Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team

Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Autoren:
T. Schlunk (Sprecher)

C. Denzlinger
H. Dittmann
H.-G. Kopp
H.-P. Lipp
B. Schlisio
M. Sökler
J. Steinbach
M. Viehrig
N. Weidner

14. überarbeitete Auflage Juni 2016

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von
TMH Medizinhandel oHG, Duisburg
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt
TEVA GmbH, Ulm

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen
ISSN 1862–6734

Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen sind online abrufbar unter http://www.tumorzentrum-tuebingen.de

Impressum
Herausgeber:
Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen
Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29–85235/–85236
Telefax: (07071) 29–5225
E–Mail: tumorzentrum@med.uni–tuebingen.de
www.tumorzentrum–tuebingen.de

Redaktion:
Dr. med. Thomas Schlunk (Sprecher der Projektgruppe)
Dr. Petra Hüsken-Hindi (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen
Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

Diese Publikation 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 Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz–rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

14. überarbeitete Auflage Juni 2016

Wir danken TMH und Sanofi für je 1.500 € Druckunterstützung, Teva für 1.000 €.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit der vorliegenden Broschüre hoffen wir, zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorpatienten beizutragen und dem betreuenden Team eine sinnvolle Unterstützung zu bieten. Vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung ist die adäquate Linderung von Schmerzen häufig eine vorrangige Aufgabe von Ärzten und Pflegekräften. In einer interdisziplinären Arbeitsgruppe am Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen erstellt, zeigt die vorliegende Tübinger Therapieempfehlung die optimale Behandlung von tumorbedingten Schmerzen auf der Grundlage des aktuellen Wissensstands auf.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich daher darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlung neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen angegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden.

Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Für Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen nutzen Sie bitte unser Angebot der Besprechung in einer unserer interdisziplinären Tumorkonferenzen des CCC Tübingen. Informationen hierzu finden Sie unter www.ccc-tuebingen.de.

Ein herzliches Dankeschön gilt den Mitgliedern der interdisziplinär besetzten Arbeitsgruppe für ihren Einsatz und den Sponsoren, die den Druck dieser Broschüre ermöglichen. Besonders aber möchte ich Herrn Dr. Schlunk danken, der viele Jahre lang der Motor dieser Schmerz-Therapieempfehlung war, die als erste und auflagenstärkste Broschüre in unserer Reihe der Therapieempfehlungen nun schon in der 14. Auflage erscheint.

Professor Dr. med. Daniel Zips
Sprecher Südwestdeutsches Tumorzentrum
CCC Tübingen-Stuttgart

Vorwort des Sprechers zur 14. Auflage

Seit mehr als 27 Jahren erscheint diese Schmerzbroschüre, deren 14. Auflage Sie nun in Händen halten. Erneut wurde der Text überarbeitet und ergänzt, um neuere Informationen und Präparate zu berücksichtigen. Der Umfang wurde bewusst nur geringfügig vermehrt, um das Kitteltaschenformat zu erhalten.

Danken möchte ich für konstruktive Kritik aus der interdisziplinären Projektgruppe. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Lipp, Frau Dr. Schlisio und Frau Dr. Viehrig für sorgfältige Korrekturen und wertvolle Ergänzungen. Ohne die anhaltende Unterstützung durch das CCC Tübingen und die wiederum großzügige finanzielle Hilfe der Sponsoren wäre die vorliegende Neuauflage nicht entstanden.

Hauptanliegen dieser Broschüre ist es, praktisch anwendbare Erfahrungen weiterzugeben, die aus langjähriger Praxis im Paul-Lechler-Krankenhaus und im Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker stammen. Dies betrifft vor allem die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie (Schmerzmittel-Pumpe), eine segensreiche Methode speziell im Rahmen der Spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV). Das gleiche Anliegen erfüllt eine Unterrichts-DVD, die u.a. vom CCC Tübingen gefördert wurde (siehe Literaturhinweise).

Im Interesse einer besseren Lesbarkeit wurde bewusst darauf verzichtet, Präparatenamen mit ® zu kennzeichnen. Die Nennung der Präparatenamen dient der Arbeitserleichterung für den betreuenden Arzt.

Tübingen, im Juni 2016
Dr. med. Thomas Schlunk
Internist, Palliativmedizin, Spezielle Schmerztherapie
Sprecher der interdisziplinären Projektgruppe
„Schmerztherapie bei Tumorpatienten“

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	5
6	Schmerz-Arten bei Krebs	5
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	21
3.4	Nebenwirkungen	22
3.5	Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika	22
3.6	Kombination von Opioiden	24
3.7	Wechsel des Opioids	26
3.8	Absetzen einer Opioidtherapie	27
3.9	Therapie der Opioid-Überdosierung	28
4	Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis)	29
5	Therapie der Dyspnoe	30
C	**Therapie des neuropathischen Schmerzes**	31
D	**Alternativen zur oralen Schmerztherapie**	37
1	Rektale Gabe von Analgetika	37
2	Schmerztherapie über enterale Sonde	37
3	Transdermale Schmerztherapie	38
4	Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion (Schmerzmittel-Pumpe)	43
5	Intravenöse Schmerztherapie	51
6	Spinalanalgesie	52

7 Radiologisch-interventionelle Schmerztherapie 53
8 Schmerztherapie durch Strahlentherapie 54
9 Nuklearmedizinische Schmerztherapie 55

E Koanalgetika 56

F Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) . . . 58

G Pflege bei tumorbedingten Schmerzen 61

H Literaturhinweise 62

I Mitglieder der Projektgruppe 62

K Anhang 63
1 Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme 63
2 Opioid-Äquivalenztabelle 64

L Stichwortverzeichnis 65

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. Analgetika wirken am Ort der Schmerzentstehung und/oder haben Einfluss auf die Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung des Schmerzes.

Ziel der Schmerztherapie ist eine langfristige Linderung mit nur geringer 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 an Stärke zunehmen und höhere Dosierungen zur Linderung erforderlich sind. Dies ist aber nicht immer der Fall. Drogenabhängigkeit und Sucht stellen bei Tumorpatienten kein Problem dar.

2 Grundregeln der Symptomkontrolle

Gute Symptomkontrolle erfordert ein starkes persönliches Engagement des 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 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 immer an Bedarfsmedikationen zur raschen Kupierung von Symptomspitzen (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:

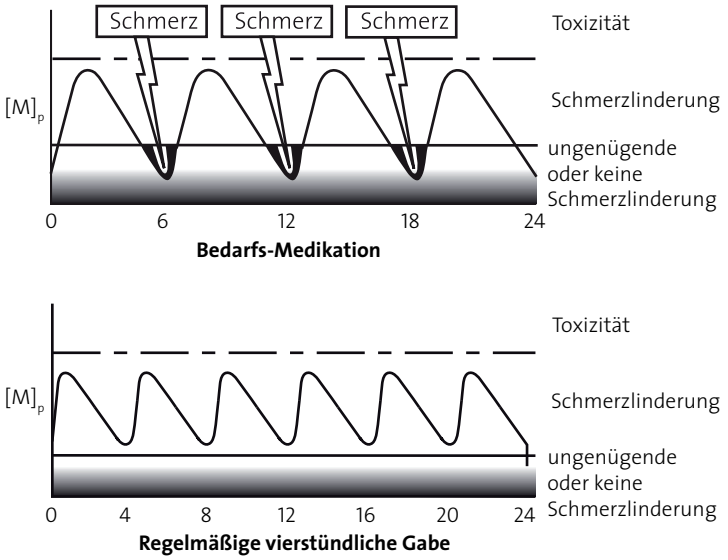
- Abklärung des schmerzauslösenden Mechanismus: z. B. Knochenmetastase, Nervenkompression, Weichteilinfiltration, viszerale Beteiligung, myofaszialer Schmerz, Muskelverspannung usw.; projizierter Schmerz
- Ausschöpfung der kausalen Therapiemaßnahmen (Strahlentherapie von Knochenmetastasen, Chemotherapie, 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 Krebsschmerz: 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 deutlich spürbare Beschwerdelinderung. Bei anhaltendem Schmerz verordnet man 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 sollen vor Beginn der Behandlung über Wirkung und Nebenwirkungen der verordneten Medikamente aufgeklärt werden. Nach Möglichkeit wählt man eine orale (oder auch transdermale) Schmerztherapie. Eine parenterale Gabe ist nur bei zwingenden Gründen indiziert (z. B. unstillbares Erbrechen). Normalerweise kann innerhalb 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



$[M]_p$ = Wirkstoffkonzentration im Plasma

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

Anwendung von Morphin oder anderen starken Opioiden soll nicht hinausgezögert werden. Bei einem Präparatewechsel ist die relative analgetische Potenz zu berücksichtigen (siehe Tabelle 5 und die Opioid-Äquivalenztabelle auf S. 64). Adjuvante Medikation (bei Opioidtherapie Laxanzien und Antiemetika) und Koanalgetika (vor allem bei neuropathischen Schmerzen) sind zur Optimierung der Behandlung häufig erforderlich. Schlaflosigkeit und Angst sind konsequent zu behandeln.

Bei Misserfolg ist zu überprüfen, ob das Konzept der medikamentösen Schmerzbehandlung (noch) zutrifft und ob eine invasive Behandlung in Frage kommt. Dabei dürfen andere Nöte des kranken Menschen nicht übersehen werden. Plazebo-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 Nichtopioid- und Opioid-Analgetika sowie Koanalgetika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1 **Zusammenstellung der verfügbaren Schmerzmittel**

Kategorie	Vertreter	
Nichtopioide	Paracetamol	
	Acetylsalicylsäure	
	Nichtsteroidale Antirheumatika	
	[Coxibe]	
	Metamizol	
Schwache Opioide	Codein	
	Dihydrocodein	
	Tramadol	
	Tilidin/Naloxon	
Starke Opioide	Morphin	BtM
	Oxycodon	BtM
	Hydromorphon	BtM
	Fentanyl	BtM
	Levomethadon	BtM
	D,L-Methadon	BtM
	Tapentadol	BtM
	Buprenorphin	BtM
Koanalgetika	Antidepressiva	
	Antikonvulsiva	
	Kortikosteroide	
	Muskelrelaxanzien	
	Bisphosphonate	
	Denusomab	
Begleitmedikation	Neuroleptika	
	Anxiolytika	
	Hypnotika	

BtM: unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz

6 Schmerz-Arten bei Krebs

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

+ Auf Opioide ansprechend: Dieser Schmerz wird durch Opioide erleichtert.

+/– Auf Opioide nur teilweise ansprechend: Dieser Schmerz spricht am besten auf eine Kombination eines Opioids mit einem zweiten Medikament (Koanalgetikum) an.
– Opioid-resistent: Dieser Schmerz wird durch Opioide nicht erleichtert, kann aber durchaus auf Koanalgetika ansprechen.

In Tabelle 2 sind die bei Malignomen auftretenden Schmerz-Arten mit ihrem Ansprechen auf Opioide und einer Behandlungsempfehlung aufgeführt.

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 IB-Antiarrythmikum (Lidocain-Typ)
– Sympathisch unterhaltener Schmerz („sympathetically maintained pain“)	–	Sympathikusblockade, Plexusblockade, trizyklisches Antidepressivum oder/und Antikonvulsivum

B Therapie des nozizeptiven Schmerzes

1 WHO-Stufenplan

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

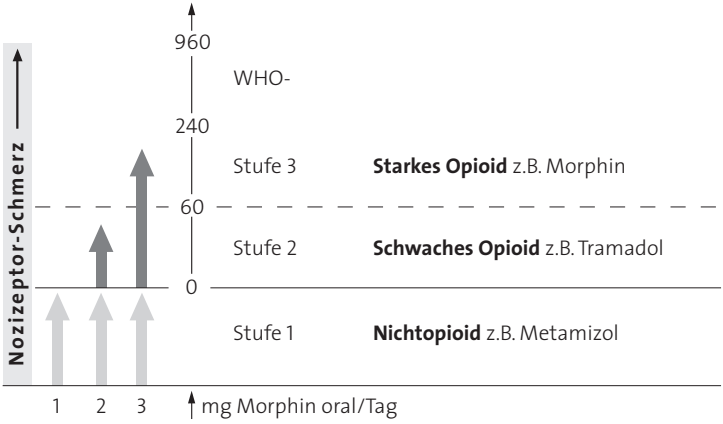


Abbildung 2: WHO-Stufenplan für den Nozizeptor-Schmerz

Die dicken Pfeile 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/Tag) markiert die Grenze von WHO-Stufe 2 zu WHO-Stufe 3. Adjuvanzien und Koanalgetika können auf allen WHO-Stufen ergänzend hinzukommen.

WHO-Stufe	Schmerz-Intensität	Stufenplan-Empfehlung
1	Leicht bis mäßig, konstant vorhanden	Regelmäßige Gabe eines Nichtopioids
2 und 3	Mittelgradig bis stark, konstant vorhanden und/oder Nichtopioid der Stufe 1 nicht ausreichend wirksam	Regelmäßige Gabe einer Kombination von Nicht-opioid und Opioid

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 (ggf. weicht man auf einen anderen Opioidagonisten aus).

Beispiele: Dauertherapie mit einem Morphin-Retardpräparat oder mit Fentanyl-Matrixpflaster – 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, Antikoagulanzien-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?

Tabelle 3 **Differential-Indikation der Nichtopioide beim Tumorschmerz**

Substanz bzw. Substanzklasse	Wirkungen antipyretisch/ analgetisch	antiphlogistisch	spasmolytisch	Vorteile	Nachteile
Paracetamol	+	–	–	Niedriges Nebenwirkungsrisiko, keine Blutungsgefahr	Analgetische Wirkung schwächer als die der anderen Nichtopioide
Acetylsalicylsäure	+	+	–	Kein Vorteil	Blutungsgefahr
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	+	+	–	Längere Wirkungsdauer. Antiphlogistische Wirkung erwünscht bei Tumorschmerz durch Weichteilschwellung	Ulkusrisiko. 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 vor allem im ZNS analgetisch	Kann Hypotonie und kritische Entfieberung bewirken. Keine 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] 6.000 mg (6 × 500 – 1.000 mg)	4 (–6) Std.	Schwächer analgetisch wirksam als die anderen Nichtopioide. NW: Hepatotoxizität bei Tagesdosen über 6.000 mg. Selten Hautallergien
Metamizol [2] 6.000 mg (6 × 750 – 1.000 mg)	4 (–6) Std.	Stark analgetisch und spasmolytisch wirksam. NW: Hautallergien, Hypotension, kritische Entfieberung, Anaphylaxie, Agranulozytose (sehr selten)
Acetylsalicylsäure [3] 4.000 mg	4 (–6) Std.	Bedingt empfehlenswert. NW: Magenbeschwerden, Thrombozytenaggregationshemmung
Diclofenac* [4] 150 – 200 mg (3 – 4 × 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] 2.400 mg (Retardform 3 × 800 mg)	4 (–6) Std. (Retardform 8 – 12 Std.)	Stark analgetisch, schwach antiphlogistisch wirksam. Weniger NW als Diclofenac
Naproxen [6] 1.000 mg (2 × 500 mg)	12 Std.	Schwächere analgetische Wirkung und weniger NW als Diclofenac

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

* Retardform ist verfügbar. Voltaren Resinat 2 × 1 Kps. entspricht Diclofenac 150 mg/Tag

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

Bei der **Auswahl des Nichtopioid-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 können zu Flüssigkeitsretention, z. B. Knöchelödemen, führen.

Zur Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen und Beschwerden empfiehlt sich eine antazide Begleitmedikation, z. B. ein Protonenpumpenhemmer (PPI). PPI sind als Magenschutz bei NSAR-Therapie überlegen, allerdings irreversibel wirksam, so dass die pH-Erhöhung länger anhält, was bei mehrwöchiger Anwendung zu Nebeneffekten führen kann.

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) haben die analgetische Wirkung der NSAR, aber weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Sie können – wie alle NSAR – zu einem Kreatinin-Anstieg führen, erst recht bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion. Coxibe (z. B. Etoricoxib) sind bisher nicht zur Behandlung von Tumorschmerzen zugelassen. Absolute Kontraindikationen sind eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, eine Herzinsuffizienz NYHA II–IV, eine anhaltende Hypertonie > 140/90 mm Hg und eine klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit.

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 (L-Methadon)
- Antagonisten: z. B. Naloxon, Methylnaltrexon, Naloxegol
- Partieller Agonist: z. B. Buprenorphin = partieller μ-Agonist, κ-Antagonist und δ-Agonist

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./Tag. Diese Therapie entspricht ca. Tramadol 600 mg oral/Tag oder Morphin 60 mg oral/Tag oder Morphin 30 mg s. c./Tag.
b) Vortherapie mit Buprenorphin 4 × 0,4 mg s. l./Tag. Diese Therapie entspricht Morphin 120 mg oral/Tag oder Morphin 60 mg s. c./Tag.
c) Vortherapie mit Fentanyl-Matrixpflaster 75 µg/h = 1,8 mg/Tag transdermal. Diese Therapie entspricht Morphin 180 mg oral/Tag oder Morphin 90 mg s. c./Tag.
d) Vortherapie mit Levomethadon 3 × 5 mg oral/Tag. Diese Therapie entspricht Morphin 105 mg oral/Tag oder Morphin 50 mg s. c./Tag. Der Umrechnungsfaktor für Levomethadon kann im Einzelfall deutlich höher sein!

Tabelle 5 Pharmakologische Daten einiger Opioide

Substanz		Wirkungsdauer[a]	Analgetische Potenz (Morphin = 1)	Orale Bioverfügbarkeit
Codein[1]		3–5 Std.	1/10	entfällt
Dihydrocodein[b 2]		3–5 Std.	1/10	entfällt
Tramadol[b 3]		3–5 Std.	1/10	ca. 80 %
Tilidin/Naloxon[b 4]		3–5 Std.	1/10	entfällt
Pethidin[5]	BtM	2–3 Std.	1/8	33 %
Tapentadol[6]	BtM	ca. 4 Std.	1/4–1/2	ca. 32 %
Morphin[b 7]	BtM	4–6 Std.	1	(33–)50 %[c]
Oxycodon[b 8]	BtM	5–6 Std.	1,5–2	≥ 60 %
Hydromorphon[b 9]	BtM	3–5 Std.	7,5[d]	(20–)40 %
Buprenorphin sublingual[10]	BtM	6–8 Std.	75[e]	ca. 60 %[f]
Buprenorphin transdermal[11]	BtM	84–96 Std.	75[e]	entfällt
Fentanyl transdermal[12]	BtM	72 Std.	100	entfällt
Levomethadon[13]	BtM	6–12 Std.	7[g]	≥ 50 %
D,L-Methadon[14]	BtM	6–12 Std.	3,5[g]	entfällt

[1] Nedolon P (mit Paracetamol); [2] DHC Mundipharma; [3] Tramal, Tramundin; [4] Valoron N; [5] Dolantin; [6] Palexia, Palexia retard; [7] Sevredol, MST Mundipharma, Capros, M-long; [8] Oxygesic, Targin; [9] Palladon retard, Palladon, Jurnista; [10] Temgesic sublingual; [11] Transtec PRO, Buprenorphin AWD; [12] Durogesic SMAT, Fentanyl AWD; [13] L-Polamidon; [14] D,L-Methadon Kps. (Rezeptur)

[a] der nichtretardierten Substanz (bei transdermalem Fentanyl bzw. Buprenorphin ist die Wirkdauer des jeweiligen Pflasters angegeben)
[b] Retardpräparat(e) zur 2 × 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] Der Hersteller von Palladon retard und Palladon gibt Faktor 7,5 an, der Hersteller von Jurnista Faktor 5. Für die Umrechnung von parenteralem Hydromorphon zu parenteralem Morphin gilt Faktor 5.
[e] Twycross nennt Faktor 60. Der Hersteller des Pflasters gibt neuerdings Faktor 100 an.
[f] Sublinguale Bioverfügbarkeit
[g] Die Umrechnung zu anderen Opioiden ist sehr variabel, die Eindosierung dauert zwei bis drei Wochen. Die EAPC (European Association for Palliative Care) empfiehlt daher Methadon ausschließlich besonders erfahrenen Ärzten.

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

Codein und Dihydrocodein: Prodrugs von Morphin bzw. Dihydromorphin, μ-Agonisten. Die Umwandlung erfordert das Enzym Cyp2D6 im endoplasmatischen Retikulum. Etwa 7 bis 10% der Bevölkerung können – genetisch bedingt – Codein nicht in Morphin umwandeln („poor metabolizers"). 3 bis 5% zählen zu den Ultrarapid-Metabolizern und können deshalb deutlich höhere Mengen an Morphin bilden. 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/Tag, wirkt aber stärker obstipierend. Die antitussive Wirkung kann z. B. bei Patienten mit Bronchialkarzinom erwünscht sein. Die individuell unterschiedlichen Allelvarianten von Cyp2D6 machen die Wirkung dieser Medikamente schwer vorhersehbar. Deshalb sind sie nicht die 1. Wahl für die Schmerzbehandlung.

Tramadol und Tilidin/Naloxon: Tramadol ist ähnlich wie Codein ein Prodrug, so dass von den Metaboliten die eigentliche Wirkung ausgeht. Auch im Falle des Tramadol können genetische Variabilitäten des Cyp2D6 interindividuell sehr variable Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten nach sich ziehen. Tramadol ist ein synthetischer μ-, δ- und κ-Opioidagonist und hemmt außerdem wie ein tri-

zyklisches Antidepressivum den präsynaptischen Re-Uptake von Monoaminen (z. B. Noradrenalin und Serotonin). Diese Monoamine sind als Botenstoffe im absteigenden schmerzhemmenden System von Bedeutung. Tramadol wirkt dadurch zusätzlich koanalgetisch. Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen können als Nebenwirkungen auftreten.

Tilidin/Naloxon ist eine handelsübliche fixe Kombination (z. B. 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 × 40 Tropfen/Tag) wird die maximale analgetische Wirkung erreicht. Pharmakologisch günstiger als die 4-stündliche Gabe der Tropfen ist die 12-stündliche Gabe von Retardtabletten (maximale Tagesdosis 2 × 300 mg bzw. 2 × 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/Tag (oder ein entsprechend dosiertes anderes starkes Opioid) umsetzen. Tilidin/Naloxon Tropfen (aber nicht Retardtablette) sind inzwischen eine BtM-pflichtige Darreichungsform.

Pethidin: μ-Agonist. Pethidin soll im Vergleich zu Morphin weniger spasmogen auf den Sphincter Oddi wirken. 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/Tag) ist etwa gleich wirksam wie Morphin 180 mg oral/Tag bzw. 90 mg s. c./Tag. Pethidin darf nicht bei Niereninsuffizienz und niemals zusammen mit einem MAO-Hemmer verordnet werden.

Tapentadol: Dieses neue Opioid ist ein μ-Agonist und zugleich ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI). Das bedeutet prinzipiell einen Vorteil bei neuropathischen und gemischten Schmerzen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung empfahl 2012, Tapentadol wegen noch fehlender Daten bei Tumorpatienten nur bei Patienten mit schweren nicht-tumorbedingten Schmerzen ein-

zusetzen, bei denen retardiertes Morphin keine ausreichende Wirkung erzielte oder nicht vertragen wurde. Die Höchstdosis (Palexia retard 2 × 250 mg/Tag) entspricht Morphin oral 200 mg/Tag. Tapentadol eignet sich nicht als Alternative zu hoch dosierten reinen Opioidagonisten. Bezüglich opioidinduzierter Übelkeit und Obstipation ist Tapentadol nach neuen Daten dem Morphin überlegen.

Morphin: μ-Agonist. Morphin dient als Referenzsubstanz mit dem Basiswert 1 für die Berechnung der äquianalgetischen Dosierung aller Opioide. 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. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen können Fertigpräparate wie Sevredol 10 mg/20 mg (teilbare Tabletten), Capros akut (Kapseln à 10, 20 bzw. 30 mg) und Painbreak (Brausetabletten à 20 mg) verordnet werden, wenn Morphin nicht in Tropfenform (z. B. Morphin Merck 2,0% Tropfen [1 Trp. = 1,25 mg], Oramorph) verabreicht werden soll. Die Wirkung beginnt 20 Minuten nach oraler Einnahme und erreicht ihr Maximum nach 1 Stunde. Bei Niereninsuffizienz kumuliert der ebenfalls analgetisch wirksame Metabolit Morphin-6-Glucuronid: Die Morphinwirkung ist bei erhöhten Retentionswerten schwierig zu kalkulieren, somit ist Morphin bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Oxycodon: Reiner Opioidagonist mit ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie Morphin. Aufgrund seiner besseren Bioverfügbarkeit (60–87%) beträgt die orale Äquivalenz zu Morphin 1 : 1,5 (–2), d. h. 20 mg Oxycodon oral/Tag entsprechen 30(–40) mg Morphin oral/Tag. Oxycodon ist als Retardtablette zur 2 × täglichen Gabe mit einer Wirkdauer von über 12 Stunden im Handel (z. B. Oxygesic 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg/80 mg). Der frühe Wirkeintritt (innerhalb einer Stunde) unterscheidet Oxygesic von Morphin Retardtabletten. Ein Vorteil von Oxycodon gegenüber Morphin ist das Fehlen aktiver Metabolite (keine Kumulationsgefahr). Inzwischen ist Oxycodon auch als parenterale Darreichungsform (Oxygesic injekt) verfügbar.

Das Präparat Targin (5/2,5 mg-, 10/5 mg-, 20/10 mg- und 40/20 mg-Retardtbl.) ist eine Fixkombination von Oxycodon mit dem

Antagonisten Naloxon. Der Opioidantagonist Naloxon ist in Targin enthalten, um einer opioidinduzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert. Die Maximaldosis von Targin wird vom Hersteller mit 80/40 mg pro Tag angegeben. Bei höherem Opioidbedarf soll mit einem reinen Oxycodon-Präparat kombiniert werden.

Hydromorphon: Ein weiterer μ-Agonist, von dem es keine aktiven bzw. kritischen Metabolite gibt. Hydromorphon ist als orale 12-Stunden-Retardformulierung (z. B. Palladon retard Retardkapseln à 4 mg, 8 mg, 16 mg und 24 mg) und als unretardierte Kapsel (Palladon Kapseln à 1,3 mg und 2,6 mg) verfügbar. Von einem anderen Hersteller wird Hydromorphon als Jurnista (Retardtabletten à 4 mg, 8 mg, 16 mg, 32 mg und 64 mg) angeboten. Diese Retardtabletten sind nur einmal täglich zu geben. Jurnista kann daher niedriger eindosiert werden als Palladon retard (1 × 4 mg/Tag entsprechend 20 mg Morphin oral/Tag). Von anderen Herstellern gibt es Hydromorphon Retardkapseln à 2 mg und teilbare Hydromorphon Retardtabletten à 4 mg mit 12-stündiger Wirkdauer, mit denen eine niedrige Startdosierung von 4 mg/Tag möglich ist. Hydromophon hat eine hohe analgetische Potenz und ist 5- bis 7,5-mal stärker als Morphin wirksam, d. h. 8 mg entsprechen 40 bzw. 60 mg Morphin oral/Tag. 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 Opioide. Hydromorphon ist auch in Ampullen erhältlich: Palladon injekt Amp. à 2 mg/1 ml, 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml, 50 mg/1 ml sowie 100 mg/10 ml. Parenterales Hydromorphon ist fünfmal stärker wirksam als parenterales Morphin (2 mg Hydromorphin s. c. entsprechen 10 mg Morphin s. c.).

Buprenorphin: Halbsynthetischer partieller μ-Agonist, κ-Antagonist und δ-Agonist. Eine Besonderheit ist die sublinguale Applikation, die bei Schluckstörung und bei zu rascher Magen-Darm-Passage (z. B. Kurzdarm-Syndrom) vorteilhaft sein kann. Alternative zu oralem Morphin in dessen unterem und mittlerem Dosisbereich. Es gibt einen Ceiling-Effekt bei 10 mg/Tag (gleich wirksam wie Morphin 750 mg oral/Tag). Früher wurde dieser Ceiling-Effekt bereits

bei 3–5 mg/Tag angegeben. Buprenorphin bindet mit hoher Affinität an die Opioidrezeptoren und dissoziiert nur sehr langsam ab, was klinisch bedeutsam ist: Der Antagonist Naloxon wirkt nur in hoher Dosierung (initial 10 mg i.v., dann 5 mg i.v./h); Buprenorphin-Entzugssymptome treten erst nach einer Latenzzeit von mehr als einer Woche auf. Es stehen auch transdermale Systeme zur Verfügung (Norspan 5 µg/h, 10 µg/h, 20 µg/h [Wechsel alle 7 Tage]; Transtec PRO bzw. Buprenorphin AWD 35 µg/h, 52,5 µg/h, 70 µg/h [Wechsel alle 4 Tage]) (siehe Kap. D3).

D,L-Methadon und 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. Das Linksisomer Levomethadon ist opioidanalgetisch wirksam (als reiner µ-Agonist). Von der D-Form gehen koanalgetische, antitussive und NMDA-antagonistische Effekte aus. In Deutschland ist D,L-Methadon als 1%-ige Lösung unter dem Handelsnamen Methaliq für die Substitutionstherapie verfügbar. Das Linksisomer steht als L-Polamidon handelsüblich für die Schmerztherapie zur Verfügung. D,L-Methadon und Levomethadon kumulieren (Halbwertszeit bis 55 Std.) und sind daher schwieriger zu dosieren als Morphin. Eine steady-state-Dosierung wird erst nach einigen Tagen erreicht (bei Therapiebeginn höher dosieren). Es gibt keinen konstanten Äquivalenzfaktor für die Umrechnung von Morphin zu D,L- bzw. L-Methadon. Der Faktor hängt u.a. von der Höhe der Morphin-Tagesdosis ab. Eine Umstellung auf (L-)Methadon erfordert eine engmaschige Beobachtung des Patienten über 2–3 Wochen, sie „lohnt" sich kurzfristig nicht, aber langfristig (dann auch in Bezug auf die niedrigen Tagestherapiekosten von D,L-Methadon und L-Polamidon).

Methadon gilt als wichtige Alternative zu Morphin in der Tumorschmerztherapie. Einzelne Patienten mit Nozizeptor-Schmerz, die unter Morphin nur wenig Linderung erfahren, aber starke Nebenwirkungen (Tagesschläfrigkeit, Delir, Übelkeit und Erbrechen) entwickeln, erreichen mit einer viel geringeren als der laut Tabelle 5 äquivalenten (L-)Methadon-Dosierung gute Schmerzkontrolle ohne oder mit nur geringen Nebenwirkungen. Die Pharmakodynamik von D,L-Methadon bzw. Levomethadon ist unabhängig von der Nierenfunk-

tion. Es gibt – wiederum im Gegensatz zu Morphin – keine aktiven Metabolite.

Für die orale Schmerztherapie bei Patienten mit sehr hohem Opioidbedarf sind individuell rezeptierte D,L-Methadon-Kapseln eine preiswerte Alternative. Methadon-Lösung NRF ist wegen ihres Geschmacks für Schmerzpatienten wenig geeignet. Der Einsatz von Methadon und Levomethadon 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. Für die Behandlung chronischer Tumorschmerzen steht ein transdermales System (z.B. Durogesic SMAT, Fentanyl AWD) zur Verfügung (siehe Kap. D3). Vorteile von Fentanyl gegenüber Morphin sind seine schwächere obstipierende Nebenwirkung und das Fehlen aktiver Metabolite. Fehlt bei Kachexie subkutanes Fettgewebe, wird nur wenig Wirkstoff aufgenommen und ist die Wirkung des Schmerzpflasters unzureichend. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen gibt es Fentanyl Sublingualtabletten (Abstral), Buccaltabletten (Effentora) und Lutschtabletten (Actiq). Eine weitere Alternative für Durchbruchschmerzen sind Fentanyl Nasensprays (z.B. Instanyl, PecFent). Aufgrund der besonders kindersicheren Sekundärverpackung sind beide mit hohen Tagestherapiekosten verbunden. Bei rezepturmäßigen Eigenherstellungen in der Apotheke ist auf eine entsprechend sichere Handhabung zu achten.

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 × 30–60–90 mg (cave: Obstipation). Dihydrocodein in Retardform muss nur alle 12 Std. eingenommen werden (2 × 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/Tag.

Wenn ein etwas stärker wirkendes Opioid erforderlich ist und kein BtM-Rezept-pflichtiges Präparat verwendet werden soll: Tramadol oder Tilidin/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 Retardtabletten. Tramadol und Tilidin/Naloxon wirken in ihrer höchsten Dosierung nicht stärker analgetisch als Morphin 10 mg 4-stündlich bzw. 60 mg/Tag. Tilidin/Naloxon Tropfen erfordern neuerdings ein BtM-Rezept, Retardtabletten nicht.

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 sind, stellt man den Patienten oft mit Morphin (plus Nichtopioid) ein:

a) Wässrige Morphin-Lösung oder unretardierte Morphin-Tabletten oder -Kapseln: 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 Uhr, 10 Uhr, 14 Uhr, 18 Uhr, 22 Uhr, 2 Uhr.
b) Morphinsulfat in Form von Retardtabletten oder -kapseln: Vorteil: Einnahme nur alle (8 oder) 12 Std. oder sogar nur einmal täglich (MST Continus). Anfangsdosierung meist 2 × 30 mg/Tag bzw. 2 × 10 mg/Tag bei älteren Patienten. (Gleiche Tagesdosen von Morphin-Lösung oder -Tabletten und von Morphin-Retardpräparaten sind gleich stark wirksam.)

Anstelle von Morphin können auch die Retardpräparate Oxycodon, Oxycodon/Naloxon, Hydromorphon und Fentanyl TTS sowie Bupre-

norphin TTS von Anfang an als Stufe-3-Opioide eingesetzt werden. Bei Hydromorphon ist zu beachten, dass die kleinstmögliche Dosierung von Palladon retard (2 × 4 mg/Tag) 60 mg Morphin oral/Tag entspricht, was insbesondere für ältere Patienten eine zu hohe Anfangsdosierung sein kann. Jurnista 1 × 4 mg/Tag und Hydromorphon retard 2 × 2 mg (von anderen Herstellern als Mundipharma) entsprechen dagegen 20 bzw. 30 mg Morphin oral/Tag (je nach Umrechnungsfaktor). Fentanyl 12,5 µg/h bzw. Buprenorphin 17,5 µg/h transdermal entspricht 30 mg Morphin oral/Tag. Die kleinstmögliche Dosierung von Oxycodon (Oxygesic 2 × 5 mg/Tag, Targin 2 × 5/2,5 mg) entspricht 15(–20) mg Morphin oral/Tag.

Man kann auch Buprenorphin als Sublingualtablette geben: Einnahme nur alle 6 oder 8 Std. Anfangs-Dosierung meist 3 × 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 schmerzarm wird (Dosistitration). Die Dosis des Opioids wird normalerweise bei jedem Schritt um den Faktor 1,3–1,5 gesteigert. Die Dosistitration wird so lange fortgesetzt, bis eine ausreichende Wirkung oder eine nicht tolerable Nebenwirkung eintritt. Erreicht man mit den Opioiden keine spürbare Linderung, so kann ein opioidresistenter Schmerz oder eine überdurchschnittlich starke psychische Komponente die Ursache sein.

3.3 Indikation

Grundsätzlich kann bei Tumorschmerzen immer eine Opioidtherapie versucht werden, auch wenn nicht alle Schmerz-Arten gleich gut auf Opioide ansprechen (siehe Tabelle 2, S. 6).

- **Nur sedierende Wirkung: Opioid nicht indiziert**
  Spannungskopfschmerz, teilweise auch neuropathische Schmerzen
- **Variable Wirkung: Opioid ggf. 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	Übelkeit und Erbrechen
	Schläfrigkeit
	Schwindel/Gangunsicherheit
	Verwirrtheitssymptome: Verwirrtes Denken, Desorientiertheit, Halluzinationen
Gelegentlich	Schwitzen
	Myotonische Krämpfe
	Mundtrockenheit
Anhaltend	Spastische Obstipation
	Verzögerung der Magenentleerung, Pylorus-konstriktion
	Miktionsstörungen
	Harnverhaltung
	Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphincter Oddi
	Übelkeit und Erbrechen
	Dösigkeit (Schläfrigkeit bei Inaktivität, Patient leicht erweckbar)
Spät	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 × 20 ml), die aller-

dings zu Blähungen führen kann. In zweiter Linie kommt Bisacodyl als Drg. oder Supp. in Betracht. Bei Bedarf sind auch füllungsperistaltikauslösende 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./Tag. Natriumpicosulfat kann mit anderen Abführmitteln kombiniert werden. Allerdings kann eine Hypokaliämie induziert werden, welche die Aktivität der glatten Darmmuskulatur schwächen kann. Wenn Patienten weniger als 1.000 ml pro Tag trinken können, wird Lactulose abgesetzt. Als wirksames Laxans bei schwerer Obstipation hat sich Macrogol 3350 (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 ein Teil des Stuhls besteht 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).

Methylnaltrexon (Relistor) ist ein subkutan zu verabreichender μ-Rezeptor-Antagonist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann und daher nur peripher wirkt, z. B. im Gastrointestinaltrakt. Methylnaltrexon kann zur Therapie einer hartnäckigen opioidbedingten Verstopfung eingesetzt werden. Es passiert nur geringfügig die Blut-Hirn-Schranke und erhält dadurch die zentrale Analgesie. Als Dosis bei einem Körpergewicht von 38–61 kg werden 8 mg (0,4 ml Inj.-Lösung), bei einem Körpergewicht von 62–114 kg 12 mg (0,6 ml Inj.-Lsg.) empfohlen. Üblicherweise verabreicht man Methylnaltrexon alle 48 Std. s. c.

Inzwischen steht mit Naloxegol (Moventig) ein oraler Opioidantagonist zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation zur Verfügung. Die Dosis beträgt 12,5 bis 25 mg/Tag.

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. Metoclopramid 3 × 10 mg, Haloperidol 2 × 1 mg) zu verschreiben. Ondansetron eignet sich eher für Chemotherapie-induzierte Übelkeit. Zumindest muss der Patient 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. Nur ein Drittel der Patienten braucht unter Opioidtherapie nie ein Antiemetikum. Bei langfristiger Opioidtherapie können Antiemetika meist nach einer Woche niedriger dosiert und danach ganz abgesetzt werden. Es ist – wegen möglicher extrapyramidalmotorischer Spätnebenwirkungen – wichtig, eine Antiemese mit Haloperidol nach einigen Tagen zu beenden.

Wenn eine orale antiemetische Therapie wegen rezidivierenden Erbrechens nicht möglich ist, ist die kontinuierliche subkutane Infusion (siehe Kap. D4) Methode der Wahl – bis zur Beherrschung des Problems oder auf Dauer. Gleichzeitig wird dann die Schmerztherapie von oral auf subkutan umgestellt.

3.6 Kombination von Opioiden

Nur in Ausnahmefällen ist es sinnvoll, bei einem Patienten gleichzeitig verschiedene Opioide einzusetzen. Normalerweise erhält ein Patient nur ein Opioid zur Schmerztherapie, wobei dieses nebeneinander in verschiedenen Formen gegeben werden kann, üblicher-

Tabelle 6 **Antiemetische Therapie bei fortgeschrittener Tumorerkrankung**

Ursachen von Übelkeit/Erbrechen	Antiemetikum der ersten Wahl	Kommentar
Medikamente (z. B. Opioide) Strahlentherapie	Metoclopramid 3 × 10 mg Ondansetron 3 × 4 mg Haloperidol[1] 1,5 mg nocte oder Fluphenazin[2] 2 × 1 mg	Kaum unerwünschte Nebenwirkungen bei niedriger Dosierung
Chemotherapie* Metabolisch – Urämie – Hyperkalzämie	Haloperidol 5–20 mg/Tag oder Fluphenazin 2–3 × 2 mg	Anticholinerge Nebenwirkungen; kann zu Benommenheit führen; manchmal extrapyramidale Reaktionen
Erhöhter Hirndruck Inoperabler Darmverschluss	Dimenhydrinat[3] 3 × 50–100 mg oder Butylscopolaminiumbromid[4] 60–120 mg/d parenteral	Anticholinerge Nebenwirkungen; kann zu Schläfrigkeit führen
Reflux in den Ösophagus Verzögerte Magenentleerung	Metoclopramid[5] oder Domperidon[6] 3–4 × 10–20 mg	Keine anticholinergen Nebenwirkungen
Magenirritation durch Medikamente	Gastritis behandeln und Medikation ändern	Kann bei NSAR und Kortikosteroiden vorkommen

[1] z. B. Haldol; [2] z. B. Omca; [3] Vomex A; [4] z. B. Buscopan; [5] z. B. MCP; [6] z. B. Motilium

* Antiemese unter hoch-emetogener Chemotherapie: Selektive 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten, hochdosiertes Metoclopramid, Dexamethason.

Anm.: Auch trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin) wirken antiemetisch. Das atypische Neuroleptikum Olanzapin (z.B. Zyprexa 10 mg) ist im Rahmen einer Chemotherapie sehr gut antiemetisch und appetitsteigernd wirksam, es hat keine typischen Neuroleptika-NW. Ein Einsatz auch in palliativer Situation ist überlegenswert.

weise 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-Matrixpflaster erhält der

Patient üblicherweise nichtretardiertes Morphin zur Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis = 10 mg Morphin oral [oder rektal] je 25 µg/h Fentanyl; siehe Kap. B4).

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

Im Präparat Targin ist Naloxon dem Opioidagonisten Oxycodon hinzugefügt worden, um die opioidbedingte Obstipation und den Bedarf an Laxanzien zu verringern. Die Kombination mit Naloxon limitiert die Höchstdosis auf Targin 80/40 mg pro Tag. Wenn diese Dosierung nicht ausreicht, kann mit Oxygesic Retardtabletten kombiniert werden – bis zu 400 mg Oxycodon pro Tag.

Die gleichzeitige Gabe von reinen Opioidagonisten (z. B. Morphin) und Buprenorphin wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Denn theoretisch kann der Partialagonist Buprenorphin aufgrund seiner höheren Affinität einen reinen Agonisten vom Rezeptor verdrängen, dessen Wirkung aufheben und so zu einer Schmerzzunahme führen. In der Übergangsphase eines Opioid-Wechsels (z. B. von Buprenorphin zu Morphin und umgekehrt) verursacht diese Interaktion jedoch kein praktisches Problem. Nach neueren Angaben verhält sich Buprenorphin in Tagesdosen bis 10 mg wie ein µ-Agonist, also können mit Buprenorphin behandelte Patienten durchaus auch reine Agonisten als Extradosis erhalten (Rezeptorreserve: Neben den von Buprenorphin besetzten Rezeptoren sind ausreichend viele Rezeptoren frei, an die Agonisten binden können).

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 bisherige 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, sowie Opioid-Äquivalenztabelle, S. 64). 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 Opoid vorsichtshalber in einer 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 ein Fentanyl- oder Buprenorphin-Matrixpflaster.

Vermutet man, dass ein bereits hoch dosiertes Fentanyl-Matrixpflaster wegen Kachexie nicht mehr regelrecht wirkt, darf die Dosierung nicht 1 : 1 in eine orale Therapie umgerechnet werden (weil bei fehlendem Subkutanfett nur ein Bruchteil der nominellen Fentanyl-Dosierung ankommt).

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, durch Strahlentherapie 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 Opioiddosierung 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 subjektive 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 iatrogener 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 bis 30 Minuten kürzer ist als die der meisten Opioide, so dass man den Patienten über längere Zeit beobachten und Naloxon eventuell nachdosieren muss.

Eine Antagonisierung von Buprenorphin erfordert wesentlich höhere Dosen von Naloxon (siehe S. 18).

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 1.000 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 Diclofenac 100 mg extra) wird selten überzeugend wirken.

Eine Extradosis des Opioids hingegen 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 × 60 mg MST Mundipharma erhält beispielsweise als Zusatzgabe bei Schmerzspitzen 20 mg Morphin oral (1 Tbl. Sevredol 20 mg oder Morphin Merck 2,0% 16 Trp.) oder MSR 20 mg Mundipharma 1 Supp. (oder auch 10 mg Morphin s. c.). Weitere unretardierte orale Morphin-Präparate sind Painbreak (Brausetbl. à 20 mg) und Capros akut (Kps. à 10/20/30 mg).

Für einen Patienten mit einem Fentanyl-Matrixpflaster (Durogesic SMAT, Fentanyl AWD) 75 µg/h (Fentanyl 75 µg/h t. d. = 1,8 mg/Tag t. d. ist äquianalgetisch mit Morphin 180 mg oral/Tag) ist entsprechend Morphin 30 mg oral oder rektal eine adäquate Extradosis.

Für rasant beginnende und dann nur kurz anhaltende Durchbruchschmerzen, z. B. bei neuropathischem Schmerz, ist ein Opioidpräparat mit raschem Wirkungseintritt wünschenswert. Der Patient sollte sich seine individuelle Zusatzdosis selbst verabreichen können und nicht auf eine Injektion angewiesen sein. Fentanyl als Sublingualtablette (Abstral), Buccaltablette (Effentora), Lutschtablette (Actiq) oder als Nasenspray kann bei solchen Schmerzspitzen wegen des raschen Wirkungseintritts (< 10 Minuten) oralem Morphin oder Hydromorphon überlegen sein, deren Wirkung später eintritt und evtl. länger als nötig anhält (siehe S. 19).

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 Schwerkranken 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 „opioidnaive" Patient erhält zur Therapie der Dyspnoe als Anfangsdosierung eine sehr geringe Morphin-Dosierung (z. B. 6 × 2,5 – 5 mg oral oder 10 – 20 mg/Tag 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.

C Therapie des neuropathischen Schmerzes

Der neuropathische Schmerz muss wegen seiner abweichenden Therapie vom Nozizeptor-Schmerz unterschieden werden. Gerade beim Tumorpatienten liegt aber z.B. bei mechanischer Irritation von Nerven oder Nervenwurzeln häufig eine zusätzliche nozizeptive Komponente vor („mixed pain").

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 (Berührungs-

reize werden als schmerzhaft wahrgenommen) oder Hyperalgesie und Hyperpathie (abnorm schmerzhafte Reaktion auf Stimuli, insbesondere auf repetitive Stimuli, bei gleichzeitig erhöhter Schmerzschwelle) ist typisch.

Pharmakotherapie: Zur Therapie tumorbedingter neuropathischer Schmerzen werden vor allem 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 neuropathischen Schmerzen befriedigend wirksam sind. D,L-Methadon ist bei der Therapie neuropathischer Schmerzen wegen der antagonistischen Wirkung des D-Isomers am NMDA-Rezeptor möglicherweise anderen Opioiden überlegen.

Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide 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.

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, rücken-

marksnahe Opioidtherapie und in seltenen Fällen neurochirurgische Therapieverfahren in Erwägung gezogen werden.

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 sedierende 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. Dagegen ist die Wirksamkeit der dualen Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Duloxetin bei neuropathischen Schmerzen inzwischen belegt. Auch Bupropion, ein selektiver Noradrenalin- und schwacher Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, hat gute Wirksamkeit bei Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen. Für Mirtazapin und Reboxetin liegen nur präklinische Daten und offene Studien vor.

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. Die Tagesdosis bei Venlafaxin beträgt 75–150 mg in zwei Einzeldosen, die Tagesdosis von Duloxetin 30–60 mg ebenfalls in zwei Einzeldosen.

Antikonvulsiva

Eine Reihe von Antiepileptika hat belegte Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzsyndromen. Gabapentin, sein Derivat Pregabalin und Lamotrigin sind die Substanzen der ersten Wahl. Die Wirksamkeit von Gabapentin ist in mehreren großen kontrollierten Doppelblindstudien belegt, für Pregabalin liegen inzwischen gleichwertige Ergebnisse vor. Für Lamotrigin ist in einigen aktuellen randomisierten Doppelblindstudien ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzsyndromen etabliert worden. Carbamazepin ist bei der Trigeminusneuralgie Substanz der ersten Wahl. Bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen ist seine Wirksamkeit schlecht belegt. Oxcarbazepin stellt v.a. bei pharmakologischen Interaktionen (z. B. mit oralen Antikoagulanzien), Hepatotoxizität und allergischen Reaktionen eine Alternative zu Carbamazepin dar. Phenytoin ist wegen seiner geringeren Wirksamkeit und wegen seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfehlenswert.

Bei der Therapie mit Carbamazepin und Lamotrigin 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. Lamotrigin), oralen Antikoagulanzien und Antikonzeptiva. Die Sicherheit von Antikonzeptiva wird dagegen im Allgemeinen nicht durch Gabapentin, Pregabalin oder Lamotrigin beeinträchtigt.

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 1.800–2.400 mg in drei Tagesdosen; in Einzelfällen weitere Steigerung bis 3.600 mg).

Pregabalin kann, beginnend mit 50 mg/Tag, relativ rasch auf 150–300(–600) mg/Tag in zwei oder drei Tagesdosen gesteigert werden. Bei manchen Patienten, insbesondere mit neurologischen Erkrankungen, ist jedoch wegen zentraler Nebenwirkungen eine sehr viel langsamere Eindosierung erforderlich und sollten hohe Tagesdosen vermieden werden.

Lamotrigin (zur Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht zugelassen) muss wegen der Gefahr schwerer allergischer Hautreaktionen sehr langsam eindosiert werden. Bei Monotherapie wird die Therapie mit 25 mg/Tag 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/Tag, bei Komedikation mit Valproat muss die Dosis wegen Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung auf initial 25 mg jeden zweiten Tag reduziert werden.

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 µg/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. Carbamazepin und Oxcarbazepin stehen auch in Form von Lösungen oder Suspensionen zur Verfügung.

Eine Kombination von Gabapentin bzw. Pregabalin mit Carbamazepin retard ist bei heftigen neuropathischen Schmerzen möglich. Die Wirkungsmechanismen sind verschieden und ergänzen sich synergistisch.

Tabelle 7 **Therapie mit Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen**

Substanz (Handelsname)	Tagesdosis	Dosisintervall	Nebenwirkungen
Gabapentin (z. B. Neurontin)	900–2.400 mg	8 Std.	Zentrale NW, Gewichtszunahme
Pregabalin (z. B. Lyrica, Pregabalin)	150–600 mg	12 Std.	Zentrale NW, Gewichtszunahme
Lamotrigin (z. B. Lamictal)	100–200 mg	12 Std.	Allergische Hautreaktionen[3], zentrale NW
Carbamazepin retard (z. B. Tegretal retard)	400–1.200 mg	12 Std.	Allergische Hautreaktionen, Hepatotoxizität, Interaktionen, häufig zentrale NW[1]
Oxcarbazepin (z. B. Trileptal)	600–2.400 mg	12 Std.	Hyponatriämie[2], häufig zentrale NW

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

[2] Meist nicht symptomatisch, gelegentlich bei Na^+ unter 120 mmol/l: Verwirrtheit, Bewusstseinseinstrübung, 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 Nichtopioide 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 Suppositorien 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.

Transdermale Systeme (siehe Kap. D3) sind allerdings die bessere Lösung, wenn es um längere Zeiträume geht.

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 (nasogastrale 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 8- oder 12-stündlich verabreicht werden müssen, z. B. als Nichtopioid Voltaren Resinat 2 × 1 Kps./Tag.

MST Retardtabletten dürfen nicht zermörsert werden, weil dadurch die Retardgalenik verloren ginge. MST Retard-Granulat kann als wässrige Suspension 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 Kapsel 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 12-Stunden-Einnahmeintervall möglich ist.

3 Transdermale Schmerztherapie

Die transdermale Applikation von Schmerzmitteln ist eine Alternative zur oralen Therapie, sie ist nur für die Opioide Fentanyl (Durogesic SMAT, Fentanyl AWD) und Buprenorphin (Transtec PRO, Buprenorphin AWD, Norspan Matrixpflaster) verfügbar.

Fentanyl ist wie Morphin ein starker μ-Agonist (siehe S. 19). Die transdermale Fentanyl-Therapie bietet folgende Vorteile:

- Die orale Einnahme eines Opioids wird ersetzt durch das Aufkleben eines Matrixpflasters, das nur alle 72 Stunden gegen ein neues ausgetauscht werden muss. Es gilt in etwa die Äquivalenztabelle auf dieser Seite.
- 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 Abneigung gegen orale Medikation können vom „Schmerzpflaster" profitieren.
- Die Compliance kann besser sein – vor allem bei älteren Patienten (bei denen die orale Einnahme von Retardpräparaten nicht verlässlich ist).

Umrechnung Morphin oral – Fentanyl transdermal

Morphin oral	Durogesic SMAT transdermal	
30 mg/Tag	12 μg/h (5,25 cm^2-Pflaster mit	2,1 mg Fentanyl)
60 mg/Tag	25 μg/h (10,5 cm^2-Pflaster mit	4,2 mg Fentanyl)
120 mg/Tag	50 μg/h (21 cm^2-Pflaster mit	8,4 mg Fentanyl)
180 mg/Tag	75 μg/h (31,5 cm^2-Pflaster mit	12,6 mg Fentanyl)
240 mg/Tag	100 μg/h (42 cm^2-Pflaster mit	16,8 mg Fentanyl)
300 mg/Tag	125 μg/h (2 Pflaster mit insges.	21,0 mg Fentanyl)
360 mg/Tag	150 μg/h (2 Pflaster mit insges.	25,2 mg Fentanyl)
		usw.

Bei der transdermalen Applikation ist zu beachten:

- Die Pflaster-Therapie sollte bei „opioidnaiven" Patienten mit dem kleinsten Pflaster (12 μg/h) begonnen werden. Patienten mit einer Opioid-Vortherapie werden nach der Opioid-Äquivalenztabelle (auf S. 64) umgestellt. Es muss unbedingt eine engmaschige ärztliche oder pflegerische Beobachtung des Patienten bei Therapiebeginn gewährleistet sein. Dies gilt erst recht bei ambulanter Behandlung.
- Die transdermale Therapie ist einer parenteralen Applikation vergleichbar und daher bei hoher Anfangsdosierung und unzu-

reichender 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. Die „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 stabilem 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.
- Matrixpflaster haben sich gegenüber Membranpflastern durchgesetzt. Es gibt aber weiterhin auch Fentanyl-Membranpflaster. Im Gegensatz zu Matrixpflastern **dürfen Membranpflaster 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 Opioid-Agonist erforderlich, um Schmerzspitzen zu kupieren. Es gibt (teure) Fentanyl Sublingualtabletten (Abstral), Buccaltabletten (Effentora) und Lutschtabletten (Actiq). Die Verordnung von unretardiertem oralem Morphin (10 mg als Trp. oder als Sevredol Tbl. je Fentanyl 25 µg/h) ist eine kostengünstigere Alternative zur Therapie von Schmerzspitzen. Bei rasch einsetzenden Durchbruchschmerzen, z. B. bei neuropathischem Schmerz, kann jedoch schnell freisetzendes Fentanyl überlegen sein (siehe S. 19 und S. 29).

Hinsichtlich der praktischen Anwendung ist zu beachten, dass das Fentanyl Matrixpflaster auf unbehaarte und trockene Stellen des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufzukleben ist. Die aus-

gewählten Hautareale dürfen keine Irritationen, z. B. durch vorangegangene Bestrahlungen, aufweisen. Dasselbe Hautareal sollte frühestens eine Woche nach Entfernen des Schmerzpflasters wieder benutzt werden. Eventuell haftende Pflasterreste sind ausschließlich mit Wasser und Seife zu entfernen. Da die Schmerzpflaster nach außen hin wasserdicht sind, können sie auch beim Duschen oder Baden getragen werden. Bei schwitzenden Patienten empfiehlt sich eine zusätzliche Fixierung des Pflasters 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. 17 f.). Die Substanz steht neuerdings auch als transdermales System (Transtec PRO, Buprenorphin AWD Matrix 35/52,5/70 µg/h) zur Verfügung. Da es sich bei Transtec PRO um ein Matrixpflaster handelt, darf es – wie das Durogesic SMAT Matrixpflaster – durchgeschnitten werden. Das zweite „Schmerzpflaster" hat im Rahmen der Tumorschmerztherapie Vor- und Nachteile.

Vorteile des transdermalen Buprenorphin-Systems:

- Die orale Einnahme eines Opioids wird ersetzt durch das Aufkleben eines Matrixpflasters, das nur alle 84 (96) Stunden gegen ein neues ausgetauscht werden muss. Dies ermöglicht die Festlegung von zwei festen Wechsel-Tagen (z. B. Montag morgens und Donnerstag abends).
- Die Teilbarkeit des Buprenorphin Matrixpflasters ermöglicht einen Therapiebeginn schon auf WHO-Stufe 2 (Buprenorphin 17,5 µg/h t. d.). Buprenorphin wird als Opioid der WHO-Stufen 2 und 3 beworben, nicht für stärkste Schmerzen. Wir verwenden Buprenorphin t. d. im unteren Dosisbereich. Es gilt in etwa die Äquivalenztabelle auf S. 42.
- Für sehr niedrige Dosierungen gibt es Wochen-Pflaster (Norspan 5/10/20 µg/h).

Zu beachten ist:

- Der Ceiling-Effekt von Buprenorphin bei 10 mg/Tag (entsprechend Morphin 750 mg oral/Tag) hat zur Folge, dass Buprenorphin bei sehr hohem Opioidbedarf nicht ausreicht. Bei solchen Dosierungen wird auch die benötigte Fläche des Matrixpflasters

bzw. die benötigte Zahl der Sublingualtabletten zu einem Problem.

- Als Zusatzdosis bei Schmerzspitzen steht zwar der gleiche Wirkstoff als Temgesic sublingual Tbl. und Temgesic Amp. zur Verfügung. Eine Kombination von Buprenorphin t.d. mit reinen Agonisten (z.B. Morphin) ist aber ebenfalls möglich (Rezeptorreserve) (10 mg Morphin als Trp. oder als Sevredol Tbl. je Buprenorphin 35 µg/h). Im Notfall wirkt Morphin oral und s.c. schneller als Buprenorphin s.l. oder parenteral.
- Die Kombination von Buprenorphin t.d. mit einer kontinuierlichen subkutanen Morphin-Infusion (siehe Kap. D4) ist möglich. Wir ersetzen allerdings Buprenorphin t.d. meist durch Morphin s.c., wenn der Patient eine kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion benötigt.
- Buprenorphin kann nur mit sehr hohen Dosen von Naloxon (bis zu 10 mg = 25 Amp., anschließend i.v.-Dauerinfusion mit 5 mg/h) antagonisiert werden.
- Buprenorphin ist – im Gegensatz zu den reinen Agonisten – nicht geeignet zur Behandlung von Dyspnoe.

Umrechnung Morphin oral – Buprenorphin sublingual – Buprenorphin transdermal (gerundet)

Morphin oral	Temgesic sublingual	Norspan bzw. Transtec PRO, Buprenorphin AWD transdermal
9 mg/Tag	entfällt	Norspan 5 µg/h
18 mg/Tag	entfällt	Norspan 10 µg/h
30 mg/Tag	0,4 mg/Tag	Norspan 20 µg/h
60 mg/Tag	0,8 mg/Tag	Transtec PRO, Buprenorphin AWD 35 µg/h
90 mg/Tag	1,2 mg/Tag	Transtec PRO, Buprenorphin AWD 52,5 µg/h
120 mg/Tag	1,6 mg/Tag	Transtec PRO, Buprenorphin AWD 70 µg/h
		usw.

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 → gleichmäßige Analgesie,
- Kein intravenöser Zugang erforderlich (die s.c.-Therapie kann zu Hause über mehrere Wochen 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 Zusatzgabe (ZG) 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	Novalgin	500 mg/ml	2.100 mg/24 h	4,2 ml/24 h
[2]	Morphin	MSI 20 mg	20 mg/ml	≥ 12 mg/24 h	≥ 0,6 ml/24 h
[3]	Haloperidol	Haldol	5 mg/ml	3–9 mg/24 h	0,6–1,8 ml/24 h
[4]	Metoclopramid	MCP	5 mg/ml	18–30 mg/24 h	3,6–6 ml/24 h
[5]	Midazolam	Dormicum	5 mg/ml	≥ 9 mg/24 h	≥ 1,8 ml/24 h
[6]	Butylscopolaminiumbromid	Buscopan	20 mg/ml	24–120 mg/24 h	1,2–6 ml/24 h
[7]	Levomepromazin	Neurocil	25 mg/ml	7,5–60 mg/24 h	0,3–2,4 ml/24 h

[1] Nichtopioid. Metamizol ist hilfreich bei Schmerz-Arten, 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 maximal 3 g/24 h (6 ml/24 h). Intravenös (siehe Kap. D5) können Dosierungen bis 6 g/24 h (12 ml/24 h) infundiert werden.

[2] Starkes Opioid. 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 9 mg (1,8 ml) Haloperidol/24 h. In Extremfällen kann man bis zu 18 mg (3,6 ml)/24 h geben. Große Unruhe, Albträume und auch eine Akathisie können als unerwünschte Nebenwirkungen 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 9 mg (1,8 ml) Midazolam/24 h. Erst wenn man den Effekt dieser Dosierung bei dem individuellen Patienten beurteilen kann, darf die Tagesdosis weiter gesteigert werden. Selten benötigt man eine Tagesdosis bis zu 45 mg (9 ml)/24 h und mehr.

[6] 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 24–48 mg s.c./24 h geben.

[7] Neuroleptikum. Levomepromazin kann, wenn eine Kombination von Haloperidol und Metoclopramid nicht ausreichend wirksam ist, stattdessen allein als Antiemetikum verwendet werden: 7,5 mg/Tag reichen zur Antiemese oft aus. Wenn bei starker Unruhe oder Agitiertheit Midazolam in hoher Dosierung (z. B. 30 mg/Tag) nicht ausreicht, kombinieren wir es mit Levomepromazin in Tagesdosen von 15 bis 60 mg/Tag und erreichen so eine wesentlich stärkere Sedierung.

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).

Die meisten Kombinationen von Medikamenten in der Spritzenpumpe ergeben bei üblichen Dosierungen klare, stabile Lösungen. Wenn bei ungewöhnlich hohen Dosierungen einzelner Substanzen, z. B. Dormicum, die Mischlösung ausfällt, behelfen wir uns mit zwei getrennten Medikamentenpumpen.

Berechnung einer kombinierten subkutanen Schmerztherapie/ Symptomkontrolle (Spritzenpumpe T34L-PCA™)

- 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). Für eine Standardverordnung ergänzen wir das Medikamentenvolumen pro Tag mit NaCl 0,9% auf 14,4 ml/24 h und lassen die Pumpe mit 0,6 ml/h laufen (0,6 ml/h × 24 = 14,4 ml/Tag).
- Wenn möglich, wählt man ein größeres Volumen für die Spritzenfüllung, damit eine Füllung für mehr als 24 Stunden ausreicht. Bei unserer Spritzenpumpe soll das Volumen der Spritzenfüllung im Normalfall 24 ml betragen (3 ml für den Schlauch; Volumen beim Einsetzen der 30 ml-Spritze = 21 ml).
- Morphin Injektionslösungen: Möglichst Ampullen mit 20 mg/ml verwenden, um Volumen zu sparen: Morphin Merck 20 mg oder MSI 20 mg (20 mg/1 ml), MSI 100 mg (100 mg/5 ml), MSI 200 mg (200 mg/10 ml).
- Hydromorphon Injektionslösungen: Das praktikable Tagesvolu-

men einer s.c.-Infusion ist nach oben begrenzt (maximal ca. 30 ml). Bei hohem Opioid-Bedarf sind daher Palladon-injekt-Ampullen mit 10 mg/ml, 20 mg/ml bzw. 50 mg/ml hilfreich, weil auf diese Weise das Volumen der Tagestherapie klein bleibt. Parenterales Hydromorphon ist um Faktor 5 stärker wirksam als parenterales Morphin.

  - 1 ml MSI 20 mg (20 mg/ml) s.c. entspricht Morphin oral 40 mg. Mit diesen Ampullen kann die Opioid-Tagesdosis bei geringem Opioid-Bedarf in kleinen Schritten gesteigert werden, entsprechend Morphin oral 24; 48; 72; 96; ... mg/Tag.
  - 1 ml Palladon injekt (10 mg/ml) s.c. entspricht Morphin oral 100 mg (Volumen um Faktor 2,5 geringer). Die Opioid-Tagesdosis steigt in großen Schritten, entsprechend Morphin oral 60; 120; 180; 240; ... mg/Tag.
  - 1 ml Palladon injekt (20 mg/ml) s.c. entspricht Morphin oral 200 mg (Volumen um Faktor 5 geringer).
  - 1 ml Palladon injekt (50 mg/ml) s.c. entspricht Morphin oral 500 mg (Volumen um Faktor 12,5 geringer).
- 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 die Laufgeschwindigkeit der Pumpe erhöhen bzw. vermindern, sofern die Dosisänderung für alle Medikamente der Mischung sinnvoll oder zumindest vertretbar ist. Man schreibe dann eine neue Verordnung, damit alle Beteiligten wissen, welche Tagesdosen vorgesehen sind. Will man gezielt eine Komponente steigern oder reduzieren, z. B. Morphin, so muss man die Zusammensetzung der Mischspritze ändern.

- **Zusatzgabe:** Es hat sich bewährt, als Zusatzgabe (ZG) bei einer parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Schmerztherapie 10% der Tagesdosis zu definieren. 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-Pflaster 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 Opioid-Bedarf in Form von Morphin (parenteral in einer Mischinfusion) zu ergänzen. Beispiel: Bisherige Opioidtherapie: Fentanyl 150 µg/h t.d. 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.

Tipps zur praktischen Durchführung

Insbesondere für die Anwendung im ambulanten Bereich gilt: Bei Verwendung einer kleinen 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, so dass eine für 24 Stunden berechnete Spritzenfüllung für deutlich weniger als 24 Stunden reicht (z. B. nur für 19 Stunden). 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.

Es bewährt sich, bei üblichen Volumina der Tagestherapie (14,4 ml pro 24 Stunden) das Tagesvolumen mit 60% der Spritzenfüllung anzusetzen. Wir wählen als Spritzenfüllung standardmäßig 24 ml und lassen die Pumpe mit 0,6 ml/h (= 14,4 ml pro 24 Stunden) laufen. D. h. für benötigte 0,6 ml pro 24 Stunden (60%) wird 1 ml (100%) in die Spritze eingefüllt. Dann reicht die Spritzenfüllung für 4 Zusatzgaben à 10% der Tagesdosis. Beispiel: Nach Entlüftung des Schlauches enthält die Spritze noch 21 ml. Davon werden in 24 Stunden 14,4 ml infundiert. 6,6 ml reichen aus für 4 Zusatzgaben à 1,5 ml.

Dünne, lange Butterfly-Kanülen (25 G, 19 mm) eignen sich gut.

Sie werden in flachem Winkel (ca. 10°) in die Haut eingestochen (Nadel vorher ein wenig 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) eingeengt 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 × 5 cm große Mullkompresse.

Wenn eine s.c.-Infusion bis zu fünf Tage über die gleiche Einstichstelle laufen soll (was bei Therapien mit Metamizol nicht funktioniert), verwenden wir eine (teurere) Insulin-Nadel (z. B. Accu-Chek TenderLink: dann verbleibt kein Metall, sondern nur eine dünne Plastikkanüle im Körper).

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. 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 muss die Butterfly-Kanüle spätestens alle 48 Stunden an einer neuen Stelle gelegt werden. Bei manchen Patienten bilden sich Infiltrate am Injektionsort. Dann kann zusätzlich der Inhalt einer Trockenampulle Solu-Decortin H 25 mg in Novalgin aufgelöst werden, so dass die Spritze bei gleichem Volumen zusätzlich 25 mg Prednisolon enthält. Manchmal muss bei starker Reaktion der Subkutis auf Novalgin verzichtet werden.

Große Injektionsspritzenpumpen mit 50-ml-Spritze, die in Kliniken für die Vollheparinisierung in Gebrauch sind, eignen sich auch für die kontinuierliche subkutane Schmerztherapie. Eventuell 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.

Anstelle des Spritzenantriebs Graseby MS 26, der nicht mehr im

Abbildung 3: Tübinger Verordnungsformular

Parenterale Schmerztherapie (Spritzenpumpe CME T34L-PCA™) ☐ s.c. ☐ i.v.

PATIENT/IN:						
Datum; Unterschrift	Gültig ab	MEDIKAMENTE	Füllung für neue 30-ml-Spritze (ml)	Infundiertes Volumen pro 24 h (ml)	Infundierte Dosis pro 24 h (mg)	Laufgeschwindigkeit (ml/h)

Laufgeschwindigkeit = ml/h (14,4 ml pro 24 h = 0,6 ml/h) ZG = ml (üblicherweise 10% der Tagesdosis)

Transdermale Therapie (zusätzlich)						
☐ Fentanyl	µg/h (Wechsel alle	Std.)	Schmerzpflaster	entspricht		mg Morphin oral/24 h
☐ Buprenorphin	µg/h (Wechsel alle	Std.)	Schmerzpumpe	entspricht	+ _____	mg Morphin oral/24 h
			Opioid-Summe	entspricht		mg Morphin oral/24 h

WICHTIGE ANMERKUNG: Die Zusatzgabe (ZG) wird im Allgemeinen als 10% der Tagesdosis formuliert. Sie entspricht also der regulären Dosis von 2,4 Stunden. Die Wirkung einer so definierten ZG setzt nach 10–15 Minuten ein und hält für gut 2 Stunden an. Die wiederholte Auslösung von ZG ist notwendig und sinnvoll, wenn eine ZG nicht ausreichend geholfen hat.

Handel ist, verwenden wir seit drei Jahren die T34L-PCA™ Spritzenpumpe von CME (Caesarea Medical Electronics). Diese Pumpe bietet folgende Vorteile: Einstellung in „ml" und „ml/h"; verschiedene Spritzen, auch 60-ml-Spritzen, sind möglich und werden erkannt; Bolus (= ZG) in „ml" mit einem Knopfdruck auslösbar; Sperrzeit; Begrenzung der Zahl der ZG pro Zeit; verabreichte und angeforderte ZG werden angezeigt; „Arzt-Bolus" kann jederzeit ausgelöst werden; mehrere Spritzenpumpen können am Computer in identischer Weise vorprogrammiert werden.

Bezugsquelle: TMH Medizinhandel oHG, Helene-Kropp-Str. 1, 47166 Duisburg, Tel. 0203/ 4797210, Fax 0203/47972188, E-Mail: info@tmh-ohg.de, www.tmh-ohg.de.

Verordnungs-Beispiel

Patient (Körpergewicht 70 kg) mit Knochenmetastasen, orale Schmerztherapie wegen Übelkeit und Erbrechen nicht mehr durchführbar. Die Vortherapie bestand aus einem Nichtopioid (Diclofenac 4 × 50 mg) und MST Retardtbl. (2 × 70 mg). Als gleich wirksame subkutane Infusion erhält dieser Patient pro Tag 2,1 g Metamizol und 72 mg Morphin (die Hälfte der oralen Morphin-Tagesdosis) entsprechend 4,2 ml Novalgin Injektionslösung und 3,6 ml MSI 20 mg Injektionslösung. Bei manifester Übelkeit mit Erbrechen wird zugleich eine antiemetische Therapie begonnen mit pro Tag 3 mg Haloperidol (Haldol Injektionslösung 0,6 ml) und 18 mg Metoclopramid (MCP Injektionslösung 3,6 ml).

Anordnungsdatum; Unterschrift	Gültig ab	Medikamente (Injektionslösungen)	Volumen für neue 30-ml-Spritze (ml)	Infundiertes Volumen pro 24 h (ml)	Infundierte Dosis pro 24 h (mg)	Laufgeschwindigkeit (ml/h)
			100%	**60%**		
11.3.15 *Schlunk*	11.3.15; 14 Uhr	Novalgin	7	4,2	2.100	
		+ MSI 20 mg/ml	6	3,6	72	
		+ Haldol (5 mg/ml)	1	0,6	3	
		+ MCP (5 mg/ml)	6	3,6	18	
		+ NaCl 0,9%	4	2,4		
		Summe	24	14,4		0,6

Zusatzgabe bei Schmerzspitzen = 1,5 ml = ca. 10% der Tagesdosis s.c.

Abbildung 4: Spritzenpumpe T34L-PCA™. Wir verwenden allerdings die Spritze Braun Omnifix 30 ml mit LuerLock.

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.

Ein intravenöser Zugang ermöglicht auch die Anwendung anderer wirksamer Adjuvanzien wie zum Beispiel Ketamin. Ketamin bindet nicht-kompetitiv an NMDA-Rezeptoren und an Opioidrezeptoren. NMDA-Rezeptoren befinden sich ubiquitär im zentralen Nervensystem. Sie haben eine Schlüsselfunktion in der Nozizeption und für die Entwicklung neuroplastischer Veränderungen auf spinaler und zerebraler Ebene. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Toleranzentwicklung von Opioiden, so dass NMDA-Antagonisten die opioidvermittelte Analgesie verbessern. „Opioidrefraktäre" nozizeptive und neuropathische Schmerzen bei fortgeschrittenen Tumorleiden sind

die Indikation für (additives) Ketamin bzw. S-Ketamin. Verschiedene Dosierungsschemata sind publiziert. Ein sicherer Dosisbereich für die Praxis ist 0,05 – 0,2 mg/kg/Std. S-Ketamin. Die Titration erfolgt in 0,05 mg/kg/Std.-Schritten stündlich nach Wirkung. In diesen subanästhetischen Dosen ist in der Regel keine Benzodiazepin-Prophylaxe zur Vermeidung von Halluzinationen notwendig. Eine engmaschige klinische Überwachung zur Erkennung unerwünschter psychomimetischer Nebenwirkungen ist innerhalb der Titrationsphase und der ersten 24 Stunden empfehlenswert (durch Pflegefachkräfte oder Angehörige).

6 Spinalanalgesie

Die rückenmarksnahe, vorzugsweise spinale, Applikation von Analgetika über einen Katheter ist oft sehr wirkungsvoll und sollte bei Tumorschmerzpatienten immer dann eingesetzt werden, wenn es zu intolerablen Nebenwirkungen der Opioidtherapie kommt oder eine unzureichende Opioidsensibilität der Schmerzen mit insuffizienter Koanalgetikawirksamkeit vorliegt.

Diese Methoden und ihre Indikationsstellung erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit speziell erfahrenen Anästhesisten. Unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke werden dabei unmittelbar Opioid-, α2-, NMDA- und andere Rezeptoren im Rückenmark erreicht. Orale Morphindosen können dabei um den Faktor 100 bis 150 reduziert werden. Dies erklärt, dass systemische Nebenwirkungen von Morphin (z. B. Obstipation) bei Patienten mit Spinalanalgesie weit zurücktreten. Trotz des höheren Betreuungsaufwandes und der potentiellen Risiken sollte dieser Therapieschritt nicht unnötig lange hinausgezögert werden.

Die Erfahrung zeigt dabei, dass auch einfache technische Lösungen wirkungsvoll und sicher sind. Das Spinalkathetersystem kann primär transkutan angelegt und durch einen Hauttunnel nach ventral geführt werden. Alternativ kann der Spinalkatheter über einen Port an ein externes Pumpensystem angeschlossen werden. Bei längerer Lebenserwartung können auch implantierbare – geschlossene – Pumpensysteme indiziert sein. Die vollständige Implantation einer Spezialpumpe bietet den Vorteil eines geringeren Infektionsrisikos, sie ist allerdings auch mit hohen Kosten verbunden. Ihre

Indikation hängt daher von der Lebenserwartung des Patienten ab, diese sollte über 12 Monaten liegen. Untertunnelte Katheter oder Portsysteme sind bei Patienten mit vorausichtlich geringer Lebenserwartung eine praktikable und gute Alternative. Die rückenmarksnahe 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. Dabei kann bei der Mehrzahl der Patienten ein gutes Analgesie- und Mobilisationsniveau mit intrathekaler Dauerinfusion von Morphin in Kombination mit Lokalanästhetika erreicht werden.

Opioide und Lokalanästhetika sind die bevorzugten rückenmarksnahen Analgetika. Die Anfangsdosierung muss sich an der oralen Morphinäquivalenzdosis im Verhältnis von ca. 1 : 100 orientieren. Bei insuffizienter Analgesie sollte primär additiv ein Lokalanästhetikum, z. B. Ropivacain, eingesetzt werden. Bei Begrenzung der Tagesdosis auf 30 bis 50 mg Ropivacain ist meist nicht mit einer Beeinträchtigung der motorischen Funktion zu rechnen.

Die hygienische Pflege der Katheter ist wie die der Portsysteme zu handhaben. Die Auffüllintervalle der Pumpen sind variabel anpassbar. Die Auffüllung der Pumpen kann durch das Pflegepersonal der SAPV-Teams durchgeführt werden.

Die *palliative Sedierung* ist in der Reihenfolge der beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten die letzte Option, um therapierefraktäre Schmerzen zu kontrollieren. Sie ist dann notwendig, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten der Schmerztherapie versagt haben. Unter palliativer Sedierung wird die Applikation bewusstseinsdämpfender Medikamente verstanden. Ziel ist ein sedierter und symptomarmer Patient. Die Bezeichnung „terminale Sedierung" sollte vermieden werden, da das Ziel die Symptomkontrolle und nicht die Lebensbeendigung 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 coeliacus (Indikationen: Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Metastasen mit direkter Plexusinfiltration)
- Präkokzygealer 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 ca. 60% der Patienten erreichen.

8 Schmerztherapie durch Strahlentherapie

Strahlentherapie führt durch Volumenreduktion pathologischen Gewebes zur Gewebe- und Nervenentlastung. Außerdem tritt eine antiinflammatorische Wirkung ein. Strahlentherapie wirkt unabhängig vom Schmerztyp (nozizeptiver/viszeraler/neuropathischer Schmerz).

Knochenmetastasen sind eine häufige Indikation zur palliativen Strahlentherapie (60% aller palliativen Bestrahlungen). Eine Schmerzlinderung tritt, abhängig von der Tumorentität, in bis zu 70% der Fälle in 2 Wochen ein, häufig kann ein Effekt sogar schon nach 3–4 Tagen beobachtet werden. Die Bestrahlung führt zur Tumornekrose, Kollagenproliferation und gesteigerten Osteoblastenaktivität, so dass auch eine Stabilisierung des statikgefährdeten Knochens erreicht werden kann, dies aber erst nach 6–8 Wochen.

Mögliche Dosiskonzepte sind z. B.:
2 × 4 Gy oder 1 × 8 Gy in Fällen, in denen eine sehr kurze Behandlungsdauer wünschenswert ist (schwierige Lagerung, sehr schlechte Prognose);
5 × 4 Gy = 20 Gy oder 10 × 3 Gy = 30 Gy.

Nebenwirkungen können prinzipiell eine Verschlechterung einer neurologischen Symptomatik durch Zunahme der Schwellung am Bestrahlungsbeginn, eine Knochenmarksdepression bei Bestrahlung der Beckenknochen, Übelkeit oder Schluckstörungen bei Wirbelsäulen-Bestrahlungen durch Mitbestrahlung des davorliegenden Darms/Ösophagus oder eine strahlenbedingte Pneumonitis sowie lokale Hautrötungen/Hyperpigmentierungen sein. Bei den palliativ applizierten Dosen sind diese Nebenwirkungen jedoch selten.

Bei neurologischen Ausfällen oder neuropathischen Schmerzen durch Tumorkompression sollte zu Beginn der Bestrahlung eine Therapie mit Dexamethason erfolgen. Prinzipiell sollte eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab sowie Ca/Vit. D erfolgen.

Bei diffuser Knochenmetastasierung kann eine Halbkörperbestrahlung mit 1 × 8 Gy oder 5 × 3 Gy erfolgen, aufgrund des größeren Feldes ist hier mit mehr Nebenwirkungen zu rechnen. Eine Schmerzlinderung kann in 80%, Schmerzfreiheit in 20% der Fälle erreicht werden. Die Dauer der Schmerzlinderung beträgt im Mittel 3 Monate.

9 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/µl, Thrombozyten > 100.000/µl)

Die Behandlung besteht in der einmaligen Injektion des radioaktiven Medikaments. Die Behandlung ist im Allgemeinen gut verträglich und kann ambulant durchgeführt werden. 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.

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	Bei Langzeittherapie bevorzugt Metamizol (trotz seiner im Vergleich zu NSAR schwächeren Wirkung). Andernfalls NSAR (mit Magenschutz!) Additiv Bisphosphonat: z. B. Zoledronat [1] 4 mg i. v. alle 4 Wochen, Ibandronat [2] 6 mg i. v. alle 4 Wochen. Alternativ Denusomab [3] 120 mg s. c. alle 4 Wochen
Erhöhter intrakranieller Druck	Dexamethason [4] 3–4 × 2–4 mg (max. 4 × 8 mg)
Nervenkompressions-schmerz	Dexamethason [4] 1–2 × 2–4 mg oder Prednisolon [5] 3 × 5–10 mg
Oberflächlicher/ brennender/dysästhe-tischer Schmerz (siehe Kap. C, S. 32 ff.)	Trizyklische Antidepressiva: sedierend: Amitriptylin [6] retard 25–75 mg oder Doxepin [7] 25–75 mg nocte; nicht-sedierend: Clomipramin [8] oder Nortriptylin [9] 25–75 mg. Eine Kombination von Clomipramin bzw. Nortriptylin tagsüber und Amitriptylin bzw. Doxepin zur Nacht kann sinnvoll sein
Intermittierender stechender Schmerz (siehe Kap. C, S. 32, 34 f.)	Carbamazepin [10] retard 2 × 200–600 mg (Spiegelkontrollen: 4–8 µg/ml) oder Gabapentin [11] 3 × 300–800 mg Pregabalin [12] 2 × 75–300 mg (Carbamazepin-Dosis langsam steigern)
Schmerzhafte Muskel-verspannung	Diazepam [13] 10 mg zur Nacht oder Baclofen [14] 3 × 5–10 mg
Magendehnungsschmerz; Meteorismus	Simethicon [15] Suspension 4 × 2 ml, Dimeticon [16] Kautbl., Metoclopramid [17] 10 mg 4–8-stdl. (Entlastung durch Magensonde)
Lymphödem	Diuretikum und Kortikosteroid (?), Lymphdrainage, physikalische Maßnahmen
Infiziertes Tumor-Ulkus	Antibiose nach Antibiogramm

[1] Zometa; [2] Bonviva; [3] Xgeva; [4] Fortecortin; [5] Decortin H; [6] Saroten; [7] Aponal; [8] Anafranil; [9] Nortrilen; [10] Tegretal, Timonil; [11] Neurontin; [12] Pregabalin-ratiopharm; [13] Valium; [14] Lioresal; [15] sab simplex; [16] Lefax; [17] Paspertin, MCP

F Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)

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. Dabei darf ein Arzt gemäß § 2 BtMVV innerhalb von 30 Tagen bis zu 2 der nachfolgend aufgeführten Betäubungsmittel in den aufgeführten Höchstmengen verschreiben.

Tabelle 10 **Verschreibungshöchstmengen nach der BtMVV vom 9. 2. 2015**

Substanz (Freiname)	Höchstmenge pro 30 Tage	Handelspräparate (Auswahl)
→ Buprenorphin	800 mg	Temgesic (sublingual), Transtec PRO, Buprenorphin AWD (Matrixpflaster)
→ Fentanyl	500 mg	Durogesic SMAT, Fentanyl AWD (Matrixpflaster), Abstral (Sublingualtbl.)
→ Hydromorphon	5.000 mg	Palladon retard (Retardkps.), Palladon (Kps.), Jurnista (Retardtbl.), Palladon injekt (Amp.)
→ Levomethadon	1.500 mg	L-Polamidon
→ Methadon	3.000 mg	
→ Morphin	20.000 mg	Sevredol, MST, MST Continus, Capros, M-long, MSR, MSI, Morphin Merck
→ Oxycodon	15.000 mg	Oxygesic (Retardtbl.), Oxygesic akut (Kps.), Targin (nur Retardtbl.)
Tapentadol	18.000 mg	Palexia retard, Palexia
Tilidin/Naloxon	18.000 mg	Valoron N Trp.
Pethidin	10.000 mg	Dolantin
Piritramid	6.000 mg	Dipidolor (nur Amp.)
Dronabinol	500 mg	(Cannabinoid)

→ Diese Substanzen eignen sich für die Therapie chronischer Tumorschmerzen.

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 Betäubungsmittel-Rezept
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, 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 drei Jahre lang 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.

Aut-idem-Regelung
Wird auf einem BtM-Rezept das Kästchen „aut idem" nicht angekreuzt, wird in der öffentlichen Apotheke bei Vorliegen eines Rabattvertrags zwischen GKV und pharmazeutischem Unternehmen das vereinbarte Rabattarzneimittel abgegeben, so dass es zu einer Abweichung zwischen verordnetem und abgegebenem Fertigarzneimittel kommen kann. Bestehen Bedenken gegen eine entsprechende aut-idem-Substitution, so ist das entsprechende Feld anzukreuzen.

G Pflege bei tumorbedingten Schmerzen

Die Pflege von Patienten mit Tumorschmerzen verlangt große pflegerische Kompetenz und menschliche Umsicht. Für das Schmerzmanagement müssen aber auch verbindliche Regelungen getroffen und eingehalten werden. Durch Einsatz eines Pflegestandards kann sichtbar gemacht werden, woran zu denken ist von A wie Atemnot bis O wie Obstipation. Auch die notwendige individuelle Pflegeplanung und -dokumentation können damit verbessert und vereinfacht werden.

Das Deutsche Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege erstellte einen „Expertenstandard Schmerzmanagement in der Pflege“, siehe www.dnqp.de, Stichwort „Expertenstandards und Auditinstrumente“.

In der S3-Leitlinie von 2015 „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ ist Tumorschmerz eines der Schwerpunktthemen, siehe www.leitlinienprogramm-onkologie.de unter „Leitlinien“.

H Literaturhinweise

Aulitzky W, Schlunk T, Stumm R, Seiter H, Wohland-Braun B: Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause. DVD-Video-Module & Broschüre. PALLIATIVE PRAXIS 1. STUMM-FILM Dr. Rolf Stumm Medien GmbH Ludwigsburg 2006. Ca. 50 €

Husebø S, Klaschik E: Palliativmedizin. 5. Auflage. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg 2009

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

I Mitglieder der Projektgruppe

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

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

Dr. med. Helmut Dittmann, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Nuklearmedizin

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

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Universitäts-Apotheke, Universitätsklinikum Tübingen

Dr. med. Barbara Schlisio, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

Dr. med. Martin Sökler, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II

Prof. Dr. med. Joachim-Peter Steinbach, Leiter des Dr. Senckenbergischen Instituts für Neuroonkologie, Universitätsklinikum Frankfurt. Vormals Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Marén Viehrig, Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen, Palliativeinheit

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

K Anhang

1 Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Schmerzambulanz: Mo–Do 8–15 Uhr, Fr 8–14 Uhr	Dr. med. B. Schlisio Tel. (07071) 29-85535 Tumorschmerzpatienten erhalten ohne Anmeldung einen Soforttermin.
Tumorschmerzhotline für den Notfall (24 Stunden)	Zentrale 07071/29-0 anrufen, mit dem Schmerzdienst unter Funknummer 8003 verbinden lassen
Interdisziplinäres Schmerzkolloquium jeden 3. Montag im Monat um 17.15 Uhr Ort: CRONA, Universitätsklinikum auf dem Schnarrenberg	Anmeldung über Schmerzambulanz
Medizinische Universitätsklinik Abteilung Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp Tel. (07071) 29-87289 und -82726
Onkologischer Notfalldienst (24 Stunden)	Tel. (07071) 29-82711
Neurologische Universitätsklinik Ambulanz: Mo–Fr 9–11 Uhr	Tel. (07071) 29-82141
Universitätsklinik für Neurochirurgie Mo–Fr 8:30–15 Uhr	Prof. Dr. med. M. H. Morgalla, Tel. (07071) 29-86679, -80325
Universitätsapotheke	Prof. Dr. H.-P. Lipp Frau A. Geipel Tel. (07071) 29-82036

Für Fragen bezüglich der subkutanen und intravenösen Schmerz- und Symptomkontrolle steht Dr. Schlunk Ihnen aufgrund seiner jahrzehntelangen Erfahrung auch in seinem Ruhestand noch per E-Mail zur Verfügung:
Thomas.Schlunk@t-online.de.
Bei praktischen Fragen können Sie sich auch an den Koordinator/Pflegedienstleiter des Tübinger Projekts wenden. Er kann bei Bedarf Kontakt zu den derzeitigen Ärzten und/oder Pflegefachkräften des Tübinger Projekts herstellen.
Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker
Paul-Lechler-Straße 24, 72076 Tübingen
Tel. (07071) 206-111

2 Opioid-Äquivalenztabelle

Stufe-2-Opioide Tramadol Tilidin/Naloxon Dihydrocodein *oral* mg/Tag	Buprenorphin Temgesic Sublingualtbl. *s. l.* mg/Tag	Buprenorphin Transtec PRO, Buprenorphin AWD Matrixpflaster *t. d.* µg/h	Tapentadol Palexia retard Retardtbl. *oral* mg/Tag	Standard **Morphin** Retardtbl. oder -kps. *oral* mg/Tag	Fentanyl Durogesic SMAT, Fentanyl AWD Matrixpflaster *t. d.* µg/h	Oxycodon Oxygesic, Targin Retardtbl. *oral* mg/Tag	Hydromorphon Palladon retard Retardkps., Jurnista Retardtbl. *oral* mg/Tag	Levomethadon L-Polamidon Trp. *oral* mg/Tag	D,L-Methadon (Rezeptur) Kps. *oral* mg/Tag
200			50	20		10–13		3	6
300		17,5	75	30	12	15–20	4	4	9
600	0,8	35	150	60	25	30–40	8	9	17
	1,6	70	300	120	50	60–80	16	17	34
	2,4	105	450	180	75	90–120	24	26	51
	(3,2)	(140)		240	100	120–160	32	34	68
	(4,0)	(175)		300	125	150–200	40	43	86
				360	150	180–240	48	51	102
				420	175	210–280	56	60	120
				480	200	240–320	64	69	137
				600	250	300–400	80	86	171
				720	300	360–480	96	103	206
				(960)	(400)	(480–640)	(128)	(137)	274
				(1.440)	(600)	(720–960)	(192)	(206)	411
				(1.920)	(800)	(960–1.280)	(256)	(274)	549
				(2.400)	(1.000)	(1.200–1.600)	(320)	(343)	686

Anmerkungen: 1) Bei Hydromorphon gilt die Tabelle für das Präparat Palladon retard. Für Jurnista gibt der Hersteller eine um Faktor 1,5 niedrigere Äquivalenz zu Morphin an (siehe Tabelle 5, Fußnote d). 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. Der Umrechnungsfaktor zu Morphin kann im Einzelfall deutlich höher sein. Methadon Kps. erleichtern dem Patienten die orale Einnahme sehr hoher Dosen wesentlich. Siehe Kap. B3.2, S. 18 f.!

L Stichwortverzeichnis

Acetylsalicylsäure 5, 9 ff.
Äquivalenztabelle für Buprenorphin Matrixpflaster 42
Äquivalenztabelle für Fentanyl Pflaster 39
Antagonisierung von Opioiden 18, 28, 42
Antidepressiva 5, 32 ff., 57
Antiemetische Therapie 24 f.
Antikonvulsiva 5, 34 ff., 57
Atemdepression 28
Atemnot 30 f.

Benzodiazepine bei Atemnot 30 f.
Betäubungsmittel-Rezept 59 f.
Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung 58 ff.
Bioverfügbarkeit, orale 12 f.
Buprenorphin 5, 13 f., 17 f., 41 f.
Buprenorphin-Höchstdosis 17 f.
Buprenorphin Matrixpflaster 18, 41 f.
Butylscopolaminiumbromid 44

Ceiling-Effekt 12, 15, 17 f., 29, 41
Codein 5, 13 f.
Coxibe 5, 11

Dexamethason 45, 57
Dihydrocodein 5, 13 f.
Dosistitration 21
Dyspnoe 30 f.

Einnahmezeitpunkte 8
Extradosis (Zusatzgabe) 29 f., 46, 50

Fentanyl 5, 13, 19, 38–41
Fentanyl bei Schmerzspitzen 19, 29 f.
Fentanyl Matrixpflaster 39 ff.
Fentanyl Membranpflaster 40

Haloperidol 24 f., 44
Höchstmenge 58, 60
Hydromorphon 5, 13, 17, 45 f.

Intravenöse Schmerztherapie 51 f.

Knochenschmerz 6, 21, 57
Koanalgetika 5 ff., 18, 56 f.
Kontinuierliche subkutane Infusion 43–51

Laxanzien-Therapie 22 f.
Levomethadon 5, 13, 18 f.

Magenschutz 11, 57
Metamizol 5, 7, 9 f., 44, 48, 57
Methadon 5, 13, 18 f., 32
Methylnaltrexon 12, 23
Metoclopramid 24 f., 44, 57
Midazolam 31, 44 f.
Morphin 5, 7, 13, 16, 44
Morphin bei Atemnot 30

Naloxegol 12, 23
Naloxon 12, 18, 28, 42
Neuropathischer Schmerz 6, 31–36
Nichtopioide 5–11
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 5, 9 ff., 57
Nierenfunktion, eingeschränkte 8, 11, 15 f., 18
NMDA-Rezeptoren 18, 32, 51 f.
Nozizeptor-Schmerz 6 f.

Opioid-Äquivalenz 12 f., 64
Opioid-Äquivalenzfaktor = analgetische Potenz 13
Opioid-Äquivalenztabelle 64

Opioid-Agonisten 12
Opioid-Antagonisten 12
Opioid-Begleittherapie 22 ff.
Opioide 5–8, 11–21, 24–30, 44
Opioid-Indikation 6, 21
Opioid-Kombination 24 ff.
Opioid-Nebenwirkungen 22
Opioid-Partialagonist 12, 17 f.
Opioidrezeptoren 11 f.
Opioidtherapie, Absetzen 27 f.
Opioid-Überdosierung 28
Opioid-Wechsel 26 f.
Oxycodon 5, 13, 16 f.

Paracetamol 5, 9 f.
Patient-controlled analgesia (PCA) 45, 49 f.
Pethidin 13, 15
Prednisolon 45, 57
Protonenpumpenhemmer 11

Rektale Gabe von Analgetika 37
Rezeptor-Aktivität 11 f.
Rezeptorreserve 26, 42

Schmerz-Arten 5 f.
Schmerzmittel-Pumpe 43–51
Schmerzspitze 29, 40, 42, 47, 50
Schmerztherapie über enterale Sonde 37 f.
Spinalanalgesie 53 f.
Spritzenpumpe 45–51
Stufe 2 nach WHO 7, 14 f., 19 f.
Stufe 3 nach WHO 7, 15–21
Stufenplan 7, 19 ff.

Tapentadol 13, 15 f.
Tilidin/Naloxon 5, 13 ff.
Tramadol 5, 13 ff.
Transdermale Schmerztherapie 38–42
Trizyklische Antidepressiva 6, 32 ff., 57
Tübinger Modifikation der Schmerzpumpe 45–51

WHO-Stufenplan 7

Zusatzgabe (Extradosis) 29 f., 43, 46 f., 50

Haftungsausschluss: Die in dieser Broschüre aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand des Beipackzettels oder anderer Herstellerunterlagen kritisch zu informieren. Aus der Tatsache, dass ein Medikament für eine bestimmte Indikation vorgeschlagen wird, kann nicht geschlossen werden, dass für diese Indikation eine Zulassung besteht. Zulassungsbeschränkungen hinsichtlich des Alters der Patienten und mögliche Kontraindikationen müssen vom behandelnden Arzt gewissenhaft geprüft und nicht zuletzt aus forensischen Gründen mit den Patienten und/oder ggf. mit den Erziehungsberechtigten besprochen werden. Die Nennung von Präparatenamen geschieht beispielhaft und bedeutet keine Empfehlung zur Anwendung spezieller Präparate.