiner signifikanten Reduktion des täglichen Schmerzlevels (n=19; ANOVA;  $F(6)=1,072$ ;  $p=0,383$ ).

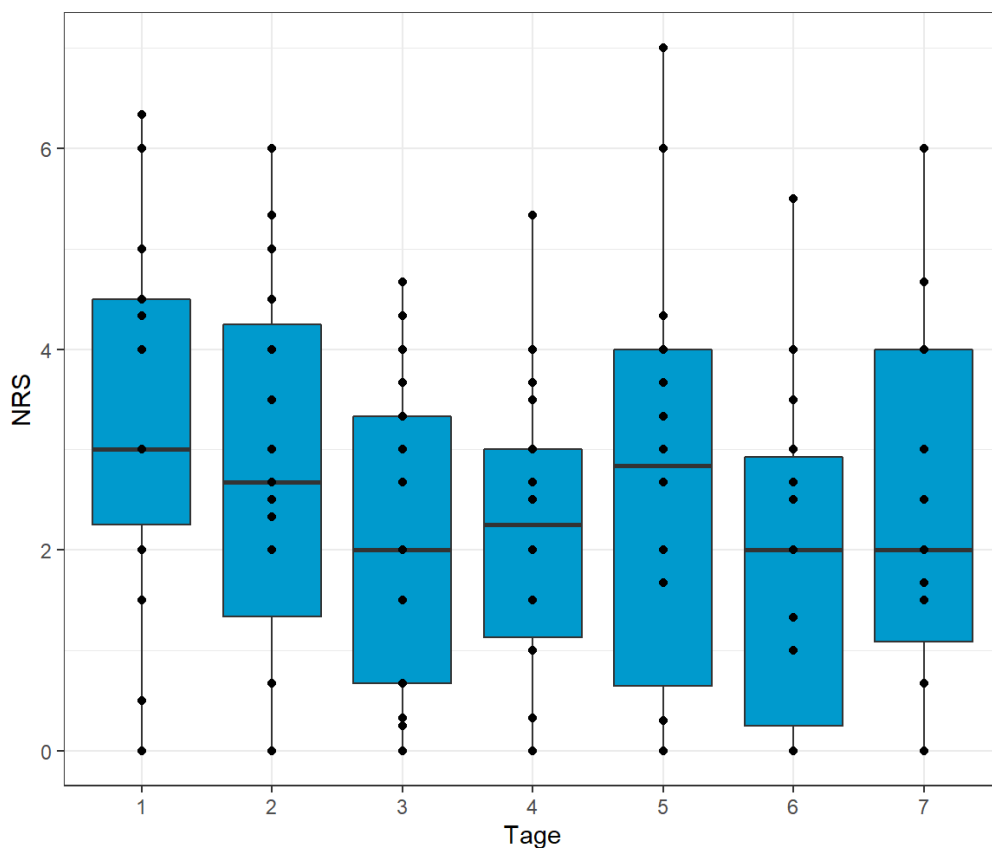


Abbildung 10: Schmerzverlauf nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin

Für jede\*n Teilnehmer\*in wurde die tägliche Morphin Äquivalenzdosis (MÄD) berechnet. Die nachfolgende Graphik gibt die MÄD des Studienkollektivs im Verlauf über die ersten Tage nach Beginn mit Pregabalin oder Gabapentin an. Die statistische Ausarbeitung zeigt, dass innerhalb der ersten sieben Tage nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin keine signifikante Reduktion der

täglichen Morphin-Äquivalenzdosis (n=19; ANOVA;  $F(6)=0,014$ ;  $p=1,0$ ) festgestellt werden konnte.

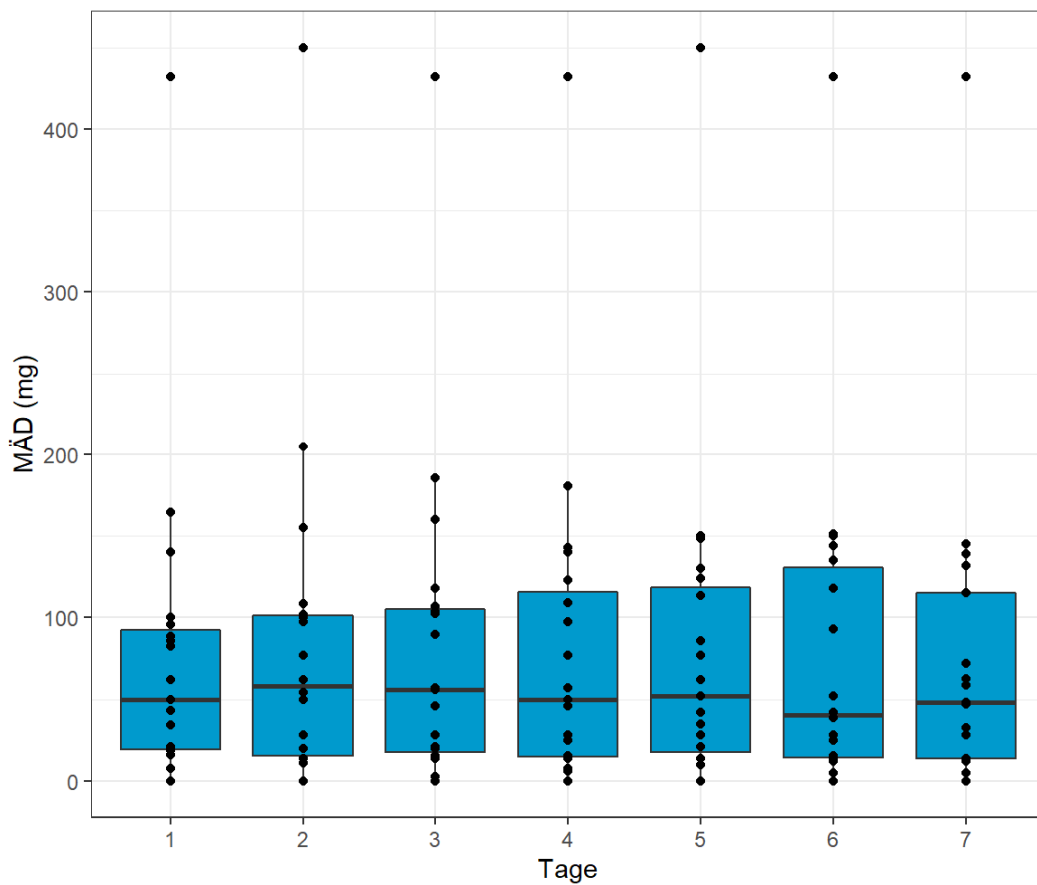


Abbildung 11: Morphin-Äquivalenzdosis nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin

In der folgenden Tabelle kann die Personenanzahl abgelesen werden, die an den ersten Tagen nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin eine klinisch relevante Schmerzreduktion angegeben hatte. Verändert sich der Wert der NRS um  $\geq 1$  Punkt, so wird in dieser Studie von einer minimal klinisch relevanten Änderung (minimal clinically important difference [MCID]) gesprochen. Hat sich im Zuge des stationären Aufenthalts das Schmerzlevel um mindestens einen Punkt auf der NRS (0-10) abgesenkt, so gilt dies als klinisch relevante Schmerzreduktion.

Tabelle 8: Ansprechrate der Schmerzreduktion nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin

	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
<b>≥1 NRS</b>	6	9	10	10	13	13
<b>&lt;1 NRS</b>	13	10	9	9	5	5
<b>Verstorben</b>	0	0	0	0	1	1

Der Anteil an Patient\*innen, welche eine klinisch relevante Änderung in ihrem Schmerzlevel erfuhren, stieg im Verlauf des Beobachtungszeitraums an. Bereits am ersten Tag nach Einleiten von Pregabalin oder Gabapentin (Tag 2) berichteten 31,6% von einer Schmerzverbesserung ≥1 NRS. Dies kann in der folgenden Abbildung abgelesen werden.

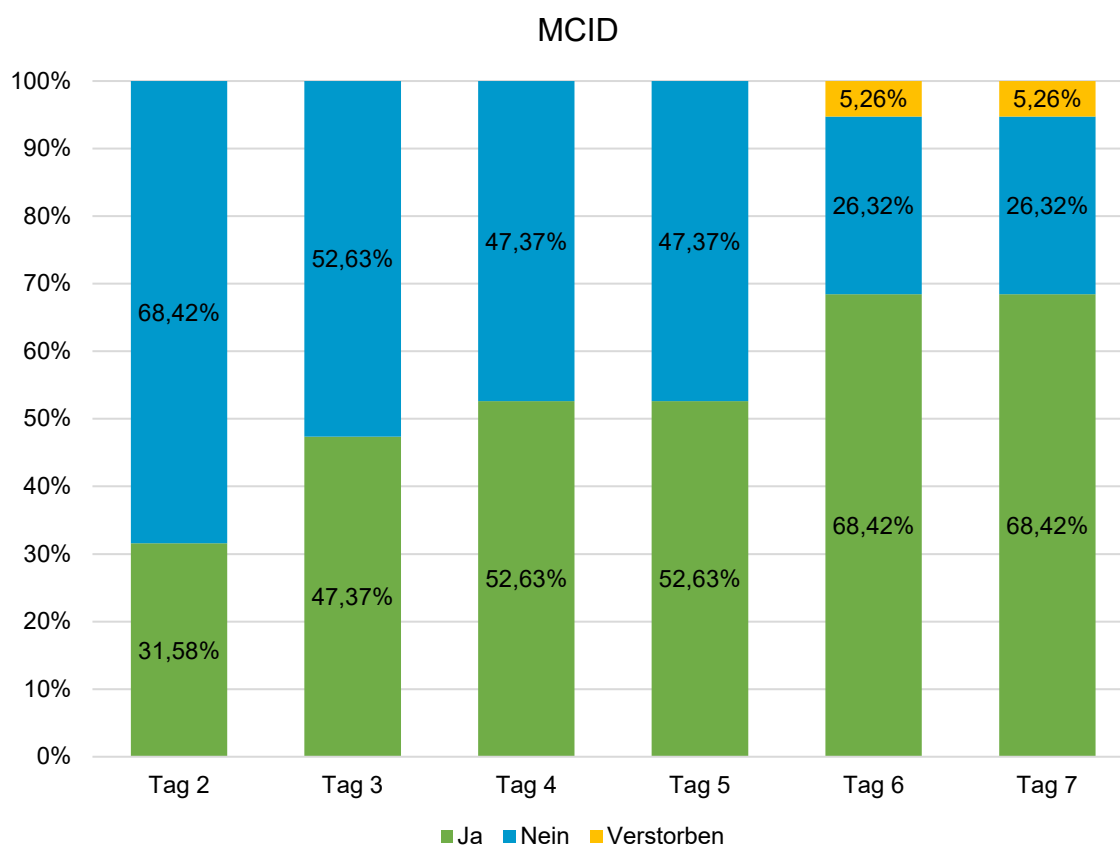


Abbildung 12: Änderung des Schmerzlevels nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin

Die mittels der numerischen Ratingskala (0-10) erfassten Schmerzlevel des Aufnahme- und Entlassungstags wurden miteinander verglichen. Im Vergleich zeigte sich, dass die im Rahmen des stationären Aufenthalts durchgeführte

multimodale Schmerztherapie insgesamt zu einer signifikanten Schmerzreduktion (n=19; t-test; t=2,924; mittlere Differenz=2,474; p=0,009) führte. Unter „Entlassung“ sind auch die Proband\*innen inkludiert, welche im Zuge ihres stationären Aufenthalts an der UPE verstorben sind.

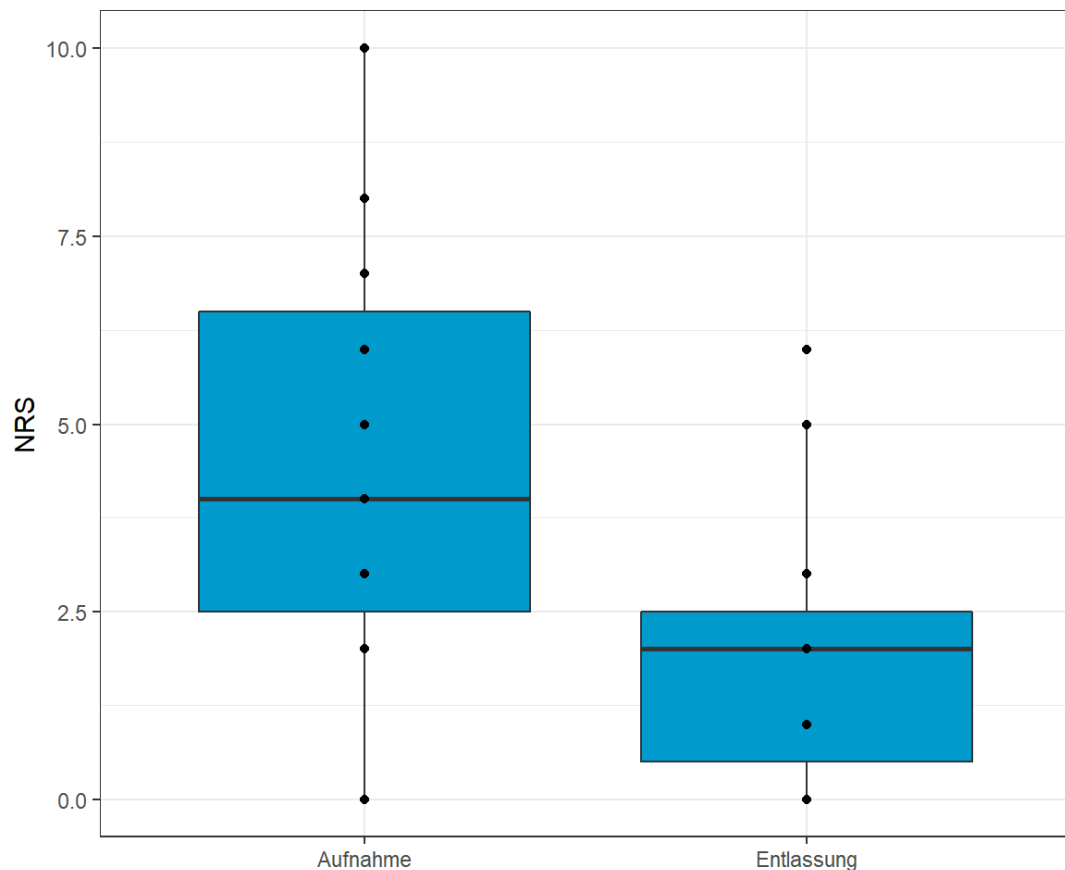


Abbildung 13: Schmerzlevel des Aufnahme- und Entlassungstags

#### 4.7. Aufenthalt an der UPE

Im Durchschnitt befanden sich die Studienteilnehmer\*innen 15,74 Tage ( $\pm 9,05$  Tage Standardabweichung) in stationärer Betreuung an der UPE.

In dieser Zeit erhielten 2 Proband\*innen (10,53%) eine Sedierung. Die restlichen 17 Personen (89,47%) wurden nicht sediert.

Der Großteil des Studienkollektivs, um genau zu sein 14 Personen, konnte entlassen werden, wohingegen 5 Personen während des stationären Aufenthalts verstarben.

#### Ableben der Studienpopulation

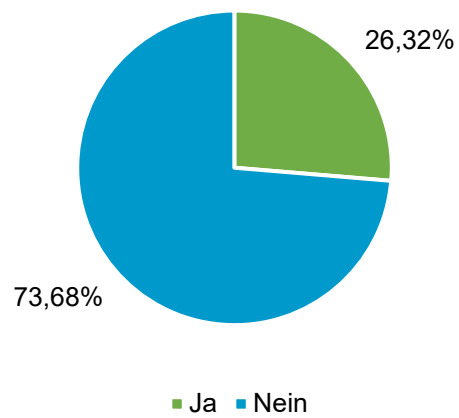


Abbildung 14: Tode an der UPE

## **5. Diskussion**

50-90 % der Patient\*innen erleiden im Rahmen ihrer Tumorerkrankung Schmerzen, was wiederum die Lebensqualität stark einschränken kann. [1] Mit einer Gesellschaft, welche immer älter wird, und einer stetigen therapeutischen Verbesserung maligner Erkrankungen, bleibt die Thematik einer adäquaten Schmerzbehandlung präsent, weil davon auszugehen ist, dass die Anzahl an Tumorpatient\*innen und deren Überlebensrate steigen wird. [7] Um eine ideale Patient\*innenversorgung zu garantieren, wird Forschung im Bereich des Schmerzmanagements, vor allem im palliativen Bereich, immer bedeutsamer.

Die an der universitären palliativmedizinischen Einheit des Universitätsklinikums Graz durchgeführte retrospektive und monozentrische Kohortenstudie beschäftigt sich mit einem Teilaspekt der Behandlung von tumorassozierten Schmerzen, nämlich der Erfassung des analgetischen Kurzzeiteffekt der beiden Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin bei weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen innerhalb von 7 Tagen nach erstmaliger Gabe. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten 19 Patient\*innen die festgelegten Anforderungen.

### **5.1. Interpretation, Einordnung und Implikation der Ergebnisse für Forschung und Praxis**

Die Studie erfasst eine klinisch relevante Änderung des subjektiven Schmerzlevels innerhalb des Beobachtungszeitraums. Bereits einen Tag nach Start der antikonvulsiven Therapie (Tag 2) berichteten 31,6% (6 Proband\*innen) von einer Schmerzbesserung ( $\geq 1$  NRS), am Tag 7 waren es bereits 68,4% (13 Patient\*innen). Die Ansprechrate der Schmerzreduktion nach Einleitung von Pregabalin oder Gabapentin hat sich folglich im Laufe der ersten Einnahmewoche erhöht. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Dosis der beiden Wirkstoffe erst langsam aufdosiert werden musste, um die effektive Dosis zu erreichen. [51] Zudem drängt sich die Frage auf, ob die Schmerzlinderung ausschließlich auf den Beginn der antikonvulsiven Therapie zurückzuführen ist oder ob weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen könnten. Es wäre denkbar, dass im Zuge des stationären Aufenthalts neue Arzneimittel begonnen wurden oder die bestehende Medikation der Teilnehmer\*innen in ihrer Dosis angepasst wurde. Das multimodale

Schmerzmanagement stellt einen weiteren potentiellen Einfluss auf die in der Analyse ermittelte Schmerzreduktion dar. Anhand der vorliegenden Studienergebnisse kann die Ursache der klinisch relevanten Änderung des subjektiven Schmerzlevels nicht eindeutig auf den alleinigen Effekt der antikonvulsiven Therapie zurückgeführt werden. Um die Ursache eindeutig zu klären, wäre eine erneute Untersuchung mit einer vermutlich größere Studienpopulation notwendig.

Innerhalb der ersten sieben Tage nach Einleitung der antikonvulsiven Therapie wurde keine signifikante Reduktion ( $p=1,0$ ) in der täglichen Morphin-Äquivalenzdosis erfasst. In Anbetracht dessen, dass die statistische Ausarbeitung auch keine signifikante Minderung ( $p=0,383$ ) des täglichen Schmerzlevels bei den Proband\*innen innerhalb der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn mit Pregabalin oder Gabapentin nachweisen konnte, stellt dies kein unerwartetes Resultat dar. Es ist zu erwarten, dass ärztlicherseits die tägliche Dosierung der Opiode bei insignifikanter täglicher Schmerzreduktion nicht verringert, sondern möglicherweise bei Bedarf gesteigert wurde. Dies könnte gemeinsam mit der Reduktion der Morphin-Äquivalenzdosis im Beobachtungszeitraum, beispielsweise im Dosisvergleich am ersten und am siebten Tag, Gegenstand weiterer Forschung sein.

Die Kohortenstudie analysiert das durch die NRS erfasste Schmerzlevel vom Aufnahmetag und Entlassungstag und vergleicht diese miteinander. Hierbei zeigt die statistische Analyse eine signifikante Schmerzreduktion ( $p=0,009$ ). Inwiefern die tumorspezifische Therapie, welche 4 Studienteilnehmer\*innen (21,05%) zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts erhielten, und die Sedierung von 2 Proband\*innen (10,53%) dieses Ergebnis beeinflusst, ist ungewiss. Die signifikante Schmerzreduktion könnte jedoch ein Resultat des Therapiebeginns mit Pregabalin oder Gabapentin sein, wobei es auch denkbar wäre, dass das Ergebnis auf die multimodale Behandlung der UPE zurückzuführen ist. Zur weiteren Klärung sind detailliertere Untersuchungen erforderlich.



Die Ergebnisse der Studie beschreiben den analgetischen Effekt von Gabapentin und Pregabalin innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe bei palliativen Patient\*innen mit neuropathischem Tumorschmerz. Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Diplomarbeit konnten keine Analysen gefunden werden, welche die exakt gleiche Forschungsfrage untersuchten.

Die Studie von Clark et al. vergleicht allerdings die Schmerzwerte von Palliativpatient\*innen vor Beginn mit Pregabalin oder Gabapentin und nach 21 Tagen Einnahme, wobei bei beiden Wirkstoffen eine Schmerzreduktion nach drei Wochen, doch kein signifikanter analgetischer Unterschied zwischen den beiden Substanzen festgestellt werden konnte. [5] Dies korreliert mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die eine klinisch relevante Änderung des Schmerzlevels innerhalb des Beobachtungszeitraums und eine Schmerzreduktion zwischen Aufnahmetag und Entlassungstag erfassen konnte. Da Clark et al. ausschließlich die Schmerzwerte zu Einnahmebeginn und nach drei Wochen miteinander vergleicht, kann die Studie keine Aussage zu einer potentiellen Änderung des täglichen Schmerzlevels aufstellen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit, welche keine signifikante Minderung des täglichen Schmerzlevels nachweist, können demnach nicht mit den Erkenntnissen von Clark et al. verglichen werden.

Aus einer weiteren Erhebung geht hervor, dass bei 58% der untersuchten Palliativpatient\*innen eine signifikante Schmerzverbesserung nach der sechsmonatigen Einnahme von Gabapentin festgestellt werden konnte. Bei Pregabalin handelte es sich um 50%. [60] Genau wie bei Clark et al. konnte auch hier kein signifikanter analgetischer Unterschied zwischen den beiden Substanzen aufgezeigt werden. [60] In diesem Zusammenhang korrespondieren die Resultate und weisen, wie auch bei der Schmerzlinderung, eine Übereinstimmung auf.

Sowohl bei Clark et al. als auch bei Dragic et al. wurden Palliativpatient\*innen untersucht, wobei der Fokus nicht ausschließlich auf Tumorpatient\*innen mit neuropathischen Schmerzen gelegt wurde. Die Studie von Mishra et al. untersuchte hingegen die Daten von 120 Tumorpatient\*innen mit neuropathischen Schmerzen, wobei nicht definiert wurde, ob es sich hierbei um Personen im palliativen Setting handelte. Diese Untersuchung konnte jedoch zeigen, dass sich der über die VAS ermittelte Schmerz über den Zeitraum von vier Wochen unter einer Therapie mit Pregabalin oder Gabapentin verminderte. Des Weiteren konnte ermittelt werden, dass Pregabalin verglichen mit Gabapentin eine bessere Wirksamkeit gegenüber

neuropathischen Tumorschmerzen hat. [61] Dies war nicht Forschungsgegenstand der vorliegenden Diplomarbeit, kann jedoch für die Praxis eine nützliche Information zur verbesserten Patient\*innenversorgung darstellen.

Im Rahmen dieser Studie werden neben dem Schmerz elf weitere Symptome (Erschöpfung, Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Kurzatmigkeit bzw. Atemnot, Depression bzw. Traurigkeit, Unruhe bzw. Nervosität, Allgemeinbefinden, Schlaf, Verstopfung und Erbrechen) untersucht. Hierbei wird keine signifikante Reduktion der Symptomenlast zwischen dem Aufnahmetag und dem Entlassungstag beobachtet. Dieses Ergebnis wirkt paradox, wenn bedacht wird, dass zwischen dem Aufnahmetag und dem Entlassungstag eine signifikante Schmerzreduktion erreicht, doch keine signifikante Reduktion der Symptomenlast der elf Symptome nachgewiesen werden kann. Man könnte annehmen, dass die multimodale Therapie der UPE, welche im Sinne des biopsychosozialen Modells nicht nur die biologische Komponente des Schmerzes therapiert, sondern einen ganzheitlichen Therapieansatz bietet, eine vergleichbare Wirkung auf die untersuchten elf Symptome entfalten würde wie auf die Schmerzreduktion. [13] Dies entspricht jedoch nicht den Ergebnissen dieser Arbeit und benötigt vertiefende Studien.

Eine Analyse hinsichtlich der potentiellen Behandlungsabbrüche mit Pregabalin oder Gabapentin und deren mögliche Ursachen konnte aufgrund mangelnder oder nicht nachvollziehbarer Dokumentation nicht durchgeführt werden. Allerdings konnte eine retrospektive Kohortenstudie der Vereinigten Staaten, welche die Effektivität der beiden Wirkstoffe bei 252 Palliativpatient\*innen mit neuropathischen Schmerzen untersuchte, feststellen, dass Gabapentin verglichen mit Pregabalin aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkung öfter reduziert oder gänzlich abgesetzt wurde. [60] Bei Gabapentin benötigten 30% der Proband\*innen eine Dosisreduktion bzw. stellten dieses Medikament ein. Bei Pregabalin handelte es sich nur um 3%. [60] Um welche Nebenwirkungen es sich genau handelte, war nicht Gegenstand der amerikanischen Analyse. Eine Studie von Clark et al. erforschte jedoch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Pregabalin und Gabapentin bei Palliativpatient\*innen. Die Untersuchung zeigte, dass es sich bei den Nebenwirkungen vor allem um Somnolenz, Ataxie, Übelkeit, Tremor und Nystagmus

handelte. Des Weiteren berichteten Patient\*innen mit Gabapentin häufiger über unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Teilnehmer\*innen mit Pregabalin. Nebenwirkungen bei Gabapentin treten folglich häufiger auf und die Wahrscheinlichkeit hierfür steigt mit der Anzahl der Komorbiditäten des Studienkollektivs. [5] Sowohl die in diesem Absatz erwähnte Studie aus den Vereinigten Staaten als auch die Untersuchung von Clark et al. wählten Palliativpatient\*innen als Studienkollektiv aus, wobei diese jedoch nicht ausschließlich aus Tumorpatient\*innen bestanden. Bei der amerikanischen Studie hatten 85% bzw. 87% der Proband\*innen Gabapentin bzw. Pregabalin aufgrund ihrer tumorassoziierten Schmerzen begonnen. [60] Die Studienpopulation bei Clark et al. erhielt die antikonvulsive Therapie aufgrund von Schmerzen, jedoch wurde nicht erläutert, ob es sich um Tumorpatient\*innen handelte oder nicht. Zum derzeitigen Forschungsstand ist eine Analyse zu potentiellen Behandlungsabbrüchen mit Pregabalin oder Gabapentin und deren mögliche Ursachen bei Tumorpatient\*innen im palliativen Setting noch ausständig.

Trotz der Erkenntnis, dass Gabapentin verglichen mit Pregabalin häufiger aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkung reduziert oder abgesetzt wird, gibt Dragic et al. an, dass Gabapentin aufgrund der geringeren Kosten häufiger verschrieben wird. [60] Diese Aussage steht in Kontrast zu der vorliegenden Diplomarbeit, bei welcher 57,89% Pregabalin und 42,11% Gabapentin erhielten. Diese Ergebnisse könnten ihren Ursprung möglicherweise in der geringen Anzahl an Studienteilnehmer\*innen haben. Um diesen Widerspruch und die potentielle ärztliche Präferenz zu einer der Substanzen genauer zu beleuchten, sind weitere Analysen notwendig.

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde für 11 Personen (57,89%) innerhalb der ersten Einnahmewoche mit der antikonvulsiven Therapie eine durchschnittliche tägliche Dosierung von Pregabalin mit 81,8 mg ermittelt. Unter Berücksichtigung der Tageshöchstdosis von 600 mg Pregabalin erhielten die Proband\*innen durchschnittlich 13,63% der maximalen täglichen Menge. [51] Die restlichen 8 Teilnehmer\*innen (42,11%) erhielten im Verlauf der ersten Woche eine durchschnittlichen Tagesdosis von 928,35 mg Gabapentin. Dies sind 25,79% der zugelassenen täglichen Maximaldosis von 3600 mg [51]. Diese Prozentzahlen sind dadurch erklärbar, dass die Wirkstoffe im klinischen Alltag erst langsam bis zur

effektiven Dosis auftitriert werden müssen. [51] Wie bereits in Kapitel 2.8 erörtert wurde, beträgt die Startdosis von Pregabalin 25-75 mg und von Gabapentin 300 mg pro Tag, wobei angenommen wird, dass mit diesen Startdosen an der UPE begonnen wurde. [51] Vergleicht man die Initialdosis mit den durchschnittlichen täglichen Dosierungen der beiden Wirkstoffe, so wird eine Erhöhung der Dosen vonstattengegangen sein. Es wäre jedoch denkbar, dass die antikonvulsive Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraums von sieben Tagen die effektive Dosis und somit den vollständigen Effekt noch nicht erreicht hat. Hiermit wäre ein längerer Analysezeitraum sinnvoll, um den Zusammenhang zwischen der analgetischen Wirksamkeit von Pregabalin und Gabapentin bei neuropathischen Tumorschmerzen näher zu ergründen. Des Weiteren könnte die Dosierung nach Titration aufgrund möglicher aufgetretener Nebenwirkungen wieder verringert worden sein. Eine weitere Studie, welche die tolerierte bzw. effektive Dosis der beiden Substanzen untersucht und diese in Zusammenhang mit einer möglichen Linderung der Tumorschmerzen setzt, könnte somit Gegenstand weiterer Forschung werden.

Im Zuge des Krankenhausaufenthalts wurde die bereits bestehende Medikation der Studienpopulation einer Prüfung und gegebenenfalls einer Dosisanpassung, Beendigung oder Ergänzung weiterer Arzneimittel bei Bedarf durchgeführt. Tabelle 7 behandelt die durchschnittliche tägliche Dosierung der nicht-opioiden Analgetika und Koanalgetika. Wünschenswert wäre eine Studie, welche eine mögliche Veränderung der Dosierungen dieser Medikation im Verlauf des multimodalen Behandlungskonzeptes und ab Beginn der antikonvulsiven Therapie untersucht. Des Weiteren wurden im Zuge dieser Arbeit die unterschiedlichen Medikamentengruppen bei stationärer Aufnahme in Tabelle 5 aufgelistet. Interessant wäre, die unterschiedlichen Medikamentengruppen bei Aufnahme mit denen der Entlassung zu vergleichen, um die Änderung der Arzneimittel während des Krankenhausaufenthaltes nachvollziehen zu können und möglicherweise auch Rückschlüsse auf den Einfluss der antikonvulsiven Behandlung ziehen zu können.

Im Mittel verbrachten die Studienteilnehmer\*innen vor ihrer Entlassung oder ihrem Ableben 15,74 Tage ( $\pm 9,05$  Tage Standardabweichung) im stationären Setting der palliativmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz. Weitere konkrete

Daten zur durchschnittlichen Verweildauer auf Palliativstationen sind nur begrenzt verfügbar. Laut einer in Wien durchgeführten, im Jahr 2015 publizierten prospektiven monozentrischen Kohortenstudie von Masel et al. befinden sich jedoch Patient\*innen, welche nach der Hospitalisierung wieder entlassen werden, durchschnittlich 15,2 Tage auf der Palliativstation. Bei derselben Analyse konnte eine Durchschnittsaufenthaltsdauer von 13,6 Tagen bei den auf der Abteilung verstorbenen Personen festgestellt werden. [62] Diese Resultate entsprechen in etwa dem Ergebnis der Diplomarbeit (15,74 Tage ( $\pm$  9,05 Tage Standardabweichung)), wobei beachtet werden muss, dass bei dieser Berechnung der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen der Verweildauer der Personen, welche entlassen wurden mit jenen, die verstorben sind, gemacht wurde. Ungeachtet dessen liegt die stationäre Versorgung der UPE mit 15,74 Tagen im landesweiten Durchschnitt der stationären Aufenthaltsdauer auf österreichischen Palliativstationen, wobei diese bei zwei bis drei Wochen liegt. [62]

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde ermittelt, dass 14 Personen (73,68%) entlassen werden konnten und 5 Teilnehmer\*innen (26,32%) an der UPE verstarben. Dieses Ergebnis zeigt eine vergleichbare Tendenz mit einer amerikanischen Erhebung, bei welcher eine Sterberate von 33% auf der Akutpalliativstation ermittelt wurde. Hierbei beträgt die Studienpopulation 958 Proband\*innen inklusive Wiederaufnahmen. Die Rate steigt hingegen auf 36% (911 Teilnehmer\*innen) an, wenn erneute stationäre Wiederaufnahmen nicht in die Analyse miteingeschlossen werden. [63] Auch wenn sich die Resultate ähneln, muss bedacht werden, dass mögliche Unterschiede zwischen dem amerikanischen Gesundheitssystem und dessen Akutpalliativstationen und den österreichischen Palliativstationen vorliegen könnten. Die in diesem Absatz behandelten Studien stehen in Kontrast zu der von Masel et al. in Österreich durchgeführten Untersuchung, bei welcher ca. 55% von 60 Menschen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auf einer Palliativstation verstarben. [62] Die Abweichung der Sterberaten der beiden österreichischen Studien zueinander könnte auf die unterschiedlich großen Studienpopulationen zurückzuführen sein. Es wäre aufschlussreich zu untersuchen, ob sich die Sterblichkeitsrate auf der Grazer Palliativstation bei einem größeren Proband\*innenkollektiv der Sterblichkeitsrate in Wien annähern würde. Eine weitere Erklärung könnte auch die unterschiedliche Arbeitsweise der palliativmedizinischen

Abteilungen in Graz und Wien darstellen, wobei davon auszugehen ist, dass landesweit nach der gleichen Leitlinie und den gleichen Grundsätzen gearbeitet wird. Um hierbei eine valide Aussage zu treffen, sollten weitere Analysen angestrebt werden. Tatsache ist jedoch, dass die beiden Studienkollektive immerhin ein ähnliches Durchschnittsalter (Diplomarbeit: 65,21 Jahre, Masel et al.: 64 Jahre) besitzen, was die Abweichung der beiden Sterblichkeitsraten nicht erklären könnte. [62]

## **5.2. Limitationen**

Die im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie unterliegt Einschränkungen hinsichtlich des Inhalts und der Methodik, die bei der kritischen Betrachtung der Ergebnisse von essentieller Bedeutung sind und im vorliegenden Unterkapitel ergründet werden.

Die monozentrische Kohortenstudie wurde am Standort der UPE des Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Die Daten anderer klinischer Zentren sind demnach nicht in die Analyse miteingeflossen, wodurch die Ergebnisse möglicherweise nicht direkt auf andere Einrichtungen übertragbar sind. Wie in Kapitel 2.5 erläutert, umfasst ein angemessenes Schmerzmanagement fünf Säulen. Es ist kritisch zu hinterfragen, ob alle palliativmedizinischen Einheiten weltweit diese Säulen berücksichtigen und hierfür auch die entsprechenden Maßnahmen und Ressourcen zur Verfügung haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien sind daher nur bedingt repräsentativ. Hinsichtlich dieser Limitation stellt eine multizentrische Studie eine Optimierungsmöglichkeit dar, welche eine höhere Aussagekraft als die vorliegende Arbeit aufweisen würde.

Im Rahmen der Studiendurchführung wurden die klinischen Daten von 5597 Patient\*innen inklusive der Wiederaufnahmen auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, wobei lediglich 19 Patient\*innen die festgelegten Anforderungen erfüllten. Die geringe Anzahl an Teilnehmer\*innen limitiert die Aussagekraft der Studie, welche durch eine größere Stichprobe, beispielsweise anhand der Durchführung einer Multi-Center-Studie oder eines verlängerten Beobachtungszeitraums, erhöht werden könnte. Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Studienpopulation stellt außerdem die Datenverwendung von volljährigen Tumorerkrankten mit

neuropathischem Schmerz dar, die im Rahmen eines stationären Aufenthalts auf anderen klinischen Abteilungen eine Behandlung mit Pregabalin oder Gabapentin begonnen hatten.

Eine weitere wesentliche Limitation der Studie stellt die retrospektive Datenerhebung dar. Hierbei wurde eine Selektion der notwendigen Daten aus bereits existenten Krankheitsakten durchgeführt. Aufgrund der unzureichenden Dokumentation waren gewisse Daten unvollständig oder nicht vorhanden. Aus diesem Grund konnte beispielsweise der sekundäre Endpunkt hinsichtlich potentieller Gründe für Therapieabbrüche von Gabapentin oder Pregabalin nicht analysiert und diskutiert werden. Es wäre denkbar, dass eine prospektive Datenerhebung den Informationsgehalt erhöhen und die Aussagekraft stärken könnte.

Abschließend sind menschliche Fehler als mögliche Einschränkung der vorliegenden Studie zu nennen. Ein Großteil der verfügbaren Krankheitsakten lag in handschriftlicher Form vor. Infolgedessen mussten die Daten vor der statistischen Aufarbeitung digitalisiert und teilweise berechnet werden. Trotz präziser Datenverarbeitung können Fehlerquellen bei diesem Prozess nicht vollständig ausgeschlossen werden.

### **5.3. Conclusio**

Nach dem dieser Diplomarbeit zugrundeliegenden Kenntnisstand und dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist dies die erste Studie mit dem Ziel der Erfassung des analgetischen Effekts von Antikonvulsiva bei neuropathischem Tumorschmerz innerhalb von sieben Tagen nach erstmaliger Gabe von Pregabalin oder Gabapentin bei weit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen. Die Studie zeigt, dass innerhalb der sieben Tage keine signifikante Reduktion des täglichen Schmerzlevels oder der täglichen Morphin-Äquivalenzdosis durch die Einleitung der genannten Medikation erzielt werden konnte. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums wurde jedoch eine klinisch relevante Änderung des Schmerzlevels festgestellt und eine signifikante Schmerzreduktion im Rahmen des stationären Aufenthalts beobachtet. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse

einen deutlichen Anstieg der Ansprechrate an klinisch relevanter Schmerzreduktion, fraglich ist jedoch, ob dies auf die alleinige Behandlung mit den Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin zurückzuführen ist. Die multimodale Schmerztherapie der UPE wäre eine naheliegende Erklärung für die signifikante Verbesserung der Schmerzsituation während des stationären Aufenthalts. Dies ist allerdings nur Spekulation und bedarf der Herausarbeitung dieser Forschungslücke mittels weiterer größerer Analysen.



## Literaturverzeichnis

1. Russo MM, Sundaramurthi T. An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):223-8.
2. Fink RM, Gallagher E. Cancer Pain Assessment and Measurement. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):229-34.
3. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(3):182-96.
4. Wirz S, Kessler J, Hofbauer H. [Tumor-associated pain]. *Schmerz.* 2024;38(1):57-69.
5. Clark K, Quinn SJ, Doogue M, Sanderson C, Lovell M, Currow DC. Routine prescribing of gabapentin or pregabalin in supportive and palliative care: what are the comparative performances of the medications in a palliative care population? *Support Care Cancer.* 2015;23(9):2517-20.
6. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):105-11.
7. Haroun R, Wood JN, Sikandar S. Mechanisms of cancer pain. *Frontiers in Pain Research.* 2023;3:1030899.
8. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058-69.
9. Wörz R, Horlemann J, Müller-Schwefe GHH. Schmerz in der Sprache, Konzeptionen und Definitionen. *Schmerzmedizin.* 2022;38(3):48-51.
10. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-82.
11. IASP Announces Revised Definition of Pain 2020 [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>.
12. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120(11):3742-4.
13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet.* 2021;397(10289):2082-97.
14. Nobis H-G, Rolke R. Chronische Schmerzen 2019 [cited 2023 Aug 9]. Available from:

<https://www.schmerzgesellschaft.de/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/chronische-schmerzen>.

15. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
16. PAIN C. Pain management: classifying, understanding, and treating pain. *Hospital physician*. 2002;23:1-8.
17. Sator S. Schmerztherapie mit adjuvanten Analgetika. *Schmerz Nachrichten*. 2022;22(2):106-14.
18. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
19. Lux E, Hofmann T, Hoffmann E. Behandlung neuropathischer Schmerzen bei Tumorpatienten. *Schmerzmedizin*. 2016;32(5):18-20.
20. McGuire DB. Occurrence of cancer pain. *JNCI Monographs*. 2004;2004(32):51-6.
21. Amasha RR, Christo PJ. Cancer pain: Etiology, barriers, assessment, and treatment. *Pain Report*. 2012;14.
22. Hoffmann-Menzel H. Aktuelle Schmerztherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. *Der Gynäkologe*. 2017;50(12):927-34.
23. Laufenberg-Feldmann R, Schwab R, Rolke R, Weber M. [Cancer pain in palliative medicine]. *Anaesthesist*. 2012;61(5):457-67; quiz 68-9.
24. Cuhls H, Radbruch L, Brunsch-Radbruch A, Schmidt-Wolf G, Rolke R. [Pain management in palliative care. Current aspects of medicinal therapy]. *Internist (Berl)*. 2013;54(2):254, 6-62.
25. Wood J. Cicely Saunders, 'Total Pain' and emotional evidence at the end of life. *Medical humanities*. 2022;48(4):411-20.
26. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
27. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.
28. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 1(Suppl 1):S17-24.

29. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi69-77.
30. Basler HD, Hüger D, Kunz R, Luckmann J, Lukas A, Nikolaus T, et al. Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD). *Der Schmerz.* 2006;20(6):519-26.
31. Messerer B. Schmerzmessung beim Kind. *ProCare.* 2010;15(8):18-21.
32. Sandner-Kiesling A, Schöpfer A. A CHRONIC PAIN PATIENT: MODERN DIAGNOSIS AND CONCEPT OF THERAPY DER CHRONISCHE SCHMERZPATIENT: MODERNE DIAGNOSE-UND THERAPIEKONZEPTE. *Psychiatria Danubina.* 2010;22(3):459-64.
33. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
34. Fotedar KK. WHO ladder-relevance in today's world. *International Journal of Perioperative Ultrasound & Applied Technologies.* 2013;2(2):49.
35. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization  
© World Health Organization 2018.; 2018.
36. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(8):977-1007.
37. McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs.* 2003;17(14):1031-43.
38. Serednicki WT, Wrzosek A, Woron J, Garlicki J, Dobrogowski J, Jakowicka-Wordliczek J, et al. Topical clonidine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):Cd010967.
39. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. *The Oncologist.* 2004;9(5):571-91.
40. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017:9724371.

41. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):384-402.
42. Kraus D. Neuropathischer Schmerz: Wem Capsaicin-Pflaster tatsächlich helfen. *Schmerzmedizin*. 2022;38(1):9-.
43. Sewing L, Meier C, Sendi P, Christ E. Glukokortikoidassoziierte Nebenwirkungen-Prävention und Management. *Primary and Hospital Care*. 2022;22(11).
44. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010;49(10):661-9.
45. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. 2020;14(2):104-14.
46. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183-206.
47. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
48. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther*. 2014;7:599-618.
49. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):108-13.
50. Pruskowski J, Arnold RM. A comparison of pregabalin and gabapentin in palliative care #289. *J Palliat Med*. 2015;18(4):386-7.
51. Rost A. Schmerztherapie bei Tumorpatienten in der (fortgeschrittenen) Palliativsituation. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2020:1-11.
52. Sigurdardottir KR, Kaasa S, Rosland JH, Bausewein C, Radbruch L, Haugen DF. The European Association for Palliative Care basic dataset to describe a palliative care cancer population: Results from an international Delphi process. *Palliat Med*. 2014;28(6):463-73.

53. Hofmann G, Bitsche S, Jahn-Kuch D, Edelsbrunner M, Pachmajer J, Hild R, et al. The Feasibility and Usefulness of the EAPC Basic Dataset in clinical Practice - a single Unit Experience. 14th World Congress of the European Association for Palliative Care; May 8-10, 2015; Copenhagen, DENMARK: European Journal of Palliative Care; 2015. p. 191.
54. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000;88(9):2164-71.
55. Hui D, Shamieh O, Paiva CE, Perez-Cruz PE, Kwon JH, Muckaden MA, et al. Minimal clinically important differences in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: A prospective, multicenter study. *Cancer*. 2015;121(17):3027-35.
56. Häuser W, Petzke F, Radbruch L. Opioidrotation 2020 [cited 2022 Mar 2]. Available from: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/145\\_Schmerzgesellschaft/145-003pw10\\_S3\\_LONTS\\_2020-04.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/145_Schmerzgesellschaft/145-003pw10_S3_LONTS_2020-04.pdf).
57. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60.
58. Team RC. R A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical. Computing2020.
59. Hadley W. Ggplot2: Elegrant graphics for data analysis: Springer; 2016.
60. Dragic L, Webb T, Chandler M, Harrington SB, McDade E, Dayer L, et al. Comparing Effectiveness of Gabapentin and Pregabalin in Treatment of Neuropathic Pain: A Retrospective Cohort of Palliative Care Outpatients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020;34(4):192-6.
61. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29(3):177-82.
62. Masel EK, Huber P, Schur S, Kierner KA, Nemecek R, Watzke HH. Coming and going: predicting the discharge of cancer patients admitted to a palliative care unit: easier than thought? *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(8):2335-9.

63. Hui D, Elsayem A, Palla S, De La Cruz M, Li Z, Yennurajalingam S, et al. Discharge Outcomes and Survival of Patients with Advanced Cancer Admitted to an Acute Palliative Care Unit at a Comprehensive Cancer Center. *Journal of Palliative Medicine*. 2009;13(1):49-57.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- GPT-4.5, Version Juni 2025
- OpenAI, USA
- Inhaltsgenerierung: März-Mai 2025
- <http://chat.openai.com>

# Anhang

Aufnahmeblatt UPE LKH-Universitätsklinikum-Graz

Version 1.3.2016

Namensetikett inkl. Geburtsdatum		Erhebungsdatum: <input type="checkbox"/> Erstaufnahme <input type="checkbox"/> Wiederaufnahme	
<b>Geschlecht:</b>	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	
<b>Lebenssituation:</b>	<input type="checkbox"/> lebt allein <input type="checkbox"/> lebt mit EhepartnerIn/PartnerIn <input type="checkbox"/> lebt mit/bei EhepartnerIn/PartnerIn und Kindern <input type="checkbox"/> lebt mit/bei Kindern <input type="checkbox"/> lebt mit/bei anderen Erwachsenen <input type="checkbox"/> lebt in einer Institution (Heim etc.) <input type="checkbox"/> andere		
<b>Höchste abgeschlossene Ausbildung:</b>	<input type="checkbox"/> Volksschulabschluss <input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss/Lehre <input type="checkbox"/> AHS/FH/Universitätsabschluss		
<b>ethische Zugehörigkeit:</b>	<input type="checkbox"/> kaukasisch/weiss	<input type="checkbox"/> asiatisch	<input type="checkbox"/> andere
	<input type="checkbox"/> afro/karibisch	<input type="checkbox"/> spanisch/latino	
<b>Hauptdiagnose (ICD-10):</b>			<b>Datum:</b>

<b>Symptome (zum Zeitpunkt der Aufnahme):</b>												
Kein Schmerz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkster vorstellbarer Schmerz
Keine Erschöpfung <i>(Erschöpfung=Energielosigkeit)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Erschöpfung
Keine Müdigkeit <i>(Müdigkeit=Schläfrigkeit)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Müdigkeit
Keine Übelkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Übelkeit
Keine Appetitlosigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Appetitlosigkeit
Keine Kurzatmigkeit /Luftnot	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Kurzatmigkeit /Luftnot
Keine Depression <i>(Depression=Traurigkeit)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Depression
Keine Unruhe <i>(Unruhe=Nervosität)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Unruhe
Sehr gutes Allgemeinbefinden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr schlechtes Allgemeinbefinden
Sehr guter Schlaf	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr schlechter Schlaf
Keine Verstopfung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starke Verstopfung
Kein Erbrechen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sehr starkes Erbrechen

Seite 1 von 3

**Unterschrift der erhebenden Person:**

© hofmann UPE 2016



Namensetikett inkl. Geburtsdatum

Erhebungsdatum:

<b>Stadium der Tumorerkrankung:</b>		<input type="checkbox"/> lokal
		<input type="checkbox"/> lokal fortgeschritten
		<input type="checkbox"/> metastasiert/disseminiert
<b>Metastasenlokalisationen:</b>		<input type="checkbox"/> Knochen
<input type="checkbox"/> Lunge		<input type="checkbox"/> Leber
<input type="checkbox"/> ZNS		<input type="checkbox"/> andere
<b>Zweitkarzinom (ICD-10):</b>		<b>Datum:</b>
<b>Drittkarzinom (ICD-10):</b>		<b>Datum:</b>
<b>Zur Zeit laufende tumorspezifische Therapien:</b>		<input type="checkbox"/> Chemotherapie
<input type="checkbox"/> Strahlentherapie		<input type="checkbox"/> Hormontherapie
<input type="checkbox"/> andere Antitumorthérapien		
<input type="checkbox"/> <b>keine tumorspezifische Therapie/BSC</b>		<b>seit (Datum):</b>
<b>Nebendiagnosen:</b>		<input type="checkbox"/> KHK
<input type="checkbox"/> Hypertonie	<input type="checkbox"/> PAVK	<input type="checkbox"/> Cirr. Hep.
<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> NINS	<input type="checkbox"/> Elektrolytstörung
<input type="checkbox"/> Bewegungsapparat	<input type="checkbox"/> CMP/Vitien	<input type="checkbox"/> DM
<input type="checkbox"/> Thrombopenie	<input type="checkbox"/> Insult	<input type="checkbox"/> Epilepsie
<input type="checkbox"/> PAE	<input type="checkbox"/> TVT	<input type="checkbox"/> Demenz
<input type="checkbox"/> Exsiccose	<input type="checkbox"/> Kachexie	<input type="checkbox"/> GI-Blutung
<input type="checkbox"/> Leukopenie	<input type="checkbox"/> Gastritis/Ulcus	<input type="checkbox"/> Ileus/Subileus
		<input type="checkbox"/> Infektion/Sepsis
		<input type="checkbox"/> Pneumonie
		<input type="checkbox"/> chron. Infektion
		<input type="checkbox"/> Anämie
		<input type="checkbox"/> Aszites
		<input type="checkbox"/> Cholestase
		<input type="checkbox"/> Osteoporose
		<input type="checkbox"/> Depression
		<input type="checkbox"/> rheumat. Erkr.
<b>Stadium der Nichttumorerkrankungen:</b>		
<input type="checkbox"/> <b>Herzinsuffizienz</b>	<input type="checkbox"/> NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation
	<input type="checkbox"/> NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
	<input type="checkbox"/> NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, keine Ruhebeschwerden!
	<input type="checkbox"/> NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit
<input type="checkbox"/> <b>COPD</b>	<input type="checkbox"/> GOLD I	Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> ) 80 % mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
	<input type="checkbox"/> GOLD II	Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> ) 50-80 % mit/ohne chronischen Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten und Auswurf)
	<input type="checkbox"/> GOLD III	Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> ) 30-50 % mit/ohne chronischen Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten und Auswurf)
	<input type="checkbox"/> GOLD IV	Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> ) < 30 % oder < 50 % und chron. resp. Insuffizienz Lebensqualität merklich beeinträchtigt, Exazerbationen können lebensbedrohlich sein
<input type="checkbox"/> <b>Demenz</b>	<input type="checkbox"/> FAST I	Weder subjektive noch objektive Schwierigkeiten/Einschränkungen
	<input type="checkbox"/> FAST II	Vergisst, wo sich Gegenstände befinden, subjektive Wortfindungsstörungen
	<input type="checkbox"/> FAST III	Eingeschränkte Funktionalität am Arbeitsplatz (auffällig für Mitarbeiter), Reisen an neue Orte schwierig, herabgesetzte Fähigkeit zur Organisation
	<input type="checkbox"/> FAST IV	Herabgesetzte Fähigkeit, komplexe Aufgaben zu erfüllen (z.B. Essenseinladung für mehrere Gäste), persönliche Finanzen zu ordnen
	<input type="checkbox"/> FAST V	Braucht Unterstützung in der Auswahl die richtige Kleidung am Tag, für die Jahreszeit zu finden
	<input type="checkbox"/> FAST VI	Kann Kleidung nicht ohne Hilfe richtig anziehen, kann sich nicht richtig waschen (z.B.: Wassertemperatureinstellung etc.), zunehmende Harn- und Stuhlinkontinenz
	<input type="checkbox"/> FAST VII	Sprachvermögen geht verloren, nur Worte/Silben möglich, Echolalie, Gehen ohne Hilfe nicht mehr möglich, Verlust der Option des Lächelns

Namensetikett inkl. Geburtsdatum

Erhebungsdatum:

<b>Medikation:</b>	<input type="checkbox"/> Nichtopioid Schmerzmedikamente <input type="checkbox"/> Opiode <input type="checkbox"/> Coanalgetika I <input type="checkbox"/> Corticosteroide <input type="checkbox"/> Antidepressiva <input type="checkbox"/> Antiemetika <input type="checkbox"/> Neuroleptika <input type="checkbox"/> Sedativa/Anxiolytika <input type="checkbox"/> Medikamente gegen dyspeptische Beschwerden (z.B.: PPI etc.)	<input type="checkbox"/> Laxantien <input type="checkbox"/> Antibiotika <input type="checkbox"/> Diuretika <input type="checkbox"/> Kardiaka/Antihypertensiva <input type="checkbox"/> andere
<b>Gewichtsverlust:</b>	unfreiwillig in %: ____ über ____ Monate	
<b>Performancestatus:</b>	<input type="checkbox"/> 100 Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit <input type="checkbox"/> 90 Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome <input type="checkbox"/> 80 Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome. <input type="checkbox"/> 70 Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich <input type="checkbox"/> 60 Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen <input type="checkbox"/> 50 Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen <input type="checkbox"/> 40 Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt, im Bett mehr als 50 % der Zeit <input type="checkbox"/> 30 Schwerbehindert. Fast nur mehr bettlägerig <input type="checkbox"/> 20 Absolute Bettlägerigkeit . Intensive pflegerische Maßnahmen erforderlich <input type="checkbox"/> 10 Moribund. Komatös und schwer weckbar <input type="checkbox"/> 0 Tod	ECOG 0                      ECOG 1                      ECOG 2                      ECOG 3                      ECOG 4                      ECOG 5
<b>Kognitive Beeinträchtigungen:</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> moderat	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> schwer
<b>Derzeitiger Lebensort:</b>	<input type="checkbox"/> zu Hause <input type="checkbox"/> Hospiz <input type="checkbox"/> anderer	<input type="checkbox"/> Pflegeheim <input type="checkbox"/> Spital
<b>Art der Versorgung:</b>	<input type="checkbox"/> stationär <input type="checkbox"/> Tagesklinik	<input type="checkbox"/> ambulant/MPT
<b>Allergien:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:	
<b>Miktion:</b>	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Inkontinenz <input type="checkbox"/> BVWK
<b>Nykturie:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	Anzahl:
<b>Nikotin:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	Packyears:
<b>Schmerzanamnese:</b>	Wo? Wie? Wann? Wodurch? Neuropathisch? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Durchbruchsschmerz: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
<b>Schwindel:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Drehschwindel <input type="checkbox"/> Schwankschwindel
<b>Nystagmus:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> horizontal <input type="checkbox"/> vertikal
<b>Meningismus:</b>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	