

Diplomarbeit

CALCITONIN IN DER PHANTOMSCHMERZTHERAPIE

Eine Systematische Review

eingereicht von

Johannes Neumüller

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.(in) med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Univ.OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti,

MBA, MSc

Dr. med. univ. Lang-Ilievich Kordula

Graz, 04.02.2023

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.

Graz, am 04.02.2023

Johannes Neumüller eh.

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich zuallererst bei meinem Betreuer, Univ. OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti, MBA MSc., der mir bei Themenfindung, Literaturbeschaffung und Korrektur stets mit Rat und Tat zur Seite stand, außerdem bei Dr. med. univ. Kordula Lang-Illievich, meiner Zweitbetreuerin.

Weiterer Dank gilt meiner Familie sowie meinen Freunden, insbesondere Dr. techn. Daniel Timelthaler, der mir mit seiner Erfahrung im wissenschaftlichen Arbeiten einige Male weiterhelfen konnte.

Zusammenfassung

Ziel: Ziel dieses Papers ist eine umfassende Aufarbeitung der zurzeit verfügbaren Literatur über Behandlung von Phantomschmerzen mit Calcitonin und die Bestimmung von dessen Effektivität in dieser Indikation.

Methoden: Es wurde eine gründliche Literatursuche auf PubMed und Google Scholar durchgeführt, wobei sechs Studien gefunden wurden, welche das Inklusionskriterium erfüllten. Sie wurden mit der „Checklist for measuring study quality“ von Downs und Black, GRADE sowie dem Jadad-Score bewertet. Die Studienergebnisse wurden darüber hinaus weiteren statistischen Untersuchungen unterzogen.

Ergebnisse: Mehrere Studien legen nahe, dass Calcitonin in der Therapie von neu aufgetretenen Phantomschmerzen effektiv ist, während die Ergebnisse zu chronischen Phantomschmerzen gemischt ausfallen. Die Studienqualität reichte von „Low“ bis „Moderate“.

Schlussfolgerung: Calcitonin kann bei neu aufgetretenen Phantomschmerzen einen effektiven Behandlungsweg darstellen. Im chronischen Stadium sind die Ergebnisse sehr verschieden und nicht eindeutig. Langzeitbehandlungen mit Calcitonin sind zu vermeiden, da dem Medikament im Verdacht steht, karzinogen zu wirken.

Abstract

Objective: The aim of this paper is to comprehensively review the currently available literature on the treatment of phantom limb pain using calcitonin and determine the substance's effectiveness regarding this indication.

Method: A thorough search on PubMed and Google Scholar yielded six trials that met the inclusion criteria. They were assessed with the "Checklist for measuring study quality" by Downs and Black, GRADE as well as Jadad score, and their results were subjected to further statistical analysis.

Results: Several Studies suggested Calcitonin is effective in the treatment of newly occurring phantom limb pain, while results on the effects on chronic phantom limb pain were mixed. The studies' research strengths ranged from "Low" to "Moderate".

Conclusion: Calcitonin can be an effective agent in treating phantom limb pain of recent onset. In chronic settings, the results are highly variable and inconclusive. Long-term treatment with Calcitonin is to be avoided, due to suspected carcinogenicity of the substance.

Inhalt

Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Abkürzungen und deren Erklärungen.....	7
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einführung.....	9
1.1 Phantomschmerz.....	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	9
1.1.3 Ätiopathogenese.....	10
1.1.4 Klinik.....	14
1.1.5 Therapie.....	15
1.2 Calcitonin.....	18
1.2.1 Chemische Struktur.....	18
1.2.2 Hormonelle Eigenschaften.....	18
1.2.3 Pharmakokinetik.....	20
1.2.4 Indikationen.....	21
1.2.5 Nebenwirkungen und andere Einsatzbeschränkungen.....	23
2 Methoden.....	26
2.1 Literaturrecherche.....	26
2.2 Inkludierte Studien.....	30
2.2.1 Offene Studien.....	30
2.2.2 Prospektive Beobachtungsstudie.....	31
2.2.3 Randomisierte klinische Studien.....	31
2.3 Statistische Auswertung.....	33
3 Ergebnisse.....	33
4 Diskussion.....	38
5 Schlussfolgerung.....	39
Literaturverzeichnis.....	40

Abkürzungen und deren Erklärungen

BCF:	Bupivacain-Calcitonin-Fentanyl
BF:	Bupivacain-Fentanyl
CGRP:	Calcitonin-Gen-Related-Peptide
CRPS:	Complex Regional Pain Syndrome
DM:	Diabetes Mellitus
F:	Frauen
FDA:	Federal Drug Administration
EMA:	European Medical Agency
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
GRADE:	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IE:	Internationale Einheiten
M:	Männer
MRT:	Magnetresonanz-Tomographie
NAS:	Numerische Analog-Skala
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR:	Nicht-Steroidale Antirheumatika
(p)AVK:	(periphere) Arterielle Verschlusskrankheit
PLP:	Phantom Limb Pain = Phantomgliederschmerzen
PVD:	Peripheral Vascular Disease
RCT:	Randomized Controlled Trial
RANKL:	Receptor Activator NF- κ B Ligand
SNRI:	Serotonin-&Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
VAS:	Visuelle Analog-Skala

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Struktur von Human- und Lachs-Calcitonin (49).....17

Tabelle 1 “Checklist for measuring study quality” der inkludierten Studien von Downs und Black
.....28

Tabelle 2 Wichtigste Daten und Ergebnisse aus den inkludierten Studien.....35

Tabelle 3 Statistische Auswertungen zur Feststellung unterschiedlicher Wirksamkeiten bei
verschiedenen Patient*innengruppen.....36

1 Einführung

1.1 Phantomschmerz

1.1.1 Definition

Die Erstbeschreibung von Phantomempfindungen, darunter auch -schmerzen, wird heute dem französischen Militärchirurgen Ambroise Paré zuerkannt, der das Phänomen 1551 beschrieb (1). Der Phantomschmerz bezeichnet Schmerzen, die in einem Körperteil wahrgenommen werden, welcher per Amputation oder Trauma entfernt wurde, und ist daher nicht gleichzusetzen mit Stumpfschmerzen oder sekundären Schmerzformen im Bereich des Amputationsstumpfes (2).

1.1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit von Phantomschmerz wird in der Literatur stark unterschiedlich angegeben. Schon Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Prävalenzen zwischen etwa 4% (3) und 50% (4) publiziert, heute geht man von einem Auftreten nach etwa 27-85,6% der chirurgischen und traumatischen Amputationen aus, wobei der Durchschnitt bei 64% liegt (5). Es finden sich auch Hinweise auf einen Unterschied in der Prävalenz zwischen entwickelten und Entwicklungsländern. Während bei Ersteren im Mittel bei 66% Phantomschmerzen auftreten, sind es bei zweiteren nur 54%. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass das Auftreten von Phantomschmerzen in reichen Industriestaaten auch wesentlich besser dokumentiert wird als das in Entwicklungsländern der Fall ist. (5) Grund für die hohen Diskrepanzen in den Prävalenzzahlen ist die Diagnose des Phänomens, da es einerseits vielen Patient*innen schwer fällt, beim Auftreten von Phantomschmerzen ärztliche Hilfe zu suchen (4), und andererseits viele Ärzt*innen das Problem lange Zeit nicht ernst nahmen. Eine Mitte der 80er erhobene Studie an US-amerikanischen Kriegsveteranen zeigte, dass etwa 50% der Patient*innen, die an Phantomschmerzen litten, von ihren Ärzt*innen statt einer Therapie lediglich die Information erhielten, die Schmerzen wären nur eingebildet, einigen wurde sogar Wahnsinn nahegelegt. (6) Wartan et al. erhoben in einer Umfrage 1997 an britischen Kriegsveteranen, dass bei 37% der 326 Phantomschmerzleidenden die Beschwerden mit der Zeit nachließen, und in weiteren 16% der Fälle gänzlich verschwanden. Frequenz, Dauer und Qualität der schmerzhaften Empfindungen waren dabei hoch variabel. (7) Außerdem wird von seltenerem Auftreten

von Phantomschmerzen bei Amputationen der oberen Extremitäten berichtet. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass eine Vielzahl der Amputationen der unteren Extremitäten aufgrund der Folgen einer Diabetes-Erkrankung durchgeführt werden und oft mit hohem präoperativem Schmerzniveau einhergehen. (5)

1.1.3 Ätiopathogenese

Die Kausalitäten für die Entstehung des Phantomschmerzes sind bis heute Gegenstand von Diskussionen. Entlang der durch Amputation durchtrennten Nervenbahn werden periphere und zentrale Faktoren als ursächlich angenommen. (8) Während sich die ersten Erklärungsversuche vor allem mit Veränderungen im peripheren Nervensystem nach Extremitäten-Verlust auseinandersetzten, nimmt der Anteil an Proponenten für zentrale Mitspieler in der Debatte zu (9).

Zu den zentralen Einflussfaktoren gehören neuronale Veränderungsprozesse im Rückenmark sowie im Gehirn. In Ersterem kommt es etwa durch die postoperativ erhöhte Nozizeptor-Aktivität der Nerven, die im Zuge der Amputation verletzt wurden, zu einer Umstrukturierung des Hinterhorns. Die Glutamat-abhängigen NMDA-Rezeptoren der Hinterhorn-Neurone führen in ihrer Region zu einer erhöhten Erregbarkeit und zusätzlich zu einer verminderten inhibitorischen Aktivität in den primären sensorischen Neuronen, den Interneuronen sowie in den Projektionsneuronen. (10) Des Weiteren könnte es zu einer verletzungsvermittelten Degeneration der C-Fasern in der Substantia Gelatinosa kommen, was wiederum ein Einwachsen von A-Fasern bedingen könnte, die hier normalerweise nicht vorliegen und deren Signale daher als noxisch missinterpretiert werden (8).

Zumindest im Tierversuch wurde auch beobachtet, dass Neuronen, die zur deafferenzierten Zone benachbart liegen, ihre Aktivität und Rezeptionsfelder dorthin verlagern oder verstärken (11). Diskutiert wird auch eine generelle Enthemmung des Rückenmarks durch das vollständige Ausbleiben von neuronalen Rückmeldungen einer amputierten Extremität. Dabei werden Opioid-Rezeptoren down-reguliert, während ihr endogener Gegenspieler, das Cholezystokinin, im Bereich des verletzten Gewebes vermehrt synthetisiert wird. Es kommt dabei auch zu einer Verringerung der GABA-Aktivität. Zusätzlich geschieht nach einer Nervenschädigung in der Peripherie ein sogenannter „phenotypic switch“ in den entsprechenden A β -Afferenzen, die daraufhin vermehrt Substanz P und andere Neuropeptide ausschütten, was zu einer Übererregbarkeit im Rückenmark führt, wie sie üblicherweise im Rahmen von noxischen Einflüssen beobachtet werden kann.

Physiologisch werden diese Neuropeptide hauptsächlich von den Nozizeptor-Afferenzen

A δ und den C-Fasern abgegeben. (12) Im Gehirn findet nach einer Amputation eine Vielzahl an Veränderungen statt, vor allem im Hirnstamm, im Thalamus sowie im Kortex (13). Die interessante, aber schwierig zu überprüfende These einer Neuromatrix wurde bereits im Jahr 1990 aufgestellt. Bei diesem Konzept handelt es sich um einen Verbund von Neuronen, die in den verschiedensten Gehirnarealen lokalisiert sind und in ihrer Gesamtheit das Selbstbild des Körpers in sich tragen. Sie ist genetisch festgelegt, verändert sich aber während des Lebens. Nach einer Amputation stehen die Nervensignale der verletzten Fasern im Kontrast zur in der Neuromatrix hinterlegten und daher erwarteten Neurosignaturen dieser Region, worauf die Neuronen der Matrix – sowohl bei überschießenden als auch bei ausbleibenden Reizen – Schmerzen auslösen, die in das nun nicht mehr vorhandene Körperareal projiziert werden. (14) Mehrere Bildgebungsstudien fanden heraus, dass sich nach Amputation einer oberen Extremität der somatosensorische Kortex dergestalt umstrukturiert, dass Neurone, die für die Innervation der Mundhälfte der jeweiligen Körperseite zuständig sind, in das deafferenzierte Areal einwandern (15-17). Reize, die am Mund gesetzt wurden, nahmen die Patient*innen dann auch im Phantom der amputierten Extremität wahr, vor allem im Bereich des projizierten Daumens und kleinen Fingers, korrespondierend also mit der kortikalen Repräsentation dieser beiden Finger (15). Das Ausmaß der Phantomschmerzen im entfernten Körperteil ist umso größer, je ausgeprägter die Umstrukturierung des Kortex ausfällt (16). In einem Versuch mit sechs Phantomschmerz-Patient*innen wurde bei diesen eine axilläre Blockade des brachialen Plexus der amputierten Seite durchgeführt. Drei der Teilnehmer*innen erfuhren daraufhin eine signifikante Reduktion der Schmerzen, während in der Bildgebung die Reorganisation der Hirnrinde ebenfalls zurückging. Bei den drei anderen Proband*innen, welche durch die Blockade keine oder nur eine geringe Schmerzreduktion erfuhren, war auch kein Rückgang der Umstrukturierungsprozesse ersichtlich. (17) Ob die Reorganisation ursächlich für die Phantomschmerzen ist oder ob es sich genau umgekehrt verhält, konnte bislang nicht geklärt werden (18). Neben der Übernahme durch ihre anatomischen Nachbarn kann es auch dazu kommen, dass die deafferenzierten Neuronen vermehrt für die verbliebene kontralaterale Extremität aktiv werden, was durch die kompensatorische Mehrnutzung ebendieser zu erklären ist. Ein Einwachsen der unmittelbar benachbarten Nervenzellen des verbliebenen Arms bei ipsilateralem Verlust der Hand findet allerdings nur dann statt, wenn diese Residualextremität alltäglich für motorische Aufgaben verwendet wird. Das kommt allerdings bei Menschen, die meist zum Zeitpunkt der Amputation zumeist schon erwachsen sind, nur selten vor. (19) Auch im primären Motorkortex finden nach einer

Amputation Veränderungen in der neuronalen Organisation statt, was auch im funktionellen MRT durch eine veränderte Aktivität der Großhirnrindenareale ersichtlich wird. Im Kleinhirn kommt es im Gegensatz dazu zu keiner signifikant veränderten Signalabgabe. Im Thalamus wurde festgestellt, dass beim Bewegen der Lippen, deren kortikale Neuronen ja nach Amputation einer oberen Extremität in das eben dadurch deafferenzierte Areal einwachsen, nur bei nicht amputierten Personen neuronale Aktivität in der funktionellen Bildgebung ersichtlich ist. Bei Patient*innen mit einer solchen Amputation erscheint der Thalamus bei dieser Bewegung hingegen inaktiv, egal ob die Proband*innen an Phantomschmerzen leiden oder nicht. (20) Auf Höhe des Rückenmarks kommt es nach Verlust einer unteren Extremität zu keiner veränderten Erregbarkeit (21). Bei diesen Bildgebungs-Studien, welche die kortikale Reorganisation behandeln, ist zu beachten, dass die überwiegende Mehrheit mit Teilnehmer*innen durchgeführt wurde, die ihre obere Extremität verloren hatten. Da die sensorische Repräsentation insbesondere der Hände und Finger in der Großhirnrinde sehr genau und ausgiebig stattfindet, bleibt fraglich inwieweit die Assoziation zwischen Phantomschmerz und Umstrukturierungsprozessen im Kortex auf Amputationen der unteren Extremität zutrifft. (15-17)

Periphere Einflussfaktoren stützen sich vor allem auf die Entstehung von Neuomen im Extremitätsstumpf. Durchtrennte periphere Nerven initiieren auf das Trauma hin einen Regenerationsprozess, indem das betroffene Axon versucht, sich durch Aussprossungen wieder mit dem distal abgetrennten Bruchstück zu verbinden. Kann dies, wie bei einer Amputation, nicht geschehen, wird im Stumpf ein Neurom gebildet. Dieses kann durch spontane Aktivität oder Reizung eine ektopische Entladung auslösen. Letztere könnten auch im Hinterwurzelganglion ausgelöst werden, eine mögliche Erklärung dafür, dass eine anästhetische Blockade nicht bei allen Patient*innen zu einem Sistieren der Phantomschmerzen führt. Auch eine Auslösung oder Aufrechterhaltung durch das sympathische Nervensystem wird diskutiert. Für dessen Beteiligung spricht, dass β -Blocker oder sympathische Blockaden den Schmerz zumindest bei einem Teil der Patient*innen lindern können. (8) Ebenso kann Noradrenalin, intrakutan oder per Iontophorese verabreicht, bei einigen Menschen mit Stumpf- oder anderen neuropathischen Schmerzen das Leiden intensivieren (22). Dieser Zusammenhang könnte allerdings von indirekter Natur sein, da es beim Aufheben der Wirkung des Sympathikus zu einem Stopp der durch ihn verursachten Vasokonstriktion im betroffenen Gebiet kommt. Dadurch erhöhen sich Blutfluss und Temperatur in diesem Areal, was invers mit der Intensität von

Phantom- und Stumpfschmerzen korreliert. (23) Das oft unmittelbar postoperative Auftreten von Phantomschmerzen, seine Präsenz trotz eines nicht krankhaft veränderten Stumpfes und sein hochvariables Therapieansprechen, insbesondere auf anästhetische Blockadetechniken, legt nahe, dass periphere Einflussfaktoren in der Ätiologie des Phantomschmerzes eher eine Nebenrolle, mit interindividuell stark unterschiedlichem Ausmaßen, spielen. (8)

Psychologische Einflüsse wurden früher oft für die Phantomschmerzentstehung verantwortlich gemacht, das Symptom als „Einbildung“ und die Patient*innen als „verrückt“ abgestempelt (6). Heute wird der Psyche zumeist eine Art Nebenrolle zugeschrieben. Beispielsweise kann es durch psychischen Stress zu einem vermehrten und verstärktem Auftreten von Phantomschmerzen kommen, wobei ein Zusammenhang mit dem oben genannten Einfluss des Sympathikus naheliegt. (8)

Anhaltspunkte für das Vorliegen von genetischen Faktoren zeigen sich im Mausmodell. Bei Denervierung einer Extremität greifen Nager, aber auch andere Spezies, den betroffenen, eigenen Körperteil an. Dieses als Autotomie bezeichnete Verhalten tritt bei Menschen in der Regel nicht auf, wird aber als Pendant zu Phantomschmerzen gesehen. Bei verschiedenen Mauspopulationen ist es unterschiedlich stark ausgeprägt, laut Seltzer et al. kommen dafür mehrere Gene auf dem Chromosom 15 der Tiere in Frage. (24) Dem gegenüber steht ein Fallbericht über eine Familie, von der fünf männliche Mitglieder eine oder mehrere Amputationen erfahren mussten, deren Phantomgefühle und -schmerzen allerdings von Person zu Person stark variierten (25).

Wie groß der Einfluss von präoperativem Schmerz auf die Entstehung postoperativer Phantomschmerzen ist, konnte bis heute nicht klar ermittelt werden. Während zwischen Dauer der Gliederschmerzen vor der Amputation und Phantomschmerzen kein Zusammenhang ersichtlich ist, zeigt sich eine Assoziation zwischen den Intensitäten der prä- und postoperativen Schmerzen. (26) Insbesondere Patient*innen, bei welchen eine Amputation aufgrund einer vaskulären Erkrankung indiziert war und welche dementsprechend starke Schmerzen vor dem Eingriff hatten, litten auch noch zumindest zwei Jahre nach der Operation an intensiveren Phantomschmerzen als diejenigen Personen, deren Extremitätsverlust eine traumatische Ursache hatte und bei welchen das präoperative Schmerzlevel nur mit dem unmittelbar postoperativen Phantomschmerzen korrelierte. (27) Eine weitere Studie, deren Proband*innen aufgrund einer Krebserkrankung amputiert

worden waren, konnte keinen solchen Zusammenhang feststellen (28), und auch eine Studie mit pädiatrischen Proband*innen zeigte keine signifikante Assoziation zwischen präoperativer Schmerzintensität und postoperativem Phantomschmerzlevel (29).

1.1.4 Klinik

Intensität und Qualität von Phantomschmerzen unterscheiden sich von Patient*in zu Patient*in. Personen, die drei Monate nach der Amputation einer unteren Extremität davon betroffen waren, bezifferten die Intensität auf der VAS (mm)-Skala von 0-100 durchschnittlich mit 50-79,3. Die Stärke der Schmerzen ist auch abhängig von der Schmerzart. Elektrisieren, brennen, erstechen und stechen („stabbing“ und „stinging“ sind wohl nur schwer voneinander abgrenzbar) wurden mit VAS-Werten um die 80 am intensivsten wahrgenommen, während erdrückende, perforierende und pulsierende Schmerzen mit Zahlen unter 60 beziffert wurden. Die Mehrheit der Patient*innen benötigte sechs bis 20 verschiedene Begriffe, um alle Facetten ihres Phantomschmerzerlebnisses zu beschreiben. Des Weiteren treten die verschiedenen Qualitäten unterschiedlich oft auf. Während etwa stechende, beißende und krampfende Schmerzen durchschnittlich nur an einem Tag pro Woche verspürt wurde, fühlten die Patient*innen an allen sieben Tagen der Woche kühlen, pulsierenden, brennenden, kribbelnden und elektrisierenden Schmerz. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einiger Schmerzarten kann außerdem mit weiteren Faktoren assoziiert werden, etwa mit dem Bildungsstand der Patient*innen, in welcher Phase der Rehabilitation sie sich befanden, der Intensität der Phantomschmerzen oder ob die Amputation über bzw. unterhalb des Knies durchgeführt wurde. (30) Schmerzcharakter und -lokalisierung ändern sich im weiteren Verlauf. Während unmittelbar postoperative Phantomschmerzen von den Patient*innen vorrangig als messerartig und stechend wahrgenommen werden, fühlen sie sich sechs Monate und zwei Jahre später vermehrt brennend und quetschend an. Darüber hinaus werden direkt nach der Amputation die Schmerzen zu fast gleichen Teilen proximal und distal in der entfernten Extremität empfunden, nach sechs Monaten und später treten sie fast ausschließlich distal auf. Bei annähernd der Hälfte der Patient*innen konnte durch verschiedene externe Reize eine Episode ausgelöst werden, beispielsweise durch Husten, Urinieren, emotionale Belastung oder Druckausübung auf den Amputationsstumpf. (31) Etwa 50% der Phantomschmerzleidenden verspüren einmal pro Woche oder seltener eine Schmerzepisode, diese dauert bei ca. drei Vierteln der Patient*innen unter eine Stunde an (32). Ein Sistieren der Phantomschmerzen kommt nur bei einem geringen Prozentsatz vor,

bei Wartan et al. in 16% der Fälle (7), bei Jensen et al. bei 13% nach zwei Jahren (31). Bei Sherman et al. wurde festgestellt, dass auch nach sehr langen Zeiträumen – im Mittel 26 Jahre, aber bis zu über 38 Jahre nach der Amputation – noch immer Phantomschmerzen verspürt werden können (6).

1.1.5 Therapie

Bis heute gibt es eine zu geringe Anzahl randomisiert kontrollierter Studien, um eine gute Evidenzlage für die pharmakologischen und non-pharmakologischen Therapieansätze des Phantomschmerzes zu bieten. Neben der Behandlung des Leidens wird auch vermehrt Wert auf die Prävention gelegt, welche hauptsächlich über sorgfältiges Vorgehen bei der Operation und Ausschaltung der prä- sowie postoperativen Schmerzen erreicht werden kann. Hierfür finden sich zwar nicht wenige Studien, allerdings unterscheiden sich diese voneinander in Bezug auf Operationsarten, Regionalanästhesietechniken, -Substanzen und Ergebnisse. Daher sollten die Präventionsverfahren an die individuellen Patient*innen angepasst werden. (33) Die „Guidelines on the Management of Postoperative Pain“ der „American Pain Society“ sprechen eine starke Empfehlung für den Einsatz von Pregabalin oder Gabapentin als Teil einer multimodalen perioperativen Analgesie aus, außerdem eine schwache Empfehlung für intravenöses Ketamin. Insbesondere die Gabapentinoide sollten bei großen Operationen zum Einsatz kommen und bei solchen, die üblicherweise mit starken perioperativen Schmerzen einhergehen. Diese Medikamente können nicht nur die Analgesie unterstützen, sondern führen auch zu einem geringeren postoperativen Bedarf an Opioiden. Diese Empfehlungen gelten für postoperative Schmerzen jeglicher Art, nicht nur für den Phantomschmerz. (34) Da Therapeutika für akute Phantomschmerzen ohnehin häufig präoperativ verabreicht werden, ist die Grenzziehung zwischen Akuttherapie und Vorbeugung nicht immer möglich (35). Verschiedenste Kombinationen von epidural applizierten Arzneimitteln und Nervenblockaden mit Lokalanästhetika wurden erprobt. Zu deren Auswirkung auf postoperative Schmerzen wurden in einer systematischen Review von 2018 durch von Plato, Kontinen und Hamunen 16 Studien mit insgesamt 839 Proband*innen analysiert (im Median 47,5 Teilnehmende). Die Heterogenität der Studien bezüglich Studienqualität, Zahl der Patient*innen und Interventionstyp ließen keine klare Schlussfolgerung zur Wirksamkeit von Epiduralanästhesie und kontinuierlichen perineuralen Lokalanästhetika-Infusionen zu. Von den untersuchten 16 Studien erhoben sieben die Auswirkung der durchgeführten Maßnahme auf Phantomschmerzen. Epidurale Applikationen von Bupivacain und Opioiden wie Morphin und Fentanyl scheinen die

Auftrittswahrscheinlichkeit von Phantomschmerzen innerhalb der ersten postoperativen Woche zu senken. Auch ihre Intensität wird durch epidurale Verabreichung von Bupivacain und Opioiden reduziert, ebenso durch Allgemeinanästhesie und präoperative Fentanylverabreichung.(36)

Unter den besser untersuchten Präparaten zur Phantomschmerztherapie finden sich Morphin, Gabapentin, Ketamin, Letzteres ist allerdings nur für die Dauer der Applikation analgetisch wirksam, während die ersten beiden Optionen mit starken Nebenwirkungen einhergehen. Erfolge konnten auch durch eine Lokaltherapie mit 8%igen Capsaicin-Pflastern erzielt werden. Uneindeutig ist die Studienlage zu intravenösem Calcitonin, Botulinum Toxin und Oralen N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten. Bei Letzteren konnte etwa durch Memantin kein Effekt erzielt werden, mit Dextromethorphan wurde aber zumindest eine kurzfristige Schmerzreduktion erreicht. Für Amitriptylin als trizyklisches Antidepressivum konnte kein signifikanter Effekt auf Phantomschmerz festgestellt werden. Noch nicht erforscht, aber naheliegend ist der Effekt von Substanzen, die entweder aus der gleichen Familie wie die oben genannten Arzneimitteln stammen oder bei anderen neuropathischen Schmerzen wirksam sind. Dazu zählen etwa starke Opiode, Pregabalin und andere Antikonvulsiva sowie Cannabinoide. (33) Auch SNRI-Antidepressiva fallen in diese Kategorie. Zum diesbezüglichen Einsatz von Milnacipran und von Duloxetin gibt es bisher nur Case-Reports. (37, 38)

Auch zahlreiche non-pharmakologische Optionen stehen zur Reduktion von Phantomschmerzen zur Verfügung. Darunter etwa Stimulationstechniken, bei welchen der Amputationsstumpf sowie die darin lokalisierten, deafferenzierten Nervenfasern durch Elektroden oder Wattestäbchen an unterschiedlichen Stellen stimuliert werden, während dasselbe an der Lippe passiert, deren kortikal repräsentative Neuronen wie oben erwähnt in die durch die Amputation deafferenzierten Kortex-Areale der entfernten Extremität einwandern. Die Patient*innen versuchen dabei anhand der sensorischen Stimulation die Orte der Reizsetzung zu unterscheiden. Diese Übungen beeinflussen sowohl das kortikale Remapping als auch die Intensität der Phantomschmerzen positiv. Zu dieser Methode wurden bisher nur Personen untersucht, die eine zumindest teilweise Amputation einer oberen Extremität erfahren hatten. (33)

Bei der Spiegeltherapie wird nach einer Amputation durch die Reflexion der verbleibenden kontralateralen Extremität den Patient*innen ermöglicht, das Phantomglied visuell zu

bewegen. Durch Bewegungen der verbliebenen Extremität wird durch die Spiegelung eine entsprechende Bewegung des Phantomkörperteils simuliert. Diese visuelle Reaktivierung der verlorenen Gliedmaße kann nachweislich vorhandene Phantomschmerzen reduzieren. (39) Nicht erfolgreich ist die Spiegeltherapie bei Patient*innen, bei welchen ein Teleskop-Phänomen auftritt. Hierbei verkürzt sich postoperativ das wahrgenommene Phantom der entfernten Extremität zum Stumpf hin. Auch dafür werden kortikale Umstrukturierungsprozesse verantwortlich gemacht, daher kommt es beim Darstellen des verlorenen Körperglieds durch Spiegelung dann zu einem Mismatch zwischen sensorischer und visueller Wahrnehmung. (18)

Eine Erweiterung der Spiegeltherapie stellt die Implementierung von Augmented- und Virtual-Reality-Technologie dar. Ihr Vorteil liegt vor darin, dass sie die Bewegungen des Phantoms von denen der residualen Extremität unabhängig macht, also mehr als bloße Spiegelung ermöglicht. (33) Diverse experimentelle Verfahren wurden bisher erprobt, etwa mit „Augmented Mirror Box“ und „Data Glove“ (40), Motion-capturing (41), VR-Headset (42) – bei diesen beiden werden die Bewegungen distal amputierter Extremitäten durch Elektroden an ihren Stümpfen abgeleitet. Auch für Gerätearten, die von Patient*innen zu Hause verwendet werden können, gibt es bereits Prototypen (43).

Hinweise auf die phantomschmerzlindernde Wirksamkeit von funktionellen Prothesen kamen um die Jahrtausendwende von einer Vergleichsstudie zwischen neun Patient*innen mit funktionellen Sauerbruchprothesen und zwölf mit kosmetischen Prothesen, alle an der oberen Extremität amputiert. Die Träger*innen der beweglichen Prothesen erfuhren eine deutliche Reduktion ihrer Phantomschmerzen, was bei der Vergleichsgruppe nicht der Fall war. (44) Auch myoelektrische Prothesen führen zu einem Nachlassen des Schmerzes, außerdem zeigt sich bei Patient*innen, die ebensolche oft benützen, kaum Einwanderung von Lippen-Neuronen in diejenigen Bereiche des sensorischen und motorischen Kortex, die für die entfernte Extremität zuständig waren. (45) Wenn die von der Prothese durchgeführten Bewegungen und ihr Feedback an die Restextremität den Phantomwahrnehmungen der Patient*innen ähnelt, ist auch die Phantomschmerzreduktion stärker (33). Eine Erweiterung zu funktionellen Prothesen stellen bionische Rekonstruktionsverfahren dar, bei denen fortschrittliche Prothesen chirurgisch implantiert werden können und per „Targeted Muscle Reinnervation“ neben besseren Bewegungsumfängen, Bewegungskontrolle, dadurch erhöhte Fähigkeit zur Bewältigung

alltäglicher Aufgaben und lebensechterem sensorischen Feedback auch mit einer Reduktion von Phantomschmerzen verbunden sind. (46, 47)

1.2 Calcitonin

1.2.1 Chemische Struktur

Calcitonin ist ein Polypeptidhormon, bestehend aus 32 Aminosäuren. Die erstmalige Synthetisierung und Identifikation der einzelnen Aminosäuren gelangen im Jahr 1968. (48) Klinischen Einsatz findet zumeist das Calcitonin des Lachses, welches lediglich 15 Aminosäuren mit der menschlichen Form teilt, da dieses einerseits potenter ist (49), und andererseits das humane Gegenstück weniger stabil ist (50). Ein bei den Hormonvarianten verschiedener Spezies wiederkehrendes Muster ist die Disulfid-Brücke zwischen den beiden Cystin-Bausteinen, die vom Amid-Ende aus gesehen auf den Positionen eins und sieben gelegen sind, sowie Prolin am anderen Ende der Peptidkette (49).

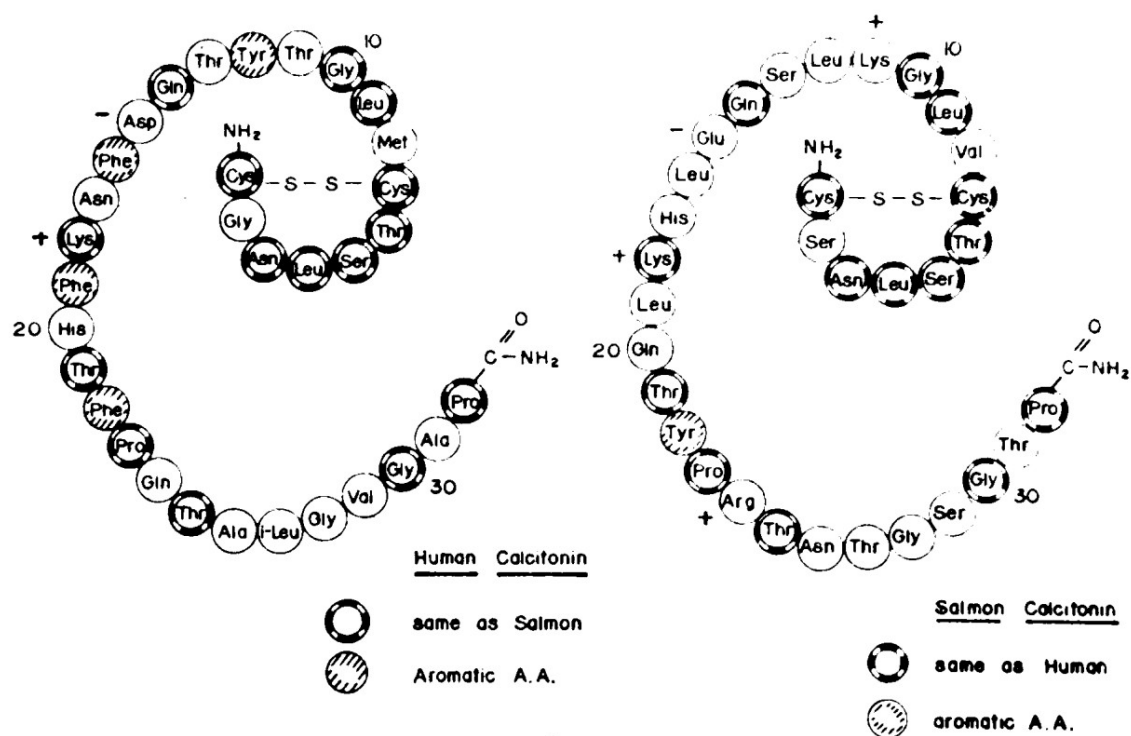


Abbildung 1 Struktur von Human- und Lachs-Calcitonin (49)

1.2.2 Hormonelle Eigenschaften

Calcitonin wird von den parafollikulären Zellen gebildet, die auch als C-Zellen (Calcitonin-Zellen) bekannt sind. Es greift in viele Calcium-abhängige Prozesse des Körpers ein, spielt allerdings in keinem davon eine bedeutende Rolle. Bei Frauen liegen

durchschnittlich geringere Calcitonin-Spiegel vor, die während Schwangerschaft und Stillzeit aber ansteigen. Selbiges gilt für Calcitriol, dessen renale Produktion durch Calcitonin stimuliert wird. Über eine negative Feedback-Schleife kommt es dadurch wieder zu einer Reduktion in der Sekretion der parafollikulären Zellen. Prominenteste Wirkung des Calcitonins ist die Hemmung der Osteoklasten-Funktion. Dadurch wird nicht nur die Calcium-Mobilisierung aus den Knochen vermindert, es kommt – vor allem nach der Nahrungsaufnahme – auch zu einer vermehrten Einlagerung von Calcium und Phosphat in die Knochen. Der letztgenannte Effekt ist allerdings nicht auf die Modulierung der Osteoklasten zurückzuführen, stattdessen wird von einigen Autoren angenommen, dass er durch die postprandial erhöhte Gastrinausschüttung zu Stande kommt. (51) Mehrere Einzeleffekte von Calcitonin führen zu seiner Wirkung auf die Osteoklasten: Veränderte Verteilung von Ionentransportern sowie die Hemmung von Enzymen und von RANKL. Es kommt dadurch zu Veränderungen der Zelloberfläche, Immobilisierung und Retraktion der Zellen binnen weniger Minuten durch Umstrukturierungen in ihren Zytoskeletten. (52)

Der Calcitonin-Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor der Klasse B (auch Klasse 2), der sogenannten Sekretin-Rezeptor-Familie. Durch unterschiedliche Isoformen, Bindung von Co-Rezeptor-Molekülen oder Rezeptoraktivität-modifizierende Proteine kann der Rezeptor seine Funktion modifizieren, um beispielsweise Amylin statt Calcitonin zu binden. (52) Neben Osteoklasten und anderen Bestandteilen des Knochens wird der Calcitonin-Rezeptor auch von Zellen des zentralen Nervensystem, den Hoden, der Skelettmuskulatur, der Plazenta sowie von Lymphozyten exprimiert (53). Auch in der Niere wird er ausgebildet, wo er nach Bindung seines Liganden die tubuläre Rückresorption von Calcitonin reduziert. Die Prostata produziert Calcitonin, welches in die Spermienflüssigkeit gelangt, eine Ausbildung von entsprechenden Rezeptoren seitens der Samenzellen wird vermutet, da sich das Hormon spezifisch an sie binden kann, vermutlich um dort die Fruchtbarkeit der Spermien zu modulieren. Der Uterus begünstigt durch gesteigerte Calcitonin-Sekretion die Einnistung der Blastozyste. Im Gastrointestinaltrakt beeinflusst das Hormon die Verdauung, im Magen durch Stimulation der Ausschüttung von Pepsin und Magensäure, im Pankreas durch Reduktion der Sekretion von pankreatischem Polypeptid sowie Amylase. Eine mögliche Erklärung für die Diarrhoe, die bei einigen Patient*innen mit medullären Schilddrüsenkarzinom vorliegt, ist die vermehrte Wasser- und Elektrolytausscheidung, die Calcitonin in hohen Konzentrationen in Jejunum und Ileum verursachen kann. Schließlich konnte man auch eine Wirkung von Calcitonin in

den Lungen nachweisen, wo seine Rezeptoren an neuroendokrinen Zellen nahe der Basalmembran sitzen. Es beeinflusst dort den Calciumhaushalt, verstärkt das Knorpelwachstum und hemmt die Ausschüttung von Thromboxan und Prostaglandinen. (54)

1.2.3 Pharmakokinetik

Synthetisches humanes Calcitonin erreicht nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung in etwa 20 Minuten seine maximale Serumkonzentration von 4 ng/ml bei Injektion in den Muskel, beziehungsweise 3 bis 5 ng/ml bei Injektion in die Subkutis. Seine Halbwertszeit liegt bei mindestens 1,1 Stunden, diese kann sich bei subkutaner Gabe auch auf bis zu 1,4 Stunden belaufen. Intravenöse Einzelinjektionen werden mit einer Clearance von 720 ml/min renal eliminiert, 95% des verabreichten Stoffes wurden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. Bei konstanter intravenöser Infusion beträgt die renale Clearance immerhin noch 600 ml/min. Lediglich 2,4% der Substanz verlassen unverändert den Körper, der Rest liegt in iodierten, biologisch inaktiven Metaboliten vor. Lachs-Calcitonin kann intramuskulär oder subkutan injiziert werden. Bei intramuskulärer Applikation liegt seine Bioverfügbarkeit bei 71%, wird es subkutan gegeben bei 66%. Resorptions- und Eliminationshalbwertszeiten liegen bei 10-15 und 50-80 Minuten bei einer Plasmaproteinbindung von 30 bis 40%. Der Metabolismus von Lachs-Calcitonin erfolgt nach parenteraler Verabreichung, soweit im Tiermodell ersichtlich, proteolytisch in der Niere. Die Stoffwechselprodukte sind nicht mehr pharmakologisch wirksam. Bioverfügbarkeit und Verstoffwechselung von Elcatonin – das Calcitonin des Aals – sind den entsprechenden Werten von Lachs-Calcitonin ähnlich, allerdings finden 7% seines Abbaus in der Galle statt. Intranasale Applikation von Lachs-Calcitonin geht mit einer Bioverfügbarkeit von 2 bis 15% einher, mit einer Eliminationshalbwertszeit von 16 bis 43 Minuten. (55) In dieser Applikationsform ist es allerdings seit 2012 nicht mehr in der EU zugelassen (siehe 1.2.5 Nebenwirkungen und Einsatzbeschränkungen) (56). Oral eingenommenes Lachs-Calcitonin hat weist eine Bioverfügbarkeit von nur 1% auf, ähnlich gering wie die entsprechenden Werte anderer Polypeptidsubstanzen (57). Es erreicht seine Spitzenkonzentration im Serum nach etwa 15 Minuten, zwei Stunden nach Einnahme ist von einer Einzeldosis von 0,8 mg kein Rest mehr nachweisbar. Eine weitere Herausforderung bei oraler Verabreichung ist der zeitliche Abstand zu den Mahlzeiten, da eine Einnahme von Lachs-Calcitonin per Os vier Stunden oder eine Stunde präprandial die Bioverfügbarkeit auf fast ein Viertel des Ausgangswertes reduziert. (58)

1.2.4 Indikationen

Calcitonin ist in der Lage, dass im Serum vorliegende Calcium schnell zu reduzieren, weshalb es bei hypercalcämischen Notfällen, nach Rehydrierung der Patient*in, eingesetzt werden kann. Es wird gleichzeitig mit Bisphosphonaten verabreicht, die die Calcium-senkende Funktion des Hormons übernehmen, nachdem dieses 24 bis 48 Stunden später in seiner Wirkung nachlässt.(59)

In der Therapie des Morbus Paget ist Calcitonin von der EMA für Kurzzeitbehandlungen zugelassen, wo es die überschießenden Konchenumbauprozesse um etwa die Hälfte reduzieren kann. (59) Allerdings steigen bei zirka einem Viertel der Patient*innen die Parameter, anhand denen der Knochenumsatz gemessen wird – Alkalische Phosphatase und Hydroxyprolin im Harn – nach ungefähr einem Jahr wieder auf das Niveau vor der Therapieeinleitung an, trotz Beibehaltung der Medikation. In einem Großteil dieser Fälle sind zirkulierende Antikörper gegen das eingesetzte Lachs-Calcitonin für den Rückfall verantwortlich. (60) Lachs-Calcitonin ist zwar besser wirksam als menschliches, gleicht in seiner Struktur der humanen Form aber nur in 15 von 32 Aminosäuren (49), was eine Antikörperbildung auf die Verabreichung hin begünstigt (60).

Der Einsatz von Calcitonin bei postmenopausaler Osteoporose ist von der EMA nicht mehr zugelassen, die FDA erlaubt ihn nur bei Kontraindikationen für andere Substanzen, wenn die Patient*innen seit mindestens fünf Jahren postmenopausal sind. Der Nutzen des Medikaments, vor allem zur Vermeidung vertebraler Frakturen, wird von seiner möglichen Kanzerogenität bei Langzeitanwendung überschattet, weshalb andere Präparate vorgezogen werden. (59)

Die erste experimentelle Bestätigung des analgetischen Effekts von Calcitonin fand an Kaninchen statt, die nach intraventrikulärer Applikation des Hormons eine höhere Schmerzschwelle aufwiesen (61). Bei osteoporotischen Frakturen ist Calcitonin als Analgetikum noch zur Linderung der akuten Schmerzen zugelassen (59), und insbesondere intranasal applizierte Präparate haben den Vorteil einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu NSAR. Auch parenterale und rektale Darreichungsformen sind effektiv. (62) Bei distalen Radiusfrakturen konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie mit intranasalem Lachs-Calcitonin nur ein kurzfristiger analgetischer Effekt nachgewiesen werden, der sich bereits in den ersten Tagen nach der Fraktur einstellte, und um den zehnten Tag sein Maximum erreichte, mit einer erhobenen Schmerzreduktion von 50% auf

der visuellen Analog-Skala. Nach spätestens 45 Tagen bestand zwischen der analgetischen Wirkung von Calcitonin und Placebo allerdings kein signifikanter Unterschied mehr. (63) Die Effektivität des Hormons zur Schmerzbekämpfung bei CRPS – früher auch unter (sympathische) Reflexdystrophie und weiteren Namen bekannt – ist nicht eindeutig belegt. Eine Cochrane Metaanalyse fand eine geringgradige Evidenz dafür, dass Calcitonin Placebo-Präparaten in der analgetischen Wirksamkeit überlegen ist. (64) Eine weitere Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Calcitonin vor allem bei Patient*innen effektiv ist, die schon über zwölf Monate an CRPS leiden. Da die Wirkung auch hier nicht von langfristiger Dauer ist, und das Arzneimittel bei chronischer Verabreichung mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht, wird zu einem Einsatz von maximal sechs Wochen geraten. (65)

Mehrere Studien zur Wirksamkeit von Calcitonin bei adhäsiver Kapsulitis der Schulter, auch einfach „Schultersteife“ genannt, berichten von guter Effektivität in dieser Indikation, sowohl auf die Schmerzen als auch auf die Funktion der Schulter bezogen. (66)

Zur Behandlung von unspezifischen lumbalen Rückenschmerzen mit Calcitonin wurde eine retrospektive Studie an 109 Patient*innen mit Veränderungen vom Modic-Typ 1 durchgeführt. Im Vergleich zu 75mg Diclofenac-Tabletten war eine tägliche intramuskuläre Injektion von 50 IE Calcitonin besser wirksam, bezogen auf Schmerzintensität laut VAS und Oswestry Disability Index. (67) Zur Wirksamkeit bei Rückenschmerzen bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose widersprechen sich die Studien von Ofluogu et al. und Papadokostakis et al. (68, 69) Auch zur Verwendung von Calcitonin bei Lumbalkanalstenose gibt es mehrere Studien die für sowie einige die gegen die Wirksamkeit der Substanz in dieser Indikation sprechen (66).

Schmerzen im Rahmen von diabetischer Polyneuropathie konnten in einer kleinen Studie bei vier von zehn Teilnehmer*innen mit Calcitonin-Nasenspray erfolgreich bekämpft werden (66). Da intranasale Calcitonin-Präparate in der EU nicht mehr zugelassen sind, kann das Hormon in dieser Indikation nur auf anderem Wege appliziert werden (siehe 1.2.5 Nebenwirkungen und Einsatzbeschränkungen) (56).

Postoperative Schmerzen nach kompletter Hüftarthroplastie konnten bei 53 Patient*innen mit einer epiduralen Calcitonin-Bupivacain-Kombinationstherapie ähnlich gut beherrscht werden wie mit einer Fentanyl-Bupivacain-Kombination (66).

Bei Schmerzen nach operativer Versorgung einer maxillo-fazialen Fraktur wurde an 46 Studienteilnehmer*innen mit Calcitonin keine Reduktion erreicht, wohl aber ein verringerter Bedarf an anderen analgetischen Wirkstoffen (66).

Zur Beherrschung der Schmerzen bei Trigeminalneuralgie zeigte sich Calcitonin als Zusatzmedikation wirksam. Maxilläre und mandibuläre Blockaden mit 3ml Lidocain 0,5% mit 40mg Methylprednisolon sowie einer Spritze mit 50 IE Calcitonin waren effektiver als ein entsprechender Block, bei dem statt Calcitonin 1ml 0,9% Salzlösung verabreicht wurde. Das Hormon verbesserte zwar auch hier nicht das Ausmaß der Schmerzreduktion, wohl aber verlängerte es die Dauer der Analgesie im Vergleich zur Kontrollintervention. Bei Letzterer führte der erste Block für durchschnittlich $16,2 \pm 12,7$ Wochen zu reduzierten Schmerzen, in der Calcitonin-Gruppe waren es $34,7 \pm 14,2$. Auch bei wiederholten Blockaden blieben diejenigen mit Calcitonin-Zusatz länger wirksam und außerdem senkten sie den Bedarf der Patient*innen an Antikonvulsiva, bei welchen oft schwere Nebenwirkungen und Therapieresistenz auftreten. (70)

Migräne-Kopfschmerzen sind eine weitere Indikation, bei der die Wirksamkeit von Calcitonin demonstriert werden konnte. Als intranasaler Spray mit 200 IE verabreicht, führte es auch hier neben der Schmerzreduktion zu einem reduzierten Bedarf an anderen Analgetika. (66)

Die Wirksamkeit von Calcitonin bei Phantomschmerzen ist Gegenstand dieser Arbeit und wird daher in diesem Abschnitt nicht näher beschrieben.

Weitere Indikationen, bei denen Calcitonin als Analgetikum eingesetzt werden kann, wurden bisher nur in einzelnen Fallberichten näher untersucht. Darunter fallen das McCune-Albright-Syndrom, das Camurati-Engelmann-Syndrom sowie die Herpetische Neuropathie. (66)

1.2.5 Nebenwirkungen und andere Einsatzbeschränkungen

Die unerwünschten Arzneiwirkungen von Calcitonin werden meistens als mild bis moderat beschrieben (66), in einigen Studien wurden keine signifikanten Nebenwirkungen bei intravenöser (71), intranasaler, intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung (62) festgestellt, bei anderen wiederum brachen einige Patient*innen ihre Teilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab (62, 68). Erwähnt sei hier außerdem, dass die intranasale Applikation von Calcitonin aufgrund eines erhöhten Krebsrisikos bei Langzeitanwendung

in der EU nicht mehr zugelassen ist (siehe unten), weshalb die European Medicines Agency auch bei anderen Formen der Verabreichung eine möglichst kurze Dauer und möglichst geringe Dosis empfiehlt (56).

In den Studien, die den Einsatz von Calcitonin bei Phantomschmerz untersuchten, war Übelkeit stets die häufigste Nebenwirkung. Weitere beobachtete unerwünschte Arzneiwirkungen umfassten Erbrechen, Gesichtsrötung – in einigen Fällen mit Wärme- oder Kältegefühl einhergehend – leichte Sedierung, Müdigkeit oder Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, orale Dysästhesie, Wärme- oder Kältegefühl. Im Phantomglied verspürten manche Patient*innen eine Dysästhesie, andere eine verstärkte Wahrnehmung des Phantoms. (72-76) In der Studie zur epiduralen Calcitonin-Verabreichung wurden keine Nebenwirkungen erhoben (77).

Eine Veröffentlichung der EMA enthält eine strukturierte Auflistung der Nebeneffekte inklusive Häufigkeitsangaben. Bei intravenöser Anwendung von Lachs-Calcitonin oder Elcatonin gilt: Sehr häufig sind Übelkeit und Erbrechen – diese treten in fast 10% der Fälle auf, vor allem zu Beginn der Therapie, sind seltener, wenn die Verabreichung abends oder postprandial stattfindet und können mit Antiemetika bekämpft werden – und Rötung von Gesicht oder Oberkörper, meist 10 bis 20 Minuten nach Applikation. Gelegentlich kommt es zu Diarrhoe, lokalen Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle, Hautausschlag, metallischem Geschmack, Schwindel und verstärkter Diurese. Selten ist eine meist asymptomatische Senkung des Kalziumspiegels bei jungen Patient*innen oder solchen, die an Morbus Paget leiden. Diese tritt etwa vier bis sechs Stunden nach Verabreichung auf und ist nur vorübergehend. Ebenfalls selten ist die Ausbildung von Antikörpern gegen Calcitonin bei Langzeitbehandlungen, welche aber nicht zwingend mit einem Wirkungsverlust der Substanz einhergehen und nicht mit allergischen Reaktionen in Zusammenhang stehen. Sehr selten sind schließlich schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Bei intravenösem Human-Calcitonin ist das Nebenwirkungsprofil identisch bis auf die Bildung von Antikörpern, die hier auch bei Langzeitanwendung seltener vorkommt, da bei diesem Calcitonin die Aminosäuresequenz der des körpereigenen Hormons gleicht. (55)

Präparate für die intranasale Applikation von Lachs-Calcitonin oder Elcatonin haben seit 19. Juli 2012 in der EU keine Marktzulassung mehr, nachdem die European Medicines Agency durch die Überprüfung mehrerer Studien zu dem Schluss kam, dass die

Verabreichung von intranasalem Calcitonin mit mehr Risiko als Nutzen verbunden ist, und zwar weil das Medikament bei Langzeitanwendung ein um 2,4% höheres Auftreten von unterschiedlichen Krebsarten bedingt. Auch die orale Applikation, für die noch kein marktfähiges Produkt entwickelt wurde, erhöht das Krebsrisiko um 0,7%. (56). Das Nebenwirkungsprofil der nasalen Form wird der Vollständigkeit halber hier dennoch aufgelistet. Sehr häufig sind hier nasale Störungen wie Rhinitis mit trockener Nase, Schleimhautschwellungen, Verstopfungen, niesen und allergischer Rhinitis, außerdem gereizter Nasengang, Bläschen, schaler Geruch, Erytheme und Abschürfungen. Häufig sind Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Abdomen, Flush, ulzerierende Rhinitis, Sinusitis, Epistaxis, Pharyngitis, Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, muskuloskelettale Schmerzen und Müdigkeit. Gelegentlich kommt es zu Erbrechen, Bluthochdruck, Husten, Sehstörungen, Gesichts-, Extremitäts- oder generalisierten Ödemen, Arthralgien, grippeartigen Symptomen und Hypersensibilitätsreaktionen. Selten ist auch hier die Ausbildung von Antikörpern gegen Calcitonin, sehr selten sind allergische und anaphylaktoide Reaktionen wie Tachykardie, Hypotension, Kreislaufstillstand und anaphylaktischer Schock. (55)

Kontraindiziert ist Calcitonin in jedweder Form bei Patient*innen, welche an einer Hypokalziämie oder an einer Hypersensibilität gegen den Wirkstoff oder beigesetzte Hilfsstoffe leiden. Zum Einsatz bei Schwangeren wurden noch keine Studien durchgeführt, daher ist ein Einsatz nur empfohlen, wenn die Behandlung mit Calcitonin unerlässlich sein sollte. Im Tierexperiment zeigte sich, dass Calcitonin in die Muttermilch übergeht, daher ist von einer Einnahme in der Stillzeit abzuraten. Bei injizierbaren Darreichungsformen kann es zu Wechselwirkungen mit Herzglykosiden und Calcium-Kanal-Blockern kommen. Eine gleichzeitige Verabreichung von parenteralem Calcitonin und Bisphosphonaten verstärkt die Calcium-senkende Wirkung von Ersterem, bei Patient*innen mit hohem Knochenumsatz kann Calcitonin auch allein vorübergehende Hypokalziämien verursachen. (55)

2 Methoden

2.1 Literaturrecherche

Bei der Literaturrecherche für diese Review wurde nach klinischen Studien gesucht, deren Primärziel die Erhebung der Effektivität einer Calcitonin-Verabreichung in jedweder Form

und Dosis zur Therapie von Phantomschmerzen war. Begonnen wurde die Literatursuche am 22.12.2020 auf PubMed mit den Suchbegriffen „(Calcitonin) AND (Phantom Limb Pain)“, weitere Suchanfragen werden unten genannt. Gefunden wurden 29 Arbeiten, von denen sechs das Inklusionskriterium erfüllten. (72-77) Eine anschließende, breiter angelegte Suche nach „Phantom Limb Pain“ brachte 2.671 Ergebnisse, darunter 151 klinische Studien. Abgesehen von den schon zuvor gefundenen sechs waren allerdings keine darunter, die sich mit Calcitonin befassten. Am 16.06.2021 wurden die Referenzen der oben genannten Studien nach weiteren Ergebnissen durchsucht, ebenso fand eine Suche auf Google Scholar mit den Suchbegriffen „Calcitonin Phantom Pain“ statt. Letztere lieferte ohne Zitierungen 4100 Treffer, allerdings fanden sich hierbei, ebenso wie in der Referenzsuche, keine weiteren Arbeiten, die dem Inklusionskriterium genügten. Am 10.09.2022 wurden die obenstehenden Suchen wiederholt, mit einer Beschränkung auf den Zeitraum 2020 bis 2022. Auf PubMed wurden mit der Suchanfrage „(Calcitonin) AND (Phantom Limb Pain)“ 0 Ergebnisse gefunden, daher wurde von einer wiederholten Suche mit den unten genannten, detaillierteren Anfragen abgesehen. Die allgemeinere Suche nach „Phantom Limb Pain“ ergab 331 Treffer, davon waren 15 klinische Studien, von denen allerdings keine eine Intervention mit Calcitonin untersuchte. Die auf Google Scholar wiederholte Suche nach „Calcitonin Phantom Pain“ fand ohne Zitierungen 436 Ergebnisse, allerdings erfüllte auch von diesen keines das Inklusionskriterium.

Inklusionskriterium bei der Literatursuche war, dass die Studie die Wirkung von Calcitonin auf die Stärke von Phantomschmerzen untersuchte oder dass die Wirkung einer Medikamentenkombination ohne Calcitonin mit derselben Medikamentenkombination plus Calcitonin verglichen wurde.

Die inkludierten Studien wurden in offene Studien (72, 73), prospektive Beobachtungsstudien (75) und randomisierte klinische Studien (74, 76, 77) gruppiert.

Durchsucht wurden PubMed, Google Scholar, sowie die Referenzlisten von dort gefundenen Arbeiten. Die oben genannten Databases wurden zum letzten Mal am 21.06.2021 für die Suche nach Studien, die das oben genannte Inklusionskriterium erfüllen, aufgerufen. Die Referenzlisten von mehrerer Papers wurden nach weiteren passenden Studien durchsucht, allerdings ohne solche zu finden, die noch nicht bereits inkludiert waren (72-88).

PubMed wurde mit den Suchanfragen „(Calcitonin) AND (Phantom limb pain)“, „(Calcitonin) AND (Phantom pain)“, „((Calcitonin) AND (Phantom limb pain)) NOT CGRP“, sowie „((Calcitonin) AND (Phantom pain)) NOT CGRP“ durchsucht, bei jeder dieser Suchanfragen wurde der Filter „Clinical Trial“ gesetzt. Google Scholar wurde mit der Suchanfrage „Calcitonin phantom limb pain“ durchsucht, es wurden keine weiteren Filter gesetzt.

Um herauszufinden, ob eine Studie das Inklusionskriterium erfüllt, wurden sie zunächst anhand des Titels gescreent. Wenn sich daraus eine Übereinstimmung mit dem Inklusionskriterium nicht ausschließen ließ, wurde Abstract der Arbeiten durchgelesen. Ging daraus klar hervor, dass die Studie das Kriterium nicht erfüllt, schied sie aus, andernfalls wurde sie weiter gelesen, um eindeutig festzustellen, ob sie inkludiert werden sollte. Dieser Prozess wurde von einer unabhängig arbeitenden Person durchgeführt. Es wurden keine Automations-Tools dafür verwendet.

Das gesuchte primäre Outcome war die Reduktion von Phantomschmerzen durch den Einsatz von Calcitonin. Des weiteren wurden Ausmaß der Analgesie, Geschlecht der Teilnehmer*innen, Amputationskausalität und der Zeitraum, über den die Schmerzen bestanden, ergründet.

Die inkludierten Studien wurden mit der „Checklist for measuring study quality“ von Downs und Black bewertet (89), die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 1 festgehalten.

Down's and Black's checklist	Mertz (1986)	Kessel (1987)	Jäger (1992)	Simanski (1999)	Eichenberger (2008)	Yousef (2017)
<i>Reporting</i>						
1. Hypothese/Ziel klar beschrieben	1	1	1	1	1	1
2. Primäres Outcome in Einführung oder Methoden	1	1	1	1	1	1
3. Patienteneigenschaften klar beschrieben	0	1	1	1	1	1
4. Interventionen von Interesse klar beschrieben	1	1	1	1	1	1
5. Grundlegende Störfaktoren klar beschrieben	0	0	0	1	1	0

6. Hauptkenntnisse klar beschrieben	1	1	1	1	1	1
7. Geschätzte Zufallsvariabilität für primäres Outcome angegeben	0	0	0	0	1	1
8. Alle Nebeneffekte der Intervention berichtet	1	1	1	1	1	0
9. Eigenschaften von Patienten angegeben, die im Follow-up ausstiegen	1	1	1	1	0	1
10. Wahrscheinlichkeitswerte für primäres Outcome berichtet	0	0	1	1	0	1
<i>Externe Validität</i>						
11. Personen, denen die Teilnahme angeboten wurde, sind repräsentativ für die Quellpopulation	1	0	1	1	1	0
12. Personen, deren Teilnahme vorbereitet wurde, sind repräsentativ für die Quellpopulation	1	0	1	1	1	0
13. Ort und Verabreichung der Studienintervention war repräsentativ für die Quellpopulation	0	1	1	1	1	1
<i>Interne Validität - Bias und Störfaktoren</i>						
14. Studienteilnehmende waren zur Behandlung verblindet	0	0	1	0	1	1
15. Verblindete Bewertung des/der Outcome/s	0	0	0	0	0	1
16. Jegliches "Data Dredging" wurde klar beschrieben	0	0	0	0	0	0
17. Analysen adjustiert für die verschiedenen Zeitausmaße der Follow-ups	1	1	1	1	1	1
18. Geeignete statistische	0	0	1	0	1	1

Tests durchgeführt						
19. Compliance mit Intervention(en) war verlässlich	1	1	1	1	1	1
20. Outcome-Messungen waren verlässlich und valide	0	1	1	1	1	1
21. Alle Teilnehmenden wurden von derselben Quellpopulation rekrutiert	1	0	1	1	1	0
22. Alle Teilnehmenden wurden in derselben Zeitperiode rekrutiert	0	1	0	0	0	1
23. Teilnehmende wurden randomisiert zu(r) Behandlung(en) zugewiesen	0	0	1	0	1	1
24. Zuteilung der Behandlung(en) erfolgte ohne Einsicht durch Durchführende oder Teilnehmende	0	0	1	0	1	1
25. Adäquate Adjustierung für Störfaktoren	0	0	0	1	1	0
26. Verluste für Follow-up wurden berücksichtigt	1	1	1	1	1	1
<i>Aussagekraft</i>						
27. Ausreichende Aussagekraft, um den Behandlungseffekt mit einem Signifikanzlevel von 0,05 zu detektieren	0	0	1	0	1	1
Summe	12	13	21	18	22	20

Tabelle 1 “Checklist for measuring study quality” der inkludierten Studien von Downs und Black

2.2 Inkludierte Studien

2.2.1 Offene Studien

Der „Übersichtsaufsatz“ von Mertz von 1986 (72) ist in seinem Aufbau nach am ehesten als offene Studien zu bezeichnen. Mertz untersuchte 20 männliche Veteranen des zweiten Weltkriegs, die in ebendiesem eine oder mehrere ihrer Extremitäten verloren hatten und unter starken Phantomschmerzen litten. 200 IE Calcitonin in 20 ml 0,9%iger NaCl-Lösung wurde 14 der Patienten verabreicht, welche im Laufe oder nach der Applikation ein „starkes Nachlassen der Schmerzbeschwerden“ verspürten. Die sechs anderen, auf Placebo ansprechenden Patienten merkten den Effekt erst 30 bis 60 Minuten post injectionem und waren lediglich für bis zu vier Stunden schmerzfrei. Diejenigen Patienten aber, denen Calcitonin verabreicht wurde, blieben im folgenden Beobachtungszeitraum beschwerdefrei. (72) Mertz war unter den ersten, die den Effekt von Calcitonin auf Phantomschmerzen klinisch erforschten (90). Allerdings ist der Aufsatz nach heutigen wissenschaftlichen Standards vage, inkludierte nur männliche Probanden und verwendet nur wenige und damit vergleichbare Messungen und Einheiten. Auch werden die Patienten nicht einzeln aufgeschlüsselt, was es verunmöglicht eventuelle Risikofaktoren und unterschiedliche Ausmaße der analgetischen Wirkung zu erkennen.

1987 führten Kessel und Wörz an zehn Patient*innen – sieben Weltkriegsveteranen, zwei „zivile“ Traumata und ein Fall von peripherer Gefäßkrankheit – eine offene Studie durch, bei der den Phantomschmerzleidenden 100 IE Lachs-Calcitonin innerhalb von fünf Minuten intravenös verabreicht wurde. Dabei wurde – gemessen auf einer Skala von 0 bis 100 – ein signifikanter Nachlass der Schmerzen in neun von zehn Patient*innen festgestellt. Zu bemerken ist hierbei, dass der eine nicht, bzw. kaum ansprechende Patient der linken oberen Extremität erfahren hatte, während alle anderen Studienteilnehmer*innen im Bereich der Hüfte oder des Unterschenkels amputiert worden waren. Invers zu dieser Beobachtung hatte bei der zweiten untersuchten Gruppe, die an verschiedensten Arten von Nicht-Phantomschmerzen litt, das Calcitonin nur bei einem von zehn Proband*innen einen nennenswerten Effekt, welcher Stumpfschmerzen an der linken Hüfte verspürte und zuvor auch an Phantomschmerzen gelitten hatte. (73)

2.2.2 Prospektive Beobachtungsstudie

Simanski et al. führten ihre Studie an acht Phantomschmerzpatient*innen durch, bei denen andere Analgetika zuvor versagt oder unzureichend gewirkt hatten. In 100 ml Kurzinfusionen über 30 bis 60 Minuten wurden den Proband*innen 200 IE Lachs-Calcitonin verabreicht, bei starken Nebenwirkungen reduzierte man die Dosis auf 100 IE. Die Patient*innen dieser Studie waren zur gleichen Teilen weiblich und männlich. Bei dreien war ein Trauma kausal für die Amputation, bei weiteren fünf war es eine arterielle Verschlusskrankheit, von diesen lag bei zwei Patientinnen zusätzlich ein Diabetes vor. Nach fünf Behandlungszyklen waren sechs von acht Teilnehmer*innen schmerzfrei. (75)

2.2.3 Randomisierte klinische Studien

Jaeger und Maier veröffentlichten 1992 die erste randomisierte, doppelt verblindete, klinische Crossover-Studie zur Anwendung von Calcitonin als Analgetikum bei Phantomschmerzen. 21 Patient*innen mit postoperativen Phantomschmerzen von einer Intensität über drei auf der NAS wurden in die Studie aufgenommen. Davon teilte man elf der Interventions-, die anderen zehn der Kontrollgruppe mit Placebo zu. Den Patient*innen der Eingriffsgruppe wurden 200 IE Lachs-Calcitonin über 20 Minuten intravenös verabreicht. Von diesen elf Proband*innen blieben vier ohne eine weitere Infusion schmerzfrei, die anderen sieben benötigten nach vier bis 48 Stunden eine zweite Infusion, die dann allerdings zu keiner weiteren Schmerzreduktion mehr führte. Die Teilnehmer*innen der Placebogruppe benötigten alle innerhalb von 48 Stunden eine zweite Infusion, welche dann ebenfalls mit 200 IE Lachs-Calcitonin erfolgte. Über alle Patient*innen hinweg führte Calcitonin zu einer durchschnittlichen Schmerzreduktion von 7 auf 4 auf der NAS. Von den 21 Proband*innen erfuhren 15 nie wieder eine Phantomschmerzattacke, und diejenigen, bei denen er wieder einsetzte litten weniger als vor der Calcitonin-Behandlung. (74)

Eichenberger et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, die die analgetische Wirkung von Calcitonin, Ketamin und Calcitonin mit Ketamin kombiniert bei chronischen Phantomschmerzen untersuchte. 20 Proband*innen wurden in die Studie inkludiert und erhielten randomisiert sowie doppelt verblindet im Crossover-Schema 200 IE Calcitonin, 0,4 mg/kg Ketamin und 200 IE Calcitonin oder Placebo. Bei den 10 ersten Patient*innen konnte kein signifikanter Effekt von Calcitonin erkannt werden, während die Kombination mit Ketamin sich als wirksam erwies. Daher wurden den weiteren 10 Teilnehmer*innen

auch 0,4 mg/kg Ketamin ohne Calcitonin verabreicht, um zu eruieren, ob die analgetische Wirkung allein dem NMDA-Antagonisten zuzuschreiben ist oder ob Calcitonin in der Kombination die Wirkung verstärkt. Die Schmerzintensität wurde von den Patient*innen auf der Visuellen Analogskala mit 0 bis 10 beziffert, alle Präparate wurden als intravenöse Infusionen appliziert. Die Monotherapie mit Calcitonin zeigte keinen relevanten Effekt, genauso wie beim Placebo gaben nur 10 Proband*innen eine initiale Schmerzreduktion an. Sowohl die Ketamin-Monotherapie als auch die Ketamin-Calcitonin-Kombination führten in 60% der Patienten zu mindestens einer Halbierung der Phantomschmerzstärke, wobei keines der beiden Therapieschemata signifikant wirksamer war als das andere. Allerdings hielt die Kombinationsinfusion, nicht aber die Ketamin-Monotherapie auch 48h post injectionem eine Schmerzreduktion aufrecht. Die fehlende Wirkung von Calcitonin bei chronischen Phantomschmerzen im Vergleich zu Ketamin führten die Autoren darauf zurück, dass das Peptidhormon vor allem peripher, der NMDA-Antagonist hauptsächlich zentral analgetische Effekte aufweist. Bei chronifizierten Phantomschmerzen stünden jedoch zentrale Ursachen als Auslöser im Vordergrund. (76)

Yousef und Aborahma führten eine Studie mit 60 diabetischen Teilnehmer*innen durch, bei welchen aufgrund ihrer Erkrankung eine Amputation der unteren Extremität indiziert war. Die Patient*innen wurden in zwei Gruppen zu je 30 Personen eingeteilt und erhielten intraoperativ eine epidurale Applikation aus entweder 10 ml 0,5% Bupivacain, 100 µg Fentanyl und 100 IE Calcitonin oder aus Bupivacain, Fentanyl (in jeweils gleicher Dosierung wie oben) und 1 ml Salzlösung. Am ersten und zweiten postoperativen Tag erhielt die BCF-Gruppe je eine weitere epidurale Dosis von 10 ml 0,5% Bupivacain und 100 IE Calcitonin, während der BF-Gruppe neben der gleichen Bupivacain-Menge nochmals 1 ml Salzlösung verabreicht wurde. Untersucht wurde hierbei der präventive Effekt von Calcitonin auf postoperativen Schmerz, Phantomschmerzausmaß und die Entstehung einer Hyperalgesie oder Allodynie. Die Phantomschmerzen, deren Intensität in Grade I bis IV eingeteilt wurde, lagen einen Monat nach der Operation in beiden Gruppen noch in ähnlichem Ausmaß bei Grad I (29/30 in der BCF-, 27/30 in der BF-Gruppe), ein Jahr darauf jedoch lag der Schmerz in der BCF-Gruppe noch bei 26 von 30 Patient*innen auf Grad I, in der BF-Gruppe aber nur noch bei 15 von 30. (77)

2.3 Statistische Auswertung

Drei der inkludierten Studien – Kessel und Wörz (73), Jäger und Maier (74), Simanski et al. (75), also jeweils eine pro Studienart – beschrieben ihre Proband*innen detailliert genug, um eine Auswertung der Calcitonin-Effektivität nach einzelnen Gruppen vorzunehmen. Unterschiede wurden gesucht zwischen Männern und Frauen, Amputationsort und Amputationsgrund. Letzterer war nur bei zwei den Studien von Jäger und Maier (74) sowie von Simanski et al. (75) angegeben. Die Auswertung wurde mit Microsoft Excel durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die wichtigsten Daten zu den analysierten Studien werden in Tabelle 2 zusammengefasst. Drei der sechs Arbeiten wurden mit „Moderate“ auf der GRADE-Skala bewertet, die übrigen drei mit „Low“. Die ersten drei erhielten auf der „Downs and Black Checklist“ außerdem 20 oder mehr Punkte, die anderen weniger als 20.

Die als „Low“ eingestuften Studien brachten überwiegend positive Ergebnisse für die Phantomschmerzbehandlung mit Calcitonin (72, 73, 75). Mertz stellte bei allen mit Calcitonin-Infusionen behandelten Patient*innen ein vollständiges Nachlassen der Phantomschmerzen fest, und zwar für den Rest ihres stationären Aufenthalts, der zwischen drei und 22 Tagen lag (72). Kessel und Wörz fanden eine deutliche Schmerzlinderung bei neun von zehn Proband*innen vor, bei zwei sogar ein vollständiges Sistieren der Schmerzen (73). Simanski et al. erreichten mit ihrer Intervention bei sechs von acht Studienteilnehmenden Schmerzfremheit nach der letzten Calcitonin-Infusion, im Follow-up nach drei, sechs und zwölf Monaten waren alle noch lebenden Patient*innen schmerzfrei (es verstarben eine zuvor schmerzfreie und eine nicht schmerzfrei Patientin) (75).

Bei den mit „Moderate“ bewerteten Studien lag ein diverseres Ergebnisbild vor (74, 76, 77). Jäger und Maier beobachteten einen durchschnittlichen Rückgang der Phantomschmerzintensität von sieben auf vier auf der NAS. Nach einer Woche bestand bei 15 von 21 Patient*innen Schmerzfremheit, nach sechs Monaten gaben sieben von 14 Proband*innen Schmerzen unter 3 auf der NAS an, nach einem Jahr waren es acht von 13. Acht verstarben innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention, davon sieben in den ersten sechs Monaten. Auch die Häufigkeit von Phantomschmerzattacken wurde durch die

Behandlung deutlich reduziert. Damit spricht die Studie für einen deutlichen Benefit von Calcitonin-Infusionen für Phantomschmerzleidende, zumindest wenn diese zeitnah zum erstmaligen Auftreten der Schmerzen verabreicht werden. (74)

Eichenberger et al. führten ihre Arbeit mit Proband*innen durch, welche schon seit mindestens sechs Monaten an Phantomschmerzen litten. Miteinander verglichen wurden die Effektivitäten von Placebo-, Calcitonin-, Ketamin- und Ketamin-Calcitonin-Infusionen. Calcitonin konnte allein keine signifikant höhere Schmerzreduktion als Placebo bewirken, und auch in Kombination mit Ketamin war es der Ketamin-Monoinfusion nur in der Dauer, nicht in der Intensität der Schmerzlinderung überlegen. (76) Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Resultaten von Mertz, Kessel und Wörz, in deren Arbeiten eine signifikante Wirkung durch Calcitonin an Patient*innen erzielt wurde, die schon Jahre bzw. Jahrzehnte lang an Phantomschmerzen gelitten hatten (72, 73).

Yousef und Aborahma verglichen die epidurale Kombinationstherapie aus Bupivacain, Calcitonin und Fentanyl (BCF-Gruppe) mit einer zweiten aus Bupivacain, Fentanyl und Salzlösung (BF-Gruppe, genaue Dosierungen in Tabelle 2). Unmittelbar postoperativ erfuhr die BCF-Gruppe eine signifikante Schmerzreduktion auf der VAS im Vergleich zum präoperativen Schmerz für 24 Stunden, in der BF-Gruppe war das nur für die ersten zwölf Stunden der Fall. Im weiteren Follow-up-Zeitraum, der sich insgesamt über ein Jahr erstreckte, wurden die Phantomschmerzen in Grade I bis IV eingeteilt. Nach einem und nach drei Monaten waren die Schmerzintensitäten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, nach sechs Monaten und einem Jahr jedoch waren die Phantomschmerzgrade in der BCF-Gruppe signifikant geringer als in der BF Gruppe. Am Ende des Beobachtungszeitraums verspürten von 30 Patient*innen der BCF-Gruppe 26 Schmerzen des Grades I, und jeweils zwei Grad II und III. In der BF-Gruppe hatten von ebenfalls 30 Proband*innen nur 15 Grad-I-Phantomschmerzen, neun Grad II und sechs Grad III. Schmerzen des Grades IV wurden von niemandem angegeben. Dies spricht für eine gute Langzeitwirkung von epiduralem Calcitonin – in Kombination mit Bupivacain und Fentanyl – gegen starke Phantomschmerzen, wiederum bei Patient*innen, welche die Calcitonin-Therapie zeitnah zur Amputation erhalten hatten. (77)

Die Statistische Auswertung von Unterschieden in der Effektivität von Calcitonin bei verschiedenen Geschlechtern, Amputationsorten und Amputationsursachen ist durch die geringe Anzahl auswertbarer Proband*innen und die unterschiedlichen Zeitpunkte, zu

welchen der VAS-Schmerz erhoben wurde, stark in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeschlüsselt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von Calcitonin bei den verschiedenen Gruppen festgestellt werden.

Autoren, Jahr	Yousef, Aborahma 2017	Eichenberger et al. 2008	Simanski et al. 1999	Jaeger, Maier 1992	Kessel, Wöroz 1987	Mertz 1986
Erkrankung	PLP	Chronisch PLP	PLP	Acute PLP	Acute PLP	Chronic PLP
Studientyp	RCT	RCT (Crossover)	Prospektive Beobachtungsstudie	RCT (Crossover)	Offene Studie	Offene Studie
Teilnehmerzahl	60	20	8	21	10	20
Statistisch signifikante Wirkung durch Calcitonin	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Qualität der Studie (Jadad-Score)	4	3	n/a	3	n/a	n/a
Größe des Benefits	Bis 24h postoperativ geringere Schmerzen als präoperativ, im Verlauf geringere Schmerzen als Gruppe ohne Calcitonin.	kein Benefit festgestellt	PLP-Freiheit bei 75%, 1 Pat. Vas 30, 1 Pat Vas 50	NAS von 7 auf 4 (Durchschnitt)	Maximale Schmerzlinderung durchschnittlich 74%	Schmerzfreiheit für die Beobachtungszeit
Number needed to treat	27	20	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Dosis (Intervention/Kontrolle)	100 IE Calcitonin + 10ml 0,5% Bupivacain + 100µg Fentanyl i.v./ B+F+1ml Salzlösung	200 IE i.v./0,4mg/kg Ketamin i.v./CT+Ket/NaCl 0,9%	200 IE Calcitonin i.v. bzw. 100 IE bei NW	200 IE Calcitonin i.v./Salzlösung	100 IE Calcitonin i.v.	200 IE Calcitonin i.v./Placebo
Durchschnittsalter \bar{x} (I/K)	53,43 / 53,37 Jahre	54,41 Jahre	52,75 Jahre	57,60 / 52,90 Jahre	61,80 Jahre	n/a
Durchschnittsalter Median (I/K)	n/a (Patient*innen nicht einzeln aufgeschlüsselt)	57,00 Jahre	54,50 Jahre	62,00 / 56,00 Jahre	62,00 Jahre	n/a
Geschlechterverhältniss M:F (I/K)	14:16 / 13:17	15:5	4:4	7:4 / 5:5	9:1	nur Männer
Durchschnittsdauer der Schmerzen	n/a (Akutschmerzen)	10,9 Jahre	n/a	n/a (Akutschmerzen)	29,4 Jahre	keine Angabe
Auslöser	DM + vaskuläre Insuffizienz (alle)	Trauma bei 11, pAVK bei 5 (Tumor bei 2, DM bei 1, Chronische Schmerzen bei 1)	5 AVK, 3 Trauma	PVD bei 14, Tumor bei 5, Osteomyelitis bei 3, Trauma bei 1	Trauma bei 9, "Vascular Disease" bei 1	Trauma (Kriegsveteranen)
GRADE-Einschätzung	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low
Kommentare	Linderung von akutem und Prävention von verzögert auftretendem Schmerz		Bis zu 5 Injektionen		Einzelinjektion	

Tabelle 2 Wichtigste Daten und Ergebnisse aus den inkludierten Studien

M zu F	VAS-Reduktion M arithmetisches Mittel	VAS-Reduktion F arithmetisches Mittel	VAS-Reduktion M Median	VAS-Reduktion F Median	Verhältnis
Kessel 1987	62,22%	80%	75%	80%	9 zu 1
Jaeger 1992 (nach 1 Jahr)	52,70%	76,67%	71,25%	100%	8 zu 5
Simanski 1999	81,25%	37,5%	100%	100%	4 zu 4
Arithmetisches Mittel	65,39%	64,72%	82,08%	93,33%	Gesamt: 21 zu 10
Verschiedene Ursachen	Peripheral Vascular Disease VAS-Reduktion	Malignancy VAS- Reduktion	Trauma VAS- Reduktion		Verhältnis
Jaeger 1992	69,54%	55,56%	12,50%		9 zu 3 zu 1
Simanski 1999	35%	n.a.	100%		5 zu 0 zu 3
Arithmetisches Mittel	52,27%	55,56%	56,25%		Gesamt: 14 zu 3 zu 4
Lokalisationen	Oberschenkel VAS- Reduktion	Unterschenkel VAS- Reduktion	Obere Extremität VAS-Reduktion	Vorfuß VAS- Reduktion	Verhältnis
Kessel 1987	81,25%	70%	20%	n.a.	8 zu 1 zu 1 zu 0
Jaeger 1992	54,25%	81,25%	100%	n.a.	10 zu 2 zu 1 zu 0
Simanski 1999	100%	85%	n.a.	-150%	2 zu 5 zu 0 zu 1
Arithmetisches Mittel	78,5%	78,75%	60%	-150%	Gesamt: 20 zu 8 zu 2 zu 1

Tabelle 3 Statistische Auswertungen zur Feststellung unterschiedlicher Wirksamkeiten bei verschiedenen Patient*innengruppen

4 Diskussion

Bis heute sind die genauen Mechanismen des Phantomschmerzes nicht ausreichend geklärt (33). Obwohl das Phänomen schon zumindest seit dem 16. Jahrhundert bekannt ist (1), und trotz seiner Häufigkeit konnte bis heute kein optimales Therapieverfahren, ob medikamentöser oder nicht-medikamentöser Natur, gefunden werden (33). Calcitonin, ein Peptidhormon, dessen genaue Wirkmechanismen ebenfalls noch nicht gänzlich ergründet wurden, wird bereits seit den 1980er Jahren immer wieder in dieser Indikation eingesetzt und erforscht (72). Literatur und klinische Erfahrung sprechen für eine gewisse Wirkung von Calcitonin gegen Phantomschmerzen. Zwei randomisierte kontrollierte Studien sprechen dem Hormon – einmal intravenös, einmal epidural verabreicht – eine analgetische Wirkung bei Phantomschmerzen zu, wenn es bereits kurz nach dem erstmaligen Auftreten oder schon vor der Amputation verabreicht wird. Außerdem bleibt die Intensität von späteren Phantomschmerzen bis zu mindestens einem Jahr nach der Operation bei einem Großteil der Patient*innen auf einem niedrigem Level. Der Effekt unterscheidet sich teilweise stark zwischen verschiedenen Personen, manche erfahren auch keinerlei Linderung durch diese Behandlung. (74, 77) Beim chronischen Phantomschmerz sind sich die zur Calcitonin-Therapie durchgeführten Studien uneins, die neu- und hochwertigste Studie in dieser Beziehung findet hier jedoch keinen signifikanten Benefit von Calcitonin gegenüber einem Placebo, stattdessen identifiziert sie Ketamin als einen effektiveren Wirkstoff. (72, 73, 75, 76) Ein zentraler Vorteil von Calcitonin ist sein – etwa im Vergleich zum oben genannten NMDA-Antagonisten – relativ harmloses Nebenwirkungsprofil bei kurzzeitiger Anwendung. Großer Nachteil, etwa gegenüber dem oral verfügbaren Gabapentin, ist die Notwendigkeit einer intravenösen oder epiduralen Applikation von Calcitonin, was es als häusliche Bedarfs- oder Dauermedikation kaum einsetzbar macht, und es ist aufgrund der erhöhten Krebsrate bei nasal und per os verabreichten Arzneiformen nicht damit zu rechnen, dass in naher Zukunft ein oral applizierbares Präparat zugelassen wird. Phantomschmerzen stellen bis auf Weiteres eine therapeutische Herausforderung dar, welche im besten Fall bereits vor einer Amputation unter optimalen perioperativen Bedingungen und interdisziplinär angegangen werden sollte.

5 Schlussfolgerung

Calcitonin kann bei allen Phantomschmerzpatient*innen eingesetzt werden, bei denen keine Kontraindikation besteht – Hypokalziämie, Hypersensibilität, Schwangerschaft oder Stillzeit – und bei denen das Leiden gerade erst neu aufgetreten ist. Mit einer Linderung der Schmerzintensität ist nicht bei allen, wohl aber bei der Mehrheit der Behandelten zu rechnen, einige werden auch gänzlich schmerzfrei bleiben. Hierzu werden 200 IE Lachs-Calcitonin intravenös als Infusion verabreicht. Bei Persistenz oder ungenügender Reduktion der Schmerzen kann es notwendig werden, diese Infusion mehrmals zu wiederholen. (74) Ein zweites Therapieschema mit Erfolgsaussicht ist eine Injektion von 10 ml 0,5%igem Bupivacain, 100 µg Fentanyl und 100 IE Calcitonin in den Subarachnoidalraum, gefolgt vom Anlegen eines Epiduralkatheters bereits vor der Amputation. Postoperativ erfolgt über diesen an den ersten beiden Tagen je eine Applikation von 10 ml 0,5%igem Bupivacain und 100 IE Calcitonin. Diese Behandlung verhindert nach sechs Monaten das Auftreten von mittleren und starken Phantomschmerzen in einer größeren Zahl an Patient*innen als die Verabreichung von Bupivacain und Fentanyl ohne Calcitonin. (77)

Zwischen verschiedenen Gruppen an Untersuchten – Männer und Frauen, Amputationsursachen und -lokalisierung – konnten keine signifikanten Unterschiede eruiert werden, wobei die auswertbaren Patient*innen nicht viele waren: 31 für Männer/Frauen und Amputationsort, 21 für Amputationsursache. (Siehe Tabelle 3)

Von einer Langzeitbehandlung mit Calcitonin in jedweder Form ist aufgrund der suspizierten Kanzerogenität abzuraten.

Literaturverzeichnis

1. Paré A. The Apologie and Treatise of Ambroise Paré. Crombie AC, Bsc, PHD; McKie, Douglas, D.SC., PHD, editor. London: *Falcon Educational Books*; 1951. 227 p.
2. Phantom limb pain. *Br Med J*. 1978;2(6152):1588-9.
3. Henderson WR, Smyth GE. PHANTOM LIMBS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1948;11(2):88-112.
4. Riddoch G. Phantom limbs and body shape. *Brain: A Journal of Neurology*. 1941;64(4):197-222.
5. Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240431.
6. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among american veterans: results of a survey. *PAIN*. 1984;18(1):83-95.
7. Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):652-9.
8. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 2002;1(3):182-9.
9. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Connor EC, Gibney KD, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2168-76.
10. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-8.
11. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*. 1987;325(7000):151-3.
12. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999;353(9168):1959-64.
13. Florence SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci*. 1995;15(12):8083-95.
14. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:121-6.
15. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*. 1992;258(5085):1159-60.
16. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995;375(6531):482-4.
17. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*. 1997;17(14):5503-8.
18. Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain. *Neuroimage*. 2020;218:116943.
19. Makin TR, Cramer AO, Scholz J, Hahamy A, Henderson Slater D, Tracey I, et al. Deprivation-related and use-dependent plasticity go hand in hand. *eLife*. 2013;2:e01273.
20. Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2268-77.
21. Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci*. 1998;18(9):3443-50.

22. Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *PAIN*. 1995;63(1):11-20.
23. Sherman RA, Bruno GM. Concurrent Variation of Burning Phantom Limb and Stump Pain With Near Surface Blood Flow in the Stump. *Orthopedics*. 1987;10(10):1395-402.
24. Seltzer Ze, Wu T, Max MB, Diehl SR. Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. *PAIN*. 2001;93(2):101-6.
25. Schott GD. Pain and its absence in an unfortunate family of amputees. *PAIN*. 1986;25(2):229-31.
26. Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *PAIN*. 1997;72(3):393-405.
27. Houghton AD, Nicholls G, Houghton AL, Saadah E, McColl L. Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994;76(1):22-5.
28. Wall R, Novotny-Joseph P, Macnamara TE. Does preamputation pain influence phantom limb pain in cancer patients? *South Med J*. 1985;78(1):34-6.
29. Krane EJ, Heller LB. The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(1):21-9.
30. Sugawara AT, Simis M, Fregni F, Battistella LR. Characterisation of Phantom Limb Pain in Traumatic Lower-Limb Amputees. *Pain Research and Management*. 2021;2021:2706731.
31. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *PAIN*. 1985;21(3):267-78.
32. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81(8):1039-44.
33. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *PAIN Reports*. 2021;6(1):e888.
34. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016;17(2):131-57.
35. Richardson C, Kulkarni J. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. *J Pain Res*. 2017;10:1861-70.
36. Plato Hv, Kontinen V, Hamunen K. Efficacy and safety of epidural, continuous perineural infusion and adjuvant analgesics for acute postoperative pain after major limb amputation – a systematic review. *Scandinavian Journal of Pain*. 2018;18(1):3-17.
37. Chalana H. A case report of Milnacipran in phantom-limb pain. *Asian J Psychiatr*. 2010;3(3):155-6.
38. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(2):228.e5-7.

39. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, et al. Mirror Therapy for Phantom Limb Pain. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2206-7.
40. Desmond DM, O'Neill K, De Paor A, McDarby G, MacLachlan M. Augmenting the reality of phantom limbs: three case studies using an augmented mirror box procedure. *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2006;18(3):74-9.
41. Cole J, Crowle S, Austwick G, Henderson Slater D. Exploratory findings with virtual reality for phantom limb pain; from stump motion to agency and analgesia. *Disability and rehabilitation*. 2009;31(10):846-54.
42. Murray CD, Patchick E, Pettifer S, Caillette F, Howard T. Immersive virtual reality as a rehabilitative technology for phantom limb experience: a protocol. *Cyberpsychol Behav*. 2006;9(2):167-70.
43. Trojan J, Diers M, Fuchs X, Bach F, Bekrater-Bodmann R, Foell J, et al. An augmented reality home-training system based on the mirror training and imagery approach. *Behav Res Methods*. 2014;46(3):634-40.
44. Weiss T, Miltner WH, Adler T, Brückner L, Taub E. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience letters*. 1999;272(2):131-4.
45. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature neuroscience*. 1999;2(6):501-2.
46. Dietrich C, Walter-Walsh K, Preißler S, Hofmann GO, Witte OW, Miltner WH, et al. Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: proof of a principle. *Neuroscience letters*. 2012;507(2):97-100.
47. Aman M, Festin C, Sporer ME, Gstoettner C, Prahm C, Bergmeister KD, et al. Bionic reconstruction. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2019;131(23):599-607.
48. Riniker B, Brugger M, Kamber B, Rittel W, Sieber P, Neher R. Structure and synthesis of human calcitonin M. *Biochemical Journal*. 1969;111(3):14P.
49. Copp DH. Calcitonin and calcium metabolism. *Can Med Assoc J*. 1970;103(8):821-4.
50. Arvinte T, Cudd A, Drake A. The structure and mechanism of formation of human calcitonin fibrils. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(9):6415-22.
51. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clinical kidney journal*. 2015;8(2):180-7.
52. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(5):973-9.
53. Purdue BW, Tilakaratne N, Sexton P. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor. *Receptors and Channels*. 2002;8(3-4):243-55.
54. Pondel M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *International journal of experimental pathology*. 2000;81(6):405-22.
55. EMA. Calcitonins - Article 31 referral - Annex III. Amsterdam: *European Medicines Agency*; 2004. 30p. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/calcitonins-article-31-referral-annex-iii_en.pdf.], Juli 2022
56. EMA. Calcitonin. Amsterdam: *European Medicines Agency*; 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/calcitonin>.], September 2022
57. Buclin T, Rochat MC, Burckhardt P, Azria M, Attinger M. Bioavailability and biological efficacy of a new oral formulation of salmon calcitonin in healthy volunteers. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(8):1478-85.

58. Karsdal MA, Byrjalsen I, Azria M, Arnold M, Choi L, Riis BJ, et al. Influence of food intake on the bioavailability and efficacy of oral calcitonin. *British journal of clinical pharmacology*. 2009;67(4):413-20.
59. Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(4):600-9.
60. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon calcitonin therapy for paget's disease of bone the problem of acquired clinical resistance. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1980;23(10):1148-54.
61. Pecile A, Ferri S, Braga PC, Olgiasi VR. Effects of intracerebroventricular calcitonin in the conscious rabbit. *Experientia*. 1975;31(3):332-3.
62. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(4):564-70.
63. Karponis A, Rizou S, Pallis D, Zafeiris CP, Georgiou DF, Galanos A, et al. Analgesic effect of nasal salmon calcitonin during the early post-fracture period of the distal radius fracture. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015;15(2):186-9.
64. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):Cd009416.
65. Wertli MM, Kessels AGH, Perez RSGM, Bachmann LM, Brunner F. Rational Pain Management in Complex Regional Pain Syndrome 1 (CRPS 1)—A Network Meta-Analysis. *Pain Medicine*. 2014;15(9):1575-89.
66. Yazdani J, Khorshidi Khiavi R, Ghavimi MA, Mortazavi A, Jabbari Hagh E, Ahmadpour F. Calcitonin as an analgesic agent: review of mechanisms of action and clinical applications. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2020;69:594-604.
67. Zhou J, Li T, Li L, Xue Y. Clinical efficacy of calcitonin compared to diclofenac sodium in chronic nonspecific low back pain with type I Modic changes: a retrospective study. *J Pain Res*. 2018;11:1335-42.
68. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clinical rheumatology*. 2007;26(1):44-9.
69. Papadokostakis G, Damilakis J, Mantzouranis E, Katonis P, Hadjipavlou A. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J*. 2006;15(3):356-62.
70. Elsheikh NA, Amr YM. Calcitonin as an additive to local anesthetic and steroid injection using a modified coronoid approach in trigeminal neuralgia. *Pain physician*. 2016;19(7):457.
71. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, Vadiaka M, Dimitrakopoulos A, Scopelitis H, et al. Analgesic activity of high-dose intravenous calcitonin in cancer patients with bone metastases. *Oncology reports*. 2006;16(4):871-5.
72. Mertz DP. Calcitonin bei Phantomschmerz. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986;111(25):1000.
73. Kessel C, Wörz R. Immediate response of phantom limb pain to calcitonin. *PAIN*. 1987;30(1):79-87.
74. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *PAIN*. 1992;48(1):21-7.
75. Simanski C, Lempa M, Koch G, Tiling T, Neugebauer E. Phantomschmerztherapie mit Lachscalcalcitonin und Einfluß auf die postoperative Patientenzufriedenheit. *Der Chirurg*. 1999;70(6):674-81.
76. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic Phantom Limb Pain: The Effects of Calcitonin, Ketamine, and Their

- Combination on Pain and Sensory Thresholds. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(4):1265-73.
77. Yousef AA, Aborahma AM. The Preventive Value of Epidural Calcitonin in Patients with Lower Limb Amputation. *Pain Medicine*. 2017;18(9):1745-51.
 78. Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(10).
 79. Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone*. 2002;30(5):80-3.
 80. Baron R, Wasner G, Lindner V. Optimal treatment of phantom limb pain in the elderly. *Drugs & aging*. 1998;12(5):361-76.
 81. Fiddler DS, Hindman BJ. Intravenous calcitonin alleviates spinal anesthesia-induced phantom limb pain. *Anesthesiology*. 1991;74(1):187-9.
 82. Kent ML, Hsia H-LJ, Van de Ven TJ, Buchheit TE. Perioperative pain management strategies for amputation: a topical review. *Pain Medicine*. 2017;18(3):504-19.
 83. Shapiro S, Kundhal P, Barua M, Shahani R, Sockalingam S, Bhalerao S. Calcitonin treatment for phantom limb pain. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004;49(7):499-.
 84. Simanski C, B athis H, Bouillon B, Koch-Epping G, Tiling T. Therapiekonzept zur Verhinderung der Phantomschmerzchronifizierung nach traumatischer Armplexusl asion. *Der Unfallchirurg*. 2001;104(7):659-64.
 85. Turek T, Wigton A. Calcitonin for phantom limb pain in a pregnant woman. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012;69(24):2149-52.
 86. Ahuja V, Thapa D, Ghai B. Strategies for prevention of lower limb post-amputation pain: A clinical narrative review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2018;34(4):439.
 87. Viana R, Payne MW. Use of calcitonin in recalcitrant phantom limb pain complicated by heterotopic ossification. *Pain Research and Management*. 2015;20(5):229-33.
 88. Wall GC, Heyneman CA. Calcitonin in phantom limb pain. *Annals of pharmacotherapy*. 1999;33(4):499-501.
 89. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1998;52(6):377-84.
 90. Mertz D. Calcitonin bei Phantomschmerz. *Z Allgemeinmed*. 1984;28:1223-7.