

Informationen und Empfehlungen für das betreuende Team

Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Autoren:

T. Schlunk (Sprecher)

E. Bürger

C. Denzlinger

H. Dittmann

C. König

H.-G. Kopp

R. May

M. Schulze

M. Sökler

J. Steinbach

N. Weidner

13. überarbeitete Auflage August 2009

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von
Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH Co.KG und
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

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

Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter
[www.tumorzentrum-tuebingen.de/Patientenversorgung/
Therapieempfehlungen](http://www.tumorzentrum-tuebingen.de/Patientenversorgung/Therapieempfehlungen)

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)
Silke Schwitalla; Karin Müller (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 Tumorzentrum – CCC Tübingen gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden w-z-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

13. überarbeitete Auflage August 2009

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

seit 1995 gibt es Tübinger Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen sowie für den Umgang mit anderen onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie von Tumorerkrankungen und die Schmerztherapie bei Tumorpatienten, die sich regen Interesses erfreuen.

Die Empfehlungen werden durch zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen erarbeitet. In den Therapieempfehlungen sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Empfehlungen werden innerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen als verbindlich angesehen. Im Entscheidungskorridor der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenpfade und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten. Die Anwendung der Empfehlungen unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung.

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

werden. Diese Angaben wurden zwar sorgfältig durchgesehen, dies entbindet jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Das Tumorzentrum ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den derzeit 15 interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Diese können Sie dem Merkblatt „Onkologische Beratung und Konsile“ entnehmen, das Sie auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter **www.tumorzentrum-tuebingen.de**, Link: Patientenversorgung, einsehen können.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen und Behandlern eine sinnvolle Unterstützung zu bieten.

Professor Dr. med. Diethelm Wallwiener
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 13. Auflage

Seit mehr als zwei Jahrzehnten erscheint diese Schmerzbrochüre, deren 13. Auflage Sie nun in Händen halten. Erneut wurde der Text überarbeitet, um neuere Informationen und Präparate zu berücksichtigen. Der Umfang wurde bewusst nicht vermehrt, um das Kitletaschenformat zu erhalten.

Hauptanliegen dieser Brochüre 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, die leider vielerorts noch immer unbekannt ist oder nicht praktiziert wird.

Das gleiche Anliegen erfüllt ein Unterrichtsmedium, das vom CCC Tübingen mit gefördert wurde (Aulitzky W, Schlunk T, Stumm R, Seiter H, Wohland-Braun B (2006) DVD-Video-Module & Brochüre Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause. PALLIATIVE PRAXIS 1. STUMM-FILM Dr. Rolf Stumm Medien GmbH, Ludwigsburg. ISBN-13: 978-3-939521-00-0, 49,50€; siehe www.krebsverband-bw.de). Diese DVD wurde von der Gesellschaft für Pädagogik und Information e.V. (GPI), Berlin, mit dem Comenius EduMedia-Siegel 2006 für exemplarische Bildungsmedien ausgezeichnet.

Danken möchte ich für konstruktive Kritik aus der interdisziplinären Projektgruppe, für Anregungen aus dem „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, für die anhaltende Unterstützung durch das CCC Tübingen und für die wiederum großzügige finanzielle Hilfe der Sponsoren.

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 August 2009

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	20
3.4	Nebenwirkungen	20
3.5	Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika	21
3.6	Kombination von Opioiden	24
3.7	Wechsel des Opioids	25
3.8	Absetzen einer Opioidtherapie	26
3.9	Therapie der Opioid-Überdosierung	26
4	Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis)	27
5	Therapie der Dyspnoe	28
C	Therapie des neuropathischen Schmerzes	30
D	Alternativen zur oralen Schmerztherapie	36
1	Rektale Gabe von Analgetika	36
2	Schmerztherapie über enterale Sonde	36
3	Transdermale Schmerztherapie	37
4	Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion (Schmerzmittel-Pumpe)	41

5	Intravenöse Schmerztherapie	50
6	Spinalanalgesie.	51
7	Radiologisch-interventionelle Schmerztherapie	52
8	Nuklearmedizinische Schmerztherapie	53
9	Lokale Strahlentherapie	54
E	Koanalgetika	55
F	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV)	57
G	Pflege bei tumorbedingten Schmerzen	60
H	Literaturhinweise	61
I	Mitglieder der Projektgruppe	62
K	Anhang	63
1	Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme im Universitätsklinikum Tübingen.	63
2	Opioid-Äquivalenztabelle.	65
L	Stichwortverzeichnis	66



A **Grundlagen der Schmerzbehandlung****1** **Einleitung**

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

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

Der Krankheitsverlauf im finalen Krankheitsstadium lässt erwarten, dass die Schmerzen an Stärke zunehmen und höhere Dosierungen zur Linderung erforderlich sind. 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 Ursa-

chen kommen auch die onkologische Therapie, allgemeine Schwäche sowie unabhängige andere Gesundheitsstörungen in Betracht. Folgende Regeln sind hilfreich:

- Verschreiben Sie Medikamente gegen andauernde Symptome regelmäßig (prophylaktisch). Bevorzugen Sie für die Dauertherapie Retardpräparate.
- Denken Sie zusätzlich an Bedarfsmedikationen zur raschen Kupierung von 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:

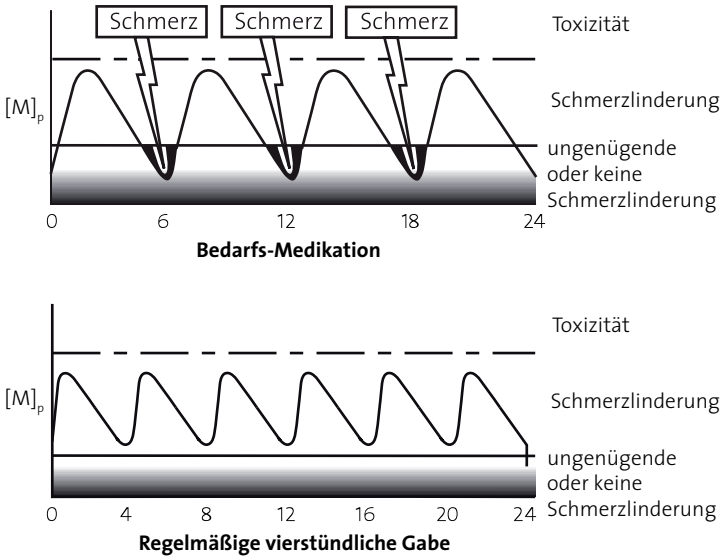
- Abklärung des schmerzauslösenden Mechanismus: z.B. Knochenmetastase, Nervenkompression, Weichteilinfiltration, viszerale Beteiligung, myofaszialer Schmerz, Muskelverspannung usw.; projizierter Schmerz
- Ausschöpfung der kausalen Therapiemaßnahmen (Strahlentherapie von Knochenmetastasen, Chemotherapie, 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 Krebschmerz: ausreichende Informationen in verständlicher Form geben; unrealistische Vorstellungen oder Erwartungen (auch bei Angehörigen und im therapeutischen Team) erkennen und korrigieren
- Den Patienten ermutigen, aktiv an der Linderung seiner Schmerzen mitzuarbeiten
- Aufbau einer vertrauensvollen therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient, sie vermindert den Bedarf an Schmerz- und Beruhigungsmitteln
- Den Menschen behandeln und nicht den Schmerz!

4 Regeln der systemischen Schmerztherapie

Analgetika sind nur ein Teil im Kontext der Schmerzkontrolle. Ziel ist eine weitgehende („90%“) Beschwerdefreiheit. Bei anhaltendem Schmerz verordnet man daher die Analgetika regelmäßig (prophylaktisch) nach Wirkdauer (Abb. 1). Die Einnahmeintervalle sind exakt festzulegen. Eine Verordnung nur „bei Bedarf“ ist meist unzureichend.

Der Patient und seine Angehörigen 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 S. 15 und S. 65). Adjuvante Medikation (bei Opioidtherapie Laxanzien und Antiemetika) und Koanalgetika sind zur Optimierung der Behandlung häufig erforderlich. Schlaflosigkeit ist konsequent zu behandeln.

Bei Misserfolg ist zu überprüfen, ob das Konzept der medikamentösen Schmerzbehandlung (noch) zutrifft. Dabei dürfen andere Nöte des kranken Menschen nicht übersehen werden. 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
	Buprenorphin	BtM
Koanalgetika	Antidepressiva	
	Antikonvulsiva	
	Kortikosteroide	
	Muskelrelaxanzien	
	Bisphosphonate	
Begleitmedikation	Neuroleptika	
	Anxiolytika	
	Hypnotika	

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 an.
- Opioid-resistent: Dieser Schmerz wird durch Opioide nicht erleichtert, kann aber durchaus auf andere Medikamente 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-Antiarrhythmikum (Lidocain-Typ)
- Sympathisch unterhaltener Schmerz („sympathetically maintained pain“)	-	Sympathikusblockade, Plexusblockade

B Therapie des nozizeptiven Schmerzes**1** WHO-Stufenplan

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

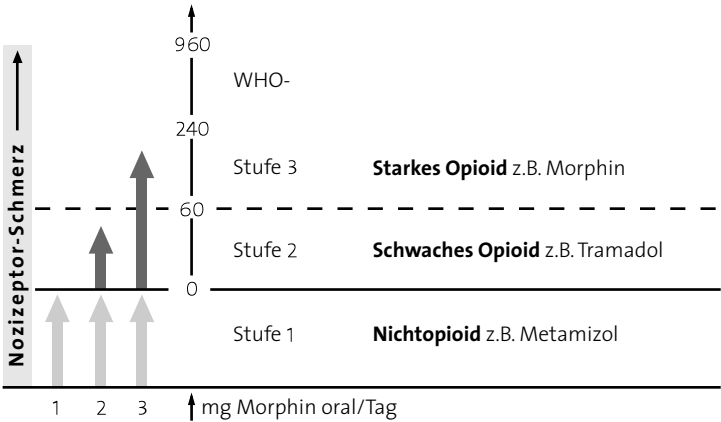


Abbildung 2: WHO-Stufenplan für den Nozizeptor-Schmerz. Die dicken Pfeile zeigen Beispiele für die WHO-Stufen 1 bis 3. Für die Anwendung eines Nichtopioids in rund um die Uhr wirksamer Dosierung auch auf den Stufen 2 und 3 spricht, dass es eine niedrigere Dosierung des Opioids – und dadurch oft die Vermeidung von Opioid-Nebenwirkungen – ermöglicht. Die gestrichelte horizontale Linie (Morphin 60 mg oral/Tag) markiert die Grenze von WHO-Stufe 2 zu WHO-Stufe 3. Adjuvantien und Koanalgetika können auf allen WHO-Stufen ergänzend hinzukommen.

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, Antikoagulanzen-Therapie, arterielle Hypotonie, Allergie, Asthma, stark eingeschränkte Nierenfunktion)?
- Welche Schmerzmittel hat der Patient bisher bekommen?
- Wenn ein Schmerzmittel „wirkungslos“ war: Wurde es in ausreichender Dosierung bzw. in sinnvoller Kombination eingenommen?
- Welche Applikation bevorzugt der Patient?
- Kann er Tabletten/Dragees schlucken?
- Bevorzugt er die Einnahme von Lösung oder Suspension gegenüber Tabletten/Dragees – oder umgekehrt?
- Akzeptiert er Suppositorien im Rahmen der Schmerztherapie?

Tabelle 3 Differential-Indikation der Nichtopioide beim Tumorschmerz

Substanz bzw. Substanzklasse	Wirkungen	Vorteile	Nachteile
Paracetamol	+ antipyretisch/ analgetisch	antiphlo- gistisch	spasmo- lytisch
Acetylsalicylsäure	+ +	–	–
Nichtsteroidale Anti- rheumatika (NSAR)	+ +	–	–
Metamizol	+ +	–	–

Niedriges Nebenwirkungsrisiko, keine Blutungsgefahr	Kein Vorteil	Analgetische Wirkung schwächer als die der anderen Nichtopioide
Längere Wirkungsdauer. Antiphlogistische Wirkung erwünscht bei Tumorschmerz durch Weichteilschwellung	Ulkusrisiko. Störungen der Hämostase sind eine relative Kontraindikation. Nephrotoxizität bei bestimmten Risikopatienten	
Gute Magenverträglichkeit. Kaum Interaktion mit der Blutgerinnung. Einnahme als Tropfen möglich. Auch parenteral verfügbar. Wirkt vor allem im ZNS	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 Nichtopioiden beim Tumorschmerz

Substanz Tageshöchstdosis (übliche Dosierung)	Einnahme- intervall	Kommentar
Paracetamol ¹ 6.000 mg (6 × 500–1.000 mg)	4 Std.	Schwächer analgetisch wirksam als die anderen Nichtopioiden. NW: Hepatotoxizität bei Tagesdosen über 6.000 mg. Selten Haut- allergien
Metamizol ² 6.000 mg (6 × 750–1.000 mg)	4 (–6) Std.	Stark analgetisch und spasmolytisch wirksam. NW: Hautallergien, Hypo- tension, kritische Entfieber- ung, Anaphylaxie, Agra- nulozytose (selten)
Acetylsalicylsäure ³ 4.000 mg	4 (–6) Std.	Bedingt empfehlenswert. NW: Magenbeschwerden, Thrombozytenaggrega- tionshemmung
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 Diclofe- nac
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 (siehe S. 9) 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. Ranitidin (Sostril) 300 mg abends. Famotidin (Pepdul) 40 mg hat den Vorteil einer sehr kleinen Tablette. Protonenpumpenhemmer (und das Prostaglandinderivat Misoprostol in Arthotec) sind als Magenschutz bei NSAR-Therapie überlegen, aber teurer als H₂-Antagonisten.

Die einzelnen NSAR unterscheiden sich in Wirkungsprofil und Nebenwirkungsrate. Substanzen mit relativ kurzer Halbwertszeit sollten für die Dauertherapie in Retardform verschrieben werden. Selektive Cyclooxygenase(COX)-2-Inhibitoren (Coxibe) 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. Der Einsatz von Coxiben bei Tumorschmerzen ist heute sehr kritisch zu sehen, seitdem eine erhöhte Inzidenz von Herz- und Hirninfarkten bei längerer Einnahme bekannt ist.

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, Sedi-

rung sowie Propulsionshemmung im Gastrointestinaltrakt vermittelt. Spinale Analgesie wird über Kappa- und Delta-Rezeptoren bewirkt. Die Besetzung von Sigma-Rezeptoren führt zu Stimulierung von Atmung und Kreislauf, Auslösung von psychomimetischen Effekten und Pupillenerweiterung. Da sich die Opioide in der Affinität zu den Rezeptorsubtypen („potency“) und in der intrinsischen Aktivität („efficacy“) voneinander unterscheiden, ergeben sich wichtige Unterschiede in Dosierung und Nebenwirkungsprofil.

Für den Kliniker ist vor allem die Klassifikation nach der Rezeptor-Aktivität bedeutsam:

- Agonisten: z. B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl, Levomethadon, D,L-Methadon
- Antagonist: z. B. Naloxon
- partieller Agonist: z. B. Buprenorphin = partieller μ -Agonist, κ -Antagonist und δ -Agonist
- gemischter Agonist-Antagonist:
z. B. Pentazocin = partieller κ -Agonist- μ -Antagonist

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

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

3.2 Pharmakologie

Mit Hilfe von Tabelle 5 (siehe S. 15) 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.

sichtigen, der die orale Bioverfügbarkeit der Substanz widerspiegelt.
Beispiele:

- a) Vortherapie mit Tramadol 400 mg i.v./Tag. Diese Therapie entspricht Tramadol 570 mg oral/Tag oder Morphin 57 mg oral/Tag oder Morphin 30 mg s.c./Tag.
- b) Vortherapie mit Buprenorphin $4 \times 0,4$ mg s.l./Tag. Diese Therapie entspricht Morphin 120 mg oral/Tag oder Morphin 60 mg s.c./Tag.
- c) Vortherapie mit Fentanyl-Matrixpflaster $75 \mu\text{g/h} = 1,8$ 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.

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

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

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

Pethidin: μ -Agonist. Pethidin wirkt im Vergleich zu Morphin weniger spasmogen auf den Sphincter Oddi. Pethidin ist wegen seiner kurzen Wirkdauer und wegen halluzinogener Nebenwirkungen zur Behandlung chronischer Schmerzzustände meist ungeeignet. Der Metabolit Norpethidin kumuliert wegen seiner langen Halbwertszeit und kann zu Unruhe, Tremor und Krampfanfällen führen. Die maximale Dosierung von Pethidin (500 mg parenteral/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.

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

Morphin: μ -Agonist. Standard für die analgetische Wirkung der 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 $1/3$. Statt wässriger Lösung können die Fertigpräparate Sevredol 10 mg/20 mg (teilbare Tabletten), Capros akut (Kps. à 5, 10, 20 bzw. 30 mg), Painbreak (Brausetbl. à 20 mg) und Morphin Merck 2,0% Tropfen (1 Trp. = 1,25 mg) rezeptiert werden. Die Wirkung beginnt 20 Minuten nach oraler Einnahme und ist maximal nach 1 Stunde. Bei Niereninsuffizienz kumuliert der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid: Morphin ist daher bei erhöhten Retentionswerten niedriger zu dosieren, es ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz.

Oxycodon: Reiner Opioidagonist mit ähnlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wie Morphin.

Tabelle 5 Pharmakologische Daten einiger Opiode

Substanz		Wirkungs- dauer ^a	Analgetische Potenz (Morphin = 1)	Faktor parenteral/ oral*
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	7/10
Tilidin/Naloxon ^{b 4}		3–5 Std.	1/10	entfällt
Pethidin ⁵	BtM	2–3 Std.	1/8	1/3
Pentazocin ⁶	BtM	2–3 Std.	1/3	2/5
Morphin ^{b 7}	BtM	4–6 Std.	1	1/2 ^c
Oxycodon ^{b 8}	BtM	5–6 Std.	2	2/3
Hydromorphon ^{b 9}	BtM	3–5 Std.	7,5 ^d	1/2
Buprenorphin sublingual ¹⁰	BtM	6–8 Std.	75 ^e	3/4 ^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	4/5
D,L-Methadon ¹⁴	BtM	6–12 Std.	3,5	entfällt

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

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

^b Retardpräparat(e) zur 2 × 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 Journista 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

* Der hier angegebene Faktor entspricht der oralen Bioverfügbarkeit des betreffenden Opioids. Die parenterale Tagesdosis ist kleiner als die gleich wirksame orale Tagesdosis.

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

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 opioid-induzierten 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 Metabolite gibt. Hydromorphon ist als orale 12-Stunden-Retardformulierung (Palladon retard Retardkapseln à 4 mg, 8 mg, 16 mg und 24 mg) und als unretardierte Kapsel (Palladon Kps. à 1,3 mg und 2,6 mg) eingeführt. 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). Die orale Äquivalenz zu Morphin beträgt je nach Hersteller 1 : 7,5 bzw. 1 : 5, d. h. 8 mg Hydromorphon oral/Tag entsprechen 60 bzw. 40 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 und 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. Seit einigen Jahren steht auch ein transdermales System (teilbares Transtec PRO Matrixpflaster) zur Verfügung (siehe D.3, S. 40 ff.).

Levomethadon: D,L-Methadon ist ein synthetisches Opioidanalgetikum. Methadon wird in vielen Ländern als Razemat (Gemisch des optisch rechts- und linksdrehenden Isomers zu gleichen Teilen) hergestellt. Nur das Linksisomer Levomethadon ist analgetisch wirksam (als reiner Agonist). In Deutschland steht nur Levomethadon als Handelspräparat zur Verfügung (L-Polamidon). Levomethadon kumuliert (Halbwertszeit bis 55 Std.) und ist daher schwieriger zu dosieren als Morphin. Eine steady-state-Dosierung wird erst nach einigen Tagen erreicht (bei Therapiebeginn höher dosieren). Levomethadon gilt als wichtige Alternative zu Morphin in der Tumorschmerztherapie. Einzelne Patienten mit Nozizeptor-Schmerz, die unter Morphin nur wenig Linderung erfahren, aber starke Nebenwirkungen (Dösigkeit, Delir, Übelkeit und Erbrechen) entwickeln, erreichen mit einer geringeren als der laut Tabelle 5 (siehe S. 15) äquivalenten Levomethadon-Dosierung gute Schmerzkontrolle ohne oder mit nur geringen Nebenwirkungen. Die Pharmakodynamik von Levomethadon ist unabhängig von der Nierenfunktion. Es gibt – wiederum im Gegensatz zu Morphin – keine aktiven Metabolite. Cimetidin behindert den Levomethadon-Stoffwechsel und darf nicht parallel verordnet werden.

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

Fentanyl: Wie Morphin starker μ -Agonist. Fentanyl wird häufig intraoperativ als gut steuerbares Analgetikum intravenös gegeben. Seine Wirkdauer beträgt 30–60 Minuten bei i.v.-Anwendung. Vor allem für die Behandlung chronischer Tumorschmerzen steht ein transdermales System (Durogesic SMAT Matrixpflaster) zur Verfügung (siehe D.3, S. 37 ff.). Vorteile von Fentanyl gegenüber Morphin sind seine schwächere obstipierende Nebenwirkung und das Fehlen aktiver Metabolite. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen gibt es (teure!) Fentanyl Sublingualtabletten (Abstral), Buccaltabletten (Effentora) und Lutschtabletten (Actiq). Eine weitere Alternative für Durchbruchschmerzen sind Fentanyl Nasensprays (www.iv-apo.de, Button „iv-intern“ [Passwort-geschützt]: sehr preiswert; das kommerzielle Präparat Instanyl ist mehr als 100-mal teurer) (siehe S. 28).

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 (in Valoron N mit Naloxon) 50–100 mg 4-stündlich (die Einzeldosis entspricht bei den Handelspräparaten 20–40 Trp.). Die Wirkdauer von Tramadol und Tilidin ist kürzer als die

von Morphin-Lösung. Von Tramadol und auch von Tilidin/Naloxon stehen Retardtabletten in mehreren Wirkstärken mit einer Wirkdauer von 12 Stunden zur Verfügung. Die Tagestherapie ist dann einfacher: 12-stündlich (50–)100–150–200(–300) mg als Retardtabletten. Tramadol und Tilidin/Naloxon wirken in ihrer höchsten Dosierung nicht stärker analgetisch als Morphin 10 mg 4-stündlich bzw. 60 mg/Tag.

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 Opiode – Stufe 2 – nicht ausreichend wirksam sind, stellt man den Patienten oft mit Morphin (plus Nicht-opioid) ein:

- a) Wässrige Lösung oder Sevredol Tbl.: Nichtretardiertes Morphin ist zur raschen Ermittlung der optimalen Dosierung von Vorteil. Anfangs-Einzeldosis meist 10 mg bzw. 5 mg bei älteren Patienten. Einnahme 4-stündlich: 6 h, 10 h, 14 h, 18 h, 22 h, 2 h.
- b) Morphinsulfat in Form von 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, Hydromorphon und Fentanyl sowie Buprenorphin von Anfang an als Stufe-3-Opiode 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 entspricht dagegen 20 mg Morphin oral/Tag. Fentanyl $12,5 \mu\text{g/h}$ bzw. Buprenorphin $17,5 \mu\text{g/h}$ transdermal entspricht 30 mg Morphin oral/Tag. Die kleinstmögliche Dosierung von Oxycodon (Oxygesic 2×5 mg/Tag, Targin $2 \times 5/2,5$ mg) entspricht 20 mg Morphin oral/Tag.

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

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

3.3 Indikation

Die Gabe eines Opioids muss für den zu behandelnden Schmerz indiziert sein, denn nicht alle Schmerz-Arten sprechen auf Opioide an (siehe Tabelle 2, S. 6). Bei falscher Indikation fehlt ein positiver klinischer Effekt und stehen Opioid-Nebenwirkungen beim Patienten im Vordergrund.

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

3.4 Nebenwirkungen

Bei der Verordnung von Opioiden können folgende unerwünschte Nebenwirkungen auftreten:

Früh	Übelkeit und Erbrechen
	Schläfrigkeit
	Schwindel/Gangunsicherheit
	Verwirrheitssymptome: 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 allerdings 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. Wenn

Patienten weniger als 1.000 ml pro Tag trinken können, wird Lactulose abgesetzt. Als starkes 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 hebt eine Analgesie durch zentral wirkende Opioide nicht auf.

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

Opioide können auch indirekt über eine verzögerte Magenentleerung und als Folge einer Obstipation zu Erbrechen führen. Dann ist eines der gastrokinetischen Antiemetika indiziert. Domperidon hat weniger zentralnervöse Nebenwirkungen als Metoclopramid. In Einzelfällen kann die Kombination von zwei Antiemetika mit unter-

Tabelle 6 Antiemetische Therapie bei fortgeschrittener Tumorerkrankung

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

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

* Antiemese unter hoch-emetogener Chemotherapie: Selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, hochdosierte Metoclopramid, Dexamethason.

Anm.: Auch trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Nortriptylin) wirken antiemetisch.

schiedlichen 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 zwei Wochen niedriger dosiert und danach ganz abgesetzt werden. Es ist – wegen möglicher extrapyramidal-

motorischer Spätnebenwirkungen – wichtig, eine Antiemese mit Haloperidol nach wenigen Wochen möglichst zu beenden.

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

3.6 Kombination von Opioiden

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

Der Antagonist Naloxon in der Fixkombination mit Tilidin (Valoron N) kommt bei oraler Applikation üblicher Dosen 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 (die daher nicht der BtMVV unterliegen).

Im relativ neuen Präparat Targin ist Naloxon dem Opioidagonisten Oxycodon hinzugefügt worden, um die opioidbedingte Obstipation und den Bedarf an Laxanzien zu verringern.

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 Schmerzzu-

nahme 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. 15, sowie S. 65). Es ist für den Patienten sehr enttäuschend, wenn die neu verordnete Medikation wegen Nachlässigkeit des Arztes schwächer analgetisch wirkt als die Vortherapie.

Wird eine partielle Opioidresistenz vermutet, so verordnet man das neue Opioid vorsichtshalber in einer 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.

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 iatrogenen Opioid-Überdosierungen 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. 17).

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 5/10/20/30 mg).

Für einen Patienten mit einem Matrixpflaster Durogesic SMAT 75 µg/h (transdermales Fentanyl: 75 µg/h = 1,8 mg/Tag ist äquival-

getisch 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 Sublingualtabletten (Abstral), Buccaltabletten (Effentora), Lutschtabletten (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. 18).

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 Opiode 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 Opiode bewusst und dosiert zur Linderung von Atemnot zu nutzen. Dabei sind zwei Fälle zu unterscheiden:

- a) Der Patient hat keine wesentlichen Schmerzen und erhielt bisher kein Opioid: Dieser „opioid-naive“ Patient erhält zur Therapie der Dyspnoe als Anfangsdosierung eine sehr geringe Mor-

phin-Dosierung (z. B. $6 \times 2,5-5$ 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 (Berührungsreize 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. Levomethadon und D,L-Methadon sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen wegen ihrer antagonistischen Wirkung am NMDA-Rezeptor möglicherweise anderen Opioiden überlegen.

Antidepressiva, Antikonvulsiva und 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, rückenmarksnahe 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 Antikoagulanzen), 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 Antikoagulanzen 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 wird beginnend mit 150 mg in zwei

Tabelle 7 Therapie mit Antikonvulsiva bei neuropathischen Schmerzen

Substanz (Handels- name)	Tagesdosis	Dosisintervall	Nebenwirkungen
Gabapentin (Neurontin)	900–2.400 mg	8 Std.	Zentrale NW, Gewichtszunahme
Pregabalin (Lyrica)	150–600 mg	12 Std.	Zentrale NW, Gewichtszunahme
Lamotrigin (Lamictal)	100–200 mg	12 Std.	Allergische Hautreak- tionen ³ , zentrale NW
Carbamazepin retard (z. B. Tegretal retard)	400–1.200 mg	12 Std.	Allergische Hautreak- tionen, Hepatotoxizi- tät, Interaktionen, häufig zentrale NW ¹
Oxcarbazepin (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, Bewusstseinsstrübung, Enzephalopathie, Sehstörungen
(z. B. Verschwommensehen), Erbrechen, Übelkeit, epileptische Anfälle

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

Tagesdosen gleichermaßen rasch auf 300–600 mg gesteigert. Bei manchen Patienten, insbesondere mit neurologischen Erkrankungen, ist jedoch wegen zentraler Nebenwirkungen eine sehr viel langsamere Eindosierung erforderlich.

Lamotrigin muss wegen der Gefahr schwerer allergischer Hautreaktionen sehr langsam eindosiert werden. Bei Monotherapie wird die Therapie mit 25 mg/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 Plasma-eiweißbindung 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.

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 Supp. sollten – wie unretardiertes orales Morphin – vierstündlich gegeben werden. Man kann für einen kurzen Zeitraum auf die rektale Gabe von MST Mundipharma Retardtabletten ausweichen: diese wirken bei rektaler Applikation gleich stark wie nach oraler Aufnahme, und zwar – solange der Kranke die Tablette nicht mit dem Stuhl ausscheidet – retardiert über 12 Stunden. Bei Schluckunfähigkeit eines zu Hause betreuten Patienten kann die ersatzweise rektale Verabreichung von MST Mundipharma Retardtabletten ohne jedes Risiko als Zwischenlösung für einen begrenzten Zeitraum empfohlen werden, bis man eine bessere Lösung zur längerfristigen Fortsetzung der Opioidtherapie organisiert hat.

2 Schmerztherapie über enterale Sonde

Patienten, die z. B. wegen eines Tumors im HNO-Bereich nicht schlucken können, stellen einen wichtigen Sonderfall dar. Wenn aus Gründen der Ernährung und der Flüssigkeitszufuhr eine enterale Sonde (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 ein Novum, sie ist nur für die Opioide Fentanyl (Durogesic SMAT Matrixpflaster) und Buprenorphin (Transtec PRO Matrixpflaster) verfügbar.

Fentanyl ist wie Morphin ein starker μ -Agonist (siehe S.18). 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 – äquianalgische 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.

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 „opioid-naiven“ Patienten mit dem kleinsten Pflaster (12 µg/h) begonnen werden. Patienten mit einer Opioid-Vortherapie werden nach der Opioid-Äquivalenztabelle (siehe S. 65) 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 unzureichender Überwachung des Patienten gefährlicher als eine orale Medikation (die ein überdosierter Patient beenden würde).
- Die Plasmakonzentration von Fentanyl erreicht erst 12 bis 24 Stunden nach dem Aufkleben des Pflasters (teilweise noch später) ein Plateau. Bei Umstellung von retardiertem Morphin nach der Äquivalenztabelle wird bei Applikation des ersten Pflasters zugleich letztmalig die bisherige Dosis des retardierten

Morphins gegeben. 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-Sublingualtbl. (Abstral). 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. 18 und S. 28).

Hinsichtlich der praktischen Anwendung ist zu beachten, dass das Durogesic SMAT Matrixpflaster auf unbehaarte und trockene Stellen des Oberkörpers (Brust, Rücken, Oberarm) aufzukleben ist. Die ausgewählten Hautareale dürfen keine Irritationen, z.B. durch vorangegangene Bestrahlungen, aufweisen. Dasselbe Hautareal sollte frühestens eine Woche nach Entfernen des 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 Fixo-

mult. 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. 16 f.). Die Substanz steht neuerdings auch als transdermales System (Transtec PRO 35/52,5/70 $\mu\text{g/h}$) 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 Systems Transtec PRO:

- 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 Transtec PRO Matrixpflasters ermöglicht einen Therapiebeginn schon auf WHO-Stufe 2 (Transtec PRO 17,5 $\mu\text{g/h}$). Transtec PRO wird als Opioid der WHO-Stufen 2 und 3 beworben, nicht für stärkste Schmerzen. Wir verwenden Transtec PRO im unteren Dosisbereich. Es gilt in etwa die Äquivalenztabelle auf S. 41.

Zu beachten ist:

- Der Ceiling-Effekt von Buprenorphin bei 10 mg/Tag (entsprechend Morphin 750 mg oral/Tag) hat zur Folge, dass Transtec PRO bei sehr hohem Opioidbedarf nicht ausreicht. Bei solchen Dosierungen werden auch die benötigte Fläche des Matrixpflasters und 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 Transtec PRO mit reinen Agonisten (z. B. Morphin) ist aber ebenfalls möglich (Rezeptorreserve) (10 mg Morphin als Trp. oder als Sevredol Tbl. je Buprenorphin 35 $\mu\text{g/h}$). Im Notfall wirkt Morphin oral und s.c. schneller als Buprenorphin s.l. oder parenteral.
- Die Kombination von Transtec PRO mit einer kontinuierlichen

subkutanen Morphin-Infusion (siehe D.4) ist möglich. Wir ersetzen allerdings Transtec PRO meist durch Morphin s.c., sobald 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*

Morphin oral	Temgesic sublingual	Transtec PRO transdermal
30 mg/Tag	0,4 mg/Tag	17,5 µg/h (ein <i>halbes</i> 35 µg/h-Pflaster)
60 mg/Tag	0,8 mg/Tag	35 µg/h (25 cm ² -Pflaster mit 20 mg Buprenorphin)
90 mg/Tag	1,2 mg/Tag	52,5 µg/h (37,5 cm ² -Pflaster mit 30 mg Buprenorphin)
120 mg/Tag	1,6 mg/Tag	70 µg/h (50 cm ² -Pflaster mit 40 mg Buprenorphin) 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

Tabelle 8 Medikamente zur kontinuierlichen subkutanen Infusion

	Substanz	Handelsname	Konzentration	Übliche Tagesdosis	Volumen pro 24 Std.
¹	Metamizol	Novalgine	500 mg/ml	3.000 mg/24 h	6 ml/24 h
²	Morphin	MSI 20 mg	20 mg/ml	> 10 mg/24 h	> 0,5 ml/24 h
³	Haloperidol	Haldol	5 mg/ml	2–10 mg/24 h	0,4–2 ml/24 h
⁴	Metoclopramid	MCP	5 mg/ml	20–50 mg/24 h	4–10 ml/24 h
⁵	Midazolam	Dormicum	5 mg/ml	> 10 mg/24 h	> 2 ml/24 h
⁶	Butylscopolaminiumbromid	Buscopan	20 mg/ml	20–80 mg/24 h	1–4 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 etwa 3 g/24 h (6 ml/24 h). Intravenös (siehe D.5, S. 50) 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 10 mg (2 ml) Haloperidol/24 h. In Extremfällen kann man bis zu 20 mg (4 ml)/24 h geben. Große Unruhe, Alpträume und auch eine Akathisie können als unerwünschte Nebenwirkungen schon bei niedriger Dosierung auftreten.
- ⁴ Prokinetisches Antiemetikum bei Magenentleerungsstörung. Bei inoperablem Subileus/Ileus ist Metoclopramid kontraindiziert.
- ⁵ Wasserlösliches Benzodiazepin zur Sedierung. Bezogen auf mg wirkt Midazolam doppelt so stark sedierend wie Diazepam. Midazolam ist wegen seiner kurzen Halbwertszeit (1,5 bis 2,5 Stunden) gut steuerbar. Wenn eine Sedierung zusätzlich zu einer laufenden Schmerztherapie erwünscht ist, beginnt man oft mit 10 mg (2 ml) Midazolam/24 h. Erst wenn man den Effekt dieser Dosierung bei dem individuellen Patienten beurteilen kann, darf die Tagesdosis weiter gesteigert werden. Nur ganz selten benötigt man 20 mg (4 ml)/24 h oder mehr.
- ⁶ Spasmolytikum zur Linderung schmerzhafter Krämpfe im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen, ableitenden Harnwegen sowie des weiblichen Genitale. Butylscopolaminiumbromid kann palliativ bei inoperablem Ileus eingesetzt werden. Eine Kombination mit Metoclopramid ist pharmakologisch unsinnig. Butylscopolaminiumbromid kann auch die Sekretbildung im Bronchialbaum reduzieren. So kann man einem Patienten bei ersten Anzeichen von Todesrasseln 20 mg s.c. sofort und anschließend 20–40 mg s.c./24 h geben.

- Kein intravenöser Zugang erforderlich (die s.c.-Therapie kann daher zu Hause über mehrere Wochen vom Krankenpflegepersonal einer Sozialstation durchgeführt werden)
- Keine wiederholten Injektionen
- Bequem und verlässlich (ungestörte Nachtruhe!)
- Erhaltene Mobilität (bei kleiner, batteriebetriebener Pumpe)
- Füllung der Injektionsspritze meist nur einmal täglich
- Weniger Übelkeit und Erbrechen
- Eine individuelle Medikamenten-Kombination ermöglicht die gleichzeitige Kontrolle der Symptome Schmerz, Atemnot, Husten, Schluckauf, Übelkeit/Erbrechen und Unruhe
- Pumpen, bei denen Patient oder Angehörige eine Zusatzdosis auslösen können, bedeuten bei akuten Schmerzspitzen Selbständigkeit oder zumindest geringere Abhängigkeit von Arzt und Pflegepersonal

Vor allem die in Tabelle 8 (S. 42) genannten Medikamente kommen allein oder in Kombination (als Mischspritze) zur Anwendung.

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

Berechnung einer kombinierten subkutanen Schmerztherapie (Graseby Spritzenantrieb MS 26)

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

- 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: Als Zusatzgabe bei einer parenteralen (subkutanen oder intravenösen) Schmerztherapie hat sich folgende Dosis-Definition bewährt: Wenn die Graseby MS 26-Spritzenpumpe bei Verwendung der Braun 30-ml-Omnifix-LuerLock-Spritze regulär x ml pro Tag fördert, so entspricht die Zusatzgabe x Tönen (1 Ton = 0,088 ml, 11 Töne = 1 ml). Eine solche Extradosis entspricht etwa 10% der regulären Tagesdosis (die in der Verordnung genannt ist) oder der regulären Dosis von 2,1 Stunden. Die Wirkung einer so definierten Zusatzgabe setzt nach 10–15 Minuten ein und hält für etwa 3 Stunden an. Die wiederholte Auslösung von Zusatzgaben ist notwendig und sinnvoll, wenn eine Zusatzgabe nicht ausreichend geholfen hat.

Sonderfall: Benötigt ein mit Fentanyl-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 Opioidbedarf in Form von Morphin (parenteral in einer Mischinfusion) zu ergänzen. Beispiel: Bisherige Opioidtherapie: Durogesic SMAT 150 µg/h. Äquianalgetische Morphindosis: 360 mg oral/24 h oder 180 mg s.c./24 h. Um die Opioiddosierung um 1/3 zu steigern, erhält dieser Patient zusätzlich zu seinem Fentanyl-Pflaster Morphin 60 mg/24 h in einer subkutanen Mischinfusion, später erforderlichenfalls weitere Dosissteigerungen von Morphin in der Infusion.

Das Tübinger **Verordnungsformular** (DIN A4 quer, Abb. 3, S. 46) steht Ihnen im Internet zur Verfügung: www.tropenlinik.de, Button „Palliativmedizin“, Button „Tübinger Projekt“. Dateien zum Download, darunter auch eine genaue Anleitung mit weiteren Verordnungsbeispielen, finden Sie unten auf der Seite „Tübinger Projekt“.

Tipps zur praktischen Durchführung

Insbesondere für die Anwendung im ambulanten Bereich gilt: Bei Verwendung der kleinen, tragbaren MS 26-Spritzenpumpe berechne man die Medikamenten-Mischung in der 30-ml-Omnifix-Spritze nicht für den Bedarf von exakt 24 Stunden, sondern wähle möglichst ein größeres Volumen. Es ist zu beachten, dass der Verlängerungsschlauch bis zu 3 ml aufnimmt, so dass eine für 24 Stunden berechnete Spritzenfüllung für deutlich weniger als 24 Stunden reicht (z. B. nur für 18 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 ($\leq 15,0$ ml pro 24 Stunden) das Tagesvolumen mit 60% der Spritzenfüllung anzusetzen. D. h. für benötigte 0,6 ml pro 24 Stunden (**60%**) wird 1 ml (**100%**) in die Spritze eingefüllt. Dann reicht die Spritzenfüllung für gut 3 Zusatzgaben à 10% der Tagesdosis. Im Beispiel auf S. 49 gilt: Nach Entlüftung des Schlauches enthält die Spritze noch 17 ml. Davon werden in 24 Stunden 12 ml infundiert. 5 ml reichen aus für 4 Zusatzgaben à 1,2 ml.

Dünne, lange Butterfly-Kanülen (25 G, 19 mm) eignen sich am besten. Sie werden in flachem Winkel (ca. 10°) in die Haut eingestochen (Nadel vorher abbiegen, damit die Butterfly-Flügel eben auf der Haut liegen und gut fixiert werden können). Ein günstiger Infusionsort ist die Bauchhaut, bei überwiegend bettlägerigen Patienten auch die Ventralseite der Oberschenkel. Die Infusionsstelle soll nicht durch Kleidung (z. B. Gürtel) 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 Mullkomresse.

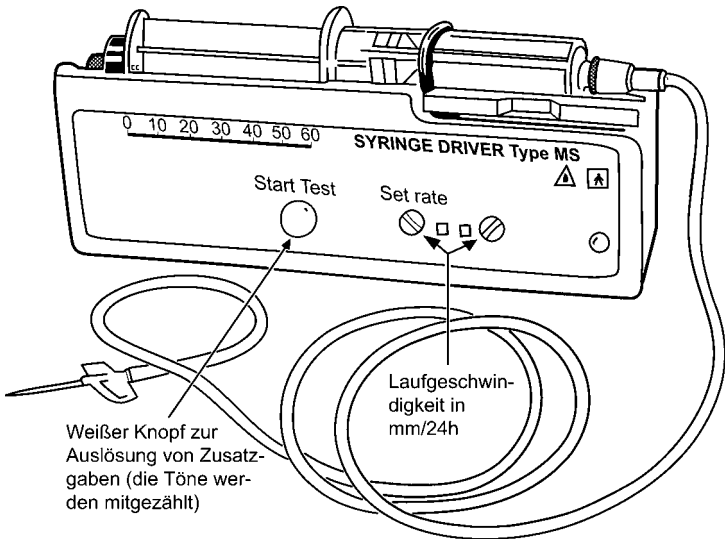


Abbildung 4: Spritzenantrieb Graseby MS 26. Zur Schmerztherapie eignet sich allerdings eine größere Spritze: Braun Omnifix 30 ml mit LuerLock.

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

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.

Das Tübinger Projekt Häusliche Betreuung Schwerkranker verwendet seit Jahren die v. a. in England verbreitete Graseby Spritzenpumpe MS 26 (Abb. 4, siehe S. 47), und die Autoren empfehlen sie wegen des günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses, der einfachen Handhabung und der geringen Kosten für Einmalmaterialien.

Bezugsquelle: Smiths Medical Deutschland GmbH, Bretonischer Ring 3, 85630 Grasbrunn, Tel. (089) 242959-0.

Verordnungs-Beispiel (Graseby MS 26-Spritzenpumpe)

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 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)	mm pro 24 h
Siehe S. 45 →			100%	60%	60%	
11.7.09 <i>Schlunk</i>	11.7. 09; 14 Uhr	Novalgine	7	4,2	2.100	
		+ MSI 20 mg	6	3,6	72	
		+ Haldol	1	0,6	3	
		+ MCP	6	3,6	18	
		Summe	20	12,0		31

Zusatzgabe bei Schmerzspitzen = 12 Töne = ca. 10% der Tagesdosis s. c.

Beachte: Bei der 30-ml-Omnifix-Spritze entspricht 1 ml Volumen 2,6 mm Kolbenhub. Die Zusatzgabe „12 Töne“ ergibt sich aus dem infundierten Volumen pro 24 h (12,0 ml).

Gebrauchsanweisung der Graseby MS 26-Spritzenpumpe

- Batterie einsetzen:** Unmittelbar nach dem Einsetzen der Alkaline-Batterie ertönt ein Hupton. Jetzt den weißen Start/Bolus-Knopf drücken: Die Pumpe ist dann in Betrieb, das gelbe Anzeige-Lämpchen leuchtet alle 25 Sekunden kurz auf.
- Spritze vorbereiten:** Den Weg (in mm) ausrechnen, den der Spritzenkolben in 24 Stunden zurücklegen soll. 1 ml entspricht bei der 30-ml-Omnifix-Spritze einem Kolbenhub von 2,6 mm. Bei einer neuen Infusion zuerst den Schlauch füllen (je nach Länge bis zu 3 ml rechnen). Die 30-ml-Omnifix-Spritze darf beim Einsetzen mit maximal 22 ml gefüllt sein. Für sie gilt der Umrechnungsfaktor 2,6 mm/ml (bzw. die Tabelle rechts im Tübinger Verordnungsformular).
- Laufgeschwindigkeit einstellen:** Zum Einstellen der Laufgeschwindigkeit verwendet man einen 4 mm breiten Schraubenzieher. Die größtmögliche Flussrate ist 38 ml/24 h (99 mm/24 h) – in diesem Fall muss zweimal täglich eine neue 30-ml-Spritze eingesetzt werden.
- Spritze einsetzen:** Einen der Spritzenflügel in den vorgesehenen Spalt einsetzen. Darauf achten, dass die ml-Einteilung der Spritze von vorne sichtbar ist und das Sicherungsgummiband der Spritze fest anliegt.
- Spritzenstempel einsetzen:** Die Spritzenkolbenführung lässt sich verschieben, wenn man auf den viereckigen weißen Knopf

drückt. Sie ist so einzustellen, dass der Kolben der gefüllten Spritze in dem vorgesehenen Schlitz Halt findet.

6. **Durchsichtige Plastikhülle verwenden:** Das runde Loch in der Plastikhülle (zur Bedienung des Start/Bolus-Knopfes) zeigt nach vorne. Man schiebt die Spritzenpumpe von rechts in diese Plastikhülle, bis die Plastikhülse hinten in das vorgesehene Loch einrastet.
7. **Zusatzgabe:** Durch Drücken des Start/Bolus-Knopfes können Extradosen appliziert werden. Dabei ertönt ein Huption. Jeder Ton entspricht einem Kolbenweg von 0,23 mm. Zur Förderung von 1 ml benötigt man bei Verwendung der 30-ml-Omnifix-Spritze einen Kolbenweg von 2,6 mm entsprechend 11 Tönen. Wird der Start/Bolus-Knopf gedrückt gehalten, so schaltet die Pumpe innerhalb von 10 Sekunden aus Sicherheitsgründen ab. Diese Zeit reicht für 4 bis 10 Töne (je nach Batteriezustand). Am sichersten dosiert man eine Zusatzgabe, wenn man jeweils etwa $\frac{1}{2}$ Sekunde lang auf den runden weißen Knopf drückt und dann loslässt. Man hört dabei einen Huption und das Transportgeräusch der Pumpe. Für jeden Ton drückt man den Knopf einmal und zählt die Anzahl der Töne mit. Der Graseby MS 26 Spritzenantrieb kann so als einfache PCA-Pumpe (patient-controlled analgesia) verwendet werden.

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 ($\frac{1}{2}$ 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.

Für eine über i.v.-Port laufende Infusion zur Symptomkontrolle empfehlen wir eine Laufgeschwindigkeit von 15,0 ml/Tag. Dies erreichen wir, indem wir die Spritzenfüllung mit NaCl 0,9% auf 25 ml

ergänzen. Geringe Laufgeschwindigkeiten können zum Verschluss des Ports führen.

6 Spinalanalgesie

Die epidurale und die intrathekale Gabe von Opioiden sind ebenfalls parenterale Applikationen. Diese Methoden und ihre Indikationsstellung erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit speziell erfahrenen Anästhesisten. Das Vorhandensein von Opioidrezeptoren in hoher Dichte in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks ist die logische Grundlage für die rückenmarksnahen Applikation von Opioiden. Epidurale und intrathekale Gaben haben leider eine potentiell höhere Morbidität; technische Probleme können hinzukommen. Daher ist die Spinalanalgesie über einen längeren Zeitraum nur gerechtfertigt, wenn sie gegenüber der konventionellen systemischen Therapie eine gleich gute oder bessere Schmerzlinderung bietet und zugleich weniger belastende oder weniger unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt. Die Spinalanalgesie ist für nozizeptive und auch für neuropathische Schmerzen geeignet. Sie kommt besonders dann in Betracht, wenn das Schmerzproblem eines Patienten in erster Linie eine bestimmte Höhe oder mehrere benachbarte Segmente des Rückenmarks betrifft (z.B. bei rückenmarksnahem Tumorwachstum, wenn keine Strahlentherapie mehr möglich ist).

Man unterscheidet verschiedene Techniken:

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

Für die rückenmarksnahen Gabe kommen verschiedene Medikamente zum Einsatz, die häufig miteinander kombiniert werden: Opioiden, Kortikosteroide, Bupivacain (Synergismus mit Morphin bei rückenmarksnaher Applikation), Clonidin und Midazolam. Die Tagesdosis von Morphin vermindert sich beträchtlich, wenn es rückenmarksnah appliziert wird: Beim Wechsel von oralem Morphin zu epiduralem Morphin benötigt man etwa 1/10 der oralen Tagesdosis, beim Wechsel von epiduraler zu intrathekaler Gabe ver-

mindert sich die Tagesdosis nochmals um Faktor 10 (d. h. auf 1/100 der oralen Tagesdosis). Dies erklärt, dass systemische Nebenwirkungen von Morphin (z. B. Obstipation) bei Patienten mit Spinalanalgesie weit zurücktreten. Die vollständige Implantation einer Spezialpumpe bietet den Vorteil eines geringeren Infektionsrisikos, sie ist allerdings auch mit hohen Kosten verbunden. Ihre Indikation hängt daher auch von der Lebenserwartung des Patienten ab. Die 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.

7 Radiologisch-interventionelle Schmerztherapie

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

- Plexus cervicobrachialis und thorakaler Sympathikus (Indikationen: Pancoast-Tumor, Pleuramesotheliom, Thoraxwandmetastasen (z. B. beim Mammakarzinom))
- Plexus coeliacus (Indikationen: Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Metastasen mit direkter Plexusinfiltration)
- Lumbaler Sympathikus (Indikationen: lumbale Wirbelsäulenmetastasen, paravertebrale Metastasen)
- Präkockzygealer Sympathikus (Indikationen: Kolorektales Karzinom im kleinen Becken, gynäkologische Tumoren).

Die Intervention kann ambulant oder im Rahmen eines eintägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt werden. Der Zeitbedarf für die Intervention selbst beträgt ca. 1 Stunde. Die Komplikationsrate ist bei Verwendung von 22 G-Koaxialnadelsystemen unter präziser CT-Lokalisationsdiagnostik gering (< 0,5%). Eine zeitweilige oder dauerhafte Besserung der Schmerzsymptomatik lässt sich bei

60–80% der Patienten erreichen. Eine Wiederholung der Behandlung ist bei mangelndem Ansprechen ohne Weiteres möglich.

8 Nuklearmedizinische Schmerztherapie

Die nuklearmedizinische Schmerztherapie dient der Behandlung von multifokalen Schmerzen, die durch osteoplastische Skelettmastasen 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/ml, Thrombozyten > 100.000/ml)

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.

9 Lokale Strahlentherapie

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

Halbkörperbestrahlung

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

E Koanalgetika

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

Tabelle 9 Wichtige Koanalgetika beim Tumorschmerz	
Schmerz-Art	Medikamenten-Vorschlag
Knochenschmerz	Unbedingt ein Nichtopioid verordnen, bevorzugt Metamizol oder eines der nichtsteroidalen Antirheumatika. Eventuell zusätzlich Bisphosphonate, z. B. Clodronat ¹ 1 × 1.600 (max. 3.200) mg oral oder Zoledronat ² 4 mg i.v. alle 3–4 Wochen
Erhöhter intrakranieller Druck	Dexamethason ³ 3–4 × 2–4 mg (max. 4 × 8 mg)
Nervenkompressionsschmerz	Dexamethason ³ 1–2 × 2–4 mg oder Prednisolon ⁴ 3 × 5–10 mg
Oberflächlicher/brennender/dysästhetischer Schmerz (siehe C, S. 32 f.)	Trizyklische Antidepressiva: sedierend: Amitriptylin ⁵ retard 25–75 mg oder Doxepin ⁶ 25–75 mg nocte; nicht-sedierend: Clomipramin ⁷ oder Nortriptylin ⁸ 25–75 mg Eine Kombination von Clomipramin bzw. Nortriptylin tagsüber und Amitriptylin bzw. Doxepin zur Nacht kann sinnvoll sein

Fortsetzung siehe folgende Seite

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Schmerz-Art	Medikamenten-Vorschlag
Intermittierender stechender Schmerz (siehe C, S. 33 ff.)	Carbamazepin ⁹ retard 2 × 200–600 mg (Spiegelkontrollen: 4–8 µg/ml) oder Gabapentin ¹⁰ 3 × 300–800 mg Pregabalin ¹¹ 2 × 75–300 mg (Carbamazepin-Dosis langsam steigern)
Schmerzhafte Muskelverspannung	Diazepam ¹² 10 mg zur Nacht oder Baclofen ¹³ 3 × 5–10 mg
Magendehnungsschmerz; Meteorismus	Simethicon ¹⁴ Suspension 4 × 2 ml, Dimeticon ¹⁵ Kautbl., Metoclopramid ¹⁶ 10 mg 4–8-stdl. (Entlastung durch Magensonde)
Lymphödem	Diuretikum und Kortikosteroid (?), Lymphdrainage, physikalische Maßnahmen
Infiziertes Tumor-Ulkus	Metronidazol 3 × 400 mg oder Clindamycin 4 × 300 mg oder ein anderes Antibiotikum

¹ Clodron; ² Zometa; ³ Fortecortin; ⁴ Decortin H; ⁵ Saroten; ⁶ Aponal; ⁷ Anafranil; ⁸ Nortrilen; ⁹ Tegretal, Timonil; ¹⁰ Neurontin; ¹¹ Lyrica; ¹² Valium; ¹³ Lioresal;

¹⁴ sab simplex; ¹⁵ Lefax; ¹⁶ Gastrosil, 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:

Tabelle 10 Verschreibungshöchstmengen nach der BtMVV vom 20. 3. 2009

Substanz (Freiname)	Höchstmenge pro 30 Tage	Handelspräparate (Auswahl)
→ Buprenorphin	800 mg	Temgesic (sublingual), Transtec PRO (Matrixpflaster)
→ Fentanyl	500 mg	Durogesic SMAT (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 (nur Retardtbl.), Targin (nur Retardtbl.)
Pentazocin	15.000 mg	Fortral
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 3 Jahre aufbewahrt werden.

Erleichterungen seit dem 1. 2. 1998

- Rezept mit Drucker zu beschriften – kann vom Personal vorbereitet werden
- Auf einem BtM-Rezept dürfen zwei Betäubungsmittel verschrieben werden
- Nur noch die Unterschrift handschriftlich (und ggf. „i. V.“)

- Tageshöchstmengen entfallen
- 30-Tage-Höchstmengen bleiben – bei Überschreitung „A“-Kennzeichnung
- Apotheker darf offensichtliche Irrtümer verbessern – gleichlautende Korrektur auf dem beim Arzt verbliebenen Teil III muss erfolgen

Notfall-Rezept

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

„Ausnahme“-Rezept

In begründeten Fällen darf der Arzt auf einem BtM-Rezept

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

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

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 erstellt derzeit den „Expertenstandard Schmerzmanagement in der Pflege“, siehe www.dnqp.de, Stichwort „Expertenstandards und Auditinstrumente“.

Im Rahmen der Onkologischen Weiterbildung für Pflegekräfte am Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen wurde als Projektarbeit ein Pflegestandard zu diesem Thema erstellt, der bis heute Gültigkeit hat (Schiel, S: Pflege eines onkologischen Patienten mit tumorbedingten Schmerzen, 1998). Dieser Leitfaden kann mit freundlicher Genehmigung der Autorin auf der Website des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de, Rubrik Patientenversorgung/Therapieempfehlungen heruntergeladen werden.

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. ISBN-13: 978-3-939 521-00-6. 49,50 €
- Dickman A, Schneider, J, Varga J: The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 2nd edition. Oxford University Press, Oxford 2005
- Diener HC, Maier C (Hrsg.): Die Schmerztherapie. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag München 2008
- Freye E: Opioide in der Medizin. 7. Auflage. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg 2008
- 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
- Watson M, Lucas C, Hoy A, Wells J: Oxford Handbook of Palliative Care, 2nd edition. Oxford University Press 2009
- Zenz M, Jurna I (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2. Aufl. Stuttgart 2001

I Mitglieder der Projektgruppe

- Dr. med. Thomas Schlunk, Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus Tübingen (Sprecher)
- Dr. med. M. Elisabeth Bürger, Marienhospital Stuttgart, Palliativ-Strahlenabteilung
- Prof. Dr. med. Claudio Denzlinger, Marienhospital Stuttgart, Abteilung Innere Medizin III
- Dr. med. Helmut Dittmann, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Nuklearmedizin
- Dr. med. Claudius König, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Radiologische Diagnostik
- Dr. med. Hans-Georg Kopp, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II
- Dr. med. Roland May, Arzt für Allgemeinmedizin, Tübingen
- Dr. med. Michael Schulze, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin 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. Vormalig Neurologische Universitätsklinik Tübingen
- Dr. med. Nicola Weidner, Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen, Abteilung Radioonkologie

K Anhang**1 Ansprechpartner für spezielle Schmerzprobleme im Universitätsklinikum Tübingen**

Medizinische Universitätsklinik Abteilung Hämatologie/ Onkologie	Dr. med. M. Sökler Tel. (07071) 29-80686 und -82726
Onkologischer Notfalldienst (24 Stunden)	Tel. (07071) 29-82711
Neurologische Universitätsklinik Ambulanz: Mo–Fr 9–11 Uhr	Tel. (07071) 29-82141 und -80461
Universitätsklinik für Neurochirurgie	Prof. Dr. M. H. Morgalla, Dr. G. Lepski Tel. (07071) 29-86679, -80325
Radiologische Universitätsklinik Abteilung für Nuklearmedizin	Dr. med. H. Dittmann Tel. (07071) 29-82170
Universitätsklinik für Anäs- thesiologie und Intensivmedizin Schmerzambulanz: Mo–Fr 9–14 Uhr	Dr. med. M. Schulze Tel. (07071) 29-85532 Frau Dr. med. S. Klein, Dr. F. Markus Tel. (07071) 29-85535
Interdisziplinäres Schmerz- kolloquium jeden 3. Montag im Monat um 17.15 Uhr Ort: CRONA, A 02, Universitätsklinikum auf dem Schnarrenberg	Anmeldung über Schmerzambulanz

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

Tropenlinik Paul-Lechler-
Krankenhaus Tübingen

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

Pflegedienstleitung des
Tübinger Projekts:
Häusliche Betreuung
Schwerkranker

Tel. (07071) 206-111

2 Opioid-Äquivalenztabelle

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

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

L Stichwortverzeichnis

- Acetylsalicylsäure 5, 9 ff.
Äquivalenztabelle für
 Buprenorphin Matrix-
 pflaster 41
Äquivalenztabelle für Fentanyl
 Pflaster 38
Antagonisierung von
 Opioiden 17, 26 f., 41
Antidepressiva 5, 32 f., 55
Antiemetische Therapie 22 ff.
Antikonvulsiva 5, 33 ff., 56
Atemdepression 26 f.
Atemnot 28 f.
- Benzodiazepine bei Atemnot 29
Betäubungsmittel-Rezept 58 f.
Betäubungsmittel-Verschrei-
 bungsverordnung 57 ff.
Bioverfügbarkeit, orale 12 f., 15
Buprenorphin 5, 16 f., 40 f.
Buprenorphin-Höchstdosis 17
Buprenorphin Matrixpflaster 17,
 40 f.
Butylscopolaminiumbromid 42
- Ceiling-Effekt 12, 17, 40
Codein 5, 13, 15
Coxibe 5, 11
- Dexamethason 43, 55
Dihydrocodein 5, 13, 15
Dosistitration 20
Dyspnoe 28 f.
- Einnahmezeitpunkte 8
Extradosis (Zusatzgabe) 27 f., 44,
 50
- Fentanyl 5, 15, 18, 37 ff.
Fentanyl bei Schmerzspitzen
 18, 28
Fentanyl Matrixpflaster 37 ff.
Fentanyl Membranpflaster 39
- Haloperidol 22 ff., 42
Höchstmenge 57 ff.
Hydromorphon 5, 15 f.
- Intravenöse Schmerz-
 therapie 50
- Knochenschmerz 6, 55
Koanalgetika 5, 55 f.
Kontinuierliche subkutane
 Infusion 41–50
- Laxanzien-Therapie 21 f.
Levomethadon 5, 15, 17, 31
- Magenschutz 11
Metamizol 5, 7, 9 f., 42, 47 f., 55
Methadon 5, 15, 17 f., 31
Methylnaltrexon 22
Metoclopramid 22 ff., 42
Midazolam 42
Morphin 5, 7, 14 f., 42
Morphin bei Atemnot 28 f.

- Naloxon 12, 17, 26 f., 41
Neuropathischer Schmerz 6,
30–35
Nichtopioide 5–11
Nichtsteroidale Antirheumatika
(NSAR) 5, 9 ff., 55
Nierenfunktion,
eingeschränkte 11, 14
Nozizeptor-Schmerz 6 ff.

Opioid-Äquivalenz 12 f., 15, 65
Opioid-Äquivalenzfaktor =
analgetische Potenz 15
Opioid-Äquivalenztabelle 65
Opioid-Agonisten 12
Opioid-Antagonist 12
Opioid-Begleittherapie 21–24
Opioide 5–8, 11–21, 24–28, 42
Opioid-Indikation 6, 20
Opioid-Kombination 24 f.
Opioid-Nebenwirkungen 20 f.
Opioid-Partialagonist 12
Opioidrezeptoren 11 f.
Opioidtherapie, Absetzen 26
Opioid-Überdosierung 26 f.
Opioid-Wechsel 25 f.
Oxycodon 5, 14 ff.

Paracetamol 5, 9 f.
Patient-controlled analgesia
(PCA) 50
Pentazocin 14 f.

Pethidin 14 f.
Prednisolon 43, 48, 55
Protonenpumpenhemmer 11


Rektale Gabe von Analgetika 36
Rezeptor-Aktivität 11 f.
Rezeptorreserve 40

Schmerz-Arten 5 f.
Schmerzmittel-Pumpe 41–50
Schmerzspitze 8, 18, 28, 40, 44,
49 f.
Schmerztherapie über enterale
Sonde 36 f.
Spritzenpumpe 43–50
Stufe 2 nach WHO 7, 18 f.
Stufe 3 nach WHO 7, 19 f.
Stufenplan 7, 18 ff.

Tilidin/Naloxon 5, 13 f.
Tramadol 5, 13 f.
Transdermale Schmerz-
therapie 37–41
Trizyklische Antidepressiva
6, 32 f., 55
Tübinger Modifikation der
Schmerzpumpe 43–49

WHO-Stufenplan 7

Zusatzgabe (Extradosis) 27 f.,
44, 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.