

Dr. med. Thomas Schlunk

Dieses Begleitheft zur DVD „Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause“ entspricht weitgehend der vom selben Autor verfassten Broschüre „Schmerztherapie bei Tumorpatienten“ (Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen, 12. Aufl. 2006). Der Text der Tübinger Broschüre wurde leicht gekürzt und dem Inhalt der Filmmodule angepasst.

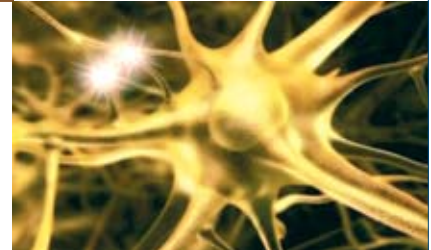
BEGLEITBROSCHÜRE ZUR DVD

## Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause

Die Reihe PALLIATIVE PRAXIS ist ein Gemeinschaftsprojekt von



Mit freundlicher Unterstützung von



## Vorwort

Dieses Begleitheft zur Video-DVD „Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause“ entspricht weitgehend der von mir verfassten, seit 1988 immer wieder neu aufgelegten Broschüre „Schmerztherapie bei Tumorpatienten“ (12. Auflage 2006, ISSN 1438-8979, Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen). Der Text der Tübinger Broschüre wurde leicht gekürzt und dem Inhalt der Filmmodule angepasst.

Thema der vorliegenden DVD und ihres Begleitheftes ist die medikamentöse Therapie des Nozizeptor-Schmerzes, des bei Krebserkrankungen häufigsten Schmerztyps. Die Behandlung nach dem WHO-Stufenplan gilt auch für degenerativ bedingte Schmerzsyndrome (z. B. Osteoporose und Arthrose). Die Besonderheiten des neuropathischen Schmerzes und seiner Therapie werden in diesem Heft nur am Rande erwähnt.

Wir sehen einen wirklichen Bedarf an deutschsprachigen Unterrichtsmedien zur Verbreitung der Schmerztherapie und der Palliativmedizin. Diese Lücke hat uns zu unserem Vorhaben motiviert. Die DVD richtet sich in erster Linie an Krankenpflegekräfte und Ärzte, aber auch an Hospizhelfer/innen, Selbsthilfegruppen und engagierte Laien. Die Filmmodule eignen sich als Einstieg für interdisziplinäre Fortbildungen, für den Unterricht an Krankenpflegeschulen und ebenso für die Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten.

Unser Dank gilt vor allem den Patienten, die sich für die Filmmodule zur Verfügung gestellt haben. Wir danken auch den zahlreichen Sponsoren, ohne deren freundliche Unterstützung wir unsere Ideen nicht in ein Unterrichtsmedium hätten umsetzen können. Wir freuen uns über Rückmeldungen.

Dr. med. Thomas Schlunk  
März 2006

Anschrift des Autors:  
Dr. med. Thomas Schlunk  
Internist, Spezielle Schmerztherapie  
Tropenlinik Paul-Lechler-Krankenhaus  
Paul-Lechler-Straße 24, 72076 Tübingen  
Tel. (07071) 206-0  
E-Mail: schlunk@tropenlinik.de

## Inhaltsverzeichnis

<b>A. Grundlagen der Schmerzbehandlung</b> .....	5
1. Einleitung .....	5
2. Grundregeln der Symptomkontrolle .....	5
3. Vorbedingungen der Schmerztherapie .....	6
4. Regeln der systemischen Schmerztherapie .....	7
5. Einteilung der Schmerzmittel .....	8
6. Schmerz-Arten bei Krebs .....	8
<b>B. Therapie des nozizeptiven Schmerzes</b> .....	11
1. WHO-Stufenplan .....	11
2. Nichtopioid-Analgetika .....	12
3. Opioid-Analgetika .....	15
3.1. Klassifikation .....	15
3.2. Pharmakologie .....	16
3.3. Indikation .....	22
3.4. Nebenwirkungen .....	23
3.5. Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika .....	24
3.6. Kombination von Opioiden .....	26
3.7. Wechsel des Opioids .....	27
3.8. Absetzen einer Opioidtherapie .....	28
3.9. Therapie der Opioid-Überdosierung .....	28
4. Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis) .....	29
5. Therapie der Dyspnoe .....	29
<b>C. Alternativen zur oralen Schmerztherapie</b> .....	31
1. Rektale Gabe von Analgetika .....	31
2. Schmerztherapie über enterale Sonde .....	31
3. Transdermale Schmerztherapie .....	32
4. Kontinuierliche subkutane Analgetika-Infusion (Schmerzmittel-Pumpe) .....	36
<b>D. Koanalgetika</b> .....	42
<b>E. Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung</b> .....	44
<b>F. Opioid-Äquivalenztabelle</b> .....	47

<b>G. Literaturhinweise</b> .....	48
<b>H. Stichwortverzeichnis</b> .....	49

**Haftungsausschluss:** Die in dieser Broschüre aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber und Autor 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. den Erziehungsberechtigten besprochen werden. Die Nennung von Präparatenamen geschieht beispielhaft und bedeutet keine Empfehlung zur Anwendung spezieller Präparate.

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

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

- Denken Sie zusätzlich an Bedarfsmedikationen zur raschen Kupierung von 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

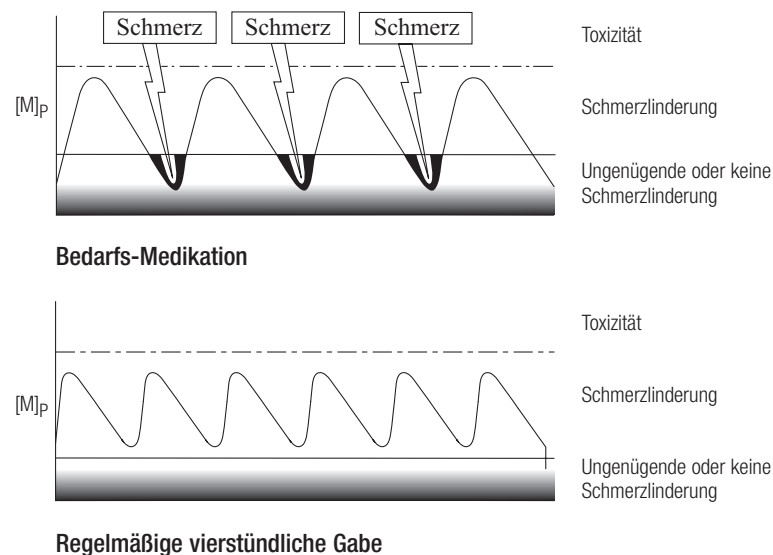
Die Behandlung soll sich gegen die auslösende Ursache richten und zusätzlich die psychosoziale Situation des Kranken berücksichtigen. Vor Einleitung einer symptomatischen Schmerzbehandlung sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- 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 (Lokal-anästhesie, 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, Langleweiligkeit, 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 Einnahmepausen sind exakt festzulegen. Eine Verordnung nur „bei Bedarf“ ist meist unzureichend.



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

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

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 Anwendung von Morphin oder anderen starken Opioiden soll nicht hinausgezögert werden. Bei einem Präparatewechsel ist die relative analgetische Potenz zu berücksichtigen (siehe S. 18 und S. 47). 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.

## 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 (siehe S. 10) sind die bei Malignomen auftretenden Schmerz-Arten mit ihrem Ansprechen auf Opioide und einer Behandlungsempfehlung aufgeführt.

**Tabelle 1: Zusammenstellung der verfügbaren Schmerzmittel**

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

Tabelle 2: Schmerz-Arten bei Tumoren und ihre Therapie

Schmerz-Art	Ansprechen auf Opioide	Medikamentöse Behandlung
<b>Nozizeptiver Schmerz</b>		
– Viszera	+	Nichtopioid + Opioid
– Weichteile	+/-	Nichtopioid + Opioid
– Knochen	+/-	Nichtopioid + Opioid
– Muskelverspannung	–	Muskelrelaxans
<b>Neuropathischer Schmerz</b>		
– 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 (Abb. 2):

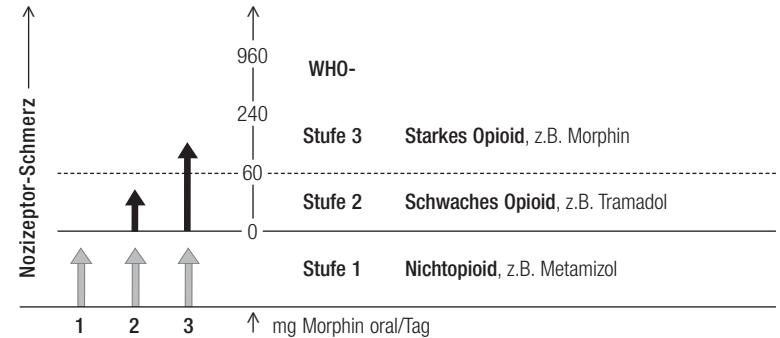


Abb. 2: WHO-Stufenplan für den Nozizeptor-Schmerz

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

Die 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.

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

**Tabelle 3: Differential-Indikation der Nichtopiode beim Tumorschmerz**

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



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

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

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

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

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) sind als Magenschutz bei NSAR-Therapie überlegen, aber teurer als H<sub>2</sub>-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, Sedierung sowie Propulsionshemmung im Gastrointestinaltrakt vermittelt. Spinale Analgesie wird über Kappa- und Delta-Rezeptoren bewirkt. Die Besetzung von Sigma-Rezeptoren führt zu Stimulierung von Atmung und Kreislauf, Auslösung von psychomimetischen Effekten und Pupillenerweiterung. Da sich die Opioiden 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 =  $\mu$ -Agonist
- gemischter Agonist-Antagonist: z.B. Pentazocin = partieller  $\kappa$ -Agonist- $\mu$ -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 Opiode in schwache (Stufe 2 des WHO-Stufenplans) und starke (Stufe 3; BtM-Rezeptpflicht).

### 3.2. Pharmakologie

Mit Hilfe von Tabelle 5 (siehe S. 18) kann man aus Tagesdosis und Applikationsweg eines Opioids die Tagesdosis einer äquianalgetischen oralen Morphin-Therapie errechnen. Ist eine parenterale Opioidtherapie zu berechnen, so ist für dieses Opioid zusätzlich der Umrechnungsfaktor parenteral/oral (rechte Spalte) zu berücksichtigen, der die orale Bioverfügbarkeit der Substanz widerspiegelt. Beispiele:

- a) Vortherapie mit Tramadol 400 mg i.v./Tag. Diese Therapie entspricht Tramadol 570 mg oral/Tag oder Morphin 57 mg oral/Tag oder Morphin 30 mg s.c./Tag.
- b) Vortherapie mit Buprenorphin 4 x 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  $\mu$ 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 x 5 mg oral/Tag. Diese Therapie entspricht Morphin 105 mg oral/Tag oder Morphin 50 mg s.c./Tag.

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

**Codein und Dihydrocodein:** Prodrugs von Morphin,  $\mu$ -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  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -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  $\mu$ -Agonist und Antagonist im Verhältnis 50 mg/4 mg zur oralen Anwendung. Bei beiden Präparaten ergibt sich ein Ceiling-Effekt, d.h. mit Tramadol 100 mg oral 4-stündlich bzw. Tilidin/Naloxon 100 mg/8 mg oral 4-stündlich (6 x 40 Trp./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 x 300 mg bzw. 2 x 300 mg/24 mg), die inzwischen von beiden Präparaten zur Verfügung stehen. Wenn ein stärkeres Opioid erforderlich wird, kann man auf orales Morphin 10–15 mg 4-stündlich bzw. 60–90 mg/Tag (oder ein entsprechend dosiertes anderes starkes Opioid) umsetzen.

**Pethidin:**  $\mu$ -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  $\kappa$ -Agonist- $\mu$ -Antagonist. Pentazocin ist wegen häufiger psychomimetischer Nebenwirkungen (Dysphorie, Depersonalisation, Alpträume, Halluzinationen) zur Behandlung chronischer Schmerzzustände ungeeignet.

**Tabelle 5: Pharmakologische Daten einiger Opiode**

Substanz		Wirkungs- dauer <sup>a</sup>	Analgetische Potenz (Morphin=1)	Faktor parenteral/ oral *
Codein ①		3–5 Std.	1/10	entfällt
Dihydrocodein <sup>b</sup> ②		3–5 Std.	1/10	entfällt
Tramadol <sup>b</sup> ③		3–5 Std.	1/10	7/10
Tilidin/Naloxon <sup>b</sup> 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 <sup>b</sup> ⑦	BtM	4–6 Std.	1	1/2 <sup>c</sup>
Oxycodon <sup>b</sup> ⑧	BtM	5–6 Std.	2	2/3
Hydromorphon <sup>b</sup> ⑨	BtM	3–5 Std.	7,5	1/2
Buprenorphin sublingual ⑩	BtM	6–8 Std.	75	3/4 <sup>d</sup>
Buprenorphin transdermal ⑪	BtM	84–96 Std.	75	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; ⑨ Palladon; ⑩ Temgesic sublingual; ⑪ Transtec PRO;  
 ⑫ Durogesic SMAT; ⑬ L-Polamidon; ⑭ D,L-Methadon Kps. (Rezeptur)

<sup>a</sup> der nichtretardierten Substanz (bei transdermalem Fentanyl bzw. Buprenorphin ist die Wirkdauer des jeweiligen Pflasters angegeben)

<sup>b</sup> Retardpräparat(e) zur 2 x täglichen Gabe (12-stündlich) verfügbar und vorteilhaft

<sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Sublinguale Bioverfügbarkeit

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

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

**Oxycodon:** Reiner Opioidagonist mit ähnlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften wie Morphin. Aufgrund seiner besseren Bioverfügbarkeit (60–87%) beträgt die orale Äquivalenz zu Morphin 1 : 2, d.h. 20 mg Oxycodon oral/Tag entsprechen 40 mg Morphin oral/Tag. Oxycodon ist als Retardtablette zur 2 x 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).

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

**Buprenorphin:** Halbsynthetischer partieller  $\mu$ -Agonist,  $\kappa$ -Antagonist und  $\delta$ -Agonist. Eine Besonderheit ist die sublinguale Applikation, die bei einer Schluckstörung 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 dis-

soziiert 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. Neuerdings steht auch ein transdermales System (teilbares Transtec PRO Matrixpflaster) zur Verfügung (siehe C. 3., S. 34–35).

**Levomethadon:** D,L-Methadon ist ein synthetisches Opioidanalgetikum. Methadon wird in vielen Ländern als Razemat (Gemisch des optisch rechts- und linksdrehenden Isomers zu gleichen Teilen) hergestellt. Nur das Linksisomer Levomethadon ist analgetisch wirksam (als reiner Agonist). In 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 (S. 18) 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  $\mu$ -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 C. 3., S. 32–34). Vorteile von Fentanyl gegenüber Morphin sind seine schwächere obstipierende Nebenwirkung und das Fehlen aktiver Metabolite.

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

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

Wenn ein etwas stärker wirkendes Opioid erforderlich ist und kein BtM-Rezeptpflichtiges 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 und/oder wegen vierstündlich erforderlicher Einnahme nicht auf Dauer akzeptabel sind, stellt man den Patienten oft mit Morphin (plus Nichtopioid) ein:

a) Wässrige Lösung oder Sevredol Tbl.: Nichtretardierte 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 x 30 mg/Tag bzw. 2 x 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-Opioide eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass die kleinstmögliche Dosierung von Hydromorphon (Palladon retard 2 x 4 mg/Tag) 60 mg Morphin oral/Tag entspricht, was insbesondere für ältere Patienten eine zu hohe Anfangsdosierung sein kann. Fentanyl 12,5 µg/h bzw. Buprenorphin 17,5 µg/h transdermal entspricht 30 mg Morphin oral/Tag. Die kleinstmögliche Dosierung von Oxycodon (Oxygesic 2 x 5 mg/Tag) entspricht 20 mg Morphin oral/Tag.

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

**Anpassung der Opioid-Dosis:** Ziel ist, dass der Patient innerhalb weniger Tage (weitgehend) schmerzfrei wird (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. 10). Bei falscher Indikation fehlt ein positiver klinischer Effekt und stehen Opioid-Nebenwirkungen beim Patienten im Vordergrund.

- **Nur sedierende Wirkung: Opioid nicht indiziert**  
Spannungskopfschmerz; posttherpetische 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:

<b>Früh</b>	Übelkeit und Erbrechen Schläfrigkeit Schwindel/Gangunsicherheit Verwirrheitssymptome (verwirrtes Denken, Desorientiertheit, Halluzinationen)
<b>Gelegentlich</b>	Schwitzen Myotonische Krämpfe Mundtrockenheit
<b>Anhaltend</b>	Spastische Obstipation Verzögerung der Magenentleerung, Pyloruskonstriktion Miktionsstörungen Harnverhaltung Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphincter Oddi Übelkeit und Erbrechen Dösigkeit (Schläfrigkeit bei Inaktivität, Patient leicht erweckbar)
<b>Spät</b>	Depression

### 3.5. Begleittherapie: Laxanzien, Antiemetika

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

Zur Obstipationsbehandlung bei schwerkranken Patienten ist Natriumpicosulfat (Laxoberal) 8–10 Trp. abends eine bewährte Substanz. Die Maximaldosierung liegt bei 30 Trp./Tag. Natriumpicosulfat kann mit anderen Abführmitteln kombiniert werden. Wenn Patienten weniger als 1000 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 7–8% des Stuhls bestehen aus Nahrungsresten, daher müssen auch schwerkranke Patienten abführen, die wenig bzw. nicht mehr essen (außer in der Finalphase). Folgende Maßnahmen sind bei Versagen einer alleinigen oralen Laxanzientherapie wirksam: 1) Klysmen über Darmrohr; 2) Hebe-Senk-Einläufe über Darmrohr (auch im ambulanten Bereich durchführbar).

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

**Tabelle 6: Antiemetische Therapie bei fortgeschrittener Tumorerkrankung**

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

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

\* Antiemese unter hoch-emetogener Chemotherapie: Selektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, hochdosiertes Metoclopramid, Dexamethason.

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



neben der opioidbedingten Übelkeit auch andere häufige Ursachen von Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten.

Opioide können auch indirekt über eine verzögerte Magenentleerung und als Folge einer Obstipation zu Erbrechen führen. Dann ist eines der gastrokinetischen Antiemetika indiziert. Domperidon hat weniger zentralnervöse Nebenwirkungen als Metoclopramid. In Einzelfällen kann die Kombination von zwei Antiemetika mit unterschiedlichen Angriffspunkten weiterhelfen. Wenn es nicht gelingt, Übelkeit unter der Einnahme eines Opioids medikamentös zu kontrollieren, kann ein Ausweichen auf ein anderes Opioid sinnvoll sein. Nur ein Drittel der Patienten braucht unter Opioidtherapie nie ein Antiemetikum. Bei langfristiger Opioidtherapie können Antiemetika meist nach 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 C. 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 Opioide einzusetzen. Normalerweise erhält ein Patient nur ein Opioid zur Schmerztherapie, wobei dieses nebeneinander in verschiedenen Formen gegeben werden kann, üblicherweise in Retardform für die Dauertherapie (Morphin Retardpräparat) und in nichtretardierter Form zur Kupierung von Schmerzspitzen (Morphin als wässrige Lösung, als Morphin Merck 2,0% Tropfen [1 Trp. = 1,25 mg], als Sevredol Tbl., als MSR Mundipharma Supp., als subkutane oder ausnahmsweise als intravenöse Injektion). Bei transdermaler Therapie mit Fentanyl-Matrixpflaster erhält der Patient üblicherweise nichtretardierte Morphine 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 von Opioidagonisten. Zu diesem Antagonismus kommt es auch bei oraler Überdosierung von Tilidin/Naloxon-Präparaten (die daher nicht der BtMVV unterliegen).

Die gleichzeitige Gabe von reinen Opioidagonisten (z.B. Morphin) und Buprenorphin wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Denn theoretisch kann der Partialagonist Buprenorphin aufgrund seiner höheren Affinität einen reinen Agonisten vom Rezeptor verdrängen, dessen Wirkung aufheben und so zu einer Schmerzzunahme führen. In der Übergangsphase eines Opioid-Wechsels (z.B. von Buprenorphin zu Morphin und umgekehrt) verursacht diese Interaktion jedoch kein praktisches Problem. Nach neueren Angaben verhält sich Buprenorphin in Tagesdosen bis 10 mg wie ein  $\mu$ -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.

### 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. 18, sowie S. 47). 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 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-Überdosierung injiziert man 0,1 mg (1/4 Ampulle) alle 2–3 Minuten, bis die Atemfunktion wieder ausreichend ist. Die Bewusstseinslage soll nicht als Maßstab der Naloxon-Wirkung verwendet werden, weil der Patient sonst zuviel Antidot erhält, wieder unter Schmerzen leidet und schwere körperliche Entzugssymptome entwickeln kann.

Bei der Antagonisierung ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Naloxon mit 20 bis 30 Minuten kürzer ist als die der meisten Opiode, 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. 20).

### 4. Behandlung von Schmerzspitzen (Extradosis)

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

Oft wird das Nichtopioid nahe seiner Tageshöchstdosis regelmäßig eingenommen, z.B. Metamizol 1000 mg 4-stündlich. Die zusätzliche Gabe des Nichtopioids bei Schmerzspitzen kann dann wegen des Ceiling-Effekts wenig bewirken. Auch die Gabe eines zweiten Nichtopioids (im genannten Beispiel 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 x 60 mg MST Mundipharma erhält beispielsweise als Zusatzgabe bei Schmerzspitzen 20 mg Morphin oral (1 Tbl. Sevredol 20 oder Morphin Merck 2,0% 16 Trp. oder 2 ml einer 1%-igen wässrigen Morphin-Lösung) oder MSR 20 Mundipharma 1 Supp. (oder auch 10 mg Morphin s.c.).

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

### 5. Therapie der Dyspnoe

In der präfinalen Situation ist eine kausale Therapie einer respiratorischen Insuffizienz oft nicht möglich; die Gabe von Sauerstoff kann das Problem zwar hinauszögern, aber nicht lösen. Bei 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 Morphin-Dosierung (z.B. 6 x 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 Medikationspumpe kombinieren wir oft Morphin und Midazolam kontinuierlich s.c.

## C. Alternativen zur oralen Schmerztherapie

### 1. Rektale Gabe von Analgetika

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

Es gibt sowohl peripher wirkende Schmerzmittel als auch Opiode 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 Nicht-opioid Voltaren Resinat 2 x 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 Retardkapsel können durch PEG-Sonden der Dimension 15 Charrière und dicker verabreicht werden, wenn mit Sondennahrung (nicht mit Wasser!) nachgespült wird. MST Continus setzt Morphin langsamer frei als MST Retard-Granulat, Capros bzw. M-long Retardkps., nämlich über (12 bis) 24 Stunden im Vergleich zu 12 Stunden. Wir empfehlen die zweimal tägliche Gabe von retardierten Morphinpräparaten, weil ein 12-Stunden-Intervall (oder ein kürzeres Intervall) sowieso für das Nichtopioid benötigt wird.

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

Als Extradosis für Patienten mit enteraler Sonde sind sowohl wässrige Morphin-Lösung (per Sonde) als auch MSR Mundipharma Supp. geeignet. Bei sehr dünnen Jejunalsonden kann eine Einstellung des Patienten mit Levomethadon (L-Polamidon Trp.) von Vorteil sein, da bei diesem Opioid aufgrund seiner langen Halbwertszeit ein 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  $\mu$ -Agonist (siehe S. 20). 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 S. 33.
- Die obstipierende Nebenwirkung von Fentanyl ist – äquianalgetische Dosierung vorausgesetzt – geringer als die von Morphin: Die Patienten benötigen weniger Laxanzien.

Insbesondere Patienten mit gastrointestinalen Problemen oder Abneigung gegen orale Medikation können vom „Schmerzpflaster“ profitieren.

Morphin oral	Durogesic SMAT transdermal
30 mg/Tag	12 $\mu\text{g/h}$ (5,25 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 2,1 mg Fentanyl)
60 mg/Tag	25 $\mu\text{g/h}$ (10,5 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 4,2 mg Fentanyl)
120 mg/Tag	50 $\mu\text{g/h}$ (21 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 8,4 mg Fentanyl)
180 mg/Tag	75 $\mu\text{g/h}$ (31,5 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 12,6 mg Fentanyl)
240 mg/Tag	100 $\mu\text{g/h}$ (42 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 16,8 mg Fentanyl)
300 mg/Tag	125 $\mu\text{g/h}$ (2 Pflaster mit insges. 21,0 mg Fentanyl)
360 mg/Tag	150 $\mu\text{g/h}$ (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 (12,5  $\mu\text{g/h}$ ) begonnen werden. Patienten mit einer Opioid-Vortherapie werden nach der Opioid-Äquivalenztabelle (siehe S. 47) umgestellt. Auch unter ambulanten Bedingungen muss eine engmaschige ärztliche Beobachtung des Patienten bei Therapiebeginn gewährleistet sein.
- Die transdermale Therapie ist einer parenteralen Applikation vergleichbar und daher bei 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 Dosititration 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.

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

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 Schmerzpfisters wieder benutzt werden. Eventuell haftende Pflasterreste sind ausschließlich mit Wasser und Seife zu entfernen. Da die Schmerzpfister nach außen hin wasserdicht sind, können sie auch beim Duschen oder Baden getragen werden. Bei schwitzenden Patienten empfiehlt sich eine zusätzliche Fixierung des Pflasters z.B. mit Fixomull. Das Fentanyl-Pflaster macht bei nozizeptiven Tumorschmerzen die Gabe eines Nichtopioids nicht entbehrlich.

**Buprenorphin** ist ein partieller  $\mu$ -Agonist,  $\kappa$ -Antagonist und  $\delta$ -Agonist (siehe S. 19f). Die Substanz steht neuerdings auch als transdermales System (Transtec PRO 35/52,5/70 µg/h) zur Verfügung. Da es sich bei Transtec PRO um ein Matrixpflaster handelt, darf es – wie das Durogesic SMAT Matrixpflaster – durchgeschnitten werden. Das zweite „Schmerzpfister“ 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 Matrixpfisters, 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 Matrixpfisters ermöglicht einen Therapiebeginn schon auf WHO-Stufe 2 (Transtec PRO 17,5 µg/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. 35.

Zu beachten ist:

- Der Ceiling-Effekt von Buprenorphin bei 10 mg s.l./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 Matrixpfisters und die benötigte Zahl der Sublingualtabletten zu einem Problem.
- Als Zusatzdosis bei Schmerzspitzen steht 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 Transtec PRO 35 µg/h). Im Notfall wirkt Morphin s.c. schneller als Buprenorphin s.l. oder parenteral.
- Die Kombination von Transtec PRO mit einer kontinuierlichen subkutanen Morphin-Infusion (siehe C. 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.

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 <sup>2</sup> -Pflaster mit 20 mg Buprenorphin)
90 mg/Tag	1,2 mg/Tag	52,5 µg/h (37,5 cm <sup>2</sup> -Pflaster mit 30 mg Buprenorphin)
120 mg/Tag	1,6 mg/Tag	70 µg/h (50 cm <sup>2</sup> -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

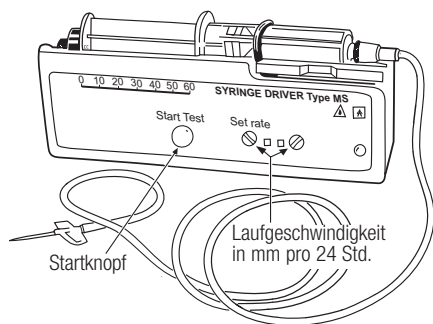


Abb. 3: Spritzenpumpe  
Graseby MS 26

Die kontinuierliche subkutane Infusion bietet bei Schwerkranken viele Vorteile:

- Konstante Medikamentenzufuhr → gleichmäßige Analgesie
- Kein intravenöser Zugang erforderlich (die s.c.-Therapie kann daher zu Hause über mehrere Wochen vom Krankenpflegepersonal einer Sozialstation durchgeführt werden)
- Keine wiederholten Injektionen
- Bequem und verlässlich (ungestörte Nachtruhe!)
- Erhaltene Mobilität (bei kleiner, batteriebetriebener Pumpe)
- Füllung der Injektionsspritze meist nur einmal täglich
- Weniger Übelkeit und Erbrechen
- Eine individuelle Medikamenten-Kombination ermöglicht die gleichzeitige Kontrolle der Symptome Schmerz, Atemnot, Husten, Schluckauf, Übelkeit/Erbrechen und Unruhe

Vor allem folgende Medikamente kommen allein oder in Kombination (als Mischspritze) zur Anwendung (Tabelle 7):

Tabelle 7: Medikamente zur kontinuierlichen subkutanen Infusion

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

- ① 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).
- ② 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 Starkes Antitussivum. Hydrocodon kann zur Linderung von quälendem Hustenreiz eingesetzt werden, und zwar als Agonist auch in Kombination mit anderen Opioidagonisten. Seine antitussive Wirkung ist stärker als die von Morphin (in äquianalgetischer Dosierung). Einzelne Patienten benötigen Hydrocodon-Tagesdosen bis 60 mg (4 ml)/24 h und höher.
- ⑦ Spasmolytikum zur Linderung schmerzhafter Krämpfe im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen, ableitenden Harnwegen sowie des weiblichen Genitale. Butylscopolaminiumbromid kann palliativ bei inoperablem Ileus eingesetzt werden. Eine Kombination mit Metoclopramid ist pharmakologisch unsinnig. Butylscopolaminiumbromid kann auch die Sekretbildung im Bronchialbaum reduzieren. So kann man einem Patienten bei ersten Anzeichen von Todesrasseln 20 mg s.c. sofort und anschließend 20–40 mg s.c./24 h geben.

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

### Berechnung einer kombinierten subkutanen Schmerztherapie

(Graseby Spritzenpumpe MS 26)

- Welche Tagesdosis jeder einzelnen Komponente soll verabreicht werden? Man muss sich an der Vortherapie orientieren. Die Summe ergibt das Volumen der Tagestherapie (ml/24 h).
- Morphin Injektionslösungen: Möglichst Ampullen mit 20 mg/ml verwenden, um Volumen zu sparen: Morphin Merck 20 oder MSI 20 (20 mg/1 ml), MSI 100 (100 mg/5 ml), MSI 200 (200 mg/10 ml).

- Bei der Spritzenfüllung hält man sich möglichst an die verfügbaren Ampullengrößen.
- **Sonderfall:** Benötigt ein mit Fentanyl-Matrixpflaster 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.

### 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 x 50 mg) und MST 60 2 x 1 Retardtbl. Als gleich wirksame subkutane Infusion benötigt dieser Patient pro Tag etwa 3 g Metamizol und 60 mg Morphin (die Hälfte der oralen Morphin-Tagesdosis) entsprechend 6 ml Novalgin Injektionslösung und 3 ml MSI 20 Injektionslösung. Bei manifester Übelkeit mit Erbrechen wird zugleich eine antiemetische Therapie begonnen mit pro Tag 2,5 mg Haloperidol (Haldol 1/2 Amp.) und 20 mg Metoclopramid (Gastrosil 4 ml = 2 kleine Ampullen).

Anordnungsdatum; Unterschrift	Gültig ab	Medikamente	Volumen der Tagesfüllung	Injizierte Dosis pro 24 h	mm pro 24 h
11.07.05	11.07.05	Novalgin	6,0 ml	3000,0 mg	
Schlunk	14 Uhr	+ MSI 20	3,0 ml	60,0 mg	
		+ Haldol	0,5 ml	2,5 mg	
		+ Gastrosil	4,0 ml	20,0 mg	
		Summe =	13,5 ml		35

Zusatzgabe bei Schmerzspitzen = Morphin 10 mg s.c.

### Tipps zur praktischen Durchführung

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 x 5 cm große Mullkomresse.

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.

Wir verwenden seit Jahren die v.a. in England verbreitete Graseby Spritzenpumpe MS 26 (Abb. 3, siehe S. 36) und empfehlen sie wegen des günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses, der einfachen Handhabung und der geringen Kosten für Einmalmaterialien. Bezugsquelle: Smiths Medical Deutschland GmbH, Hauptstr. 45–47, 85614 Kirchseeon, Tel. (08091) 551-205.

### Gebrauchsanweisung der Graseby MS 26-Spritzenpumpe

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

2. **Spritze vorbereiten:** Mit einem Lineal den Weg (in mm) abmessen, den der Spritzenkolben in 24 Stunden zurücklegen soll.
3. **Laufgeschwindigkeit einstellen:** Zum Einstellen der Laufgeschwindigkeit verwendet man einen 4 mm breiten Schraubenzieher.
4. **Spritze einsetzen:** Einen der Spritzenflügel in den vorgesehenen Spalt einsetzen. Darauf achten, dass die ml-Einteilung der Spritze von vorne sichtbar ist und das Sicherungsgummiband der Spritze fest anliegt.
5. **Spritzenstempel einsetzen:** Die Spritzenkolbenführung lässt sich verschieben, wenn man auf den viereckigen weißen Knopf drückt. Sie ist so einzustellen, dass der Kolben der gefüllten Spritze in dem vorgesehenen Schlitz Halt findet.
6. **Durchsichtige Plastikhülle verwenden:** Das runde Loch in der Plastikhülle (zur Bedienung des Start/Bolus-Knopfes) zeigt nach vorne. Man schiebt die Spritzenpumpe von rechts in diese Plastikhülle, bis die Plastiknase hinten in das vorgesehene Loch einrastet.

### Wichtiger Hinweis für Ärzte und Krankenpflege-Fachkräfte, die Patienten zu Hause betreuen

Mit dem sehr erfahrenen Krankenpflegeteam des *Tübinger Projekts: Häusliche Betreuung Schwerkranker*, eines ambulanten Palliativdienstes (APD), verwendet der Autor seit vierzehn Jahren eine von ihm speziell für den ambulanten Bereich entwickelte Modifikation der parenteralen Therapie mit der Spritzenpumpe Graseby MS 26, die bei Schmerzspitzen Zusatzgaben direkt aus der Spritzenpumpe vorsieht (PCA = patient-controlled analgesia). Diese Modifikation berücksichtigt auch das Volumen zum Füllen des Schlauches (das immer verloren geht), so dass die Füllung der Spritze für mehr als 24 Stunden ausreicht. Das Tübinger Projekt hat mit dieser Methode schon mehr als tausend schwerkranke Patienten zu Hause behandelt.

Eine genaue Beschreibung dieser Tübinger Methode und ein geeignetes Verordnungsfomular sind per Download zugänglich:

[www.tropenlinik.de](http://www.tropenlinik.de) → Button „Tübinger Projekt“ (Dateien zum Download finden Sie unten auf der Seite „Tübinger Projekt“)

## D. 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 8 gibt einen Überblick über den Beitrag von Koanalgetika zur Therapie bestimmter Schmerzprobleme, die häufig im Rahmen von Tumorkrankheiten auftreten.

**Tabelle 8: Wichtige Koanalgetika beim Tumorschmerz**

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

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

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



## E. Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Die heute gültige Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) macht die Verordnung stark wirksamer Analgetika gegenüber früher wesentlich leichter. Für die Verordnung von Betäubungsmitteln sind weiterhin BtM-Rezepte erforderlich. Die vorgeschriebenen Formalitäten wurden vereinfacht. Es gibt festgesetzte Höchst-mengen der Betäubungsmittel für eine Verordnung innerhalb von 30 Tagen:

**Tabelle 9: Verschreibungshöchstmengen nach der BtMVV vom 10.3.2005**

Substanz (Freiname)	Höchstmenge pro 30 Tage	Handelspräparate (Auswahl)
* Buprenorphin	800 mg	Temgesic (sublingual), Transtec PRO (Matrixpflaster)
* Fentanyl	340 mg	Durogesic SMAT (Matrixpflaster), Actiq (Lutschtbl.)
Hydrocodon	1200 mg	Dicodid
* Hydromorphon	5000 mg	Palladon retard (Retardkps.), Palladon (Kps.), Dilaudid (Amp.)
* Levomethadon	1500 mg	L-Polamidon
Methadon	3000 mg	
* Morphin	20000 mg	Sevredol, MST, MST Continus, Capros, M-long, MSR, MSI, Morphin Merck
* Oxycodon	15000 mg	Oxygesic (nur Retardtbl.)
Pentazocin	15000 mg	Fortral
Pethidin	10000 mg	Dolantin
Piritramid	6000 mg	Dipidolor (nur Amp.)
Dronabinol	500 mg	(Cannabinoid)

\* Diese Substanzen eignen sich 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.

## F. Opioid-Äquivalenztabelle

Stufe 2-Opiode	Buprenorphin Buprenorphin Temgesic Soblinguallb. s.l. mg/Tag	Buprenorphin Transic PRO Matrixpflaster t.d. µg/h	Standard Morphin Retardtbl. oder -kps. oral mg/Tag	Fentanyl Durogesic SMAT Matrixpflaster t.d. µg/h	Oxycodon Oxygesic Retardtbl. oral mg/Tag	Hydromorphon Palladon retard Retardkps. oral mg/Tag	Levomethadon L-Polamidon Trp. oral mg/Tag	D,L-Methadon [Rezeptur] Kps. oral mg/Tag
200			20		10			3
300		17,5	30	12	15			4
600	0,8	35	60	25	30	8		9
	1,6	70	120	50	60	16		17
	2,4	105	180	75	90	24		26
	(3,2)	(140)	240	100	120	32		34
	(4,0)	(175)	300	125	150	40		43
			360	150	180	48		51
			420	175	210	56		60
			480	200	240	64		69
			600	250	300	80		86
			720	300	360	96		103
			(960)	(400)	(480)	(128)		(137)
			(1440)	(600)	(720)	(192)		(206)
			(1920)	(800)	(960)	(256)		(274)
			(2400)	(1000)	(1200)	(320)		(343)

**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.

## G. Literaturhinweise

- Dickman A, Littlewood C, Varga J: The Syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. Oxford University Press, Oxford 2001
- Diener HC, Maier C (Hrsg.): Das Schmerz-Therapie-Buch. Urban & Schwarzenberg München – Wien – Baltimore 1997
- Freye E: Opioide in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika. 6. Auflage. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg 2003
- Husebø S, Klaschik E: Palliativmedizin. 3. Auflage. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg 2003
- Moore A, Edwards J, Barden J, McQuay H: Bandolier's Little Book of Pain. Oxford University Press, Oxford 2003
- Schlunk T: Parenterale Schmerztherapie. Arzneimitteltherapie 2003; 21: 107–112
- Twycross RG: Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone. Edinburgh – London – Madrid – Melbourne – New York – Tokyo 1994
- Twycross RG: Symptom management in advanced cancer. Radcliffe Medical Press. Oxford – New York 1995
- Zenz M, Jurna I (Hrsg.): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2. Aufl. Stuttgart 2001

## H. Stichwortverzeichnis

- Acetylsalicylsäure 9, 13ff
- Äquivalenztafel für Buprenorphin Matrixpflaster 35
- Äquivalenztafel für Fentanyl Matrixpflaster 33
- Antagonisierung von Opioiden 20, 28f, 35
- Antiemetische Therapie 24ff, 37, 39
- Antikonvulsiva 9, 43
- Atemdepression 28, 30
- Atemnot 29f
- Benzodiazepine bei Atemnot 30
- Betäubungsmittel-Rezept 45f
- Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung 44
- Bioverfügbarkeit, orale 16, 18
- Buprenorphin 9, 18ff, 22, 29, 34f, 44
- Buprenorphin-Höchstdosis 16, 19, 35
- Buprenorphin Matrixpflaster 22, 34f
- Butylscopolaminiumbromid 37f
- Ceiling-Effekt 16f, 19, 35
- Codein 9, 17f
- Coxibe 9, 15
- Dexamethason 38
- Dihydrocodein 9, 17f
- Dosistitration 22
- Dyspnoe 29f, 35
- Einnahmezeitpunkte 12
- Extradosis (Zusatzgabe) 29, 34, 39, 41
- Fentanyl 9, 16, 18, 20, 22, 32ff, 39, 44
- Fentanyl Matrixpflaster 22, 32ff, 39
- Haloperidol 24ff, 37, 39
- Höchstmenge 44ff
- Hydrocodon 37f, 44
- Hydromorphon 9, 18f, 22, 44
- Knochenschmerz 42
- Koanalgetika 8ff, 42f

Kontinuierliche subkutane Infusion 26, 36–41  
Laxanzien-Therapie 24  
Levomethadon 9, 20, 44  
Magenschutz 15  
Metamizol 9, 13f, 37–40, 42  
Methadon 9, 20, 44  
Metoclopramid 24ff, 37ff  
Midazolam 37f  
Morphin 9, 18f, 21, 30ff, 37ff, 44  
Morphin bei Atemnot 30  
Naloxon 16, 20, 28f  
Neuropathischer Schmerz 10, 42f  
Nichtopioide 9–15, 37  
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 9, 13, 15  
Nierenfunktion, eingeschränkte 15, 19  
Nozizeptor-Schmerz 10f  
Opioid-Äquivalenz 18, 27f  
Opioid-Äquivalenzfaktor = analgetische Potenz 18  
Opioid-Äquivalenztabelle 47  
Opioid-Agonisten 16  
Opioid-Antagonist 16, 20, 28f  
Opioid-Begleittherapie 24ff  
Opioide 8–12, 15–23, 26–29, 37  
Opioid-Indikation 10f, 22  
Opioid-Kombination 26f  
Opioid-Nebenwirkungen 23  
Opioid-Partialagonist 16, 19f  
Opioidrezeptoren 15f  
Opioidtherapie, Absetzen 28  
Opioid-Überdosierung 28f  
Opioid-Wechsel 27f  
Oxycodon 9, 18f, 22, 44  
Paracetamol 9, 13f  
Patient-controlled analgesia (PCA) 41  
Pentazocin 17f, 44

Pethidin 17f, 44  
Prednisolon 38, 40, 42  
Protonenpumpenhemmer 15  
Rektale Gabe von Analgetika 31  
Rezeptor-Aktivität 15f  
Rezeptorreserve 35  
Schmerz-Arten 8, 10  
Schmerzmittel-Pumpe 36–41  
Schmerzspitze 12, 29, 34f, 39, 41  
Schmerztherapie über enterale Sonde 31f  
Spritzenpumpe 36, 38–41  
Stufe 2 nach WHO 11, 21  
Stufe 3 nach WHO 11, 21f  
Stufenplan 11, 21f  
Tilidin/Naloxon 9, 17  
Tramadol 9, 17  
Transdermale Schmerztherapie 32–35  
Trizyklische Antidepressiva 10, 42  
Tübinger Modifikation 41  
WHO-Stufenplan 11, 21f  
Zusatzgabe (Extradosis) 29, 34, 39, 41

## Hinweis

Weitere Informationen zum Thema Schmerztherapie und zur Reihe PALLIATIVE PRAXIS erhalten Sie auf der Internet-Seite des Krebsverbands Baden-Württemberg e.V. unter

**[www.krebsverband-bw.de](http://www.krebsverband-bw.de)**

Hier haben Sie u.a. die Möglichkeit zum Download dieser Broschüre sowie eines Evaluationsbogens, mit dem Sie die DVD „Schmerztherapie bei unheilbar Kranken – zu Hause“ bewerten können.

Einen erheblichen Teil seiner Arbeit finanziert der Krebsverband Baden-Württemberg durch Spenden. Da der Krebsverband als gemeinnützig anerkannt ist, sind Spenden nach den steuerlichen Vorschriften absetzbar. Wenn auch Sie die Arbeit des Krebsverbands – z. B. die Herausgabe weiterer Fortbildungsmedien im Rahmen der Reihe PALLIATIVE PRAXIS – unterstützen wollen, dann bitten wir um Ihre Spende auf das folgende Konto des Krebsverbands Baden-Württemberg e.V.:

**Konto 1 013 900  
bei der Landesbank Baden-Württemberg  
BLZ 600 501 01**