



Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Informationen und Empfehlungen
für das betreuende Team

Autor:
T. Schlunk

erstellt unter Mitwirkung
der interdisziplinären Arbeitsgruppe
„Schmerztherapie“

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung durch
die Firmen

Aventis Pharma
Deutschland GmbH
Frankfurt am Main

Janssen Cilag GmbH
Neuss

Smiths Medical
Deutschland GmbH
Kirchseeon

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter www.itz-tuebingen.de/itzgrup.html

Bereits erschienen:

- Mammakarzinom (3. Aufl., Mai 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (3. Aufl., Oktober 2000)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996/vergriffen)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996/vergriffen)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarcinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxstumoren
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Kolorektale Tumoren und Analkarzinom (2. Aufl.)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (4. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Malignes Melanom (2. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/-85236/-85237
Telefax: (07071) 29-5225

Redaktion:

Dr. med. Thomas Schlunk, Sprecher der Arbeitsgruppe „Schmerztherapie“
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Sekretär des ITZ
Karin Müller, Stv. Geschäftsführerin des ITZ

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des Autors und des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden w-zrechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege, zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85235, Telefax: 07071/295225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums

Vorwort des Autors zur 11. Auflage

Nach mehr als 14 Jahren erscheint nun die 11. Auflage dieser Schmerzbrochüre. Das bot die Gelegenheit, den Text nochmals zu überarbeiten und ein paar neue Präparate (Buprenorphin-Pflaster, Antikonvulsiva) einzufügen. Neu eingefügt wurden ein Kapitel „Therapie der Dyspnoe“, eine Opioid-Äquivalenztabelle und ein Stichwortverzeichnis.

Herr Dr. med. Joachim Steinbach hat das Kapitel „Therapie des neuropathischen Schmerzes“ neu geschrieben.

Hauptanliegen dieser Brochüre ist es weiterhin, praktisch anwendbare Erfahrungen weiterzugeben, die aus der täglichen Praxis im Paul-Lechler-Krankenhaus und im Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker stammen. Dies betrifft besonders die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie, der – im Interesse der betroffenen Kranken und ihrer Familien – eine weite Verbreitung in der stationären und häuslichen Betreuung schwerkranker und sterbender Patienten zu wünschen ist. Wie die früheren Auflagen wendet sich auch diese Neuauflage in erster Linie an Ärztinnen, Ärzte, Krankenschwestern und Krankenpfleger. Letztere leiden besonders mit unter einer ungenügenden Symptomkontrolle bei den von ihnen betreuten Kranken.

Danken möchte ich für Beiträge und Kritik aus der interdisziplinären Arbeitsgruppe, für Ergänzungsvorschläge von Mitarbeiterinnen des Tübinger Projekts, für die anhaltende Unterstützung durch das ITZ und für die wiederum großzügige finanzielle Hilfe der Sponsoren.

Dr. Thomas Schlunk

Internist, Spezielle Schmerztherapie

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Schmerztherapie“

Inhaltsverzeichnis

A.	Grundlagen der Schmerzbehandlung	1
1.	Einleitung	1
2.	Grundregeln der Symptomkontrolle	1
3.	Vorbedingungen der Schmerztherapie	2
4.	Regeln der systemischen Schmerztherapie	3
5.	Einteilung der Schmerzmittel	4
6.	Schmerz-Arten bei Krebs	4
B.	Therapie des nozizeptiven Schmerzes	7
1.	WHO-Stufenplan	7
2.	Nichtopioid-Analgetika	8
3.	Opioid-Analgetika	11
3.1.	Klassifikation	11
3.2.	Pharmakologie	12
3.3.	Indikation	17
3.4.	Nebenwirkungen	18
3.5.	Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika	19
3.6.	Kombination von Opioiden	22
3.7.	Wechsel des Opioids	22
3.8.	Absetzen einer Opioidtherapie	23
3.9.	Therapie der Opioid-Überdosierung	23
4.	Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis)	24
5.	Therapie der Dyspnoe	25
C.	Therapie des neuropathischen Schmerzes	26
D.	Alternativen zur oralen Schmerztherapie	31
1.	Rektale Gabe von Analgetika	31
2.	Schmerztherapie über enterale Sonde	31
3.	Transdermale Schmerztherapie	32
4.	Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion (Schmerzmittel-Pumpe)	35
5.	Intravenöse Schmerztherapie	41
6.	Spinalanalgesie	41
7.	Radiologisch-interventionelle Schmerztherapie	42
8.	Nuklearmedizinische Schmerztherapie	43
9.	Lokale Strahlentherapie	44
E.	Koanalgetika	45
F.	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	47
G.	Pflege bei tumorbedingten Schmerzen	48
H.	Literaturhinweise	48

I.	Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Schmerztherapie“	49
K.	Anhang	50
1.	Opioid-Äquivalenztabelle	50
2.	Betäubungsmittel-Rezept	51
3.	Gebrauchsanweisung der Graseby MS 26-Spritzenpumpe	52
4.	Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme im Universitätsklinikum Tübingen	53
L.	Stichwortverzeichnis	55

A. Grundlagen der Schmerzbehandlung

1. Einleitung

Zur Verbesserung der Lebensqualität vieler schwerkranker Patienten ist eine gute Schmerzbekämpfung eine notwendige Voraussetzung. Fast immer kann bei Tumorschmerzen durch eine adäquate systemische Schmerztherapie entscheidend geholfen werden. Invasive Verfahren der Anästhesie sind nur selten erforderlich. Die Hemmung der Schmerzwahrnehmung erfolgt – je nach Analgetikum – durch eine Inhibition der Schmerzentstehung und/oder eine Veränderung der Schmerzweiterleitung und der zentralnervösen Verarbeitung.

Ziel der Schmerztherapie ist eine langfristige Linderung ohne Beeinträchtigung der verbliebenen Lebensqualität. Der Kranke sollte möglichst in seiner gewohnten Umgebung bleiben können. Es ist wichtig, den Schmerz durch eine Dauertherapie zu unterdrücken. Der Patient soll seine Medikamente nach einem festen individuellen Schema nach Möglichkeit selbst einnehmen können.

Der Krankheitsverlauf im finalen Krankheitsstadium lässt erwarten, dass die Schmerzen schlimmer werden und steigende Dosen zur Linderung nötig sind. Drogenabhängigkeit und Sucht stellen bei Tumorpatienten kein Problem dar.

2. Grundregeln der Symptomkontrolle

Gute Symptomkontrolle erfordert ein starkes persönliches Engagement des behandelnden Arztes. Die Erklärung des Problems und der Behandlungsmöglichkeiten in einfachen Worten stärkt die notwendige Vertrauensbasis. Eine sorgfältige Anleitung ist wesentlich: Das Einnahmeschema soll dem Patienten schriftlich vorliegen: Einnahmezeiten – Namen der Präparate – Tablette, Kapsel, Dragee, Zäpfchen, ... – Zweck/Wirkung der einzelnen Medikamente (z. B. gegen Schmerzen, für den Stuhlgang). Die Einbeziehung der Angehörigen in diese Gespräche ist oft sinnvoll.

Der Therapie muss die Klärung der Symptome vorausgehen. Nicht immer ist das Malignom Ursache des Symptoms. Als Ursachen kommen auch die onkologische Therapie, allgemeine Schwäche sowie unabhängige andere Gesundheitsstörungen in Betracht. Folgende Regeln sind hilfreich:

- Verschreiben Sie Medikamente gegen andauernde Symptome regelmäßig (prophylaktisch). Bevorzugen Sie für die Dauertherapie Retardpräparate.
-

- Denken Sie zusätzlich an Bedarfsmedikationen zur raschen Kupierung von Symptospitzen (nichtretardierte Präparate).
- Halten Sie die Behandlung so einfach wie möglich. Wenn Sie ein zusätzliches Medikament erwägen, stellen Sie sich folgende Fragen: Was ist das Behandlungsziel? Wie ist es messbar? Ist mit unerwünschten Nebenwirkungen oder mit Medikamenten-Interaktionen zu rechnen? Kann eine der laufenden Medikationen beendet werden?
- Suchen Sie bei schwierigen Situationen den Rat eines Kollegen, der über spezielle Erfahrung in Tumorschmerztherapie und Palliativmedizin verfügt.

3. Vorbedingungen der Schmerztherapie

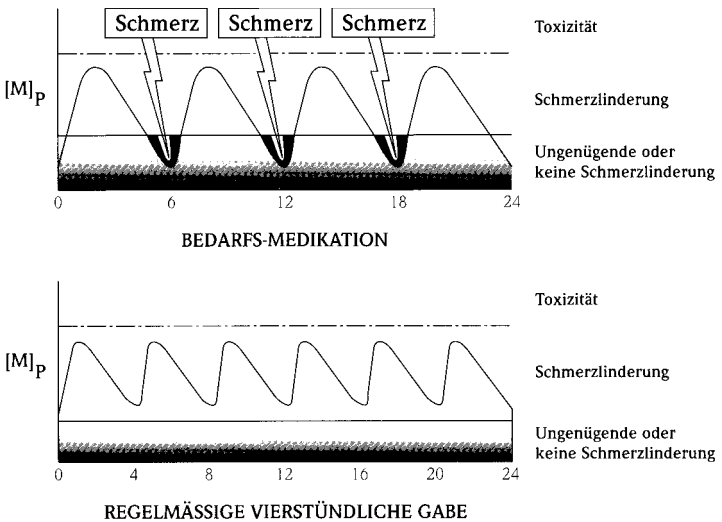
Die Behandlung soll sich gegen die auslösende Ursache richten und zusätzlich die psychosoziale Situation des Kranken berücksichtigen. Vor Einleitung einer symptomatischen Schmerzbehandlung sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Abklärung des schmerzauslösenden Mechanismus: z. B. Knochenmetastase, Nervenkompression, Weichteilinfiltration, viszerale Beteiligung, myofaszialer Schmerz, Muskelverspannung usw.; projizierter Schmerz
 - Ausschöpfung der kausalen Therapiemaßnahmen (Strahlentherapie von Knochenmetastasen, Chemotherapie, Hormontherapie, palliative operative Eingriffe u. a.)
 - Nutzung physikalischer Maßnahmen zur Schmerzbehandlung (Massagen, Krankengymnastik, Wärme- bzw. Kältebehandlung, Lymphdrainage)
 - Prüfung des Einsatzes lokaler Maßnahmen zur Schmerzbehandlung (Lokalanästhesie, Nervenblockade, transkutane Nervenstimulation)
 - Einsatz pflegerischer Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden (Weichlagerung, Einreibungen, Wickel, Ernährung)
 - Abschwächung oder Ausschaltung von Faktoren und Einflüssen, die die Schmerzschwelle des Patienten senken (z. B. Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Langeweile, geistige oder soziale Isolation)
 - Adäquate emotionale Unterstützung des Patienten und seiner Familie
 - Richtiger Umgang mit der – oft unausgesprochenen – Angst vor Krebschmerz. Ausreichende Informationen in verständlicher Form geben. Unrealistische Vorstellungen oder Erwartungen (auch bei Angehörigen und im therapeutischen Team) erkennen und korrigieren
 - Den Patienten ermutigen, aktiv an der Linderung seiner Schmerzen mitzuarbeiten
-

- Aufbau einer vertrauensvollen therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient. Sie vermindert den Bedarf an Schmerz- und Beruhigungsmitteln
- Den Menschen behandeln und nicht den Schmerz!

4. Regeln der systemischen Schmerztherapie

Analgetika sind nur ein Teil im Kontext der Schmerzkontrolle. Ziel ist eine weitgehende („90%“) Beschwerdefreiheit. Bei anhaltendem Schmerz verordnet man daher die Analgetika regelmäßig (prophylaktisch) nach Wirkdauer (Abb. 1). Die Einnahmeintervalle sind exakt festzulegen. Eine Verordnung nur „bei Bedarf“ ist meist unzureichend. Der Patient und seine Angehörigen sollten vor Beginn der Behandlung über Wirkung und Nebenwirkungen der verordneten Medikamente aufgeklärt werden. Nach Möglichkeit wählt man eine orale (oder auch transdermale) Schmerztherapie. Die parenterale Gabe ist nur bei zwingenden Gründen indiziert (z. B. unstillbares Erbrechen). Normalerweise kann in-



$[M]_p$ = Wirkstoff-Konzentration im Plasma

Abb. 1: Bedarfs-Medikation im Vergleich zu regelmäßiger 4-stündlicher Gabe von wässriger Morphin-Lösung

nerhalb von zwei bis drei Tagen die ausreichende, individuelle Dosierung der Schmerztherapie erreicht werden. Die engmaschige Beobachtung und Befragung des Patienten zu Therapiebeginn ermöglicht zugleich die frühzeitige Erkennung und Beherrschung eventueller Nebenwirkungen. Die Anwendung von Morphin oder anderen stark wirkenden Opioiden sollte nicht hinausgezögert werden. Bei einem Präparatewechsel ist die relative analgetische Potenz zu berücksichtigen (siehe B. 3.2. und K. 1.). Adjuvante Medikation (bei Opioidtherapie Laxanzien und Antiemetika) und Koanalgetika sind zur Optimierung der Behandlung häufig erforderlich.

Schlaflosigkeit ist konsequent zu behandeln.

Bei Misserfolg ist zu überprüfen, ob das Konzept der medikamentösen Schmerzbehandlung (noch) zutrifft. Dabei dürfen andere Nöte des kranken Menschen nicht übersehen werden. Placebo-Therapie ist bei Tumorschmerzen – wie bei allen anderen Tumorsymptomen – niemals indiziert. Ihre Anwendung weist auf ein gestörtes Verhältnis zwischen Arzt oder Pflegepersonal und Patient hin.

5. Einteilung der Schmerzmittel

Die wichtigsten derzeit verfügbaren peripher und zentral wirkenden Schmerzmittel sowie Koanalgetika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

6. Schmerz-Arten bei Krebs

Nicht jeder Schmerz spricht auf Opiode an. In therapeutischer Hinsicht kann Schmerz bei Krebs in drei Kategorien eingeteilt werden:

- + **Auf Opiode ansprechend:** Dieser Schmerz wird durch Opiode erleichtert.
- +/- **Auf Opiode nur teilweise ansprechend:** Dieser Schmerz spricht am besten auf eine Kombination eines Opioids mit einem zweiten Medikament an.
- **Opioid-resistent:** Dieser Schmerz wird durch Opiode nicht erleichtert, kann aber durchaus auf andere Medikamente ansprechen.

In Tabelle 2 (siehe S. 6) sind die bei Malignomen auftretenden Schmerz-Arten mit ihrem Ansprechen auf Opiode und einer Behandlungsempfehlung aufgeführt.

Tabelle 1: Zusammenstellung der verfügbaren Schmerzmittel

Kategorie	Vertreter
Peripher wirkende Analgetika (Nichtopioide)	Paracetamol Acetylsalicylsäure Nichtsteroidale Antirheumatika und Coxibe Metamizol
Schwache zentral wirkende Analgetika (schwache Opioide)	Codein Dihydrocodein Tramadol Tilidin/Naloxon
Starke zentral wirkende Analgetika (starke Opioide)	Morphin BtM Oxycodon BtM Hydromorphon BtM Fentanyl BtM Levomethadon BtM D,L-Methadon BtM Buprenorphin BtM
Koanalgetika	Antidepressiva Antikonvulsiva Kortikosteroide Muskelrelaxanzien Bisphosphonate
Begleitmedikation	Neuroleptika Anxiolytika Hypnotika

Tabelle 2: Schmerz-Arten bei Tumoren und ihre Therapie

Schmerz-Art	Ansprechen auf Opioide	Medikamentöse Behandlung
Nozizeptiver Schmerz		
– Viszera	+	Nichtopioid + Opioid
– Weichteile	+/-	Nichtopioid + Opioid
– Knochen	+/-	Nichtopioid + Opioid
– Muskelverspannung	–	Muskelrelaxans
Neuropathischer Schmerz		
– Nervenkompression	+/-	Opioid + Kortikosteroid
– Nerveninfiltration („neural injury“)	– (+)	Trizyklisches Antidepressivum oder/und Antikonvulsivum, Opioid-Versuch, evtl. Klasse I B-Antiarrhythmikum (Lidocain-Typ)
– Sympathisch unterhaltener Schmerz („sympathetically maintained pain“)	–	Sympathikusblockade, Plexusblockade

B. Therapie des nozizeptiven Schmerzes

1. WHO-Stufenplan

Durch eine Gewebeläsion bedingter Schmerz (nozizeptiver Schmerz) wird nach folgendem Stufenplan behandelt (Abb. 2):

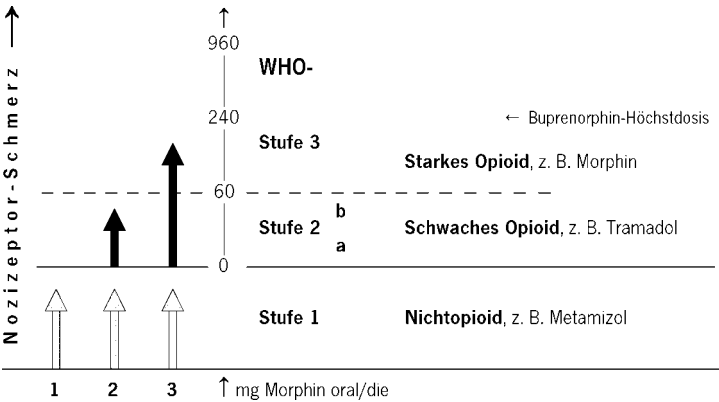


Abb. 2: WHO-Stufenplan für den Nozizeptor-Schmerz

Stufe	Schmerz-Intensität	Stufenplan-Empfehlung
1	Leicht bis mäßig, konstant vorhanden	Regelmäßige Gabe eines peripher wirkenden Analgetikums
2	Mittelgradig bis stark, konstant vorhanden	Regelmäßige Gabe einer Kombination von peripher wirkendem und zentral wirkendem Analgetikum
3	und/oder Nichtopioid der Stufe 1 nicht ausreichend wirksam	

Die Pfeile auf der linken Seite der Abb. 2 zeigen Beispiele für die WHO-Stufen 1 bis 3. Für die Anwendung eines Nichtopioids in rund um die Uhr wirksamer Dosierung auch auf den Stufen 2 und 3 spricht, dass es eine niedrigere Dosierung des Opioids – und dadurch oft die Vermeidung von Opioid-Nebenwirkungen – ermöglicht.

Die gestrichelte horizontale Linie (Morphin 60 mg oral/die) markiert die Grenze von WHO-Stufe 2 zu WHO-Stufe 3. Morphin 240 mg oral/die

entspricht etwa der Maximaldosierung von Buprenorphin (Ceiling-Effekt). Einzelne Patienten benötigen Opioiddosierungen, die Morphin > 1000 mg oral/die entsprechen.

Adjuvantien und Koanalgetika können auf allen WHO-Stufen ergänzend hinzukommen.

Sinnvolle Einnahmezeitpunkte sind:

bei 12-stündlicher Einnahme	8 Uhr, 20 Uhr;
bei 8-stündlicher Einnahme	6 Uhr, 14 Uhr, 22 Uhr;
bei 4-stündlicher Einnahme	6 Uhr, 10 Uhr, 14 Uhr, 18 Uhr, 22 Uhr, (2 Uhr).

Werden Nichtopioid und Opioid miteinander kombiniert, so gibt man sie möglichst im gleichen Zeittakt, um die Schmerztherapie nicht unnötig zu komplizieren.

Retardpräparate sind bei Substanzen mit kurzer Wirkdauer vorteilhaft, um eine gleichmäßige Wirkstoff-Konzentration über 24 Stunden zu erzielen. Dagegen sind sie ungeeignet zur Kupierung akuter Schmerzspitzen. Zu deren Behandlung verordnet man den gleichen Wirkstoff, den der Patient in Retardform regelmäßig einnimmt, in einer rasch wirkenden Darreichungsform (bei Opioidagonisten weicht man ggf. auf einen anderen Agonisten aus) (Beispiele: Dauertherapie mit einem Morphin-Retardpräparat oder mit Fentanyl-Membranpflaster – der Patient erhält bei Schmerzspitzen zusätzlich Morphin als wässrige Lösung oder als nichtretardierte Morphinsulfat-Tablette [Sevredol]).

2. Nichtopioid-Analgetika

Vor der Auswahl des Nichtopioids steht die Befragung des Patienten:

- Bestehen gegen bestimmte Substanzen Kontraindikationen (z. B. Magen-Darm-Ulzera, empfindlicher Magen, synchrone Kortikosteroid-Therapie, Chemotherapie mit – zu erwartender – Thrombopenie, Antikoagulanzen-Therapie, arterielle Hypotonie, Allergie, Asthma, stark eingeschränkte Nierenfunktion)?
- Welche Schmerzmittel hat der Patient bisher bekommen?
- Wenn ein Schmerzmittel „wirkungslos“ war: Wurde es in ausreichender Dosierung bzw. in sinnvoller Kombination eingenommen?
- Welche Applikation bevorzugt der Patient?
- Kann er Tabletten/Dragees schlucken?
- Bevorzugt er die Einnahme von Lösung oder Suspension gegenüber Tabletten/Dragees – oder umgekehrt?
- Akzeptiert er Suppositorien im Rahmen der Schmerztherapie?

Tabelle 3 gibt einen Überblick über Eigenschaften, Vor- und Nachteile der wichtigsten Nichtopiode.

Bei der **Auswahl des peripher wirkenden Analgetikums** (Tabellen 3 und 4) sind Einnahmeintervall, Wirkungsprofil, Applikationsform sowie Nebenwirkungen/Kontraindikationen wichtige Entscheidungskriterien. Man kann mit wenigen Nichtopioiden, die man gut kennt, auskommen. Acetylsalicylsäure (früher das Standardpräparat) ist wegen seiner kurzen Wirkdauer und wegen seiner gastrointestinalen Nebenwirkungen den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unterlegen. Starke NSAR kön-

Tabelle 3: Differentialindikation der Nichtopioiden beim Tumorschmerz

Substanz bzw. Wirkungen				Vorteile	Nachteile
Substanz- klasse	anti- pyretisch/ analgetisch	anti- phlogistisch	spasmo- lytisch		
Paracetamol	+	-	-	Niedriges Nebenwirkungs-Risiko, keine Blutungsgefahr	Analgetische Wirkung schwächer als die der anderen Nichtopioiden
Acetylsalicylsäure	+	+	-	Kein Vorteil	Blutungsgefahr
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	+	+	-	Längere Wirkungs-dauer. Antiphlogistische Wirkung erwünscht bei Tumorschmerz durch Weichteilschwellung	Ulkus-Risiko. Störungen der Hämostase sind eine relative Kontraindikation. Nephrotoxizität bei bestimmten Risikopatienten
Metamizol	+	(+)	+	Gute Magenverträglichkeit. Kaum Interaktion mit der Blutgerinnung. Einnahme als Tropfen möglich. Auch parenteral verfügbar. Wirkt auch im ZNS analgetisch	Kann Hypotonie und kritische Entfieberung bewirken. Geringe antiphlogistische Wirkung. Agranulozytose-Risiko (sehr niedrig), dennoch insgesamt viel sicherer als Acetylsalicylsäure und NSAR

Tabelle 4: Dosierung und Nebenwirkungen (NW) der Nichtopioide beim Tumorschmerz

Substanz Tageshöchstdosis (Übliche Dosierung)	Einnahme- intervall	Kommentar
Paracetamol ① 6000 mg (6 x 500–1000 mg)	4 Std.	Schwächer analgetisch wirksam als die anderen Nichtopioide. NW: Hepatotoxizität bei Tagesdosen über 6000 mg. Selten Hautallergien
Metamizol ② 6000 mg (6 x 750–1000 mg)	4(–6) Std.	Stark analgetisch und spasmolytisch wirksam. NW: Hautallergien, Hypotension, kritische Entfieberung, Anaphylaxie, Agranulozytose (selten)
Acetylsalicylsäure ③ 4000 mg	4(–6) Std.	Bedingt empfehlenswert. NW: Magenbeschwerden, Thrombozytenaggregationshemmung
Diclofenac* ④ 150–200 mg (3–4 x 50 mg)	6–8 Std. (Retardform 12 Std.)	Stark analgetisch und stark antiphlogistisch wirksam. NW: Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Ödeme; selten Ulzera, ZNS-Störungen
Ibuprofen* ⑤ 2400 mg (Retardform 3 x 800 mg)	4–6 Std. (Retardform 8–12 Std.)	Stark analgetisch, schwach antiphlogistisch wirksam. Weniger NW als Diclofenac
Naproxen ⑥ 1000 mg (2 x 500 mg)	12 Std.	Schwächere analgetische Wirkung und weniger NW als Diclofenac. Als Suspension bei Schluckstörungen evtl. vorteilhaft

① Benuron; ② Novalgin; ③ Aspirin; ④ Voltaren; ⑤ Imbun;
⑥ Proxen

* Retardform ist verfügbar. Voltaren Resinat 2 x 1 Kps. entspricht Diclofenac 150 mg/die

nen zu Flüssigkeitsretention, z. B. Knöchelödemen, führen. Zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen und Beschwerden empfiehlt sich eine antazide Begleitmedikation, z. B. Ranitidin (Sostril) 300 mg abends. Famotidin (Pepdul) 40 mg hat den Vorteil einer sehr kleinen Tablette.

Protonenpumpenhemmer (und das Prostaglandinderivat Misoprostol) sind als Magenschutz bei NSAR-Therapie überlegen, aber teurer als H_2 -Antagonisten. Die einzelnen NSAR unterscheiden sich in Wirkungsprofil und Nebenwirkungsrate. Substanzen mit relativ kurzer Halbwertszeit sollten für die Dauertherapie in Retardform verschrieben werden. Selektive Cyclooxygenase(COX)-2-Inhibitoren (Coxibe) (z. B. Celecoxib, Rofecoxib) haben die analgetische Wirkung der NSAR, aber signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen (so dass man auf einen zusätzlichen Magenschutz verzichten kann). Sie können aber – wie alle NSAR – zu einem Kreatinin-Anstieg führen, erst recht bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion. Bis ausreichende Erfahrungen mit diesen neuen Antirheumatika vorliegen, sind sie für die Therapie von Tumorschmerzen noch nicht zugelassen.

3. Opioid-Analgetika

3.1. Klassifikation

Es gibt multiple Subtypen von Opioidrezeptoren in vielen Gebieten des Zentralnervensystems einschließlich des Hinterhorns des Rückenmarks. Besondere Beachtung wird den My-, Sigma-, Kappa- und Delta-Rezeptoren geschenkt. Über My-Rezeptoren werden supraspinale Analgesie, atemdepressorischer Effekt, Miosis, Sedierung sowie Propulsionshemmung im Gastrointestinaltrakt vermittelt. Spinale Analgesie wird über Kappa- und Delta-Rezeptoren bewirkt. Die Besetzung von Sigma-Rezeptoren führt zu Stimulierung von Atmung und Kreislauf, Auslösung von psychomimetischen Effekten und Pupillenerweiterung. Da sich die Opioide in der Affinität zu den Rezeptorsubtypen („potency“) und in der intrinsischen Aktivität („efficacy“) voneinander unterscheiden, ergeben sich wichtige Unterschiede in Dosierung und Nebenwirkungsprofil.

Für den Kliniker ist vor allem die Klassifikation nach der Rezeptor-Aktivität bedeutsam: Agonisten, z. B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl, Levomethadon, D,L-Methadon; Antagonist, z. B. Naloxon; partieller Agonist, z. B. Buprenorphin = μ -Agonist; gemischter Agonist-Antagonist, z. B. Pentazocin = partieller κ -Agonist- μ -Antagonist.

Reine Agonisten haben den Vorteil, dass eine Dosissteigerung über einen sehr weiten Bereich (Faktor 100!) zu einer Wirkungssteigerung führt. Bei Partialagonisten und gemischten Agonisten-Antagonisten tritt dagegen ab einer charakteristischen Tagesdosis ein Ceiling-Effekt auf: Die mit dieser Tagesdosis erreichbare Analgesie kann durch Dosiserhöhung nicht weiter gesteigert werden. Wenn toxische Metaboliten auftreten und kumulieren

(Beispiel: Norpethidin), kann auch ein Agonist eine Höchstdosis haben, was praktisch einem Ceiling-Effekt gleichkommt.

Nach der Wirksamkeit unterteilt man die Opioide in schwache (Stufe 2 des WHO-Stufenplans) und starke (Stufe 3; BtM-Rezeptpflicht).

3.2. Pharmakologie

Mit Hilfe von Tabelle 5 kann man aus Tagesdosis und Applikationsweg eines Opioids die Tagesdosis einer äquianalgetischen oralen Morphin-Therapie errechnen. Ist eine parenterale Opioidtherapie zu berechnen, so ist für dieses Opioid zusätzlich der Umrechnungsfaktor parenteral/oral (rechte Spalte) zu berücksichtigen, der die orale Bioverfügbarkeit der Substanz widerspiegelt. Beispiele: a) Vortherapie mit Tramadol 400 mg i.v./die. Diese Therapie entspricht Tramadol 570 mg oral/die oder Morphin 57 mg oral/die oder Morphin 30 mg s.c./die. b) Vortherapie mit Buprenorphin 4 x 0,4 mg s.l./die. Diese Therapie entspricht Morphin 96 mg oral/die oder Morphin 50 mg s.c./die. c) Vortherapie mit Fentanyl-Membranpflaster 75 µg/h = 1,8 mg/die transdermal. Diese Therapie entspricht Morphin 180 mg oral/die oder Morphin 90 mg s.c./die. d) Vortherapie mit Levomethadon 3 x 5 mg oral/die. Diese Therapie entspricht Morphin 105 mg oral/die oder Morphin 50 mg s.c./die.

Im Folgenden werden die erwähnten Opioide unter **klinischem Aspekt** näher charakterisiert.

Codein und Dihydrocodein: Prodrugs von Morphin, μ -Agonisten. Etwa 7 bis 10 % der Bevölkerung können Codein nicht in Morphin umwandeln („poor metabolizers“). Übliche Dosierung: Codein 30–60 mg 4-stündlich bzw. einfacher DHC 60/-90/-120 Mundipharma 1 Retardtbl. 12-stündlich. Die höchste sinnvolle Dosierung ist äquianalgetisch zu Morphin 5 mg 4-stündlich oder 30 mg/die, wirkt aber stärker obstipierend. Die antitussive Wirkung kann z. B. bei Patienten mit Bronchialkarzinom erwünscht sein.

Tramadol und Tilidin/Naloxon: Tramadol ist ein synthetischer μ -, δ - und κ -Opioidagonist und hemmt außerdem – wie ein trizyklisches Antidepressivum – den präsynaptischen Reuptake von Monoaminen. Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen können als Nebenwirkungen auftreten. Tilidin/Naloxon ist eine handelsübliche fixe Kombination (Valoron N) von μ -Agonist und Antagonist im Verhältnis 50 mg/4 mg zur oralen Anwendung. Bei beiden Präparaten ergibt sich ein Ceiling-Effekt, d. h. mit Tramadol 100 mg oral 4-stündlich bzw. Tilidin/Naloxon 100 mg/8 mg oral 4-stündlich (6 x 40 Trp./die) wird die maximale analgetische Wir-

Tabelle 5: Pharmakologische Daten einiger Opiode

Substanz		Wirkungs- dauer ^a	Anal- getische Potenz (Morphin = 1)	Faktor paren- teral /oral ^❶
Codein ❶		3–5 Std.	1/10	entfällt
Dihydrocodein ^b ❷		3–5 Std.	1/10	entfällt
Tramadol ^b ❸		3–5 Std.	1/10	7/10
Tilidin/Naloxon ^b ❹		3–5 Std.	1/10	entfällt
Pethidin ❺	BtM	2–3 Std.	1/8	1/3
Pentazocin ❻	BtM	2–3 Std.	1/3	2/5
Morphin ^b ❼	BtM	4–6 Std.	1	1/2 ^c
Oxycodon ^b ❽	BtM	5–6 Std.	2	2/3
Hydromorphon ^b ❾	BtM	3–5 Std.	7,5	1/2
Buprenorphin sublingual ❿	BtM	6–8 Std.	60	3/4 ^d
Buprenorphin transdermal ⓫	BtM	72 Std.	60	entfällt
Fentanyl transdermal ⓬	BtM	48–72 Std.	100	entfällt
Levomethadon ⓭	BtM	6–12 Std.	7	4/5
D,L-Methadon ⓮	BtM	6–12 Std.	3,5	entfällt

❶ Nedolon P (mit Paracetamol); ❷ DHC Mundipharma; ❸ Tramal, Tramundin; ❹ Valoron N; ❺ Dolantin; ❻ Fortral; ❼ Sevredol, MST Mundipharma, Capros, M-long; ❽ Oxygesic; ❾ Palladon; ❿ Temgesic sublingual; ⓫ Transtec; ⓬ Durogesic; ⓭ L-Polamidon; ⓮ D,L-Methadon Kps. (Rezeptur)

^a der nichtretardierten Substanz (bei transdermaletem Fentanyl bzw. Buprenorphin ist die Wirkdauer des jeweiligen Pflasters angegeben)

^b Retardpräparat(e) zur 2 x täglichen Gabe (12-stündlich) verfügbar und vorteilhaft ^c Der Faktor 1/2 gilt für die Umrechnung von Tagesdosen parenteral/oral. Bei intravenösen Einzeldosen, die wir nicht empfehlen, gilt für die Umrechnung intravenös/oral der Faktor 1/3. ^d Sublinguale Bioverfügbarkeit

❶ Der in dieser Spalte angegebene Faktor entspricht der oralen Bioverfügbarkeit des betreffenden Opioids. Die parenterale Tagesdosis ist kleiner als die gleich wirksame orale Tagesdosis.

kung erreicht. Pharmakologisch günstiger als die 4-stündliche Gabe der Tropfen ist die 12-stündliche Gabe von Retardtabletten (maximale Tagesdosis 2 x 300 mg bzw. 2 x 300 mg/24 mg), die inzwischen von beiden Präparaten zur Verfügung stehen. Wenn ein stärkeres Opioid erforderlich wird, kann man auf orales Morphin 10–15 mg 4-stündlich bzw. 60–90 mg/die (oder ein entsprechend dosiertes anderes Opioid) umsetzen.

Pethidin: μ -Agonist. Pethidin wirkt im Vergleich zu Morphin weniger spasmogen auf den Sphincter Oddi. Pethidin ist wegen seiner kurzen Wirkdauer und wegen halluzinogener Nebenwirkungen zur Behandlung chronischer Schmerzzustände meist ungeeignet. Der Metabolit Norpethidin kumuliert wegen seiner langen Halbwertszeit und kann zu Unruhe, Tremor und Krampfanfällen führen. Die maximale Dosierung von Pethidin (500 mg parenteral/die) ist etwa gleich wirksam wie Morphin 180 mg oral/die bzw. 90 mg s.c./die. Pethidin darf nicht bei Niereninsuffizienz und niemals zusammen mit einem MAO-Hemmer verordnet werden. Eine spezifische Indikation für Pethidin ist Schüttelfrost unter Amphotericin B-Therapie.

Pentazocin: Partieller κ -Agonist- μ -Antagonist. Pentazocin ist wegen häufiger psychomimetischer Nebenwirkungen (Dysphorie, Depersonalisation, Alpträume, Halluzinationen) zur Behandlung chronischer Schmerzzustände ungeeignet.

Morphin: μ -Agonist. Standard für die analgetische Wirkung der Opiode. Für die Umrechnung von Tagesdosen subkutan/oral oder intravenös/oral gilt der Faktor 1/2, für intravenöse Einzeldosen (die wir nicht empfehlen) der Faktor 1/3. Statt wässriger Lösung (meist 1 %ig) können die Fertigpräparate Sevredol 10/20 (teilbare Tabletten à 10 bzw. 20 mg) und Morphin Merck 2,0 % Tropfen (1 Trp. = 1,25 mg) rezeptiert werden. Die Wirkung beginnt 20 Minuten nach oraler Einnahme und ist maximal nach 1 Stunde. Bei Niereninsuffizienz kumuliert der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid: Morphin ist daher bei erhöhten Retentionswerten niedriger zu dosieren, es ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz.

Oxycodon: Reiner Opioidagonist mit ähnlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wie Morphin. Aufgrund seiner besseren Bioverfügbarkeit (60–87 %) beträgt die orale Äquivalenz zu Morphin 1 : 2, d. h. 20 mg Oxycodon oral/die entsprechen 40 mg Morphin oral/die. Oxycodon ist als Retardtablette zur 2 x täglichen Gabe mit einer Wirkdauer von über 12 Stunden im Handel (Oxygesic 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg). Der frühe Wirkeintritt (innerhalb einer Stunde) un-

terscheidet Oxygesic von MST Retardtabletten. Ein Vorteil von Oxycodon gegenüber Morphin ist das Fehlen aktiver Metabolite (keine Kumulationsgefahr).

Hydromorphon: Ein weiterer μ -Agonist, von dem es keine aktiven Metabolite gibt. Hydromorphon stand bisher in Deutschland nur als parenterale Darreichungsform zur Verfügung (Dilaudid Amp.), ist aber inzwischen als orale 12-Stunden-Retardformulierung eingeführt worden (Palladon Retardkapseln à 4 mg, 8 mg, 16 mg und 24 mg). Die orale Äquivalenz zu Morphin beträgt 1 : 7,5, d. h. 8 mg Hydromorphon oral/die entsprechen 60 mg Morphin oral/die. Orales Hydromorphon ist indiziert zur Therapie starker Tumorschmerzen bei starken Nebenwirkungen eines anderen Opioids (Obstipation, Sedierung, Übelkeit) trotz Komedikation sowie bei Unverträglichkeit und bei hohem Substanzbedarf anderer Opiode.

Buprenorphin: Halbsynthetischer partieller μ -Agonist, κ -Antagonist und δ -Agonist. Eine Besonderheit ist die sublinguale Applikation, die bei einer Schluckstörung vorteilhaft sein kann. Alternative zu oralem Morphin in dessen unterem und mittlerem Dosisbereich. Die maximale Dosierung (Ceiling-Effekt bei 4 mg/die) ist etwa gleich wirksam wie Morphin 240 mg oral/die. Buprenorphin bindet mit hoher Affinität an die Opioidrezeptoren und dissoziiert nur sehr langsam ab, was klinisch bedeutsam ist: Die Wirkung reiner Agonisten kann durch Buprenorphin z. T. aufgehoben werden; der Antagonist Naloxon wirkt nur unzureichend (zentral wirkendes Analeptikum als Antidot); Buprenorphin-Entzugssymptome treten erst nach einer Latenzzeit von mehr als einer Woche auf. Neuerdings steht auch ein transdermales System (teilbares Transtec Matrixpflaster) zur Verfügung (siehe D. 3., S. 34–35).

Levomethadon: D,L-Methadon ist ein synthetisches Opioidanalgetikum. Methadon wird in vielen Ländern als Razemat (Gemisch des optisch rechts- und linksdrehenden Isomers zu gleichen Teilen) hergestellt. Nur das Linksisomer Levomethadon ist analgetisch wirksam (als reiner Agonist). In der BRD steht nur Levomethadon als Handelspräparat zur Verfügung (L-Polamidon). Levomethadon kumuliert (Halbwertszeit bis 55 Std.) und ist daher schwieriger zu dosieren als Morphin. Eine steady-state-Dosierung wird erst nach einigen Tagen erreicht (bei Therapiebeginn höher dosieren). Levomethadon gilt als wichtige Alternative zu Morphin in der Tumorschmerztherapie. Einzelne Patienten mit Nozizeptorschmerz, die unter Morphin nur wenig Linderung erfahren, aber starke Nebenwirkungen (Dösigkeit, Delir, Übelkeit und Erbrechen) entwickeln, erreichen mit einer geringeren als der laut Tabelle 5 (S. 13) äquivalenten

Levomethadon-Dosierung gute Schmerzkontrolle ohne oder mit nur geringen Nebenwirkungen. Die Pharmakodynamik von Levomethadon ist unabhängig von der Nierenfunktion. Es gibt – wiederum im Gegensatz zu Morphin – keine aktiven Metabolite. Cimetidin behindert den Levomethadon-Stoffwechsel und darf nicht parallel verordnet werden.

D,L-Methadon: Für die orale Schmerztherapie bei Patienten mit sehr hohem Opioidbedarf sind individuell rezeptierte Methadon Kapseln eine gute und preiswerte Alternative. Methadon Lösung NRF ist wegen ihres Geschmacks weniger geeignet. Der Einsatz von Methadon erfordert wegen der langen Halbwertszeit spezielle Erfahrung des behandelnden Arztes.

Fentanyl: Wie Morphin starker μ -Agonist. Fentanyl wird häufig intraoperativ als gut steuerbares Analgetikum intravenös gegeben. Seine Wirkdauer beträgt 30–60 Minuten bei i.v.-Anwendung. Vor allem für die Behandlung chronischer Tumorschmerzen steht ein transdermales System (Durogesic Membranpflaster) zur Verfügung (siehe D. 3., S. 32–34). Vorteile von Fentanyl gegenüber Morphin sind seine schwächere obstipierende Nebenwirkung und das Fehlen aktiver Metabolite.

Bei der **Auswahl des Opioids** ist folgende Überlegung wichtig: Ist zu erwarten, dass der Patient mit einem schwachen Opioid der Stufe 2 schmerzfrei wird, oder erscheint es sinnvoller, gleich ein Opioid der Stufe 3 zu wählen? (In beiden Fällen wird nach Stufenplan mit einem Nichtopioid kombiniert.)

STUFE 2: Wenn ein schwaches Opioid ausreicht: Codein (4–) 6 x 30–60–90 mg (cave: Obstipation). Dihydrocodein in Retardform muss nur alle 12 Std. eingenommen werden (2 x 60–90–120 mg) und wirkt wie Codein zugleich antitussiv. Man beachte, dass Codein und Dihydrocodein nicht stärker analgetisch wirken als Morphin 5 mg 4-stündlich bzw. 30 mg/die.

Wenn ein etwas stärker wirkendes Opioid erforderlich ist und kein BtM-Rezept-pflichtiges Präparat verwendet werden soll: Tramadol oder Tilidin (in Valoron N mit Naloxon) 50–100 mg 4-stündlich (die Einzeldosis entspricht bei den Handelspräparaten 20–40 Trp.). Die Wirkdauer von Tramadol und Tilidin ist kürzer als die von Morphin-Lösung. Von Tramadol und auch von Tilidin/Naloxon stehen Retardtabletten in mehreren Wirkstärken mit einer Wirkdauer von 12 Stunden zur Verfügung. Die Tagestherapie ist dann einfacher: 12-stündlich (50–)100–150–200 (–300) mg als Retardtbl. Tramadol und Tilidin/Naloxon wirken in ihrer höchsten Dosierung nicht stärker analgetisch als Morphin 10 mg 4-stündlich bzw. 60 mg/die.

Alternativ kann mit einer niedrigen Dosis eines stark wirkenden Opioids (Stufe 3) begonnen werden. Dies ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine Zunahme der Schmerzen zu erwarten ist und man vermeiden möchte, dass der Kranke nach kurzer Zeit mit einem stärkeren Opioid neu eingestellt werden muss.

STUFE 3: Wenn die schwachen Opioide – Stufe 2 – nicht ausreichend wirksam und/oder wegen vierstündlich erforderlicher Einnahme nicht auf Dauer akzeptabel sind, stellt man den Patienten meist mit Morphin (plus Nichtopioid) ein:

- a) Wässrige Lösung oder Sevredol Tbl.: Nichtretardiertes Morphin ist zur raschen Ermittlung der optimalen Dosierung von Vorteil. Anfangs-Einzeldosis meist 10 mg bzw. 5 mg bei älteren Patienten. Einnahme 4-stündlich: 6 h, 10 h, 14 h, 18 h, 22 h, 2 h.
- b) Morphinsulfat in Form von Retardtbl. oder -kps.: Vorteil: Einnahme nur alle (8 oder) 12 Std. oder sogar nur einmal täglich (MST Continus). Anfangs-Dosierung meist 2 x 30 mg/die bzw. 2 x 10 mg/die bei älteren Patienten. (Gleiche Tagesdosen von Morphin-Lösung oder -Tbl. und von Morphin-Retardpräparaten sind gleich stark wirksam.)

Anstelle von Morphin können auch die Retardpräparate Oxycodon, Hydromorphon und Fentanyl von Anfang an als Stufe-3-Opioide eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass die kleinstmögliche Dosierung von Hydromorphon (Palladon 2 x 4 mg/die) und von Fentanyl (Durogesic 25 µg/h transdermal) 60 mg Morphin oral/die entspricht, was insbesondere für ältere Patienten eine zu hohe Anfangsdosierung sein kann. Die kleinstmögliche Dosierung von Oxycodon (Oxygesic 2 x 10 mg/die) entspricht 40 mg Morphin oral/die.

Man kann auch Buprenorphin als Sublingualtablette geben: Einnahme nur alle 6 oder 8 Std. Anfangs-Dosierung meist 3 x 1–2 Temgesic sublingual Tbl. à 0,2 mg. Es gibt auch Temgesic forte sublingual Tbl. à 0,4 mg.

Anpassung der Opioid-Dosis: Ziel ist, dass der Patient innerhalb weniger Tage (weitgehend) schmerzfrei wird (Dosisitration). Die Dosis des Opioids wird normalerweise bei jedem Schritt um Faktor 1,3–1,5 gesteigert. Erreicht man mit ein oder zwei Steigerungsschritten noch keine wesentliche Linderung, so kann ein opioidresistenter Schmerz oder eine überdurchschnittlich starke psychische Komponente die Ursache sein.

3.3. Indikation

Die Gabe eines Opioids muss für den zu behandelnden Schmerz indiziert sein, denn nicht alle Schmerz-Arten sprechen auf Opioide an (siehe

Tabelle 2, S. 6). Bei falscher Indikation fehlt ein positiver klinischer Effekt und stehen Opioid-Nebenwirkungen beim Patienten im Vordergrund.

- **Nur sedierende Wirkung: Opioid nicht indiziert**
Spannungskopfschmerz; postherpetische Neuralgie; dysästhetischer Schmerz; stechender Schmerz
- **Variable Wirkung: Opioid möglichst vermeiden**
Magendehnung; Muskelverkrampfung
- **Teilwirkung: Opioid oft notwendig**
Knochenschmerz; Nervenkompression; Tenesmen (Rektum oder Blase); Dekubitus (oberflächliche Schmerzkomponente)

3.4. Nebenwirkungen

Bei der Verordnung von Opioiden können folgende unerwünschte Nebenwirkungen auftreten:

Früh	<ul style="list-style-type: none"> Übelkeit und Erbrechen Schläfrigkeit Schwindel/Gangunsicherheit Verwirrtheitssymptome: Verwirrtes Denken, Desorientiertheit, Halluzinationen
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> Schwitzen Myotonische Krämpfe Mundtrockenheit
Anhaltend	<ul style="list-style-type: none"> Spastische Obstipation Verzögerung der Magenentleerung, Pyloruskonstriktion Miktionsstörungen Harnverhaltung Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphincter Oddi Übelkeit und Erbrechen Dösigkeit (Schläfrigkeit bei Inaktivität – Patient leicht erweckbar)
Spät	<ul style="list-style-type: none"> Depression

3.5. Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika

Die **Gabe von Laxanzien** ist bei Opioidtherapie obligat außer bei Patienten mit Ileostomie, Kolostomie oder Steatorrhoe. Obstipation unter Opioidtherapie kann zu einem größeren Problem werden als die zu behandelnden Schmerzen. Man fragt daher nach Darmgewohnheiten und Laxanziengebrauch. Auch eine rektale Untersuchung und tägliches Abhören der Darmgeräusche gehören zur Abklärung einer Obstipation. Wenn möglich, sollte der Patient Bewegung haben. Reichliches Trinken (Fruchtsäfte) und Kleie können einer Verstopfung entgegenwirken. Als auf den Dünndarm wirkendes Abführmittel eignet sich Lactulose (1–2–3 x 20 ml). In zweiter Linie kommt Bisacodyl als Drg. oder Supp. in Betracht. Bei Bedarf sind auch füllungspersistaltikauslösende Mittel (z. B. Einläufe) und Gleitmittel (z. B. Glycilax Supp.) anzuwenden.

Zur Obstipationsbehandlung bei schwerkranken Patienten ist Natriumpicosulfat (Laxoberal) 8–10 Trp. abends eine bewährte Substanz. Die Maximaldosierung liegt bei 30 Trp./die. Natriumpicosulfat kann mit Lactulose kombiniert werden. Wenn Patienten weniger als 1000 ml pro Tag trinken können, wird Lactulose abgesetzt. Als starkes Laxans bei schwerer Obstipation hat sich das Präparat Movicol (Pulver zur Herstellung einer Trinklösung) bewährt.

Bei persistierender Obstipation unter oraler Laxanzientherapie sollte man zuerst ein Abführziel definieren: Patienten, die vor der Opioidtherapie täglich Stuhlgang hatten, sollen am zweiten Tag ohne Stuhlgang abgeführt werden, Patienten, die vor der Opioidtherapie nicht täglich Stuhlgang hatten, erst am dritten Tag ohne Stuhlgang. Nur 7–8 % des Stuhls bestehen aus Nahrungsresten, daher müssen auch schwerkranke Patienten abführen, die wenig bzw. nicht mehr essen (außer in der Finalphase). Folgende Maßnahmen sind bei Versagen einer alleinigen oralen Laxanzientherapie wirksam: 1) Klysmen über Darmrohr, 2) Hebe-Senk-Einläufe über Darmrohr (auch im ambulanten Bereich durchführbar).

Antiemetische Therapie: Wenn bei einem Patienten anamnestisch eine Neigung zu Übelkeit und Erbrechen (z. B. im Zusammenhang mit einer Chemotherapie) bekannt ist, empfiehlt es sich, bei der Erstverordnung eines Opioids prophylaktisch auch ein geeignetes Antiemetikum (z. B. Haloperidol 2 x 1 mg) zu verschreiben. Zumindest muss der Patient aber informiert werden, dass Übelkeit als typische Nebenwirkung unter Opioidtherapie auftreten und in diesem Falle rasch medikamentös gelindert werden kann. Tabelle 6 erleichtert die Auswahl des Antiemetikums. Sie umfasst neben der opioidbedingten Übelkeit auch andere häufige Ursachen von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten.

Opioide können auch indirekt über eine verzögerte Magenentleerung und als Folge einer Obstipation zu Erbrechen führen. Dann ist eines der gastrokinetischen Antiemetika indiziert. Domperidon hat weniger zentralnervöse Nebenwirkungen als Metoclopramid. In Einzelfällen kann die Kombination von zwei Antiemetika mit unterschiedlichen Angriffspunkten weiterhelfen. Wenn es nicht gelingt, Übelkeit unter der Einnahme eines Opioids medikamentös zu kontrollieren, kann ein Ausweichen auf ein anderes Opioid sinnvoll sein. Ein Drittel der Patienten braucht unter Opioidtherapie nie ein Antiemetikum. Bei langfristiger Opioidtherapie können Antiemetika meist nach zwei Wochen niedriger dosiert und danach ganz abgesetzt werden. Es ist – wegen möglicher extrapyramidal-motorischer Spätnebenwirkungen – wichtig, eine Antiemese mit Haloperidol nach wenigen Wochen möglichst zu beenden.

Wenn eine orale antiemetische Therapie wegen rezidivierenden Erbrechens nicht möglich ist, ist die kontinuierliche subkutane Infusion (siehe D. 4.) Methode der Wahl – bis zur Beherrschung des Problems oder auf Dauer. Gleichzeitig wird dann die Schmerztherapie von oral auf subkutan (Mischspritze) umgestellt.

Tabelle 6: Antiemetische Therapie bei fortgeschrittener Tumorerkrankung

Ursachen von Übelkeit und Erbrechen	Antiemetikum der ersten Wahl	Kommentar
Medikamente (z. B. Opiode)	Haloperidol ① 1,5 mg nocte oder Fluphenazin ② 2 x 1 mg	{ Kaum unerwünschte Nebenwirkungen bei niedriger Dosierung
Strahlentherapie		
Chemotherapie*	Haloperidol 5 – 20 mg/die oder Fluphenazin 2 – 3 x 2 mg	{ Anticholinerge Nebenwirkungen; kann zu Benommenheit führen; manchmal extrapyramidale Reaktionen
Metabolisch – Urämie – Hyperkalzämie		
Erhöhter Hirndruck	Dimenhydrinat ③ 3 x 50–100 mg oder Meclozin ④ 2–3 x 25 mg	{ Anticholinerge Nebenwirkungen; kann zu Schläfrigkeit führen
Inoperabler Darmverschluss		
Reflux in den Ösophagus	Metoclopramid ⑤ oder Domperidon ⑥ 3–4 x 10–20 mg	{ Keine anticholinergen Nebenwirkungen
Verzögerte Magenentleerung		
Magenirritation durch Medikamente	{ Gastritis behandeln und Medikation ändern	{ Kann bei NSAR und Kortikosteroiden vorkommen

① Haldol; ② Omca; ③ Vomex A; ④ Bonamine; ⑤ Gastrosil;
⑥ Motilium

* Antiemese unter hoch-emetogener Chemotherapie (selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, hochdosiertes Metoclopramid, Dexamethason): siehe die ITZ-Therapieempfehlung „Supportive Therapie“

Anmerkung: Auch die trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Nortriptylin) wirken antiemetisch.

3.6. Kombination von Opioiden

Nur in Ausnahmefällen ist es sinnvoll, bei einem Patienten gleichzeitig verschiedene Opiode einzusetzen. Normalerweise erhält ein Patient nur ein Opioid zur Schmerztherapie, wobei dieses nebeneinander in verschiedenen Formen gegeben werden kann, üblicherweise in Retardform für die Dauertherapie (Morphin-Retardpräparat) und in nichtretardierter Form zur Kupierung von Schmerzspitzen (Morphin als wässrige Lösung, als Morphin Merck 2,0 % Tropfen [1 Trp. = 1,25 mg], als Sevredol Tbl., als MSR Mundipharma Supp., als subkutane oder ausnahmsweise als intravenöse Injektion). Bei transdermaler Therapie mit Fentanyl-Membranpflaster erhält der Patient üblicherweise nichtretardiertes Morphin zur Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis = 10 mg Morphin oral oder rektal je 25 µg/h Fentanyl; siehe B. 4.).

Der Antagonist Naloxon in der Fixkombination mit Tilidin (Valoron N) kommt bei oraler Applikation üblicher Dosen kaum zur Wirkung (starker First-pass-Effekt). Bei – nicht zulässiger – parenteraler Applikation von Tilidin/Naloxon Trp. antagonisiert Naloxon die Wirkung von Opioidagonisten. Zu diesem Antagonismus kommt es auch bei oraler Überdosierung von Tilidin/Naloxon-Präparaten, die daher nicht der BtMVV unterliegen.

Die gleichzeitige Gabe von reinen Opioidagonisten (z. B. Morphin) und Buprenorphin wird von uns nicht empfohlen. Denn der Partialagonist Buprenorphin kann aufgrund seiner höheren Affinität einen reinen Agonisten vom Rezeptor verdrängen, dessen Wirkung aufheben und so zu einer Schmerzzunahme führen. In der kurzen Übergangsphase eines Opioid-Wechsels (z. B. von Buprenorphin zu Morphin und umgekehrt) verursacht diese Interaktion jedoch nur selten ein praktisches Problem.

Die Kombination mehrerer reiner Agonisten ist unproblematisch, aber selten notwendig.

3.7. Wechsel des Opioids

Ein Wechsel des Opioids ist in folgenden Situationen sinnvoll:

- Das bisher verwendete Opioid ist nicht (mehr) ausreichend wirksam, eine stärkere Substanz erforderlich.
- Der Patient hat unter einem Opioid starke Nebenwirkungen (z. B. Delir oder Übelkeit und Erbrechen, die durch Antiemetika nicht befriedigend kontrolliert werden können): Ein Wechsel auf ein chemisch differentes Opioid lässt eine bessere Symptomkontrolle erhoffen (z. B. Wechsel von Morphin zu Levomethadon).
- Der Arzt vermutet eine partielle Toleranz des Patienten gegen das bis-

herige Opioid, weil eine deutliche Dosiserhöhung zu keiner Schmerzlinderung (mehr) führt, obwohl ein Opioid sicher indiziert ist.

- Das neue Opioid bietet dem Patienten Vorteile (z. B. Verfügbarkeit in einer für diesen Patienten günstigeren Applikationsform).

Man soll ein Opioid nicht ohne Grund durch ein anderes ersetzen, keinesfalls bevor man Dosierung und Einnahmeintervalle optimiert hat. Sonst dauert die Therapieeinstellung unnötig lange.

Die Dosierung des neuen Opioids richtet sich nach der Vortherapie und der analgetischen Äquivalenz (siehe Tabelle 5, S. 13). Es ist für den Patienten sehr enttäuschend, wenn die neu verordnete Medikation wegen Nachlässigkeit des Arztes schwächer analgetisch wirkt als die Vortherapie.

Wird eine partielle Opioidresistenz vermutet, so verordnet man das neue Opioid vorsichtshalber in einer deutlich geringeren Tagesdosis, als die Berechnung nach Tabelle 5 ergibt, und erlaubt dem Patienten während der Übergangszeit Extradosen eines nichtretardierten Opioids nach Bedarf. Diese Vorsichtsmaßnahme empfiehlt sich auch bei der Umstellung eines Patienten auf Fentanyl-Membranpflaster.

3.8. Absetzen einer Opioidtherapie

Eine Opioidtherapie kann in der Dosierung reduziert und sogar beendet werden, wenn das Schmerzproblem auf andere Weise, z. B. durch eine Operation oder durch anästhesiologische Verfahren, gebessert oder gelöst ist. Um eine Entzugssymptomatik zu verhindern, darf eine länger andauernde Opioidtherapie nicht abrupt abgesetzt werden. Die Opioiddosis muss vielmehr ausschleichend reduziert werden (in mehreren Schritten beispielsweise alle sieben Tage: 100 % → 70 % → 50 % → 35 % usw.), je nachdem wie es die Schmerzsituation erlaubt.

Wird eine Dosisreduktion unterlassen, obwohl der Schmerz z. B. nach einer Nervenblockade erheblich nachgelassen hat oder nachdem es durch eine komplette Rückenmarkskompression zu einem „Schmerzverlust“ gekommen ist, kann der Patient unter seiner bisherigen Opioiddosis die Symptome einer Überdosierung mit Atemdepression entwickeln. Schmerz ist nämlich der physiologische Gegenspieler einer opioidbedingten Atemdepression.

3.9. Therapie der Opioid-Überdosierung

Symptome einer Opioid-Überdosierung sind Miosis, Sedierung, Atemdepression (Verminderung der Atemfrequenz unter 8/Minute und zugleich flache Atmung mit geringem Atemzugvolumen) und Zyanose ohne sub-

jektive Atemnot, schlaffer Muskeltonus, Areflexie, Blutdruckabfall und Bradykardie bis hin zu Koma und Atemstillstand.

Als Antidot verabreicht der Arzt den Antagonisten Naloxon i.v., i.m. oder s.c. Bei iatrogenen Opioid-Überdosierung injiziert man 0,1 mg (1/4 Ampulle) alle 2–3 Minuten, bis die Atemfunktion wieder ausreichend ist. Die Bewusstseinslage soll nicht als Maßstab der Naloxon-Wirkung verwendet werden, weil der Patient sonst zuviel Antidot erhält, wieder unter Schmerzen leidet und schwere körperliche Entzugssymptome entwickeln kann.

Bei der Antagonisierung ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Naloxon mit 20–30 Minuten kürzer ist als die der meisten Opiode, so dass man den Patienten über längere Zeit beobachten und Naloxon eventuell nachdosieren muss.

4. Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis)

Auch wenn eine Schmerztherapie sorgfältig dosiert wird und der Patient weitgehend schmerzfrei geworden ist, können jederzeit Schmerzspitzen („incident pain“) auftreten, z. B. bei Bewegung und Belastung. Derartige Schmerzspitzen erfordern eine Extradosis eines Analgetikums in rasch wirkender Form (nie in Retardform). Jeder Patient benötigt eine klare Handlungsanweisung für Zeiten einer Schmerzverstärkung.

Oft wird das Nichtopioid nahe seiner Tageshöchstdosis regelmäßig eingenommen, z. B. Metamizol 1000 mg 4-stündlich. Die zusätzliche Gabe des Nichtopioids bei Schmerzspitzen kann dann wegen des Ceiling-Effekts wenig bewirken. Auch die Gabe eines zweiten Nichtopioids (im genannten Beispiel z. B. Diclofenac 100 mg extra) wird kaum überzeugend wirken.

Eine Extradosis des Opioids hingegen (vor allem wenn es sich um einen reinen Agonisten handelt) führt zu rascher Schmerzkontrolle (kein Ceiling-Effekt). Üblicherweise ist die reguläre 4-Stunden-Dosis (1/6 der Tagesdosis) eine sinnvolle Dosis für Zusatzgaben. Ein Patient mit regulär 2 x 60 mg MST Mundipharma erhält beispielsweise als Zusatzgabe bei Schmerzspitzen 20 mg Morphin oral (1 Tbl. Sevredol 20 oder Morphin Merck 2,0 % 16 Trp. oder 2 ml einer 1 %igen wässrigen Morphin-Lösung) oder MSR 20 Mundipharma 1 Supp. (oder auch 10 mg Morphin s.c.).

Für einen Patienten mit einem Membranpflaster Durogesic 75 µg/h (transdermales Fentanyl: 75 µg/h = 1,8 mg/die ist äquianalgetisch mit Morphin 180 mg oral/die) ist entsprechend Morphin 30 mg oral oder rektal eine adäquate Extradosis.

5. Therapie der Dyspnoe

In der präfinalen Situation ist eine kausale Therapie einer respiratorischen Insuffizienz oft nicht möglich; die Gabe von Sauerstoff kann das Problem zwar hinauszögern, aber nicht lösen. Bei Schwerverkranken und Sterbenden ist subjektive Atemnot daher symptomatisch zu behandeln. Wird der Kranke voraussichtlich an Ateminsuffizienz sterben, sollte man ihm rechtzeitig eine terminale Sedierung anbieten.

Auch chronische Atemnot, die kausal nicht weiter gebessert werden kann, kann mit Opioiden in adäquater Dosierung wesentlich erleichtert werden. Diese Möglichkeit soll nicht erst in präfinalen Situationen genutzt werden, sondern kann über Wochen hilfreich sein. Denn bei subjektiv Angst machender Atemnot verbraucht der Kranke viel mehr Sauerstoff, als er benötigt, wenn er bei guter Palliation ruhig atmet.

Morphin bei Atemnot: Die atemdepressive Wirkung der Opioide stellt bei korrekter Dosierung im Rahmen der Schmerztherapie kein Problem dar (Schmerz ist der physiologische Antagonist der opioidbedingten Atemdepression). Es ist aber möglich, die atemdepressive Wirkung der Opioide bewusst und dosiert zur Linderung von Atemnot zu nutzen. Dabei sind zwei Fälle zu unterscheiden:

- a) Der Patient hat keine wesentlichen Schmerzen und erhielt bisher kein Opioid: Dieser „opioid-naive“ Patient erhält zur Therapie der Dyspnoe als Anfangsdosierung eine sehr geringe Morphin-Dosierung (z. B. 6 x 2,5–5 mg oral oder 10–20 mg/die kontinuierlich s.c.). Im Falle der oralen und auch der parenteralen Therapie sollen Zusatzgaben nach Wirkung gegeben werden. Dies erleichtert die Dosisfindung.
- b) Der Patient wird bereits wegen Schmerzen mit einem Opioid behandelt: Dieser Patient erhält bewusst eine höhere Dosierung, als er zur Kontrolle seiner Schmerzen benötigen würde. Es bewährt sich, die Opioiddosierung in mehreren Schritten um jeweils 1/3 zu steigern.

Benzodiazepine bei Atemnot: Auch diese Substanzen lindern subjektive Atemnot und Erstickungsangst. Lorazepam (Tavor Expidet) 0,5–1 mg s.l. und Midazolam (Dormicum) 1 mg (1/5 Amp.) s.c. sind geeignete Anfangsdosen. Aus Gründen der Sicherheit verdünnen wir die kleine Dormicum Ampulle (5 mg/1 ml) mit 4 ml NaCl 0,9% auf 5 ml: So kann Midazolam mg-weise subkutan verabreicht werden (1 ml = 1 mg).

In der Medikamentenpumpe kombinieren wir oft Morphin und Midazolam kontinuierlich s.c. – mit der sehr hilfreichen Möglichkeit, Krisen jederzeit mit einer oder mehreren 10%-Zusatzgaben zu beenden (siehe D. 4.).

C. Therapie des neuropathischen Schmerzes

Der neuropathische Schmerz muss wegen seiner abweichenden Therapie unbedingt vom Nozizeptor-Schmerz unterschieden werden.

Definition: Neuropathische Schmerzen sind Folgen einer Läsion oder Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems.

Neuropathische Schmerzsyndrome treten im Verlauf von Tumorerkrankungen häufig auf und sind meist durch Kompression oder Infiltration von peripheren Nerven oder von Nervenplexus (Plexus brachialis, Plexus lumbosacralis) bedingt. Seltener sind spinale Läsionen durch Kompression des Myelons durch den Tumor selbst oder als Folge einer Instabilität. Durch Läsionen des sympathischen Nervensystems kann auch ein komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) hervorgerufen werden. Schließlich können neuropathische Schmerzsyndrome auch im Rahmen von paraneoplastischen oder Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien auftreten.

Klinik: Neuropathische Schmerzen werden typischerweise als oberflächlich und brennend oder elektrisierend charakterisiert und gehen häufig mit unangenehmen Kribbelparästhesien oder Dysästhesien einher. Z. T. kommt es zu neuralgiformen (einschießenden) Schmerzen. Bei der Untersuchung zeigt sich häufig ein sensibles Defizit im betroffenen Areal mit Hypalgesie und Thermhypästhesie, aber auch Hypästhesie. Das Auftreten von Allodynie (Berührungsreize werden als schmerzhaft wahrgenommen) oder Hyperalgesie und Hyperpathie (abnorm schmerzhaft Reaktion auf Stimuli, insbesondere auf repetitive Stimuli, bei gleichzeitig erhöhter Schmerzschwelle) ist typisch.

Pharmakotherapie: Zur Therapie tumorbedingter neuropathischer Schmerzen werden vor allem trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide eingesetzt.

Häufig wird die Wahl der Substanzklasse von der Schmerzcharakteristik abhängig gemacht, indem bei eher brennender Schmerzempfindung trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden, während bei neuralgiformen Schmerzen Antikonvulsiva Anwendung finden. Das Ansprechen auf die verschiedenen Substanzklassen muss jedoch in der Praxis stets individuell erprobt werden. Die Datenlage für die Wirksamkeit beider Substanzklassen bei tumorbedingten neuropathischen Schmerzen ist insgesamt unbefriedigend. Häufig werden zusätzlich (meist starke) Opioide eingesetzt, obwohl diese nur bei einer Minderheit von Patienten mit neuropa-

thischen Schmerzen befriedigend wirksam sind. Levomethadon und D,L-Methadon sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen wegen ihrer antagonistischen Wirkung am NMDA-Rezeptor möglicherweise anderen Opioiden überlegen.

Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opiode können auch kombiniert eingesetzt werden. Jedoch sollte der therapeutische Gewinn durch jede Substanz stets kritisch hinterfragt und unter Miteinbeziehung unerwünschter Wirkungen beurteilt werden; im Zweifelsfall sollte ein Auslassversuch unternommen werden.

Seltener werden Natriumkanalblocker (v. a. Mexiletin), NMDA-Antagonisten (Ketamin, Amantadin, Dextrometorphan) oder andere Koanalgetika eingesetzt, deren Wirksamkeit – wie bei nicht-tumorbedingten neuropathischen Schmerzsyndromen – noch weniger gesichert ist. Neuroleptika sollten für die Therapie chronischer Schmerzen generell nicht zur Anwendung kommen; es gibt keine Evidenz für einen eigenständigen analgetischen Effekt oder eine Schmerzmittel einsparende Wirkung. Der Einsatz niedrig potenter Neuroleptika zur Sedierung agitierter Patienten kann dagegen im Einzelfall, vor allem bei geriatrischen Patienten, sinnvoll sein. Zusätzlich werden Neuroleptika als Antiemetika, vor allem im Kontext der Opioidtherapie, eingesetzt. Kortikosteroide können bei Nervenkompressionsschmerz hilfreich sein.

Bei refraktärer Symptomatik müssen lokale Blockaden, rückenmarksnaher Opioidtherapie und in seltenen Fällen neurochirurgische Therapieverfahren in Erwägung gezogen werden.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva haben eine spezifische analgetische Wirkung bei neuropathischen Schmerzen, die unabhängig von ihren antidepressiven Eigenschaften ist.

Wegen der anticholinergen, zentral antiadrenergen und z. T. antihistaminergen Nebenwirkungen mit Sedierung, orthostatischer Dysregulation, Obstipation, Mund- und Augentrockenheit muss die Therapie einschleichend begonnen und schrittweise gesteigert werden, insbesondere bei älteren Patienten. Vor Beginn der Therapie sollte eine EKG-Kontrolle zum Ausschluss von Reizleitungsstörungen durchgeführt werden. Ggf. sind Restharnkontrollen erforderlich.

Obwohl die Wirksamkeit von Amitriptylin unter den Trizyklika am besten untersucht ist, liegen breite Erfahrungen auch für eine Reihe anderer Substanzen vor (u. a. Doxepin, Clomipramin und Nortriptylin). Die Auswahl sollte sich im Einzelfall am Nebenwirkungsprofil (z. B. schlafanstoßende Wirkung) orientieren. Amitriptylin und Doxepin haben starke se-

dierende und anticholinerge Nebenwirkungen. Clomipramin ist weniger sedierend. Nortriptylin hat die geringsten antiadrenergen Nebenwirkungen, ist gering sedierend und wenig anticholinerg. Es stellt daher eine gute Alternative zu Amitriptylin als Substanz der ersten Wahl dar. Die optimale analgetisch wirksame Dosis trizyklischer Antidepressiva liegt wahrscheinlich niedriger als die für die antidepressive Therapie benötigte Dosis. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin und Paroxetin sind nach den beschränkten vorliegenden Daten weniger effektiv als trizyklische Antidepressiva. Präklinische Daten und offene Studien weisen auch auf eine mögliche Wirkung von gemischten Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wie Venlafaxin und Mirtazapin, reinen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Reboxetin oder dem selektiven Noradrenalin- und schwachen Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion hin.

Die Therapie mit Trizyklika sollte vorsichtig eingeschlichen werden, beginnend mit 10–25 mg (bei Amitriptylin und Doxepin zur Nacht, bei Clomipramin und Nortriptylin morgens oder nachmittags, um Schlafstörungen zu reduzieren). Anschließend wird die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit alle 3–7 Tage um 25 mg bis zu einer Tagesdosis von 75 mg, in Einzelfällen bis 150 mg gesteigert. Wichtig ist, die Patienten zu informieren, dass mit dem Wirkungseintritt erst nach ein bis zwei Wochen gerechnet werden kann, während anticholinerge Nebenwirkungen und Sedierung häufig bereits zu Beginn der Therapie auftreten und im Verlauf in den Hintergrund treten. Amitriptylin und Doxepin stehen auch als Lösung bzw. Tropfen zur Verfügung.

Antikonvulsiva

Neben Carbamazepin ist Gabapentin die Substanz der ersten Wahl bei der Therapie neuropathischer Schmerzen. Oxcarbazepin stellt v. a. bei pharmakologischen Interaktionen (z. B. mit oralen Antikoagulanzen), Hepatotoxizität und allergischen Hautreaktionen eine Alternative zu Carbamazepin dar. Für Lamotrigin ist in einigen aktuellen randomisierten Doppelblindstudien eine gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzsyndromen etabliert worden. Valproat hat ebenfalls belegte Wirksamkeit bei tumorbedingten neuropathischen Schmerzen. Phenytoin ist wegen geringerer Wirksamkeit und ungünstigem Nebenwirkungsprofil im allgemeinen nicht mehr empfehlenswert. Serumspiegelkontrollen sind für Carbamazepin, Phenytoin und Valproat erforderlich.

Bei der Therapie mit Antikonvulsiva muss eine Vielzahl von Interaktionen beachtet werden. So führt Carbamazepin durch Enzyminduktion zur Verringerung der Serumspiegel von u. a. trizyklischen Antidepressiva,

anderen Antiepileptika (u. a. Valproat und Lamotrigin), oralen Antikoagulanzen und Antikonzeptiva. Die Sicherheit von Antikonzeptiva wird dagegen im allgemeinen nicht durch Gabapentin, Lamotrigin und Valproat beeinträchtigt.

Die Eindosierung der Antikonvulsiva muss vor allem wegen zentraler Nebenwirkungen langsam erfolgen. Carbamazepin retard wird beginnend mit 100–200 mg abends um maximal 100–200 mg pro Tag in zwei Tagesdosen erhöht. Es sind während der Eindosierung und in den ersten Monaten danach (wegen Autoinduktion des Metabolismus) Spiegelkontrollen erforderlich (mittlerer Wirkungsbereich: 4–8 $\mu\text{g/ml}$).

Oxcarbazepin wird um den Faktor 1,5 höher dosiert als Carbamazepin; Spiegelkontrollen sind nicht erforderlich. Eine Umstellung von Carbamazepin kann direkt erfolgen; bei sehr hoher vorangegangener Dosierung von Carbamazepin empfiehlt sich zunächst eine Umstellung im Verhältnis 1 : 1.

Gabapentin kann bei den meisten Patienten rasch eindosiert werden (z. B. Beginn mit 300–400 mg abends und Steigerung um die gleiche Dosis alle 1–3 Tage bis zu einer Gesamtdosis von 1800–2400 mg in drei Tagesdosen; in Einzelfällen weitere Steigerung bis 3600 mg). Bei manchen Patienten, insbesondere mit neurologischen Erkrankungen, ist jedoch wegen zentraler Nebenwirkungen eine sehr viel langsamere Eindosierung erforderlich.

Lamotrigin muss wegen der Gefahr schwerer allergischer Hautreaktionen sehr langsam eindosiert werden. Bei Monotherapie wird die Therapie mit 25 mg/die begonnen und alle zwei Wochen bis zu einer Tagesdosierung von 100–200 mg in 1–2 Einzeldosen gesteigert. Unter Komedikation mit Carbamazepin beträgt die initiale Dosierung wegen Enzyminduktion 50 mg/die, bei Komedikation mit Valproat muss die Dosis wegen Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung auf initial 25 mg jeden zweiten Tag reduziert werden.

Valproat wird beginnend mit 300 mg retard abends um 300 mg alle 3 Tage in 2–3 Einzeldosen gesteigert. Abhängig vom Serumspiegel (mittlerer Wirkungsbereich: 50–100 $\mu\text{g/ml}$) werden meist Tagesdosen von 1200–3000 mg benötigt.

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproat stehen auch in Form von Lösungen oder Suspensionen zur Verfügung. Phenytoin und Valproat können auch parenteral verabreicht werden.

Tabelle 7: Therapie mit Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen

Substanz (Handelsname)	Tagesdosis	Dosis- intervall	Nebenwirkungen
Carbamazepin retard (z. B. Tegretal)	400–1200 mg	12 Std.	Allergische Hautreaktionen, Hepatotoxizität, häufig zentrale NW ¹
Oxcarbazepin (z. B. Trileptal)	600–2400 mg	12 Std.	Hyponatriämie ² , häufig zentrale NW
Gabapentin (Neurontin)	900–2400 mg	8 Std.	Zentrale NW, Gewichtszunahme
Lamotrigin (Lamictal)	900–2400 mg	12 Std.	Allergische Hautreaktionen ³ , zentrale NW
Valproat retard (z. B. Ergenyl chrono)	1200–3000 mg	8–12 Std.	Hepatotoxizität, Tremor, Gewichtszunahme, zentrale NW, Gerinnungsstörungen

¹ Unter anderem: Schwindel, Verwirrtheit, Sedierung, Doppelbilder, Ataxie

² Meist nicht symptomatisch, gelegentlich bei Na⁺ unter 120 mmol/l: Verwirrtheit, Bewusstseinsdepression, Enzephalopathie, Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), Erbrechen, Übelkeit, epileptische Anfälle

³ Vor allem bei zu rascher Aufdosierung, schwerer Verlauf (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) möglich

D. Alternativen zur oralen Schmerztherapie

1. Rektale Gabe von Analgetika

Die rektale Gabe von Analgetika ist eine Möglichkeit, einem Patienten kurzfristig Schmerzen zu nehmen, wenn er keine oralen Analgetika einnehmen kann. Über einen längeren Zeitraum ist eine rektale Schmerztherapie unbefriedigend, weil sie wegen ihrer Umständlichkeit und der kurzen Wirkdauer der Suppositorien schwerkranken Patienten nicht zumutbar und z. B. bei häufigem Stuhlgang auch nicht verlässlich durchführbar ist.

Es gibt sowohl peripher wirkende Schmerzmittel als auch Opioide als Suppositorien. Alle geben ihren Wirkstoff rasch ab. MSR Mundipharma Supp. sind in den Stärken 10, 20 und 30 mg Morphin erhältlich. Die vorher oral notwendige Tagesdosis von Morphin wird beibehalten. MSR Supp. sollten – wie unretardiertes orales Morphin – vierstündlich gegeben werden. Man kann für einen kurzen Zeitraum auf die rektale Gabe von MST Mundipharma Retardtabletten ausweichen: diese wirken bei rektaler Applikation gleich stark wie nach oraler Aufnahme, und zwar – solange der Kranke die Tablette nicht mit dem Stuhl ausscheidet – retardiert über 12 Stunden. Bei Schluckunfähigkeit eines zu Hause betreuten Patienten kann die ersatzweise rektale Verabreichung von MST Mundipharma Retardtabletten ohne jedes Risiko als Zwischenlösung für einen begrenzten Zeitraum empfohlen werden, bis man eine bessere Lösung zur längerfristigen Fortsetzung der Opioidtherapie organisiert hat.

2. Schmerztherapie über enterale Sonde

Patienten, die z. B. wegen eines Tumors im HNO-Bereich nicht schlucken können, stellen einen wichtigen Sonderfall dar. Wenn aus Gründen der Ernährung und der Flüssigkeitszufuhr eine enterale Sonde (nasogastriale oder -duodenale Sonde, PEG, PJE) gelegt wurde, kann diese für die Schmerztherapie mitgenutzt werden.

Wegen des großen Aufwands bei vierstündlicher Sondengabe (z. B. der Analgetika Paracetamol, Metamizol, nichtretardiertes Morphin) ist es vorteilhaft, Präparate auszuwählen, die nur acht- oder zwölfstündlich verabreicht werden müssen, z. B. als Nichtopioid Voltaren Resinat 2 x 1 Kps./die.

MST Retardtabletten dürfen nicht zermörsert werden, weil dadurch die Retardgalenik verlorengehe. MST Retard-Granulat kann als wässrige Sus-

pension sogar durch enge Sonden (ab Charrière-Größe 8) appliziert werden, man spült mit Wasser oder trinkwarmem Tee nach. Die gleiche Applikationsweise gilt für den Inhalt von Capros und M-long Retardkapseln. Die stark lipophilen, mit Wasser kaum benetzbaren Granula der MST Continus Retardkapsel können durch PEG-Sonden der Dimension 15 Charrière und dicker verabreicht werden, wenn mit Sondennahrung (nicht mit Wasser!) nachgespült wird. MST Continus setzt Morphin langsamer frei als MST Retard-Granulat, Capros bzw. M-long Retardkps., nämlich über (12 bis) 24 Stunden im Vergleich zu 12 Stunden. Wir empfehlen die zweimal tägliche Gabe von retardierten Morphinpräparaten, weil ein 12-Stunden-Intervall (oder ein kürzeres Intervall) sowieso für das Nichtopioid benötigt wird.

Sonden-Durchmesser und Gleitfähigkeit des Sondenmaterials spielen eine wichtige Rolle. Die Hersteller der genannten Morphin-Retardpräparate bieten spezielle Anleitungen für die Sondengabe an.

Als Extradosis für Patienten mit enteraler Sonde sind sowohl wässrige Morphin-Lösung (per Sonde) als auch MSR Mundipharma Supp. geeignet. Bei sehr dünnen Jejunalsonden kann eine Einstellung des Patienten mit Levomethadon (L-Polamidon Trp.) von Vorteil sein, da bei diesem Opioid aufgrund seiner langen Halbwertszeit ein 8-Stunden-Einnahmeintervall möglich ist.

3. Transdermale Schmerztherapie

Die transdermale Applikation von Schmerzmitteln ist ein Novum, sie ist nur für die Opioide Fentanyl (Durogesic Membranpflaster) und Buprenorphin (Transtec Matrixpflaster) verfügbar.

Fentanyl ist wie Morphin ein starker μ -Agonist (siehe S. 16). Die transdermale Fentanyl-Therapie, die nur für Patienten in Betracht kommt, die eine Schmerztherapie auf Stufe 3 der WHO-Empfehlung benötigen, bietet folgende Vorteile:

- Die orale Einnahme eines Opioids wird ersetzt durch ein Membranpflaster, das nur alle 72 Stunden (bei etwa 17 % der Patienten aufgrund interindividueller Unterschiede bereits nach 48 Stunden) gegen ein neues ausgetauscht werden muss. Es gilt in etwa die Äquivalenztabelle auf S. 33.
- Die obstipierende Nebenwirkung von Fentanyl ist – äquianalgetische Dosierung vorausgesetzt – geringer als die von Morphin: Die Patienten benötigen weniger Laxanzien.
- Insbesondere Patienten mit gastrointestinalen Problemen oder Abnei-

Morphin oral	Durogesic transdermal
45– 90 mg/die	25 µg/h (10 cm-Pflaster mit 2,5 mg Fentanyl)
91– 150 mg/die	50 µg/h (20 cm-Pflaster mit 5 mg Fentanyl)
151–210 mg/die	75 µg/h (30 cm-Pflaster mit 7,5 mg Fentanyl)
211–270 mg/die	100 µg/h (40 cm-Pflaster mit 10 mg Fentanyl)
271–330 mg/die	125 µg/h (2 Pflaster mit insges. 12,5 mg Fentanyl)
331–390 mg/die	150 µg/h (2 Pflaster mit insges. 15 mg Fentanyl) usw.

gung gegen orale Medikation können von dem „Schmerzpflaster“ profitieren.

Die Nachteile der transdermalen Applikation sind:

- Die Pflaster-Therapie sollte möglichst unter stationärer Beobachtung begonnen werden, beginnend mit dem kleinsten Pflaster. Unter ambulanten Bedingungen muss eine engmaschige ärztliche Beobachtung des Patienten bei Therapiebeginn gewährleistet sein.
- Die transdermale Therapie ist einer parenteralen Applikation vergleichbar und daher bei unzureichender Überwachung des Patienten gefährlicher als eine orale Medikation (die ein überdosierter Patient beenden würde).
- Die Plasmakonzentration von Fentanyl erreicht erst 12 bis 24 Stunden nach dem Aufkleben des Pflasters (teilweise noch später) ein Plateau. Bei Umstellung von retardiertem Morphin nach der Äquivalenztabelle wird bei Applikation des ersten Pflasters zugleich letztmalig die bisherige Dosis des retardierten Morphins gegeben. Diese „Trägheit“ des transdermalen Systems kann die Phase der Dosistitration um ein paar Tage verlängern. Nach Entfernung des Pflasters verbleibt für mehr als einen Tag ein Fentanyl-Depot in der Haut (wichtig bei Überdosierung).
- Eine rasche Dosisanpassung gelingt mit dem Fentanyl-Pflaster nicht, so dass es sich nur für Patienten mit einem stabilen Schmerzniveau eignet.
- Bei hohem Fieber und äußerer Wärmeanwendung wird aus dem Pflaster mehr Fentanyl freigesetzt.
- Bei sehr hohem Opioidbedarf kann die benötigte Hautfläche zum Problem werden.
- Durogesic Membranpflaster dürfen niemals durchgeschnitten werden, weil der Wirkstoff Fentanyl nach Zerstörung der Membran ungebremst in die Subkutis diffundieren kann.

Da das Fentanyl-Pflaster einen gleichmäßigen Fentanyl-Spiegel erzeugt, ist zusätzlich ein schnell wirkender Opioidagonist erforderlich, um Schmerzspitzen zu kupieren. Es gibt neuerdings (sehr teure) Fentanyl-Lutscher (Actiq 200/400/600/800/1200/1600 μg). Die Verordnung von unretardiertem oralem Morphin (10 mg als Trp. oder als Sevredol Tbl. je Durogesic 25 $\mu\text{g}/\text{h}$) ist eine gleich gute, aber kostengünstigere Alternative zur Therapie von Schmerzspitzen.

Hinsichtlich der praktischen Anwendung ist zu beachten, dass das Durogesic Membranpflaster auf unbehaarte und trockene Stellen des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufzukleben ist. Die ausgewählten Hautareale dürfen keine Irritationen, z. B. durch vorangegangene Bestrahlungen, aufweisen. Dasselbe Hautareal sollte frühestens eine Woche nach Entfernen des Schmerzplasters wieder benutzt werden. Eventuell haftende Membranpflasterreste sind ausschließlich mit Wasser und Seife zu entfernen. Da die Schmerzplaster nach außen hin wasserdicht sind, können sie auch beim Duschen oder Baden getragen werden. Bei schwitzenden und fiebernden Patienten empfiehlt sich eine zusätzliche Fixierung des Plasters z. B. mit Fixomull. Das Fentanyl-Pflaster macht bei nozizeptiven Tumorschmerzen die Gabe eines Nichtopioids nicht entbehrlich.

Buprenorphin ist ein partieller μ -Agonist, κ -Antagonist und δ -Agonist (siehe S. 15). Die Substanz steht neuerdings auch als transdermales System (Transtec 35/52,5/70 $\mu\text{g}/\text{h}$) zur Verfügung. Da es sich bei Transtec um ein Matrixpflaster handelt, darf dieses Pflaster – im Gegensatz zum Durogesic Membranpflaster – durchgeschnitten werden.

Das zweite „Schmerzplaster“ hat im Rahmen der Tumorschmerztherapie Vor- und Nachteile:

Vorteil:

- Die Teilbarkeit des Transtec Matrixplasters ermöglicht einen Therapiebeginn schon auf WHO-Stufe 2 (während die kleinste Durogesic-Dosierung [25 $\mu\text{g}/\text{h}$] bereits der WHO-Stufe 3 [Morphin 60 mg oral/die] entspricht). Die Alternative eines Schmerzplasters schon auf WHO-Stufe 2 kann im Einzelfall ein wichtiger Vorteil sein. Transtec wird als Opioid der WHO-Stufen 2 b und 3 a beworben, also nicht für stärkste Schmerzen. Wir verwenden es im unteren Dosisbereich. Es gilt in etwa die Äquivalenztabelle auf S. 35.

Nachteile:

- Der Ceiling-Effekt von Buprenorphin bei 4 mg s.l./die oder Transtec 175 $\mu\text{g}/\text{h}$ entsprechend Morphin 240 mg oral/die hat zur Folge, dass Transtec bei sehr hohem Opioidbedarf nicht ausreicht.
- Als Zusatzdosis stehen nur Temgesic Sublingualtbl. und Temgesic

Morphin oral	Temgesic sublingual	Transtec transdermal
24 mg/die	0,4 mg/die	17,5 $\mu\text{g/h}$ (ein <i>halbes</i> 35- $\mu\text{g/h}$ -Pflaster)
48 mg/die	0,8 mg/die	35 $\mu\text{g/h}$ (25 cm^2 -Pflaster mit 20 mg Buprenorphin)
72 mg/die	1,2 mg/die	52,5 $\mu\text{g/h}$ (37,5 cm^2 -Pflaster mit 30 mg Buprenorphin)
96 mg/die	1,6 mg/die	70 $\mu\text{g/h}$ (50 cm^2 -Pflaster mit 40 mg Buprenorphin) usw.

Amp. zur Verfügung. Eine Kombination mit dem reinen Agonisten Morphin wird von uns nicht empfohlen.

- Auch die Kombination von Transtec mit einer kontinuierlichen subkutanen Morphin-Infusion (siehe D. 4.) ist nicht möglich. Wir ersetzen daher Transtec durch Morphin s.c., sobald der Patient die kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion benötigt.
- Buprenorphin kann nur mit sehr hohen Dosen von Naloxon (bis zu 10 mg = 25 Amp.) antagonisiert werden.

4. Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion (Schmerzmittel-Pumpe)

Indikationen für die kontinuierliche subkutane Infusion von Schmerzmitteln sind:

- Anhaltende oder rezidivierende Übelkeit und Erbrechen (auch bei inoperablem Subileus und Ileus)
- Dysphagie und Schluckstörungen
- Ablehnung der oralen Medikation oder große allgemeine Schwäche
- Schlechte Resorption im Magen-Darm-Trakt

Die kontinuierliche subkutane Infusion bietet bei Schwerkranken viele Vorteile:

- Konstante Medikamentenzufuhr \rightarrow gleichmäßige Analgesie
- Kein intravenöser Zugang erforderlich (die s.c.-Therapie kann daher zu Hause über mehrere Wochen vom Krankenpflegepersonal einer Sozialstation durchgeführt werden)
- Keine wiederholten Injektionen
- Bequem und verlässlich (ungestörte Nachtruhe!)
- Erhaltene Mobilität (bei kleiner, batteriebetriebener Pumpe)
- Füllung der Injektionsspritze meist nur einmal täglich

- Weniger Übelkeit und Erbrechen
- Eine individuelle Medikamenten-Kombination ermöglicht die gleichzeitige Kontrolle der Symptome Schmerz, Atemnot, Husten, Schluckauf, Übelkeit/Erbrechen und Unruhe.
- Pumpen, bei denen Patient oder Angehörige eine Zusatzdosis auslösen können, bedeuten bei akuten Schmerzspitzen Selbständigkeit oder zumindest geringere Abhängigkeit von Arzt und Pflegepersonal.

Vor allem folgende Medikamente kommen allein oder in Kombination (als Mischspritze) zur Anwendung (Tabelle 8):

Tabelle 8: Medikamente zur kontinuierlichen subkutanen Infusion

Substanz	Handelsname	Konzentration	Übliche Tagesdosis	Volumen pro 24 Std.
① Metamizol	Novalgine	500 mg/ml	3000 mg/24 h	6 ml/24 h
② Morphin	MSI 20	20 mg/ml	≥ 10 mg/24 h	≥ 0,5 ml/24 h
③ Haloperidol	Haldol	5 mg/ml	2 – 10 mg/24 h	0,4 – 2 ml/24 h
④ Metoclopramid	Gastrosil	5 mg/ml	20 – 50 mg/24 h	4 – 10 ml/24 h
⑤ Midazolam	Dormicum	5 mg/ml	≥ 10 mg/24 h	≥ 2 ml/24 h
⑥ Hydrocodon	Dicodid	15 mg/ml	15 – 45 mg/24 h	1 – 3 ml/24 h
⑦ Butylscopolaminiumbromid	Buscopan	20 mg/ml	20 – 80 mg/24 h	1 – 4 ml/24 h

① Peripher wirkendes Analgetikum. Metamizol ist hilfreich bei Schmerzarten, die ohne Nichtopioid nicht befriedigend kontrolliert werden können. Patienten, die starke Nebenwirkungen auf Morphin zeigen, kommen auf diese Weise mit weniger Morphin oder sogar ganz ohne Morphin aus. Um eine entzündliche Infiltration der Subkutis möglichst zu vermeiden, verwenden wir bei subkutaner Gabe meistens Metamizol-Dosierungen von etwa 3 g/24 h (6 ml/24 h). Intravenös (siehe D. 5.) können Dosierungen bis 6 g/24 h (12 ml/24 h) infundiert werden.

② Zentral wirkendes Analgetikum. Eine orale (oder rektale) Vorbehandlung mit Morphin wird wie folgt umgerechnet: Orale (oder rektale) Tagesdosis geteilt durch 2 = subkutane Tagesdosis.

③ Antiemetikum bei zentral bedingter Übelkeit. Nur selten benötigt ein Patient mehr als 10 mg (2 ml) Haloperidol/24 h. In Extremfällen kann man bis zu 20 mg (4 ml)/24 h geben. Große Unruhe, Alpträume und auch eine Akathisie können als unerwünschte Nebenwirkungen auch schon bei niedriger Dosierung auftreten.

④ Prokinetisches Antiemetikum bei Magenentleerungsstörung. Bei inoperablem Subileus/Ileus ist Metoclopramid kontraindiziert.

⑤ Wasserlösliches Benzodiazepin zur Sedierung. Bezogen auf mg wirkt Midazolam doppelt so stark sedierend wie Diazepam. Midazolam ist wegen seiner kurzen Halbwertszeit (1,5 bis 2,5 Stunden) gut steuerbar. Wenn eine Sedierung zusätzlich zu einer laufenden Schmerztherapie erwünscht ist, beginnt man oft mit 10 mg (2 ml) Midazolam/24 h. Erst wenn man den Effekt dieser Dosierung bei dem individuellen Patienten beurteilen kann, darf die Tagesdosis weiter gesteigert werden. Nur ganz selten benötigt man 20 mg (4 ml)/24 h oder mehr.

⑥ Starkes Antitussivum. Hydrocodon kann zur Linderung von quälendem Hustenreiz eingesetzt werden, und zwar als Agonist auch in Kombination mit anderen Opioidagonisten. Seine antitussive Wirkung ist stärker als die von Morphin (in äquianalgetischer Dosierung). Einzelne Patienten benötigen Hydrocodon-Tagesdosen bis 60 mg (4 ml)/24 h und höher.

⑦ Spasmolytikum zur Linderung schmerzhafter Krämpfe im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen, ableitenden Harnwegen sowie des weiblichen Genitale. Butylscopolaminiumbromid kann palliativ bei inoperablem Ileus eingesetzt werden. Eine Kombination mit Metoclopramid ist pharmakologisch unsinnig. Butylscopolaminiumbromid kann auch die Sekretbildung im Bronchialbaum reduzieren. So kann man einem Patienten bei ersten Anzeichen von Todesrasseln 20 mg s.c. sofort und anschließend 20–40 mg s.c./24 h geben.

In Einzelfällen ist die Gabe eines Glukokortikoids in Verbindung mit einer parenteralen Schmerztherapie indiziert und sinnvoll. Weil Dexamethason bei der Mischung mit anderen Medikamenten leicht ausfällt, verwenden wir stattdessen Prednisolon. Der Inhalt der Solu-Decortin H Trockenampulle kann direkt in Metamizol Injektionslösung gelöst werden. 25 mg Prednisolon entsprechen 4 mg Dexamethason (Faktor 6,25).

• Berechnung einer kombinierten subkutanen Schmerztherapie

(Graseby Spritzenpumpe MS 26)

- Welche Tagesdosis jeder einzelnen Komponente soll verabreicht werden? Man muss sich an der Vortherapie orientieren. Die Summe ergibt das Volumen der Tagestherapie (ml/24 h).
- Wenn möglich, wählt man ein größeres Volumen für die Spritzenfüllung, damit eine Füllung für mehr als 24 Stunden ausreicht. Bei der MS 26-Spritzenpumpe soll das Volumen der Spritzenfüllung 25 ml nicht überschreiten (3 ml für den Schlauch; Volumen beim Einsetzen der 30 ml-Spritze \leq 22 ml).
- Morphin Injektionslösungen: Möglichst Ampullen mit 20 mg/ml ver-

wenden, um Volumen zu sparen: Morphin Merck 20 oder MSI 20 (20 mg/1 ml), MSI 100 (100 mg/5 ml), MSI 200 (200 mg/10 ml).

- Bei der Spritzenfüllung hält man sich möglichst an die verfügbaren Ampullengrößen. Dadurch ergeben sich bei den Tagesdosen häufig Stellen hinter dem Komma.
- Wenn die Dosierung nicht (mehr) ausreicht oder zu hoch ist, kann man einfach die Laufgeschwindigkeit der Pumpe erhöhen bzw. vermindern, sofern die Dosisänderung für alle Medikamente der Mischung sinnvoll oder zumindest vertretbar ist. Will man gezielt eine Komponente steigern oder reduzieren, z. B. Morphin, so muss man die Zusammensetzung der Mischspritze ändern.
- **Zusatzgabe:** Als Zusatzgabe bei einer parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Schmerztherapie hat sich folgende Dosis-Definition bewährt: Wenn die Graseby MS 26-Spritzenpumpe bei Verwendung der Braun 30-ml-Omnifix-Spritze regulär x ml pro Tag fördert, so entspricht die Zusatzgabe x Tönen (1 Ton = 0,088 ml, 11 Töne = 1 ml). Eine solche Extradosis entspricht etwa 10 % der regulären Tagesdosis (die in der Verordnung genannt ist) oder der regulären Dosis von 2,1 Stunden. Die Wirkung einer so definierten Zusatzgabe setzt nach 10–15 Minuten ein und hält für etwa 3 Stunden an. Die wiederholte Auslösung von Zusatzgaben ist notwendig und sinnvoll, wenn eine Zusatzgabe nicht ausreichend geholfen hat.
- Sonderfall: Benötigt ein mit Fentanyl-Membranpflaster behandelter Patient in der Finalphase eine parenterale Schmerztherapie und Symptomkontrolle, dann ist es oft sinnvoll, die transdermale Fentanyl-Therapie in der alten Dosierung weiterzuführen und den ansteigenden Opioidbedarf in Form von Morphin (parenteral in einer Mischinfusion) zu ergänzen. Beispiel: Bisherige Opioidtherapie: Durogesic 150 µg/h. Äquianalgetische Morphindosis: 360 mg oral/24 h oder 180 mg s.c./24 h. Um die Opioiddosierung um 1/3 zu steigern, erhält dieser Patient zusätzlich zu seinem Fentanyl-Pflaster Morphin 60 mg/24 h in einer subkutanen Mischinfusion. Später erforderlichenfalls weitere Dosissteigerungen von Morphin in der Infusion.

• **Verordnungs-Beispiel (Graseby MS 26-Spritzenpumpe)**

Patient (Körpergewicht 70 kg) mit Knochenmetastasen, orale Schmerztherapie wegen zunehmender Schwäche nicht mehr durchführbar. Die Vortherapie bestand aus einem Nichtopioid (Diclofenac 4 x 50 mg) und MST 60 2 x 1 Retardtbl. Als gleich wirksame subkutane Infusion benötigt dieser Patient pro Tag etwa 3 g Metamizol und 60 mg Morphin (die Hälfte der oralen Morphin-Tagesdosis) entsprechend 6 ml Novalgin Injektionslösung und 3 ml MSI 20 Injektionslösung. Die 30-ml-Spritze wird in

diesem Beispiel mit der 2,5fachen Tagesdosis gefüllt. Die Morphin-Dosis wird wegen der Ampullengröße gerundet.

Anordnungsdatum; Unterschrift	Gültig ab	Medikamente	Volumen für neue 30-ml-Spritze	Injiziertes Volumen pro 24 h	Injizierte Dosis pro 24 h	mm pro 24 h
11.7.02	11.7.02	Novalgin	15 ml	6,0 ml	3000 mg	
Schlunk	14 Uhr	+ MSI 20	8 ml	3,2 ml	64 mg	
		Summe =	23 ml	9,2 ml		24

Zusatzgabe = 9 Töne = ca. 1/10 Tagesdosis s.c.

Beachte: Bei der 30-ml-Omnifix-Spritze entspricht 1 ml Volumen 2,6 mm Kolbenhub. Die Zusatzgabe „9 Töne“ ergibt sich aus dem injizierten Volumen pro 24 h (9,2 ml).

• Tipps zur praktischen Durchführung

Bei Verwendung der kleinen, tragbaren MS 26-Spritzenpumpe berechne man die Medikamenten-Mischung in der 30-ml-Omnifix-Spritze nicht für den Bedarf von exakt 24 Stunden, sondern wähle möglichst ein größeres Volumen. Es ist zu beachten, dass der Verlängerungsschlauch bis zu 3 ml aufnimmt. Auch kann es sein, dass zur Beherrschung von Schmerzspitzen mehrere Zusatzgaben benötigt werden, für die einige Milliliter Medikamenten-Mischung vorzusehen sind. Eine großzügig berechnete Füllung der Spritze bietet bei häuslicher Versorgung den Vorteil, dass das Intervall bis zur nächsten Füllung meist länger als 24 Stunden sein kann. Dünne, lange Butterfly-Kanülen (25 G, 19 mm) eignen sich am besten. Sie werden in flachem Winkel (ca. 10°) in die Haut eingestochen (Nadel vorher abbiegen, damit die Butterfly-Flügel eben auf der Haut liegen und gut fixiert werden können). Ein günstiger Infusionsort ist die Bauchhaut, bei überwiegend bettlägerigen Patienten auch die Ventralseite der Oberschenkel. Die Infusionsstelle soll nicht durch Kleidung (z. B. Gürtel) eingengt oder gerieben werden. Man klebt die Flügel und ca. 10 cm vom Schlauch der Butterfly-Kanüle mit Fixomull o. ä. auf die Haut. Über dem Einstich befestigt man zuletzt eine 5 x 5 cm große Mullkompressen. Es empfiehlt sich, den Verband zweimal täglich auf Schwellung und Blutung anzusehen. Bei Schwellung, deutlicher Rötung, Verhärtung oder Blutung legt man eine neue Butterfly-Kanüle an einer anderen Stelle. (Meist wechselt man bei dieser Gelegenheit auch den Verlängerungsschlauch, weil sich der Schlauch leichter von der Spritze abschrauben lässt als die Butterfly-Kanüle vom Schlauch.) Nur wenn die Infusionsstelle

reizlos ist, darf man eine weitere volle Spritze über dieselbe Butterfly-Kanüle applizieren.

Enthält die Medikamenten-Mischung Metamizol, so beobachtet man eine (harmlose) Gelbfärbung. Bei Verwendung von Metamizol soll die Butterfly-Kanüle spätestens alle 48 Stunden an einer neuen Stelle gelegt werden. Bei manchen Patienten bilden sich Infiltrate am Injektionsort. Dann bewährt es sich, Hyaluronidase (150 IE in 1 ml NaCl 0,9 %) in jede neu gelegte Butterfly-Kanüle vorzuspritzen. Eventuell kann zusätzlich der Inhalt einer Trockenampulle Solu-Decortin H 25 in Novalgin aufgelöst werden, so dass die volle Spritze bei gleichem Volumen zusätzlich 25 mg Prednisolon enthält.

Große Injektionsspritzenpumpen mit 50-ml-Spritze, die in vielen Kliniken für die Vollheparinisierung in Gebrauch sind, eignen sich auch für die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie. Evtl. muss die für 24 Stunden vorgesehene Medikamenten-Lösung (oder -Mischung) mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt werden. Pumpen mit konstanter (oder nur in großen Schritten verstellbarer) Flussrate und Pumpen ohne die Möglichkeit, zur raschen Kupierung von Schmerzspitzen definierte Zusatzgaben auszulösen, sind für eine Schmerztherapie weniger geeignet.

Wir verwenden seit Jahren die in England verbreitete Graseby Spritzenpumpe MS 26 (Abb. 3) und empfehlen sie wegen des günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses, der einfachen Handhabung und der geringen Kosten für Einmalmaterialien.

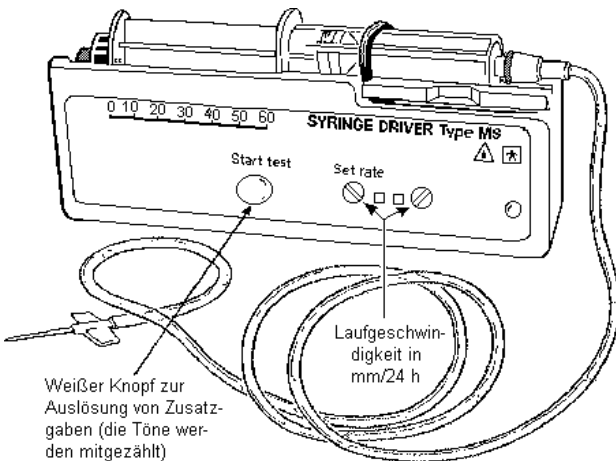


Abb. 3: Spritzenpumpe Graseby MS 26. Wir verwenden allerdings eine größere Spritze: Braun Omnifix 30 ml mit Luer-Lock

Bezugsquellen: Smiths Medical Deutschland GmbH, Hauptstraße 45–47, 85614 Kirchseeon. EHS Medizintechnik GmbH & Co. KG, Julius-Hölder-Straße 30, 70597 Stuttgart.

5. Intravenöse Schmerztherapie

Hat ein Patient einen sicheren (zentral-)venösen Zugang, z. B. einen i.v.-Port, so kann eine parenterale Schmerztherapie in ähnlicher Weise, wie für die subkutane Gabe beschrieben, kontinuierlich mit Pumpe über diesen venösen Zugang erfolgen. Die kontinuierlich intravenöse Morphin-Tagesdosis entspricht der kontinuierlich subkutanen (1/2 der oralen) Morphin-Tagesdosis.

Normalerweise benötigt man für eine parenterale Schmerztherapie keinen venösen Zugang. Periphere Venenkanülen haben bei einer Betreuung zu Hause den entscheidenden Nachteil, dass ein zuverlässiger Venenzugang kaum über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten ist.

6. Spinalanalgesie

Die epidurale und die intrathekale Gabe von Opioiden sind ebenfalls parenterale Applikationen. Diese Methoden und ihre Indikationsstellung erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit speziell erfahrenen Anästhesisten.

Das Vorhandensein von Opioidrezeptoren in hoher Dichte in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks ist die logische Grundlage für die rückenmarksnahen Applikation von Opioiden. Epidurale und intrathekale Gabe haben leider eine potentiell höhere Morbidität; technische Probleme können hinzukommen. Daher ist die Spinalanalgesie über einen längeren Zeitraum nur gerechtfertigt, wenn sie gegenüber der konventionellen systemischen Therapie eine gleich gute oder bessere Schmerzlinderung bietet und zugleich weniger belastende oder weniger unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt.

Die Spinalanalgesie ist für nozizeptive und auch für neuropathische Schmerzen geeignet. Sie kommt besonders dann in Betracht, wenn das Schmerzproblem eines Patienten in erster Linie eine bestimmte Höhe oder mehrere benachbarte Segmente des Rückenmarks betrifft (z. B. bei rückenmarksnahem Tumorwachstum, wenn keine Strahlentherapie mehr möglich ist).

Man unterscheidet verschiedene Techniken:

- Epiduraler oder intrathekaler Katheter
- Perkutaner Katheter (direkt oder untertunnelt) oder vollständig implantiertes System (s.c.-Port oder implantierte Pumpe)
- Bolusgabe oder Infusion.

Für die rückenmarksnahen Gabe kommen verschiedene Medikamente zum Einsatz, die häufig miteinander kombiniert werden: Opiode, Kortikosteroide, Bupivacain (Synergismus mit Morphin bei rückenmarksnaher Applikation), Clonidin und Midazolam.

Die Tagesdosis von Morphin vermindert sich beträchtlich, wenn es rückenmarksnah appliziert wird: Beim Wechsel von oralem Morphin zu epiduralem Morphin benötigt man etwa 1/10 der oralen Tagesdosis, beim Wechsel von epiduraler zu intrathekaler Gabe vermindert sich die Tagesdosis nochmals um Faktor 10 (d. h. auf 1/100 der oralen Tagesdosis). Dies erklärt, dass systemische Nebenwirkungen von Morphin (z. B. Obstipation) bei Patienten mit Spinalanalgesie weit zurücktreten.

Die vollständige Implantation einer Spezialpumpe bietet den Vorteil eines geringeren Infektionsrisikos, sie ist allerdings auch mit hohen Kosten verbunden. Ihre Indikation hängt daher auch von der Lebenserwartung des Patienten ab.

Die rückenmarksnahen Applikation von Opioiden wird beim Tumorkranken nur zu erwägen sein, wenn die systemische Anwendung von Opioiden und anderen Substanzen sich als ineffektiv herausgestellt hat oder mit unerträglichen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist.

7. Radiologisch-interventionelle Schmerztherapie

Das Ziel der interventionellen Schmerztherapie ist die gezielte Ausschaltung von afferenten Nerven aus der Tumorregion zur Schmerzlinderung und Einsparung systemisch wirkender Analgetika. Hierbei wird unter Kontrolle durch bildgebende Verfahren, zumeist Computertomographie, eine Infiltration des betroffenen Nervenplexus mit einem chemischen Neurolytikum durchgeführt.

Etablierte Verfahren sind die Behandlung folgender Plexus:

- Plexus cervicobrachialis und thorakaler Sympathikus (Indikationen: Pancoast-Tumor, Pleuramesotheliom, Thoraxwandmetastasen (z. B. beim Mammakarzinom))
- Plexus coeliacus (Indikationen: Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Metastasen mit direkter Plexusinfiltration)

- Lumbaler Sympathikus (Indikationen: lumbale Wirbelsäulenmetastasen, paravertebrale Metastasen)
- Präkockzygealer Sympathikus (Indikationen: Kolorektales Karzinom im kleinen Becken, gynäkologische Tumoren).

Die Intervention kann ambulant oder im Rahmen eines eintägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt werden. Der Zeitbedarf für die Intervention selbst beträgt ca. 1 Stunde. Die Komplikationsrate ist bei Verwendung von 22 G-Koaxialnadelsystemen unter präziser CT-Lokalisationsdiagnostik gering ($< 0,5\%$). Eine zeitweilige oder dauerhafte Besserung der Schmerzsymptomatik lässt sich bei 60–80 % der Patienten erreichen. Eine Wiederholung der Behandlung ist bei mangelndem Ansprechen ohne weiteres möglich.

8. Nuklearmedizinische Schmerztherapie

Die nuklearmedizinische Schmerztherapie dient der Behandlung von multifokalen Schmerzen, die durch osteoplastische Skelettmetastasen verursacht werden. Sie wird im allgemeinen additiv zur medikamentösen Schmerztherapie eingesetzt und kann wiederholt angewendet werden. Die Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung frakturgefährdeter Läsionen ist möglich.

Behandlungsprinzip der nuklearmedizinischen Schmerztherapie ist die intravenöse Gabe von knochenbindenden radioaktiven Substanzen, die sich in der Randzone osteoplastischer Metastasen anreichern, so dass es zu einer lokalen Bestrahlung dieser Regionen kommt. Die Schmerzlinderung beruht in erster Linie auf einer Reduktion peritumoraler entzündlicher Prozesse. Eine tumortoxische Dosis wird in größeren Metastasen meist nicht erreicht.

Bei 75 % der behandelten Patienten kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzen und/oder des Bedarfs an Schmerzmedikamenten. In ca. 25 % der Fälle kann Schmerzfreiheit erreicht werden. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass das Auftreten neuer schmerzhafter Metastasen durch die Behandlung verzögert wird.

Behandlungsvoraussetzungen:

- Mittels Skelettszintigraphie nachgewiesene multifokale osteoplastische Metastasierung
- Multilokuläre metastasenbedingte Knochenschmerzen
- Lebenserwartung > 8 –12 Wochen
- Ausreichende Knochenmarksreserve (Leukozyten $> 3\,000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100\,000/\mu\text{l}$)

Die Behandlung besteht in der einmaligen Injektion des radioaktiven

Medikaments. Bei der Applikation von [^{89}Sr]Strontiumchlorid darf die Behandlung ambulant durchgeführt werden. Werden [^{186}Re]Rhenium-HEDP oder [^{153}Sm]Samarium-EDTMP eingesetzt, ist aus Strahlenschutzgründen ein kurzer stationärer Aufenthalt (in der Regel 2 Tage) erforderlich. Die Behandlung ist im allgemeinen gut verträglich. In den ersten Tagen nach Injektion kann es jedoch zu einer vorübergehenden Verstärkung der Schmerzen kommen, was in den meisten Fällen ein gutes Ansprechen signalisiert. Abhängig vom verwendeten Medikament kommt es nach 2–4 Wochen zu einem leichten und vorübergehenden Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahl, der für 2–6 Wochen anhalten kann. Das Auftreten einer schweren Thrombo- oder Leukopenie ist extrem selten. Die schmerzlindernde Wirkung setzt nach 7–14 Tagen ein und hält im Mittel für 3–6 Monate an.

9. Lokale Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist bei ossären Metastasen die effektivste Behandlung, um eine anhaltende Schmerzlinderung zu erreichen.

Die Strahlenbehandlung ist die Methode der Wahl bei Patienten, die bei röntgenologisch gesichertem Befall einen lokalisierten Skelettschmerz zeigen. In 60–70 % der Fälle wird dadurch eine Besserung nach 2 Wochen erreicht. 90 % der Patienten geben eine Besserung der Schmerzsymptomatik nach 3 Monaten an. Eine Stabilisierung des befallenen und behandelten Skelettabschnittes ist frühestens 6–8 Wochen nach abgeschlossener Strahlentherapie zu erwarten. Sie wird in 25–75 % der Fälle beobachtet. Empfohlen werden fraktionierte Strahlenbehandlungen mit 4 mal 2,5–3,0 Gy pro Woche bis 35 bzw. 36 Gy Zielvolumendosis. In Einzelfällen können auch Einzeitbehandlungen mit 8 Gy in Erwägung gezogen werden.

Halbkörperbestrahlung

Patienten mit einer generalisierten ossären Metastasierung leiden häufig an ubiquitären Schmerzen. Hier sind Strahlenbehandlungen eines Drittels oder einer Hälfte des gesamten Körpers effektiv. Im Gegensatz zur Lokalbehandlung zeigen die Patienten häufig eine Schmerzerleichterung bereits nach 24–48 Stunden. Die Strahlenbehandlung kann jedoch mit deutlicher Morbidität einhergehen und erfordert eine gleichzeitige Behandlung mit Antiemetika und Steroiden unter vorübergehender Hospitalisierung. Die mittlere Dauer der Schmerzlinderung beträgt zwischen 2 und 6 Monaten und ist bei 75 % der Patienten zu beobachten. Die optimale Dosierung für die obere Halbkörperbestrahlung wird mit 6 Gy, die für die untere Halbkörperbestrahlung mit 8 Gy angegeben.

E. Koanalgetika

Bei bestimmten Schmerz-Arten führt die gleichzeitige Verordnung von zwei oder mehr Medikamenten zu einer besseren Schmerzlinderung und zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen als die Verordnung nur eines Opioids in einer höheren Dosierung. Die Kombination von Nichtopioiden und Opioiden beim Nozizeptor-Schmerz ist das wichtigste Beispiel einer „Koanalgesie“. Tabelle 9 gibt einen Überblick über den Beitrag von Koanalgetika zur Therapie bestimmter Schmerzprobleme, die häufig im Rahmen von Tumorkrankheiten auftreten.

Tabelle 9: Wichtige Koanalgetika beim Tumorschmerz

Schmerz-Art	Medikamenten-Vorschlag
Knochenschmerz	Unbedingt ein peripher wirkendes Analgetikum verordnen, bevorzugt Metamizol oder eines der nichtsteroidalen Antirheumatika. Eventuell zusätzlich Bisphosphonate, z. B. Clodronat ① 1 x 1600 (max. 3200) mg oral oder Zoledronat ② 4 mg i.v. alle 3–4 Wochen
Erhöhter intrakranieller Druck	Dexamethason ③ 3–4 x 2–4 mg (max. 4 x 8 mg)
Nervenkompressionsschmerz	Dexamethason ③ 1–2 x 2–4 mg oder Prednisolon ④ 3 x 5–10 mg
Oberflächlicher / brennender / dysästhetischer Schmerz (siehe C., S. 26–30)	Trizyklische Antidepressiva: sedierend: Amitriptylin ⑤ retard 25–75 mg oder Doxepin ⑥ 25–75 mg nocte; nicht-sedierend: Clomipramin ⑦ oder Nortriptylin ⑧ 25–75 mg Eine Kombination von Clomipramin bzw. Nortriptylin tagsüber und Amitriptylin bzw. Doxepin zur Nacht kann sinnvoll sein

Schmerz-Art	Medikamenten-Vorschlag
Intermittierender stechender Schmerz (siehe C., S. 26–30)	Carbamazepin ⑨ retard 2 x 200–600 mg (Spiegelkontrollen: 4–8 µg/ml) oder Gabapentin ⑩ 3 x 300–800 mg (Carbamazepin-Dosis langsam steigern)
Schmerzhafte Muskelverspannung	Diazepam ⑪ 10 mg zur Nacht oder Baclofen ⑫ 3 x 10 mg
Magendehnungsschmerz; Meteorismus	Simethicon ⑬ Suspension 4 x 2 ml, Dimeticon ⑭ Kautbl., Metoclopramid ⑮ 10 mg 4–8stdl. (Entlastung durch Magensonde)
Lymphödem	Diuretikum und Kortikosteroid (?), Lymphdrainage, physikalische Maßnahmen
Infiziertes Tumor-Ulkus	Metronidazol 3 x 400 mg oder Clindamycin 4 x 300 mg oder ein anderes Antibiotikum

① Clodron; ② Zometa; ③ Fortecortin; ④ Decortin H; ⑤ Saroten; ⑥ Aponal; ⑦ Anafranil; ⑧ Nortrilen; ⑨ Tegretal, Timonil; ⑩ Neurontin; ⑪ Valium; ⑫ Lioresal; ⑬ sab simplex; ⑭ Lefax; ⑮ Gastrosil, Paspertin

F. Betäubungsmittel- Verschreibungsverordnung

Die heute gültige Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) macht die Verordnung stark wirksamer Analgetika gegenüber früher wesentlich leichter.

Für die Verordnung von Betäubungsmitteln sind weiterhin BtM-Rezepte erforderlich. Die vorgeschriebenen Formalitäten wurden vereinfacht. Es gibt festgesetzte Höchstmengen der Betäubungsmittel für eine Verordnung innerhalb von 30 Tagen:

Tabelle 10: Verschreibungshöchstmengen nach der BtMVV vom 19.6.2001

Substanz (Freiname)	Höchst- menge pro 30 Tage	Handelspräparate (Auswahl)
→ Buprenorphin	150 mg	Temgesic (sublingual), Transtec (Matrixpflaster)
→ Fentanyl	1000 mg	Durogesic (Membranpflaster), Actiq (Lutschtbl.)
Hydrocodon	1200 mg	Dicodid
→ Hydromorphon	5000 mg	Palladon (Retardkps.), Dilaudid (Amp.)
→ Levomethadon	1500 mg	L-Polamidon
Methadon	3000 mg	
→ Morphin	20000 mg	Sevredol, MST, MST Continus, Capros, M-long, MSR, MSI, Morphin Merck
→ Oxycodon	15000 mg	Oxygesic (nur Retardtbl.)
Pentazocin	15000 mg	Fortral
Pethidin	10000 mg	Dolantin
Piritramid	6000 mg	Dipidolor (nur Amp.)
Dronabinol	500 mg	(Cannabinoid)

→ Diese Substanzen eignen sich gut für die Therapie chronischer Tumorschmerzen

G. Pflege bei tumorbedingten Schmerzen

Die Pflege von Patienten mit Tumorschmerzen setzt eine große pflegerische Kompetenz voraus. Durch Einsatz eines Pflegestandards kann sichtbar gemacht werden, woran zu denken ist. Die notwendige individuelle Pflegeplanung und die Dokumentation können vereinfacht und verbessert werden.

Im Rahmen der Onkologischen Fachweiterbildung am ITZ Tübingen wurde von Frau Sabine Schiel, Radioonkologische Universitätsklinik Tübingen, ein **Standard für die Pflege von onkologischen Patienten mit tumorbedingten Schmerzen** erarbeitet, der heute am Universitätsklinikum Tübingen Anwendung findet.

Der Abdruck des mehrseitigen Pflegestandards würde den Rahmen dieser Broschüre sprengen. Er kann bei der Geschäftsstelle des Tumorzentrums (Adresse: siehe Impressum) gegen eine Schutzgebühr von 2,50 EUR angefordert werden. Fragen zur Anwendung beantwortet Ihnen gerne die Abteilung Strahlentherapie, Tel. 07071/29-82173.

H. Literaturhinweise

Dickman A, Littlewood C, Varga J: The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. Oxford University Press, Oxford 2001

Diener HC, Maier C (Hrsg.): Das Schmerz-Therapie-Buch. Urban & Schwarzenberg München – Wien – Baltimore 1997

Freye E: Opioide in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika. 4. Auflage. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1999

Husebø S, Klaschik E: Palliativmedizin. Praktische Einführung in Schmerztherapie, Ethik und Kommunikation. Springer-Verlag, 2. Aufl. Berlin – Heidelberg 2000

Moore A, Edwards J, Barden J, McQuay H: Bandolier's Little Book of Pain. Oxford University Press, Oxford 2003

Schlunk T: Parenterale Schmerztherapie. Arzneimitteltherapie 2003; 21: 107–112

Twycross RG: Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone. Edinburgh – London – Madrid – Melbourne – New York – Tokyo 1994

Twycross RG: Symptom management in advanced cancer. Radcliffe Medical Press. Oxford – New York 1995

Zenz M, Jurna I (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2. Aufl. Stuttgart 2001

I. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Schmerztherapie“

Dr. med. Thomas Schlunk, Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus Tübingen (Sprecher)

Prof. Dr. med. Roland Bares, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Nuklearmedizin

Dr. med. M. Elisabeth Bürger, Marienhospital Stuttgart, Palliativ-Strahlenabteilung

PD Dr. med. Claudio Denzlinger, Marienhospital Stuttgart, Abteilung Innere Medizin III

Dr. med. Claudius König, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Radiologische Diagnostik

Dr. med. Hans-Georg Kopp, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II

PD Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen, Abteilung Radioonkologie

Dr. med. Roland May, Arzt für Allgemeinmedizin, Tübingen

Dr. med. Michael Schulze, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin Tübingen

Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II (koordinierender ITZ-Arzt)

Dr. med. Joachim-Peter Steinbach, Neurologische Universitätsklinik Tübingen, Neuroonkologische Ambulanz

Dr. med. Nicola Weidner, Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen, Abteilung Radioonkologie

K. Anhang

1. Opioid-Äquivalenztabelle

Stufe-2-Opiode	Buprenorphin ¹	Buprenorphin ¹	Standard	Fentanyl	Oxycodon	Hydromorphon	Levomethadon ²	D,L-Methadon ²
Tramadol Tilidin/Naloxon Dihydrocodein	Temgesic Sublingualtbl. s.l. mg/die	Transtec Matrixpflaster t.d. µg/h	Morphin Retardtbl. oder -kps. oral mg/die	Durogesic Membranpflaster t.d. µg/h	Oxycodin Oxygesic Retardtbl. oral mg/die	Palladon Retardkps. oral mg/die	L-Polamidion Trp. oral mg/die	[Rezeptur] Kps. oral mg/die
• 200			20				3	
• 300		• 17.5	30				4	
600	0.8	• 35	60	25	30	8	9	
	1.6	• 70	120	50	60	16	17	
	2.4	105	180	75	90	24	26	
	(3.2)	(140)	240	100	120	32	34	
	(4.0)	(175)	300	125	150	40	43	
			360	150	180	48	51	
			420	175	210	56	60	120
			480	200	240	64	69	137
			600	250	300	80	86	171
			720	300	360	96	103	206
			(960)	(400)	(480)	(128)	(137)	274
			(1440)	(600)	(720)	(192)	(206)	411
			(1920)	(800)	(960)	(256)	(274)	549
			(2400)	(1000)	(1200)	(320)	(343)	686

1 Für Buprenorphin gilt u. E. der Äquivalenzfaktor 60 (siehe Tabelle 5, S. 13). Für diese Tabelle wurde aber – davon abweichend – Faktor 75 verwendet, d. h. die analgetische Stärke der Buprenorphin-Therapien wurde um Faktor 1,25 höher angegeben.

2 Die Anwendung von Levomethadon Trp. bzw. von D,L-Methadon Kps. erfordert wegen der langen Halbwertszeit spezielle Erfahrung. Sie ist bei hohen Tagesdosen kostengünstig. Methadon Kps. erleichtern dem Patienten die orale Einnahme sehr hoher Dosen wesentlich.

• Diese Therapien verwenden wir bevorzugt in dem mit • gekennzeichneten Dosisbereich.

2. Betäubungsmittel-Rezept

Die amtlichen gelben Betäubungsmittel-Rezeptformulare erhält der Arzt vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – Bundesopiumstelle –, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel. 0228/207-4321 und -30 (Zentrale). Bei der ersten Anforderung ist eine beglaubigte Kopie der Approbations-Urkunde beizulegen.

Angaben auf dem Betäubungsmittelrezept

Vom Arzt oder Personal handschriftlich oder maschinell auszufüllen:

- ① Name, Vorname und Anschrift des Patienten
- ② Ausstellungsdatum
- ③ Arzneimittelbezeichnung. Soweit dadurch nicht eindeutig bestimmt, Bezeichnung und Gewichtsmenge des enthaltenen Betäubungsmittels. Menge des Arzneimittels in Gramm, Milliliter oder Stückzahl
- ④ Gebrauchsanweisung mit Einzel- und Tagesgabe oder im Fall, dass dem Patienten eine schriftliche Gebrauchsanweisung übergeben wurde, der Vermerk „Gemäß schriftlicher Anweisung“ („Gem. schriftl. Anw.“)
- ⑤ Name, Berufsbezeichnung, Anschrift einschließlich Telefonnummer des verschreibenden Arztes
- ⑥ Gegebenfalls der Vermerk „Praxisbedarf“ anstelle der Punkte ① und ④

Vom Arzt handschriftlich:

- ⑦ Eigenhändige Unterschrift des verschreibenden Arztes. Im Vertretungsfall zusätzlich „in Vertretung“ oder „i. V.“

Die Teile I und II des BtM-Rezeptes sind zur Vorlage in der Apotheke bestimmt. Der Teil III muss von dem verschreibenden Arzt 3 Jahre aufbewahrt werden.

Erleichterungen seit dem 1.2.1998

- Rezept mit Drucker zu beschriften – kann vom Personal vorbereitet werden
- Auf einem BtM-Rezept dürfen zwei Betäubungsmittel verschrieben werden
- Nur noch die Unterschrift handschriftlich (und ggf. „i. V.“)
- Tageshöchstmengen entfallen
- 30-Tage-Höchstmengen bleiben – bei Überschreitung „A“-Kennzeichnung
- Apotheker darf offensichtliche Irrtümer verbessern – gleichlautende Korrektur auf dem beim Arzt verbliebenen Teil III muss erfolgen

Notfall-Rezept

Für einen Patienten im Notfall darf der Arzt die dem Notfall entsprechende Menge auf einem Normal-Rezept verschreiben. Das Rezept ist mit dem Wort „Notfall-Verschreibung“ zu kennzeichnen. Der Arzt ist verpflichtet, der abgebenden Apotheke unverzüglich die gleichlautende Verschreibung auf einem BtM-Rezept nachzureichen. Dieses Rezept ist mit dem Buchstaben „N“ zu kennzeichnen.

„Ausnahme“-Rezept

In begründeten Fällen darf der Arzt auf einem BtM-Rezept

- die Anzahl der verschriebenen BtM (2) und
- die festgesetzte Höchstmenge

überschreiten. Ein solches Rezept ist mit einem „A“ zu kennzeichnen. Eine Meldung an die zuständige Landesbehörde ist nicht mehr erforderlich.

3. Gebrauchsanweisung der Graseby MS 26-Spritzenpumpe

① **Batterie einsetzen:** Unmittelbar nach dem Einsetzen der Alkaline-Batterie ertönt ein Hupton. Jetzt den weißen Start/Bolus-Knopf drücken: Die Pumpe ist dann in Betrieb, das gelbe Anzeige-Lämpchen leuchtet alle 25 Sekunden kurz auf.

② **Spritze vorbereiten:** Den Weg (in mm) ausrechnen, den der Spritzenkolben in 24 Stunden zurücklegen soll. 1 ml entspricht bei der 30-ml-Omnifix-Spritze einem Kolbenhub von 2,6 mm. Bei einer neuen Infusion zuerst den Schlauch füllen (je nach Länge bis zu 3 ml rechnen). Die 30-ml-Omnifix-Spritze darf beim Einsetzen mit maximal 22 ml gefüllt sein. Für sie gilt der Umrechnungsfaktor 2,6 mm/ml.

③ **Laufgeschwindigkeit einstellen:** Zum Einstellen der Laufgeschwindigkeit verwendet man einen 4 mm breiten Schraubenzieher (oder eine Büroklammer). Die größtmögliche Flussrate ist 38 ml/24 h (99 mm/24 h) – in diesem Fall muss zweimal täglich eine neue 30-ml-Spritze eingesetzt werden.

④ **Spritze einsetzen:** Einen der Spritzenflügel in den vorgesehenen Spalt einsetzen. Darauf achten, dass die ml-Einteilung der Spritze von vorne sichtbar ist und das Sicherungsgummiband der Spritze fest anliegt.

⑤ **Spritzenstempel einsetzen:** Die Spritzenkolbenführung lässt sich verschieben, wenn man auf den viereckigen weißen Knopf drückt. Sie ist so einzustellen, dass der Kolben der gefüllten Spritze in dem vorgesehenen Schlitz Halt findet.

⑥ **Durchsichtige Plastikhülle verwenden:** Das runde Loch in der Plastikhülle (zur Bedienung des Start/Bolus-Knopfes) zeigt nach vorne. Man schiebt die Spritzenpumpe von rechts in diese Plastikhülle, bis die Plastiknase hinten in das vorgesehene Loch einrastet.

⑦ **Zusatzgabe:** Durch Drücken des Start/Bolus-Knopfes können Extrasdosen appliziert werden. Dabei ertönt ein Hupton. Jeder Ton entspricht einem Kolbenweg von 0,23 mm. Zur Förderung von 1 ml benötigt man bei Verwendung der 30-ml-Omnifix-Spritze einen Kolbenweg von 2,6 mm entsprechend 11 Tönen. Wird der Start/Bolus-Knopf gedrückt gehalten, so schaltet die Pumpe innerhalb von 10 Sekunden aus Sicherheitsgründen ab. Diese Zeit reicht für 4 bis 10 Töne (je nach Batteriezustand). Am sichersten dosiert man eine Zusatzgabe, wenn man jeweils etwa 1/2 Sekunde lang auf den runden weißen Knopf drückt und dann loslässt. Man hört dabei einen Hupton und das Transportgeräusch der Pumpe. Für jeden Ton drückt man den Knopf einmal und zählt die Anzahl der Töne mit.

4. Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme im Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Universitätsklinik Abteilung Hämatologie/Onkologie	Dr. med. M. Sökler Tel. 07071/29-8 06 86 und -8 27 26
Onkologischer Notfalldienst (24 Stunden)	Tel. 07071/29-8 27 11
Neurologische Universitätsklinik Ambulanz: Mo–Fr 9–11 Uhr	Dr. med. J. Steinbach Tel. 07071/29-8 21 41
Universitätsklinik für Neurochirurgie	Dr. med. J. Gawlowski Tel. 07071/29-8 86 61 und -8 50 90
Radiologische Universitätsklinik Abteilung für Nuklearmedizin	Dr. med. B. M. Dohmen Tel. 07071/29-8 76 80
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin Schmerzambulanz: Mo–Fr 9–14 Uhr	Dr. med. M. Schulze Tel. 07071/29-8 55 32 Frau Dr. med. S. Bredanger Tel. 07071/29-8 55 35
Interdisziplinäres Schmerzkolloquium jeden 3. Montag im Monat um 17.15 Uhr Ort: CRONA, A 03-300, Universitätsklinikum auf dem Schnarrenberg	Anmeldung über Dr. med. J. Steinbach Tel. 07071/29-8 21 41

Für Fragen bezüglich der **subkutanen Schmerz- und Symptomkontrolle** steht der Autor zur Verfügung. Für die ambulante Betreuung von Tumorpatienten im Landkreis Tübingen kann das **Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker** eine batteriebetriebene Spritzenpumpe (Graseby Spritzenpumpe MS 26) leihweise zur Verfügung stellen:

Tropenlinik Paul-Lechler-
Krankenhaus Tübingen

Dr. med. Thomas Schlunk
Tel. 07071/206-441 und -0

Pflegedienstleitung
des Tübinger Projekts:
Häusliche Betreuung Schwerkranker

Tel. 07071/206-111

L. Stichwortverzeichnis

- Acetylsalicylsäure 5, 9f
 Äquivalenztabelle für Durogesic
 Membranpflaster 33
 Äquivalenztabelle für Transtec
 Matrixpflaster 35
 Antiemetische Therapie 19ff
 Antikonvulsiva 5, 26f, 28f
 Atemdepression 23f
 Atemnot 25
 Benzodiazepine bei Atemnot 25
 Betäubungsmittel-Rezept 51f
 Betäubungsmittel-Verschreibungs-
 ordnung 47
 Bioverfügbarkeit, orale 12f
 Buprenorphin 5, 13, 15, 17, 34f
 Buprenorphin-Höchstdosis 7, 15, 34
 Buprenorphin-Matrixpflaster 34f
 Butylscopolaminiumbromid 36f
 Ceiling-Effekt 8, 11f, 15, 34
 Codein 5, 12f, 16
 Coxibe 5, 11
 Dihydrocodein 5, 12f, 16
 Dosistitration 17
 Dyspnoe 25
 Einnahmezeitpunkte 8
 Extradosis 24, 38
 Fentanyl 5, 13, 16f, 32ff, 38
 Fentanyl-Membranpflaster 32ff, 38
 Haloperidol 19, 21, 36
 Höchstmenge 47
 Hydrocodon 36f
 Hydromorphon 5, 13, 15, 17
 Intravenöse Schmerztherapie 41
 Knochenschmerz 45
 Koanalgetika 5, 45f
 Kontinuierliche subkutane Infusion
 20, 35ff, 54
 Laxanzien-Therapie 19
 Levomethadon 5, 13, 15f, 27
 Magenschutz 10f
 Metamizol 5, 9f, 36, 40, 45
 Methadon 5, 13, 15f, 27
 Metoclopramid 21, 36f
 Midazolam 25, 36f
 Morphin 5, 13f, 25, 36ff, 41
 Morphin bei Atemnot 25
 Naloxon 11, 15, 23f, 35
 Neuropathischer Schmerz 6, 26ff
 Nichtopioide 8ff
 Nichtsteroidale Antirheumatika
 (NSAR) 5, 9ff, 21, 45
 Nierenfunktion, eingeschränkte 11,
 14
 Nozizeptor-Schmerz 6f
 Opioid-Äquivalenz 23
 Opioid-Äquivalenzfaktor = analgeti-
 sche Potenz 13
 Opioid-Äquivalenztabelle 50
 Opioid-Agonisten 11, 22
 Opioid-Antagonist 11, 22
 Opioid-Begleittherapie 19ff
 Opiode 11, 13
 Opioid-Indikation 17f
 Opioid-Kombination 22
 Opioid-Nebenwirkungen 18
 Opioid-Partialagonist 11, 22
 Opioidrezeptoren 11
 Opioidtherapie, Absetzen 23
 Opioid-Überdosierung 23f
 Opioid-Wechsel 22f
 Oxycodon 5, 14f, 17
 Paracetamol 5, 9f
 Pentazocin 13f
 Pethidin 13f
 Prednisolon 37
 Protonenpumpenhemmer 11
 Rektale Gabe von Analgetika 31
 Rezeptor-Aktivität 11
 Schmerz-Arten 4, 6
 Schmerzmittel-Pumpe 35f, 40f

- Schmerzspitze 8, 22, 24, 34, 36
Schmerztherapie über enterale Sonde
31f
Spritzenpumpe 37ff, 40, 52ff
Stufe 2 nach WHO 7, 16f
Stufe 3 nach WHO 7, 17
Stufenplan 7, 16
- Tilidin/Naloxon 5, 12ff, 16, 22
Tramadol 5, 12ff, 16
Transdermale Schmerztherapie 32ff
Trizyklische Antidepressiva 5f, 26ff,
45
WHO-Stufenplan 7
Zusatzgabe 24f, 38ff, 53

Helfen Sie uns – mit Ihrer Spende

Einen erheblichen Teil seiner Arbeit finanziert das ITZ Tübingen durch Spenden. Das Tumorzentrum ist als gemeinnützig anerkannt. Spenden sind deshalb nach den steuerrechtlichen Vorschriften absetzbar.

Wenn auch Sie die Arbeit des Tumorzentrums unterstützen wollen, dann bitten wir um Ihre Spende auf das

Konto 14144

bei der Kreissparkasse Tübingen (BLZ 64150020).

Verwendungszweck (bitte unbedingt angeben):

Spende Tumorzentrum – Drittmittelkonto D.30.02462

Spenden an das ITZ Tübingen werden für Projekte beispielsweise zur Verbesserung der Patientenversorgung und der ambulant-stationären Zusammenarbeit in der Onkologie sowie für die Fort- und Weiterbildung des onkologisch tätigen Personals verwendet. Darüber informieren wir Sie gerne.