

Palliativmedizinische Leitlinien

Erarbeitet im Qualitätszirkel
„Palliativmedizin und Hospizarbeit“
in Mainz

Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen in diesen Leitlinien sind sorgfältig geprüft, entbinden den Benutzer jedoch nicht davon, sich selbst von der korrekten Indikationsstellung, sowie der Anwendung und Dosierung der Präparate zu überzeugen, insbesondere auch durch Prüfung der Beipackzettel.

STAND: 26.8.2009

Inhaltsverzeichnis

1	NOTFALLSITUATIONEN	5
1.1	Verhalten bei akuter schwerer Atemnotattacke	5
1.1.1	Allgemeine Maßnahmen:	5
1.1.2	Allgemeine medikamentöse Maßnahmen:	5
1.1.3	Spezielle medikamentöse Maßnahmen:	5
1.1.3.1	Spastik	5
1.1.3.2	Ödematöse Schwellung (z.B. allerg. Reaktion, Reizung durch Tubus/Trachealkanüle)	5
1.1.3.3	Lungenödem/Flüssigkeitsüberladung	5
1.2	Behandlung durchbrechender Schmerzen	7
1.2.1	Konventionelle Methode	7
1.2.2	Patientenkontrollierte Analgesie	10
1.2.3	Fentanyl-Nasenspray	10
1.2.4	Hydromorphonsaft	10
1.3	Opioidintoxikation	11
1.3.1	Klinik	11
1.3.2	Therapie	11
2	ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	12
2.1	Pathophysiologie	12
2.2	Rezeptoraffinitäten unterschiedlicher Antiemetika	15
2.3	Rezeptorspezifische Wirkungen von Antiemetika	15
2.4	Domperidon und MCP im Vergleich	15
2.5	Therapeutisches Vorgehen	16
2.6	Dosierungen	16
3	SYMPTOMATISCHE THERAPIE DER INOPERABLEN INTESTINALEN OBSTRUKTION	17
3.1	Wiederherstellung der Passage	17
3.2	Abführende Maßnahmen (nicht bei kompletter mechanischer Obstruktion!)	17
3.3	Schmerztherapie	17
3.4	Übelkeit und Erbrechen	17
3.5	Einige Hinweise zu Darreichungsformen von Medikamenten	18
3.6	Literatur	18
4	HUSTEN	18
4.1	Ursachen	18
4.1.1	Tumorbedingt	18
4.1.2	Therapiebedingt	18
4.1.3	Tumorassoziiert	18
4.1.4	Tumorunabhängig	19
4.2	Beispiele für kausale Therapiemöglichkeiten	19
4.3	Produktiver Husten	19
4.3.1	Patient kann abhusten:	19
4.3.2	Patient kann nicht abhusten:	19
4.4	Hustendämpfung bei trockenem Reizhusten	19
4.4.1	Relative antitussive Potenz von Opioiden	19
4.4.2	Antitussiva bei Patienten ohne vorbestehende Opioidtherapie	19
4.4.3	Antitussive Therapie bei Patienten mit vorbestehender Opioidtherapie	21
4.4.4	Therapieresistenter Reizhusten	21
5	SINGULTUS	21
5.1	Ursachen	21

5.1.1	Reizung des N. Vagus	21
5.1.2	Reizung des N. Phrenicus	21
5.1.3	ZNS	21
5.2	Symptomatische Therapie	21
6	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER SIALORRHOE	22
6.1	Trizyklische Antidepressiva	22
6.2	Anticholinergika	22
6.3	Botulinumtoxin	22
7	SCHMERZTHERAPIE	22
7.1	Hochpotente Opioide	22
7.1.1	Hydromorphon (Palladon)	22
7.1.2	Oxycodon (Oxygesic)	22
7.1.3	Buprenorphin (Temgesic bzw. Transtec)	23
7.2	Opioidwechsel	23
7.2.1	Äquianalgetische Dosierungen:	23
7.2.1.1	Wechsel zwischen Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin	23
7.2.1.2	Wechsel zwischen Morphin und Fentanylpflaster/Buprenorphinpflaster	24
7.3	Mitführen von Betäubungsmitteln im Rahmen einer ärztlichen Behandlung	24
7.4	Topische Opioidtherapie	25
8	NEUROPSYCHIATRISCHE SYMPTOME	26
8.1	Angst	26
8.1.1	Medikamentöse Therapie	26
8.1.1.1	Diazepam (Valium®)	26
8.1.1.2	Lorazepam (Tavor®)	26
8.2	Delir	27
8.2.1	Medikamentöse Therapie	27
8.2.1.1	Haloperidol (Haldol®)	28
8.2.1.2	Risperidon (Risperdal®)	28
8.2.1.3	Melperon (Eunerpan®) und Pipamperon (Dipiperon®)	28
8.2.2	Sinnvolle medikamentöse Kombinationen bei Delir mit starker Unruhe	29
8.2.3	Akutes agitiertes Delir	29
8.3	Depression	29
8.3.1	Medikamentöse Therapie	29
8.3.1.1	SSRI: Sertralin (Zoloft®) und Citalopram (Cipramil®)	29
8.3.1.2	Venlafaxin (Trevilor®)	29
8.3.1.3	Mirtazapin (Remergil®)	30
8.4	Schlafstörungen	30
8.5	Antiepileptische medikamentöse Therapie	30
8.5.1	Antikonvulsiva	30
8.5.1.1	Carbamazepin (z.B. Tegretal®)	30
8.5.1.2	Lamotrigin (Lamictal®)	31
8.5.1.3	Valproinsäure (z.B. Ergenyl®)	31
8.5.1.4	Phenytoin (z.B. Zentropil®)	32
8.5.1.5	Phenobarbital (z.B. Luminal®)	32
8.5.2	Behandlung von Anfällen	32
8.5.3	Antiepileptische Therapie in der Finalphase	33
9	MEDIKAMENTÖSE MAßNAHMEN ZUR PALLIATIVEN SEDIERUNG	33
10	THROMBOSE (PROPHYLAXE, BEHANDLUNG)	34

10.1	Therapie von Thrombosen	34
11	ASZITES	35

1 Notfallsituationen

1.1 Verhalten bei akuter schwerer Atemnotattacke

Stand: 12/2004

1.1.1 Allgemeine Maßnahmen:

Ruhig bleiben – beim Patienten bleiben; Angehörige gegebenenfalls kurz aus dem Zimmer bitten. Patienten aufsetzen bzw. lagern nach Wunsch; Fenster öffnen – Frischluftzufuhr! Evtl. Ventilator. Pulsoxymetrie: Sauerstoffgabe bei Sättigung unter 90% sinnvoll, bei Werten zwischen 90 und 94% fraglich sinnvoll.

1.1.2 Allgemeine medikamentöse Maßnahmen:

Sedierung

- Midazolam (Dormicum) 2,5 – 5 mg s.c. oder i.v., nach Wirkung titrieren (im Bedarfsfall alle 15 – 30 min wiederholen)

- Lorazepam (Tavor expidet) 1 – 2,5 mg sublingual

Linderung des Gefühls der Atemnot

- Morphin bei opioidnaiven Patienten 2,5 – 5 mg s.c./i.v., nach Wirkung titrieren (im Bedarfsfall alle 15 – 30 min wiederholen)

- Morphin bei opioidgewöhnten Patienten initial 5 – 10 mg s.c./i.v., nach Wirkung titrieren (im Bedarfsfall alle 15 – 30 min wiederholen). Faustregel: 25 – 100% der Vierstundendosis (Beispiel: Tagesdosis 540 mg orales retardiertes Morphin; die Vierstundendosis beträgt 90 mg oral entsprechend 30 mg parenteral, die „Rescue-Dosis“ bei akuter Atemnotattacke wäre 7,5 – 30 mg Morphin s.c. oder i.v.).

1.1.3 Spezielle medikamentöse Maßnahmen:

1.1.3.1 Spastik

Beta – 2 – Sympathomimetikum

vorzugsweise über Vernebler, z.B. Salbutamol Inhalationslösung 1,25 bis 2,5 mg

(5 – 10 Tropfen), alternativ Dosieraerosol

Terbutalin (Bricanyl) 0,25 – 0,5 mg s.c. (1/2 bis 1 Ampulle)

1.1.3.2 Ödematöse Schwellung (z.B. allerg. Reaktion, Reizung durch Tubus/Trachealkanüle)

Infectokrupp Inhal (Inhalationslösung, mit zusätzlichem Infectokrupp Zerstäubersystem anzuwenden): Standarddos.: 7-14 Hübe (ca. 1-2 ml), entspr. 4-8 mg Epinephrin. B. Bedarf Inhalation wiederholen. Infectokrupp ist bei Raumtemperatur < 25° C 6 Monate haltbar, im Kühlschrank 18 Monate (Stand 7/2009).

Alternativ:

Inhalation mit Suprarenin (1:5 mit NaCl 0,9% verdünnt) führt zu rascher Vasokonstriktion und damit Abschwellung [Leitfaden Palliativmedizin 3. Aufl. S. 320]

1.1.3.3 Lungenödem/Flüssigkeitsüberladung

Insofern es sich um ein kardial bedingtes Lungenödem handelt, kann eine Gabe von Furosemid Erleichterung bringen. Furosemid kann auch subkutan verabreicht werden [Verma AK, da Silva JH, Kuhl DR: Diuretic Effects of Subcutaneous Furose-

midate in Human Volunteers: A Randomized Pilot Study. *The Annals of Pharmacotherapy* 38:2004, S. 544-9].

1.2 **Behandlung durchbrechender Schmerzen**

Stand 4/2006

1.2.1 **Konventionelle Methode**

Eine Schmerztherapie mit einem retardierten Opioid ist immer durch eine Bedarfsmedikation mit einem rasch wirksamen Opioid zu ergänzen. Die Höhe der Einzeldosis entspricht 5 – 15% der Tagesgesamtdosis (Portenoy RK. Pharmacologic management of cancer pain. Semin Oncol 1995; 22(2 Suppl 3):112-120). Als Faustregel kann in üblichen Dosisbereichen ein Sechstel der Tagesdosis gewählt werden. In höheren Dosisbereichen kann die Einzeldosis anteilmäßig geringer gewählt werden, um ein zu starkes Anfluten des nicht retardierten Opioids zu vermeiden.

Wiederholung der Bedarfsmedikation bei unzureichender Wirkung (Ryan et al. As needed morphine:yes, but at what dose and at what intervall. J Clin Onc 2005;23:3849 – 3852)

- Bei oraler Gabe nach 1 Stunde
- Bei subkutaner Gabe nach 30 min (- 45 min)
- Bei i.v. Bolusgabe oder i.v. Kurzinfusion nach 10 – 15 min

Basismedikation mit retardiertem Opioid	Bedarfsmedikation mit nicht retardiertem Opioid
Morphin	Morphin
Hydromorphon (Palladon)	Morphin, parenterales Hydromorphon (Dilaudid)
Oxycodon (Oxygesic)	Morphin, Oxygesic
Fentanyl (Durogesic)	Morphin, Actiq*
Buprenorphin (Temgesic, Transtec)	Buprenorphin, Morphin

*Actiq: Lutschtablette mit 200 bis 1600 ug Fentanyl, Wirkungseintritt innerhalb von max. 15 min, keine klare Beziehung zwischen Höhe der Bedarfsdosis und der Tagesdosis (3 Lutschtabletten kosten 29,66 Euro, 30 kosten 296,60 Euro, Stand 2005)).

Bei der Berechnung der Bedarfsmedikation im Fall einer Therapie mit Fentanylpflaster entspricht beispielsweise ein Durogesic-Pflaster mit 25 ug/h einer Morphin-Tagesdosis von 60 mg, so daß die Höhe der Bedarfsmedikation 10 mg orales Morphin beträgt (orientierend: 50% des numerischen Werts der Stundendosis in ug des Pflasters in mg Morphin)

Bei Verwendung von Buprenorphin als Bedarfsmedikation muß berücksichtigt werden, dass sowohl bei oraler wie bei parenteraler Applikation die maximale Wirkung erst nach ca. 1 – 2 Stunden eintritt, die Wirkdauer jedoch 6 – 8 Stunden beträgt. Falls im Fall einer Basistherapie mit Buprenorphin aus diesen Gründen Morphin als Bedarfstherapie verwandt wird, sollte für die Berechnung der Einzeldosis ein Verhältnis von 1:100 zu Grunde gelegt werden werden, d.h. 100 mg orales Morphin entsprechen 1 mg Buprenorphin (PCF 3, 2007).

Beispiel:

Therapie mit Transtec 70 ug/h = 1,6 mg Buprenorphin /24 h entsprechend 160 mg Morphin/24 h. Einzeldosis Morphin als Be-

darfsmedikation: $\frac{1}{6}$ von 160 mg = 25 - 30 mg Morphin oral oder 5
– 10 mg Morphin parenteral.

Kostenbeispiel für eine Bedarfsmedikation von 10 mg Morphin bei einer Tagesdosis von 60 mg retardiertem Morphin oder Durogesic 25 ug/h (Stand 1/2008).

Präparat	Bedarf	Kleinste Packung	Preis in €	Preis in € pro Dosis
Morphin Tr. 0,5 % Merck	10 mg = 30 Tr	50 ml	25,36	30 Tr.: 0,95
Morphin Tr 2,0 % Merck	10 mg = 8 Tr	50 ml	68,60	8 Tr.: 0,69
Oramorph 2% Lösung	10 mg = 8 Tr	20 ml	32,05	8 Tr.: 0,80
MSR Supp a 10 mg Mundipharma	10 mg rectal	10 St.	25,04	1 Supp.: 2,50
Sevredol Tbl. Mundipharma	10 mg oral	20 St.	28,83	1 Tabl.: 1,44
MSI 10 mg	5 mg s. c.	10 Amp. à 10 mg	21,41	½ Amp.: 1,07
Morphinsulfat-GRY 10 mg	5 mg s.c.	5 Amp à 10 mg	14,28	½ Amp.: 1,43
Oramorph 10mg/5 ml EDB (Eindosisbehälter)	10 mg p.os	10 Eindosisbehälter à 10 mg	18,54	1 EDB 1,85

Kostenbeispiel für eine Bedarfsmedikation mit 40 mg Morphin (Tagesdosis 240 mg retardiertes Morphin oder Durogesic 100 ug/h); Stand 1/2008

Präparat	Bedarf	Kleinste Packung	Preis in €	Preis in € pro Dosis
Morphin Tr. 0,5 % Merck	40 mg = 120 Tr	50 ml	25,36	3,80
Morphin Tr. 2.0 % Merck	40 mg = 32 Tr	50 ml	68,60	2,74
MSR Supp 20 Mundipharma	2 x 20 mg	10 St.	28,91	5,78
Sevredol Tbl. Mundipharma	2 x 20 mg	20 St.	36,51	3,65
MSI Amp.	10 (-15) mg	10 Amp.	21,41	2,14
Morphinsulfat-GRY 10 mg	10(-15) mg	5 Amp.	14,28	2,86

1.2.2 Patientenkontrollierte Analgesie

Bei der Patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCA) zur Dosisfindung beträgt die Höhe des Bolus 30 – 50 % der infundierten Stundendosis mit einer Sperrzeit von 10 min (Jage 2003). Falls die PCA zur Dauertherapie angewandt wird, gelten die o.g. Anhaltswerte.

1.2.3 Fentanyl-Nasenspray

Rp. 40 mg Fentanylcitrat in NaCl 0,9% ad 10 ml gem. schriftl. Anweisung. 1 Hub (50 ul – cave: Spezialzerstäuber mit definierter Mengenabgabe) = 200 ug Fentanylcitrat
Nähere Infos unter:

<http://www.schmerzzentrumfulda.de/pages/downloads.html>

1.2.4 Hydromorphonsaft

Bei höheren Dosierungen von Palladon retard erweist sich die Bedarfsmedikation mit Palladon 1,3 oder 2,6 mg Kps als inpraktikabel. Alternative ist hier die Verwendung von Hydromorphonsaft 1 % (10 mg/ml):

Rp. für 1 x 50 ml Hydromorphonsaft 1,0%
 Hydromorphon-HCl 0,565 g
 Kaliumsorbat 0,070 g
 Acid citr.anhydr. 0,035 g
 Saccharose 12,50 g
 Aqua dest. ad 54,75 g

1.3 Opioidintoxikation

Stand: Juli 2003

1.3.1 Klinik

- Miosis
- Atemdepression
- Zyanose
- Bewusstseinstörung

1.3.2 Therapie

- a) Falls Atemfrequenz ≥ 8 / min, Pat. leicht erweckbar und nicht zyanotisch:

„Wait and see“, evtl. O₂-Gabe

- b) Falls Atemfrequenz < 8 / min, Pat. nicht erweckbar oder zyanotisch

1 Ampulle Narcanti (= 1 ml = 0,4 mg Naloxon) auf 10 ml NaCl 0,9 % aufziehen und alle 2 min 0,5 ml i.v. injizieren bis die respiratorische Situation zufriedenstellend ist.

Achtung: Es kommt nicht auf die Bewusstseinslage an! Komplette Antagonisierung kann zu einem schweren Schmerzsyndrom und körperlichen Entzugserscheinungen führen.

Naloxon kann auch i.m. oder s.c. injiziert werden. Wirkdauer nach i.v. Injektion 15 – 90 min (im Mittel 30 min).

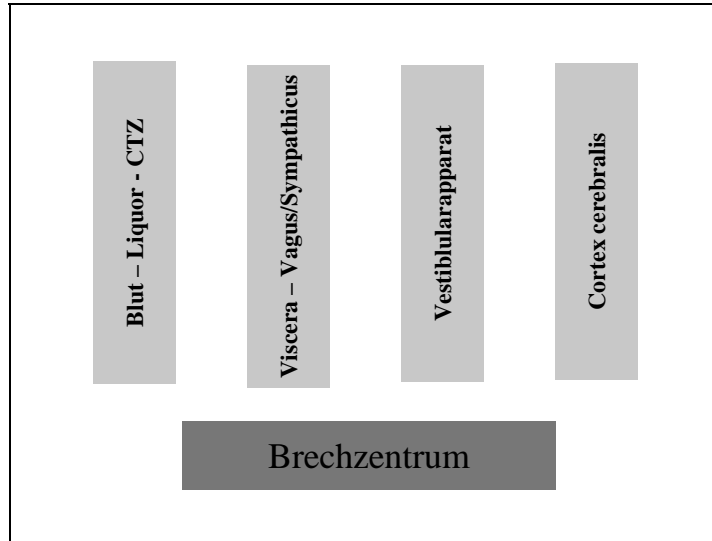
Quelle: PCF 2 (2002), S. 190

2 Übelkeit und Erbrechen

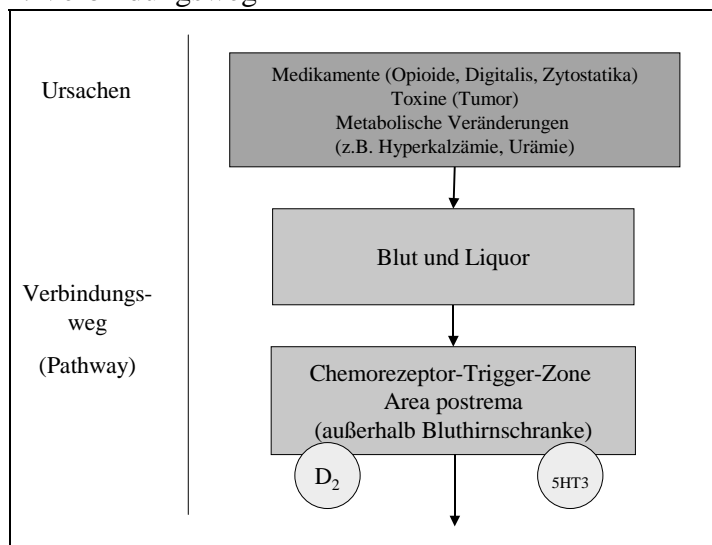
Stand 7/03

2.1 Pathophysiologie

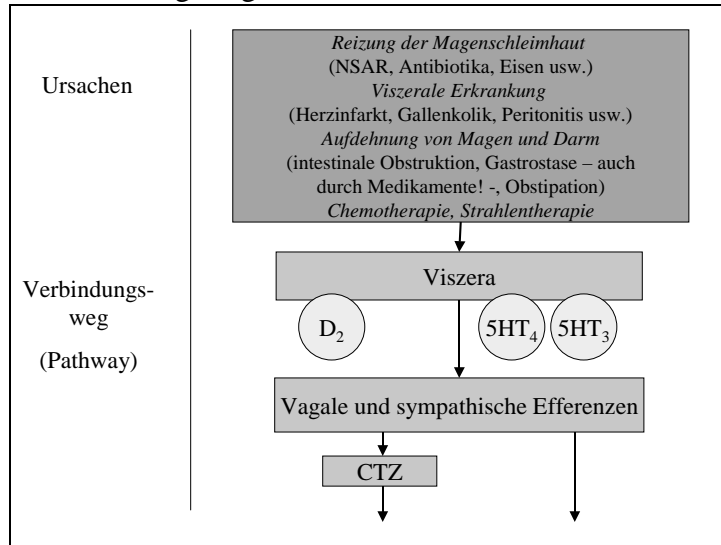
Vier Verbindungswege („Pathways“):



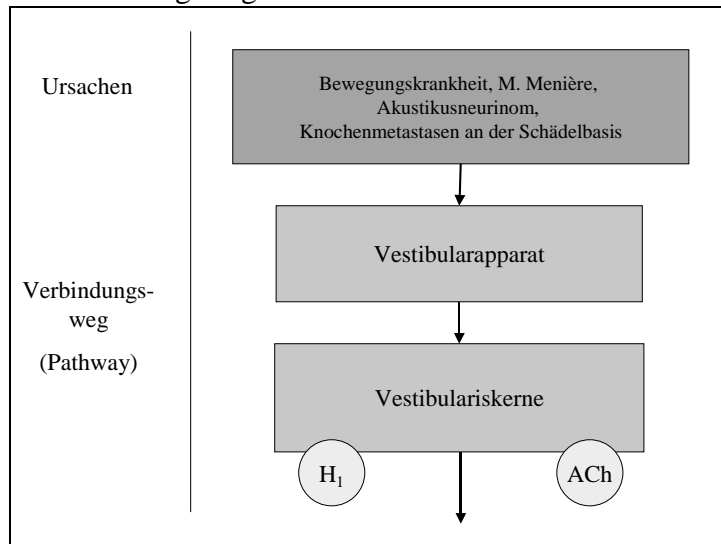
1. Verbindungsweg



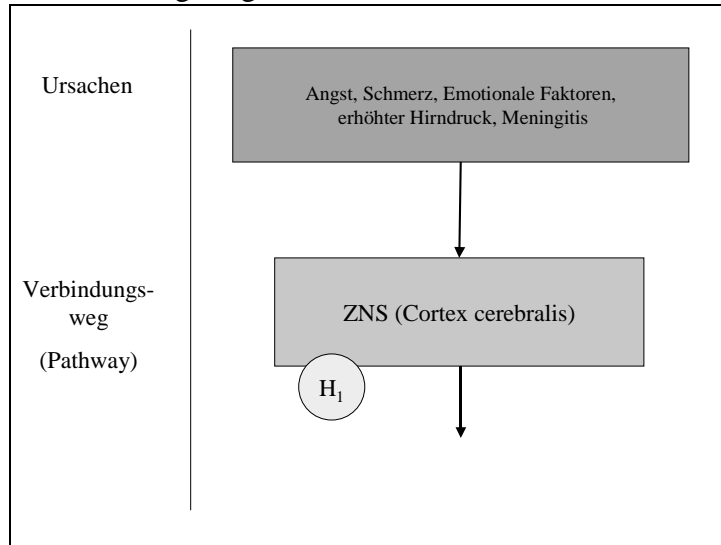
2. Verbindungsweg



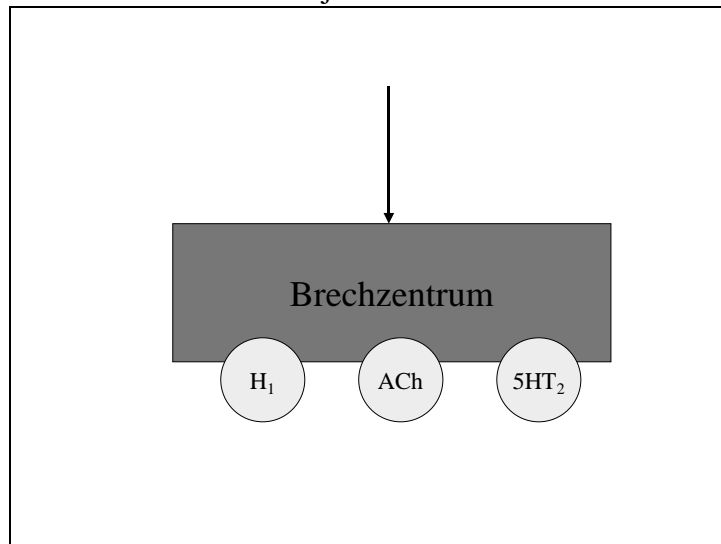
3. Verbindungsweg



4. Verbindungsweg



Brechzentrum als Zielobjekt



2.2 Rezeptoraffinitäten unterschiedlicher Antiemetika

	D2-Antagonist	H1-Antagonist	Acetylcholin-Antagonist	5HT2-Antagonist	5HT3-Antagonist	5HT4-Agonist
Metoclopramid	++	0	0	0	+	++
Ondansetron	0	0	0	0	+++	0
Scopolamin	0	0	+++	0	0	0
Haloperidol	+++	0	0	0	0	0
Levomepromazin	++	+++	++	+++	0	0
Promethazin (Atosil)	+	+++	++	+	0	0
Dimenhydrinat (Vomex)	0	++	++	0	0	0

Quellen:

PCF 2, S. 109

Promethazine: Mazzocato et al 2000 (Support Care Cancer)

Dimenhydrinat: Goodman and Gillman 9. Aufl., S. 588 ff.

N.B. Antihistaminika der 1. Generation umfassen die Ethanolamine (u.a. Dimenhydrinat), die Piperazine (z.B. Cyclizin) und die Phenothiazine (z.B. Promethazin); Antihistaminika der 2. Generation sind vor allem die Piperidine (z.B. Terfenadin); sie haben keine anticholinerge Wirkung

2.3 Rezeptorspezifische Wirkungen von Antiemetika

Dopaminrezeptorantagonisten: Zentrale Wirkung in der Area postrema (Chemorezeptortrigerzone) sowie periphere Wirkung durch Förderung der Magenentleerung (Dopaminbremse wird gelöst)

5HT-4 Agonisten wirken direkt exzitatorisch am Magen und Darm (hauptsächlich Dünndarm)

2.4 Domperidon und MCP im Vergleich

	Domperidon	Metoclopramid
Wirkmechanismus	Dopaminrezeptorantagonist (nur peripher wirksam)	Dopaminrezeptorantagonist 5HT-4 Agonist
Indikation	Dyspepsie durch gastrische Stase	Dyspepsie und funktionelle Darmobstruktion
Nebenwirkungen	Überquert nicht Bluthirnschranke	Überquert Bluthirnschranke; NW durch Blockade zentrale Dopaminrezeptoren (Dystone Reaktionen, z.B. Fazialispasmus usw., besonders bei Kindern)
Dosierung	HWZ 14 Stunden, deshalb Dosierung zweimal täglich ausreichend. Empfehlung Rote Liste: 3 x 10 – 40 mg.	HWZ 2,5 – 5 Stunden, deshalb mindestens 6 stündliche Einnahme.
Parenterale Zubereitung	Nicht erhältlich	Erhältlich

Quelle: PCF 2

2.5 Therapeutisches Vorgehen

Quelle: Twycross 1998 (*European Journal of Palliative Care*)

a) Schritt 1: Therapie in Abhängigkeit von der vermuteten Ursache:

- Magenmotilitätsstörung (z.B. Gastrostase): Metoclopramid
- Biochemisch bedingte Reizung der Chemorezeptortriggerzone (Opioide, Nierenversagen, Hyperkalzämie): Haloperidol als D2-Antagonist
- Reizung des Brechzentrums durch Bewegungskrankheiten, erhöhten Hirndruck, mechanischen Ileus: Antihistaminika (H1-Blocker und Acetylcholin-Antagonisten)

b) Schritt 2: Reevaluation

- Dosisanpassung
- Wechsel des First-line-Antiemetikums bei anderer Ursache
- Kombination von First-line-Antiemetika

sinnvoll z.B. Haloperidol plus Dimenhydrinat

Cave: MCP plus Antihistaminikum/Anticholinergikum (letztere heben prokinetischen Effekt des MCP auf)

Cave: Kombination von antidopaminerg wirkenden Substanzen (z.B. MCP plus Haloperidol oder Haloperidol plus Phenothiazine wegen möglicher extrapyramidaler Nebenwirkungen).

b) Schritt 3:

- Dexamethason zusätzlich
- Levomepromazine substituieren
- 5-HT₃-Antagonisten in der Palliativmedizin in Ausnahmefällen

2.6 Dosierungen

Quellen: Twycross 1998 (*European Journal of Palliative Care*), PCF 2, Dickman 2002 (für Promethazin und Dimenhydrinat s.c.), Rote Liste 2003 (für Dimenhydrinat oral)

	Einzel-dosis	Tagesdosis (Beginn)	Tagesdosis (maximal)
MCP p.os oder s.c.	10 mg	40 mg	100 mg
Haloperidol p.os oder s.c.	1,5 mg oral zur Nacht	3 – 5 mg	10 – 20 mg
Levomepromazin	6,25 mg s.c. (= ¼ Ampulle), 12 mg p.os (= 12 Tropfen)	6,25 mg bis 12,5 mg s.c., 12 – 25 mg p.os	In höheren Dosierungen stark sedierend
Promethazin	25 mg s.c. oder p.os.	50 mg s.c. oder p.os (in zwei Dosen)	150 mg s.c.
Dimenhydrinat	25 mg s.c. 150 mg rectal 50 mg oral	50 mg s.c. 300 mg rektal 150 mg oral	200 mg s.c. 600 mg rektal 400 mg oral

3 *Symptomatische Therapie der inoperablen intestinalen Obstruktion*

Stand: 10/05

3.1 **Wiederherstellung der Passage**

Neben mechanisch bedingter Obstruktion können auch Motilitätsstörungen (z.B. im Rahmen einer Peritonealkarzinose) eine Ileussympomatik hervorrufen. Bei einer Obstruktion in Höhe des Duodenums durch ein Pankreaskarzinom liegt in der Regel ebenfalls eine Motilitätsstörung vor. Motilitätsstörungen entsprechen in der Regel dem Bild eines inkompletten Ileus.

Grundsätzlich sollte bei inkompletten Ileus ein Versuch mit Metoclopramid (z.B. Paspertin) unternommen werden (4 stl. 10 mg p.os oder s.c.; Steigerung bis 120 mg/d) (Fainsinger, Spachynski et al. 1994; Twycross 2001). Treten Koliken auf, muß die Therapie beendet werden. Metoclopramid nicht mit Butylscopolaminiumbromid (Buscopan) kombinieren!

Kortikosteroide können möglicherweise durch eine Reduktion des lokalen Ödems sowohl auf das Darmlumen wie auf das autonome Nervensystem einen positiven Effekt ausüben. Ein Versuch mit 10 mg Dexamethason s.c. zusätzlich für drei Tage wird empfohlen, wenn andere Maßnahmen nach 10 Tagen nicht hilfreich sind (Twycross 2001). Über ausgezeichnete propulsive Eigenschaften verfügt auch Erythromycin (4 x 500 mg p.os.). Octreotid (Sandostatin) kann mit MCP kombiniert werden. Empfohlen wird ein initialer Bolus von 100 µg – die Wirkung auf die Sekretion ist sehr rasch, so dass eine erste Evaluation möglich ist. Die Höhe der notwendigen Tagesdosierungen liegt zwischen 100 – 600 µg. Bei einer Wirkdauer von 6 – 8 Stunden sind sowohl intermittierende s.c. Gaben wie kontinuierliche Applikation über Pumpe möglich.

3.2 **Abführende Maßnahmen (nicht bei kompletter mechanischer Obstruktion!)**

Insbesondere wenn eine Obstipation als Mitursache in Frage kommt, kommen in Betracht: Klistiere mit salinischen Präparaten (z.B. Prackto-Klyss); Stuhlweichmacher wie Polyethylenglykol (z.B. Movicol 1 – 3 Btl/d) oder Paraffin (z.B. Obstinol mild 30 – 60 ml/d); und als ultima ratio: Amidotrizoesäure (z.B. Gastrografin 50 – 100l) als hochpotentes osmotisch wirksames Abführmittel.

3.3 **Schmerztherapie**

a) Konstanter Hintergrundsmerz (*alle Dosierungen für opioidnaive Patienten!*):

Morphin (Beginn mit 20 mg s.c./ 24h) - am besten steuerbar!

Fentanylpflaster (Beginn mit Durogesic Pflaster 25 µg/h)

Buprenorphin (s.l./Pflaster); z.B. Beginn mit Temgesic 3 x 0,2 mg oder Transtec 35 µg/h

b) Kolikartige Schmerzen:

Darmstimulantien (Prokinetika, stimulierende Laxantien) absetzen

Butylscopolaminiumbromid (Buscopan) 40 – 120 - 240 mg/d (s.c., iv.).

Bei inkomplettem Ileus sollte die Dosis möglichst niedrig gewählt werden.

3.4 **Übelkeit und Erbrechen**

a) Falls Motilitätsstörung vermutet wird:

Metoclopramid (siehe 2.1.)

- b) Falls mechanische Ursache im Vordergrund steht:
 Dimenhydrinat (z.B. Vomex) Supp (3 x 150 mg) oder 3 x 50 – 100 mg s.c.
 Haloperidol (z.B. Haldol): Beginn mit 1,5 – 5 mg p.os oder s.c. (s.c. doppelt so wirksam wie p.os), Steigerung bis 20 mg/d)
 Levomepromazin (z.B. Neurocil) 6,25 – 50mg /d
 Triflupromazin (z.B. Psyquil) 2 x 1 Supp à 70 mg oder 1 – 3 Ampullen à 10 / 20 mg (stärker sedierend):
- c) Falls in erster Linie große Sekretmengen zum Erbrechen führen:
 Sekretionshemmung durch Butylscopolaminiumbromid (siehe 2.3. b) bis 200 mg/d (Twycross 2001) oder – bei Ineffektivität durch Ocreotid (Sandostatin) 0,2 – 0,9 mg/d s.c. (schneller Wirkeintritt, größere Effektivität)

3.5 Einige Hinweise zu Darreichungsformen von Medikamenten

Metoclopramid: 10 mg entsprechen in der Regel 30 Tropfen (z.B. Paspertin) bzw. 1 Ampulle à 1 ml (cave unterschiedliche Konzentrationen abhängig vom Hersteller!)

Gastrografin: Fläschchen à 100 ml

Dimenhydrinat: Vomex liegt als intravenöse Verabreichungsform (10 ml = 62 mg) und als intramuskuläre Verabreichungsform (2 ml = 100 mg) vor!

Haloperidol: 1 Tr. Haldol = 0,1 mg; 1 A Haldol à 1 ml = 5 mg

Levomepromazin: 1 A Neurocil à 1 ml = 25 mg; 1 Tr = 1 mg.

Octreotid: Sandostatin (Ampullen à 50, 100 und 500 ug, jeweils 1 ml)

Butylscopolaminiumbromid: Buscopan Ampullen 1 ml = 20 mg. Orale und rektale Zubereitungsformen (enthalten je 10 mg) haben eine Bioverfügbarkeit von höchstens 10 %.

Butylscopolaminiumbromid, Haloperidol und Morphin können in einer Spritzenpumpe gemischt werden
 (typische Verordnung: Buscopan 60 mg, Haldol 10 mg, Morphin 20 mg).
 Verdünnung mit Aqua ad injectabilia.

3.6 Literatur

Fainsinger, R.L., Spachynski, K., Hanson, J., and Bruera, E., Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO), J.Pain Symptom.Manage., 9 (1994) 12-18.
 Twycross, R., Symptom Management in advanced cancer, Radcliffe medical press, Oxford New York, 2001.

4 Husten

4.1 Ursachen

4.1.1 Tumorbedingt

- Endotracheales oder endobronchiales Tumorwachstum
- Pleuraerkrankung (Mesotheliom, Erguß)
- Perikarderguß
- Tumorbefall des Lungenparenchyms
- Lymphangitis carcinomatosa
- Aspiration (z.B. tracheoösophageale Fistel)

4.1.2 Therapiebedingt

- Strahlenpneumonitis/- Fibrose
- Chemotherapieinduzierte Pneumonitis/-Fibrose

4.1.3 Tumorassoziiert

- Pneumonie
- Mikroembolien

4.1.4 Tumorunabhängig

- Gastroösophagealer Reflux
- Chronische Bronchitis
- Medikamentös bedingt (ACE-Hemmer)
- Myokardinsuffizienz
- Asthma
- Postinfektiös
- Post-nasal drip syndrome

4.2 **Beispiele für kausale Therapiemöglichkeiten**

- Steroide bei Lymphangitis carcinomatosa
- Stent bei tracheo-ösophagealer Fistel
- Lasertherapie bei endobronchialen Tumorwachstum

4.3 **Produktiver Husten**

4.3.1 Patient kann abhusten:

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- 4/d Vernebler mit 2,5 ml NaCl 0,9%, ggf. mit Medikamenten, die die Sputum-Clearance fördern (Cystein-Abkömmlinge, Bromhexin, Salbutamol)
- Orale Expektoranzien
- Physiotherapie
- Ggf. antibiotische Therapie

4.3.2 Patient kann nicht abhusten:

- Expektoranzien absetzen
- Anticholinergika
- Antitussiva

4.4 **Hustendämpfung bei trockenem Reizhusten**

4.4.1 **Relative antitussive Potenz von Opioiden¹**

- | | |
|--------------------|------------|
| • Dextromethorphan | 40 mg |
| • Codein | 60 mg |
| • Dihydrocodein | 60 mg |
| • Morphin | 10 – 20 mg |
| • Benzonat | 400 mg |
| • Hydrocodon | 5 mg |

4.4.2 **Antitussiva bei Patienten ohne vorbestehende Opioidtherapie²**

¹ Alle außer Hydrocodon modifiziert nach OH 2005

Rechnung für Hydrocodon:

Lt. Goodmann und Gillman 1995 entsprechen 5 - 10 mg oral Hydrocodon 10 mg Morphin s.c. ;
entsprechend 30 mg oral; grob gerechnet also 7,5 mg = 30 mg; 5 mg = 20 mg

² IFAP

Dicodid Ampullen laut IFAP 9/2005

Dicodid Tbl. Support Care Cancer 2001;9:565 – 574

Dihydrocodein nach IFAP 9/2005; dort für Paracodin N vermerkt: 3 x 8 – 24 mg (!)

Codein nach Palliative Care Formulary 2 (2002)

TMD von Codein laut OH (Oxford Handbook of Palliative Medicine) 2005 4 x 60 mg

Lt. Textbook 2004 S. 900 Bevorzugung von Hydrocodein gegenüber Codein, da es weniger Verstopfung und Neuropsychologische Nebeneffekte macht.

Dextromethorphan

Die folgende Auswahl beschreibt die gängigsten Antitussiva.
Wichtig: Dosierung ausreizen! Auswahl nach Nebenwirkungen.

	Übliche Dosierung	Tagesmaximaldosierung
Hydrocodon		
<i>Dicodid Ampullen à 15 mg</i>	<i>½ - 1 Ampulle s.c. (7,5 – 15 mg) Zwei bis dreimal täglich</i>	<i>Keine Angaben</i>
<i>Dicodid Tabletten à 10 mg</i>	<i>½ - 1 Tbl. (5 – 10 mg) 4 -6 stündlich</i>	<i>60 mg</i>
Dextrometorphan (D-Isomer von Levorphanol)		
<i>Hustenstiller Ratiopharm Tbl. à 30 mg Tuss Hustenstiller Saft (5 ml = 5 mg)</i>	<i>10 – 20 mg alle 4 – 6 Stunden Textbook: 4 x 15 – 30 mg</i>	<i>120 mg</i>
Codein		
Codein Tr. von CT (20 Tr. = 20 mg) Codipront Retard Kps. 30 mg	Tropfen: 15 – 30 mg n. Bedarf bis 4-stündlich REK 2 x 1	
Dihydrocodein		
<i>Paracodin Tbl. à 10 mg Paracodin N Tropfen (20 Tr. = 10 mg) DHC Kps.</i>	<i>3 x täglich 10 – 30 mg</i>	<i>90 mg laut Roter Liste</i>
Clobutinol Clobutinol ist ein Derivat der Phenylpiperazine. Es gehört zur Gruppe der mit Opiaten nicht verwandten Antitussiva. Es entfaltet seine antitussive Wirkung über einen zentralnervösen Angriffspunkt. Der Hustenreflex wird im Hustenzentrum der Medulla oblongata unterbrochen. Im August 2007 vom Markt genommen, nachdem eine Studie an gesunden Probanden Herzrhythmusstörungen auf das Risiko von Herzrhythmusstörungen gedeutet hatte.		
<i>[Silomat (1 Drg. enthält 40 mg)</i>	<i>3 x 40 – 80 mg</i>	<i>240 mg]</i>
Noscapin		

Goodman, 9. Aufl., S. 551: Potenz ähnlich zu der von Codein, jedoch weniger NW (gastrointestinal, zentralvenös)

Noscapin (Capval): Karow: Opiumalkaloid nur antitussive Wirkung.

Angaben zu Clobutinol aus Fachinformation

Opiumalkaloid mit nur antitussiver Wirkung		
Capval (1 Drg. enthält 25 mg)	3 x 25 – 50 mg	

4.4.3 Antitussive Therapie bei Patienten mit vorbestehender Opioidtherapie

- Testdosis mit (hochpotentem) Opioid
- Bei Erfolg Hochtitration des Opioids
- Kombination von hochpotenten Opioiden und Antitussiva: pharmakologisch nicht begründbar, im Einzelfall jedoch effektiv.

4.4.4 Therapieresistenter Reizhusten

- Benzonatat (Tessalon Perlen; Import aus der Schweiz)
- Lidocain 2% 5 ml über Vernebler bis 4 /d; cave Bronchospasmus
- Zentral dämpfende Medikamente (Antihistaminika der 1. Generation; Promethazin = Atosil)
- Paroxetin 10 – 20 mg³

5 Singultus

5.1 Ursachen

5.1.1 Reizung des N. Vagus

Magendistension, intraabdominelle Prozesse, Reizung thorakaler Äste durch ösophagealen Reflux, Pneumonie, Herzinfarkt

5.1.2 Reizung des N. Phrenicus

Subphrenischer Abszeß, Mediastinaler oder zervikaler Tumor

5.1.3 ZNS

Tumor, Meningitis, Psychogen

5.2 Symptomatische Therapie

- Stimulation des N. vagus durch pharyngeale Reizung (z.B. Magensonde)
- Rückatmung
- Akupunktur
- Magendistension: Dimeticon (Sab simplex) evtl. plus MCP
- Baclofen 3 x 5 mg bis zu 3 x 30 mg (cave: vorsichtige Steigerung in 5 mg – Schritten)
- Phenothiazine (z.B. Promethazin = Atosil), Haloperidol, Chlorpromazin (Propaphenin)
- Antikonvulsiva
- Nifedipin
- Midazolam

³ Zylitz B, Krajnik M.: What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine.

J Pain Symptom Manage. 2004 Feb;27(2):180-4

6 *Medikamentöse Therapie der Sialorrhoe*

Stand: 12/2004. Quelle: Urban PP, Weber M. Palliative Therapie des vermehrten Speichelflusses (Sialorrhö). Z Palliativmed 2004; 5:41-46

6.1 **Trizyklische Antidepressiva**

- Amitriptylin 10 – 100 mg/d

6.2 **Anticholinergika**

- Scopoderm TTS 300 ug/24 h (Wirkstofffreisetzung bei 1 Pflaster; Aufkleben von 2 Pflastern möglich)
- Buscopan s.c. 10 – 60 mg/d
- Glycopyrrolat (Robinul Ampullen à 0,2 mg) 3 x 0,2 – 1,0 mg p.os (!) oder 0, 3 mg/d s.c. (kontinuierlich oder in 2 Einzelgaben).

6.3 **Botulinumtoxin**

7 *Schmerztherapie*

7.1 **Hochpotente Opioide**

7.1.1 **Hydromorphon (Palladon)**

Pharmakokinetische Daten

μ-Agonist (geringe Affinität zu Kappa – Rezeptoren und partielle Delta-agonistische Aktivität)

Metabolisierung in der Leber zu Hydromorphon-3-Glukuronid (pharmakologisch inaktiv)

Orale Bioverfügbarkeit 36% (First-Pass-Metabolismus)

Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz

Leichte bis mäßige Beeinträchtigungen der Nierenfunktion haben keine klinische Bedeutung

Indikationen

Grundsätzlich kein unterschiedliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum gegenüber Morphin

Im Einzelfall kann die Verträglichkeit jedoch erheblich besser sein (bezogen auf Übelkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit)

Mögliche Vorteile bei geriatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Therapiekosten (Stand 01/2008)

1 Kps. Palladon à 4 mg : 1,60 Euro (N2)

Im Vergleich: 1 Retardtbl. M-Stada 30 mg = 1,21 Euro (N2)

Quelle

Lindena 1998

7.1.2 **Oxycodon (Oxygesic)**

Pharmakokinetische Daten

μ-Agonist (wahrscheinlich auch am Kappa-Rezeptor wirksam)

Metabolisierung in der Leber zu Oxymorphon und Noroxycodon (pharmakologisch aktiv)

Orale Bioverfügbarkeit ca 60 %

Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz

Duale Freisetzungsgalenik: Anfänglich schnelle Freisetzung mit Wirkungseintritt innerhalb von einer Stunde, danach verzögerte Phase, die effektive Blutspiegel über ein 12-Stunden-Dosierungsintervall sicherstellt.

Indikationen

Grundsätzlich kein unterschiedliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum gegenüber Morphin

Im Einzelfall kann die Verträglichkeit jedoch erheblich besser sein (bezogen auf Übelkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit)

Therapiekosten (Stand 01/2008)

1 Retardtbl. Oxygesic à 10 mg : 1,36 Euro (N2)

Im Vergleich: 1 Retardtbl. M-Stada 30 mg = 1,21 Euro (N2)

Quelle

Jage 2003 und Wissenschaftl. Basisbroschüre 8/98

7.1.3 Buprenorphin (Temgesic bzw. Transtec)

Pharmakokinetische Daten

Partieller μ -Agonist

Metabolisierung in der Leber

Ausgeprägter First-pass-Effekt, deswegen nur sublinguale Verabreichung

Dosisreduktion nur bei ausgeprägter Leberinsuffizienz; keine Reduktion bei Niereninsuffizienz

Ceiling-Effekt bei 4 – 5 mg/d (Radbruch), 8 – 10 mg/d (PCF 2)

Transtec-Pflaster: 35 μ g/h entsprechen ca 0,8 mg/24 h

Indikationen

Geringe Obstipationsrate; leichte Applikation bei Ileus und Subileus durch Kombination von Pflaster und Sublingualtbl. (kann in wenig Wasser aufgelöst werden).

Therapiekosten (Stand 01/2008)

Temgesic sublingual 1 Tablette(0,2mg Buprenorphin) N2 1,01 Euro

Transtec 35 μ g N2 17,06 pro Pflaster

Quelle

Radbruch EJPC 2003, Jage 2003, PCF 2 2002

7.2 Opioidwechsel

7.2.1 Äquianalgetische Dosierungen:

7.2.1.1 Wechsel zwischen Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin

	i.m./s.c.	p.os
Morphin	10	30
Hydromorphon	2,5	7,5
Oxycodon	10	20
Buprenorphin	0,3	0,4

Die errechnete äquianalgetische Dosierung sollte um 25 - 50% reduziert werden.

Quelle für Morphin-Hydromorphon- p.o. Oxycodon: Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol 2002; 20(1):348-352
Die Angaben für Hydromorphon und p.o. Oxycodon ebenso bei Jage 2003 (S. 84 und S. 37 f.). Die in Tabellen häufig angegebene Relation 60 mg Morphin zu 8 mg Hydromor-

phon (so auch bei Jage) enthält bereits die 50% Dosisreduktion. Die Umrechnung von oralem Hydromorphon auf parenterales Hydromorphon ergeben sich aus der Bioverfügbarkeit von Hydromorphon (37 – 62%, PCF 3).

Die Angaben für i.V. Oxycodon in PCF 3, 2007.

Quelle für Morphin-Buprenorphin: Jage 2003 (bezieht sich auf die sublinguale Applikation). Für die transdermale Applikation gilt ein Verhältnis von Morphin : Buprenorphin von 100 :1 (PCF 3, 2007).

Beispiele:

Wechsel von Morphin auf Hydromorphon:

60 mg ret. Morphin oral entsprechen 15 mg Hydromorphon oral. Anwendung der 50% Regel: Der Patient erhält 2 x 4 mg Palladon plus Bedarfsmedikation von 10 mg Morphin p.os.

Wechsel von Hydromorphon auf Morphin:

16 mg Hydromorphon entsprechen 64 mg Morphin. Anwendung der 50% Regel: Der Patient erhält zunächst 2 x 20 mg retardiertes Morphin plus Bedarfsmedikation von 5 – 10 mg Morphin p.os.

Wechsel von Morphin auf Oxycodon:

60 mg ret. Morphin entsprechen 40 mg Oxycodon. Anwendung der 50% Regel: Der Patient erhält zunächst 2 x 10 mg Oxygesic und Bedarfsmedikation von 5 mg Oxygesic akut oder 10 mg Morphin p.os.

Wechsel von Oxycodon auf Morphin:

60 mg Oxycodon entsprechen 90 mg Morphin. Anwendung der 50% Regel: Der Patient erhält zunächst 2 x 30 mg Morphin plus Bedarfsmedikation von 10 mg Morphin p.os.

7.2.1.2 Wechsel zwischen Morphin und Fentanylpflaster/Buprenorphinpflaster

60 mg Morphin (oral)/ 24 Stunden entsprechen ca. 25 ug/h Fentanylpflaster (= 600 ug Fentanyl/24 h). Beim Wechsel von Morphin auf Fentanylpflaster kann diese Äquivalenzdosis angewandt werden. Beim Wechsel von Fentanylpflaster auf Morphin sollte die übliche Reduktion um 25 – 50% vorgenommen werden.

80 mg Morphin (oral) /24 Stunden entsprechen ca. 35 ug/h Buprenorphinpflaster (= 0,8 mg Buprenorphin/24 Stunden). Beim Wechsel von Buprenorphinpflaster auf Morphin sollte wiederum die übliche Dosisreduktion vorgenommen werden.

7.3 Mitführen von Betäubungsmitteln im Rahmen einer ärztlichen Behandlung

Bei Reisen bis zu 30 Tagen in Mitgliedstaaten des Schengener Abkommens (zur Zeit Deutschland, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden und Spanien) kann die Mitnahme von ärztlich verschriebenen Betäubungsmitteln mit einer vom Arzt ausgefüllten und durch die oberste Landesgesundheitsbehörde oder eine von ihr beauftragte Stelle beglaubigten Bescheinigung erfolgen.

Das pdf- Formular kann bei der Bundesopiumstelle

(<http://www.bfarm.de>) angefordert oder von der Internetseite ausgedruckt werden. Zum Ausdruck ist neutrales Papier zu verwenden.

In Rheinland-Pfalz ist die für die Beglaubigung zuständige Behörde das Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung, Baedeker Straße 2 – 10, 56073 Koblenz, Tel. 0261/4041-256.

7.4 Topische Opioidtherapie

Morphinsirup 0,1% G/G:

Morphin-HCl 0,1 g

Sir. Rubi Idae (Fa Caelo) 99,9 g

Morphinsirup 0,1% geschmacksverdünnt

Morphin-HCl 0,1 g

Sir. Rubi Idae (Fa Caelo) 66,6 g

Aqua purificata 33,3 g

(in der Apotheke in Dosen zu 50 g)

Morphin Gel 0,1%

Morphin-HCl 0,1 g

Kaliumsorbat 0,2 g

Hydroxyethylcellulose 250 G Pharm 3,0 g

Aqua purificata 96,7 g

(5 x 20 g Tuben)

8 Neuropsychiatrische Symptome

Quellen: Vortrag Dr. Gesierich im QZ am 23. 9. 2003, PCF 2 und Benkert – Kompendium 2003

8.1 Angst

8.1.1 Medikamentöse Therapie

- ⇒ Relevante Gruppe: *Benzodiazepine*
- ⇒ z. B. Diazepam (Valium), Tavor (Lorazepam), Tafil (Alprazolam), Adumbran (Oxazepam). Unterschiede innerhalb der Benzodiazepine bestehen hauptsächlich durch Halbwertszeit und durch Applikationsformen. Wichtig: Dosierungsspielräume ausnutzen.
- ⇒ Wirkung über GABA-Rezeptoren (6 Subtypen)
- ⇒ typische NW: Sedierung, Muskelrelaxation, Atemdepression
- ⇒ auch: paradoxe Reaktion, Wirkungsverlust, Abhängigkeit
- ⇒ Gefahr der kumulativen Wirkung mit anderen Medikamenten (z. B. Opioide)
- ⇒ Vorteil: antagonistisierbar mit Flumazenil (Anexate®)
- ⇒ *anxiolytische Effekte auch durch SSRI*

8.1.1.1 Diazepam (Valium®)

- ⇒ Vorteile: sicheres Anxiolytikum u. Sedativum, p.o., i.v., i.m., rektal, nicht s.c.!, sehr rasche Resorption – bei oraler Gabe Wirkungseintritt nach 15 min.
- ⇒ Nachteile: relativ lange HWZ (20 – 40 Stunden) => evtl. „hang-over“; aufgrund des großen Verteilungsvolumens bei Einmaldosierung jedoch nur kurzdauernde Wirkung; pharmakologisch aktive Metaboliten; Verstoffwechslung über Cytochrom P450 - System (Wechselwirkungen!)
- ⇒ Dosierung: 2,5 – 40 (-60) mg / d, zunächst zur Nacht, ggf. auf 2 – 3 Tagesdosen verteilen
bei ängstlich agitierten Erregungszuständen 10 mg, 1 – 2 malige Wiederholung im Abstand von jeweils 30 min.
- ⇒ Bei i.v. Applikation Thrombophlebitisgefahr, sofern nicht die neueren Applikationsformen (Öl-in-Wasser Emulsion; z.B. Diazepam Lipuro® oder Stesolid Emulsion®) verwandt werden. Diese Öl-in-Wasser Emulsionen können auch subkutan verabreicht werden, sind jedoch teurer als die üblichen Wasser-in-Öl Darreichungsformen (10 Ampullen à 2 mg kosten ca. 22 Euro; 25 Ampullen Diazepam Ratiopharm kosten ca. 16 Euro; Stand 10/04)
- ⇒ Besonders geeignet im Terminalstadium im ambulanten Bereich:
 - Diazepam Tropfen (z.B. Diazepam-ratiopharm
Tropfen: 1 ml = 20 Tropfen = 10 mg
 - Diazepam Suppositorien: (z.B. Diazepam-ratiopharm 5/10)
 - Diazepam Desitin Tube 5/10 mg

8.1.1.2 Lorazepam (Tavor®)

- ⇒ Vorteile: sicheres Anxiolytikum u. Sedativum, p.o., i.v., i.m., expidet (sublingual), nicht s.c.
- ⇒ Anxiolytische Wirkung nach klinischer Erfahrung stärker als bei Diazepam
- ⇒ kürzere HWZ (8 – 24 h) => bessere Steuerbarkeit; keine aktiven Metabolite; keine Verstoffwechslung über Cytochrom P450 System
- ⇒ Dosierung: 0,5 – 8 mg / d (1 mg Lorazepam entsprechen ungefähr 5 mg Diazepam)
- Wirkungseintritt: 5 min s.l., 10 – 15 min p.os, Wirkungs-dauer 6 – 72 h.
- Bereits mit 0,25 mg läßt sich ein guter anxiolytischer Effekt ohne Sedierung erreichen (I. Strohscheer, pers. Mitteilung)
- ⇒ Besondere Darreichungsformen:
 - Tavor expidet 1,0 / 2,5 mg
- 50 Tbl. Kosten 10,64 bzw. 18,34 Euro, im Vgl. zu 6,84 bzw. 12,13 Euro bei Generika ohne Expidet Darreichung

8.2 **Delir**

- ⇒ Delir = Oberbegriff für „Verwirrheitszustände“ nach ICD 10 (International classification of diseases) oder DSM IV (Diagnostic and statistical manual)
- ⇒ gleichbedeutend mit „HOPS“, „Durchgangssyndrom“ o. „exogener Psychose“
- ⇒ abzugrenzen von reiner Unruhe
- ⇒ **zunächst immer** mögliche Auslöser prüfen:
 - Infekt
 - Flüssigkeit
 - Medikamenten-NW
 - Entzug (v.a. Alkohol u. Benzodiazepine)
 - Metabolische Störung (z.B. Hyperkalzämie!)
 - Hirnmetastasen

8.2.1 **Medikamentöse Therapie**

- ⇒ Relevante Gruppe: *hochpotente Neuroleptika* = Antipsychotika
- ⇒ Wirkung über mesolimbische Dopamin-Rezeptoren
- ⇒ unterscheide: hochpotente vs. niederpotente Neuroleptika
 - hochpotent: stark antipsychotisch, wenig sedierend Haloperidol (Haldol®), Risperidon (Risperdal®)
 - niederpotent: wenig antipsychotisch, stark sedierend Melperon (Eunerpan®), Promethazin (Atosil®), Pipamperon (Dipiperon®)
- ⇒ unterscheide: typische vs. atypische Neuroleptika
 - typisch: (Haloperidol): häufig EPMS-NW (EPMS = extrapyramidalmotorisches System):
 - Frühdyskinesien (Zungen-, Schlund-, Blickkrämpfe); Auftreten in der ersten Woche
 - Akathisie (Sitzunruhe) und Innere Unruhe; Auftreten in der 1. – 7. Woche (auch bei atypischen Neuroleptika!)

- Parkinsonoid (Einschränkung der Feinmotorik, Roboter-gang), Auftreten in der 1. – 10. Woche)
- Spätdyskinesien (z.B. Schmatzbewegungen); auftreten nach 3 Monaten bis 3 Jahren; dosisabhängig
- atypisch: Risperidon (Risperdal®, Clozapin (Leponex®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®): selten o. keine EPMS-NW (Clozapin®!)

8.2.1.1 Haloperidol (Haldol®)

- ⇒ Vorteil: meistens verfügbar, p.o., i.v., i.m, s.c. Geruch-, farb- und geschmacklos!
- ⇒ Nachteil: EPMS
- ⇒ Halbwertszeit 12 – 36 Stunden, Bioverfügbarkeit ca 60%; Verabreichung zur Nacht oder Dosis teilen.
- ⇒ Dosierung: 2 – 10 mg / d

Höhere Dosierungen in der Regel ohne Wirkungssteigerung, da Dopaminrezeptoren gesättigt; dennoch können in Akutsituationen zusätzliche Bolusgaben sinnvoll sein, da auch andere Transmittersysteme eine Rolle spielen können.

- ⇒ Darreichungsformen:

1 Tropfen = 0,1 mg (Cave: Es gibt auch Zubereitungsformen, bei denen 1 Tropfen 0,5 mg Haloperidol entsprechen, z.B. Haldol forte Lösung, sowie eine Depot-Zubereitungsformen, bei denen 1 ml 50 mg Haloperidol enthält: Haldol Janssen Decanoat)

8.2.1.2 Risperidon (Risperdal®)

- ⇒ Vorteil: gute Verträglichkeit, wenig EPMS; breiteres Wirkungsprofil gegenüber Haloperidol, d.h. Wirksamkeit bei primärem nonresponse
- ⇒ Nachteil: nur p.o. (Tabletten, Saft)
- ⇒ Halbwertszeit 24 h, dennoch wird üblicherweise die zweimal tägliche Gabe empfohlen
- ⇒ Dosierung: 0,5 – 6 mg /d (Abdeckung des dopaminergen Systems)

Es können jedoch auch Dosierungen von 8 – 10 mg / d sinnvoll sein, da Risperdal auch über andere Transmittersysteme (insbesondere das serotonerge System) wirkt.

Start mit 0,5 mg ein bis zwei mal täglich.

8.2.1.3 Melperon (Eunerpan®) und Pipamperon (Dipiperon®)

- ⇒ Vorteil: gute Verträglichkeit, keine anticholinergen oder adrenolytischen NW
- ⇒ Nachteil: keine Antagonisierbarkeit, nicht peripher i.v. wegen Thrombophlebitisgefahr (aber über ZVK)
- ⇒ HWZ Pipamperon 3 h, Melperon 4 – 6 h
- ⇒ Dosierung
- Pipamperon: 20 – 240 (- 360) mg / d (Saft o. Tabletten); Start mit 20 – 40 mg zur Nacht (zur Schlafinduktion bis 80 mg); oder 3 x 40 mg.

- Melperon: 25 – 200 (-375) mg/d; Start mit 50 – 100mg bis üblicherweise 2 x 100 mg; Schlafinduktion: 25 – 100 mg abends.

8.2.2 Sinnvolle medikamentöse Kombinationen bei Delir mit starker Unruhe

⇒ Hochpotentes plus niederpotentes Neuroleptikum, z. B. Haloperidol/Risperidon plus Melperon/Pipamperon

kein

- ⇒ Promethazin (Atosil®)
- ⇒ Levomepromazin (Neurocil®)

weil

- ⇒ anticholinerge NW (Delir, kognitive Störungen, Herz-Kreislauf-NW)
- ⇒ adrenolytische NW (orthostatische Kreislaufstörungen)

8.2.3 Akutes agitiertes Delir

⇒ Haloperidol plus Benzodiazepin (alternativ: Levomepromazin)

8.3 Depression

Quelle: Vortrag Dr. Gesierich Hospizfachkräfte März 2003

8.3.1 Medikamentöse Therapie

⇒ Wirkung über Verstärkung des Serotonin- u. Noradrenalinangebotes

⇒ **Trizyklische AD**

- ⇒ Saroten (Amitriptylin)
- ⇒ Aponal (Doxepin)
- ⇒ Anafranil (Clomipramin)

⇒ TCA sollten zur rein antidepressiven Therapie nicht eingesetzt werden, da mehr NW (anticholinerg und kardiotoxisch) bei gleicher (?) Wirksamkeit. Als Koanalgetika können sie dagegen wahrscheinlich nicht durch die u.g. Substanzen ersetzt werden.

⇒ **SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)**

- Sertralin (Zoloft®)
- Citalopram (Cipramil®)
- Paroxetin (Seroxat®)

⇒ **MAO – Hemmer (Monaminoxidase-Hemmer)**

- Tranylcypromin (Jatrosom®)
- Moclobemid (Aurorix®)

⇒ **Andere**

- ⇒ Mirtazapin (Remergil®)
- ⇒ Venlafaxin (Trevilor®)

8.3.1.1 SSRI: Sertralin (Zoloft®) und Citalopram (Cipramil®)

- ⇒ Vorteil: sicheres Antidepressivum, Einmaldosierung
- ⇒ Nachteil: gelegentlich Gastrointestinale Nebenwirkungen, Unruhe, keine Sedierung
- ⇒ Dosierung Sertralin (Zoloft®): 50 - 100 mg / d
- ⇒ Dosierung Citalopram (Cipramil®): 20 – 40 mg / d

8.3.1.2 Venlafaxin (Trevilor®)

- ⇒ Vorteil: sicheres Antidepressivum

⇒ Nachteil: langsames Aufdosieren, 2 x täglich

8.3.1.3 Mirtazapin (Remergil®)

⇒ Vorteil: sedierende Wirkung

⇒ Nachteil: Blutbildveränderungen

8.4 Schlafstörungen

⇒ Benzodiazepine

⇒ niederpotente Neuroleptika

⇒ Alternative: Zolpidem (Stilnox) 10 – 20 mg o. Zaleplon (Sonata)
5 – 10 mg

8.5 Antiepileptische medikamentöse Therapie

Quelle: Vortrag Dr. Wöhrlin im QZ Sept. 2007

Klinikleitfaden Neurologie, H. Grehl und F.Reinhardt, 3. Auflage, 2005

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, T. Karow und R. Lang-Roth, 16. Auflage, 2008

Diskussionsforum "bulletinboard" auf der Homepage

www.palliativedrugs.com

Fachinformationen der Medikamente

Stand: 1/2008

Allgemeine Hinweise

Antikonvulsiva nie sofort absetzen, sondern immer ausschleichen, da sonst epileptische Anfälle ausgelöst werden können, auch wenn das Antikonvulsivum nicht wegen bestehender Krampfanfälle, sondern als Koanalgetikum eingesetzt wurde. Sofortiges Absetzen ist nur unter antikonvulsivem Schutz möglich, indem beispielsweise ein anderes Antikonvulsivum eingesetzt wird.

Dosierung grundsätzlich nach Wirkung, nicht nach Spiegel.

Besondere Formen:

- Status nonconvulsivus
- Komplexe psychomotorische Anfälle
- Isolierte Halluzinationen als Form eines fokalen Anfalls

8.5.1 Antikonvulsiva

8.5.1.1 Carbamazepin (z.B. Tegretal®)

Indikation: Partielle Epilepsien ohne und mit sekundärer Generalisierung, primär generalisierter GM-Anfall

Therapiebeginn: 100-200 mg/d, langsame Erhöhung alle 3 Tage um 100-200 mg bis auf 400-800 mg der Retardform in 1-2 Dosen

Erhaltungssdosierung: 400-1200 mg retard (10-20 mg/kg KG)

Durchschnittliche Tagesdosierung 800 (400 – 1200) mg.

Weitere Darreichungsformen

Soft (Handelspräparat)

Rektale Applikation als Suspension, cave jedoch Defäkationsdrang (Warren DE: Practical use of rectal medications in Palliative Care. J Pain Sympt Manage 1996;11:378)

Rektale Applikation des zermörserten Carbamazepin mittels Gelatine-Kapsel (Storey P, Trumble M: Rectal doxepin and carbamazepine therapy in patients with cancer. N Engl J Med 1992;327:1318-1319)

Suppositorium

Rezeptur (in Analogie zu Valproinsäure, NRF 2006, mündl. Mitteilung, Dr. Goldinger, Apotheke Universitätsklinikum Mainz)

Carbamazepin	250 mg
Hartfett (z.B. Witepsol H15)	1,83 g
Suppositorienmasse	2,08 g
Kunststoffgießform	2,3 ml

Problematisch: Zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten, z.B. Senkung des Carbamazepin-Spiegels durch Phenytoin, Phenobarbital und Primidon, aber auch Senkung des Carbamazepin-Spiegels durch Autoinduktion. Alternativ kann deshalb Oxcarbazepin (Trileptal®) eingesetzt werden, hier ist besonders auf die Gefahr der Hyponatriämie zu achten.

Besonderheiten: antidepressiver Effekt bei Carbamazepin

8.5.1.2 Lamotrigin (Lamictal®)

Indikation: primär generalisierte und fokale Anfälle ohne und mit sekundärer Generalisierung, bei therapierefraktären fokalen Anfällen. Einsatz als Mono- oder Zusatztherapie. Therapiebeginn: 25 mg abends p.o., Steigerung um 25 mg alle 2 Wochen – ab 100mg TD Steigerung in 50mg-Schritten alle 2 Wochen; bei schneller Aufdosierung Gefahr eines Lyell-Syndroms

Erhaltungstherapie: 100- 300 mg/d in 1-2 Dosen (zugelassen bis 400 mg)

Rectale Anwendung als Suspension möglich, indem die Tabletten in 10 ml Wasser aufgelöst und dann rectal gegeben werden. Jedoch ist die Bioverfügbarkeit auf diesem Weg geringer als bei der oralen Gabe. (Birnbauer et al. Rectal administration of lamotrigine compressed tablets. *Epilepsia* 2000; 41(7): 850-853)

8.5.1.3 Valproinsäure (z.B. Ergenyl®)

Indikation: primär generalisierte Anfälle

Cave Hepatotoxizität

Therapiebeginn: 5-10 mg/kg KG, alle 2 Tage um 150 bis 300 mg steigern

Schnellaufsättigung: 1000 mg i.v. innerhalb von 10-60 Minuten, mittlere Tagesdosis 1200-2100 mg auf 1-2 Dosen verteilt

Erhaltungstherapie: 20 mg/kg KG/d in 2 Dosen – bei älteren Patienten niedriger dosieren, z.B. 300-0-0-600mg.

Retardierte Präparate werden einmal pro Tag gegeben, nicht retardierte zweimal pro Tag.

Weitere Darreichungsformen:

Saft (Handelspräparat)

Parenteral (n.b. Dosierung oral:parenteral = 1:1)

Suppositorium, wobei die orale und rectale Bioverfügbarkeit gleich sind .

Rezeptur Supp. (aus NRF 2006)

Valproinsäure	0,5 g
Hartfett	2,11 g
Suppositorienmasse	2,46 g
Kunststoff-Gießform	2,8 ml

Es kann auch der Saft, verdünnt mit der gleichen Menge Wasser, über einen Schlauch rectal gegeben werden (Krouwer et al. Management of seizures in brain tumor patients at the end of life. *Journal of Palliative medicine* 2000;3:465-475)

Besonderheiten: In den ersten 6 Monaten 14-tägige Kontrolle von Leber- und Pankreaswerten, BB, Gerinnung. Valproat erhöht Phenytoin- und Phenobarbital-Spiegel sowie die Wirkung von Carbamazepin! Möglichst nicht Valproat und Lamotrigin kombinieren.

8.5.1.4 Phenytoin (z.B. Zentropil®)

Indikation: Partielle Epilepsien, fokal eingeleitete, aber auch primär generalisierte GM

Therapiebeginn: 100 mg, Steigerung alle 3 Tage um 100 mg auf 300 mg, dann nach Wirkung und NW; schnelle Aufdosierung oral mit 3 x 100mg/d ab dem 1. Tag.

Erhaltungstherapie: 300 mg, in 1-3 Dosen (5-8 mg/kg KG)

Cave: Kardiale Reizleitungsstörungen, RR-Abfall, Injektionslösungen nicht mit anderen Substanzen mischen (kristallisiert aus!)! Verdünnung mit NaCl 0,9% oder Glukose 5% möglich. Multiple Interaktionen mit anderen Pharmaka!

KI: Schwere kardiale Überleitungsstörungen, aplastische Anämie, in den ersten 3 Monaten nach Myokardinfarkt.

Vorteil: Rasche Aufsättigung möglich

Keine rektale Applikationsform wegen schlechter Resorption (Krouwer et al. Management of seizures in brain tumor patients at the end of life. *Journal of Palliative medicine* 2000;3:465-475)

8.5.1.5 Phenobarbital (z.B. Luminal®)

Indikation: Grand mal-Anfälle, weniger auch Impulsiv-petit-mal und partielle Anfälle

Limitierend sind die sedierenden Nebenwirkungen.

Therapiebeginn: 100-200 mg/d per os in 2 Dosen, bei Schnellaufsättigung 200-400 mg für 4d

Erhaltung: 150-200mg/d in 2 Dosen (2-5 mg/kg KG)

Parenteral (Bausewein et al. Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Verlag Urban und Fischer, München, 2005, S.124): Bolus 100 mg s.c./i.m., dann 200 – 400 mg/ 24 h als kontinuierliche S.c. Infusion. Da Phenobarbital sehr alkalisch ist, immer auf das 10fache Volumen verdünnen.

KI: Schwere Leber- /Nieren-/Herzerkrankungen, Porphyrie

Cave: Lange HWZ von 60-150h! Enzyminduktion! Atemdepressive Wirkung beachten.

8.5.2 Behandlung von Anfällen

Grundsätzlich abwartend-schützende Haltung, da sich die meisten Anfälle selbst terminieren. Medikamentöse Behandlung nur, wenn keine spontane Terminierung nach wenigen Minuten oder wenn es zu repetitiven Anfällen kommt. Zur Verfügung stehen dabei insbesondere:

- Diazepam in Form von Rektiolen oder subkutan (cave: nur besondere Applikationsformen: Diazepam Lipuro®, Valium MM®)
- Midazolam s.c. (5 – 10 mg) oder buccal

8.5.3 Antiepileptische Therapie in der Finalphase

Grundsätzlich sollte die Therapie fortgeführt werden. Wenn keine Applikation über PEG möglich ist, bestehen folgende Möglichkeiten:

- Benzodiazepine
 - Lorazepam buccal (Tavor expidet®)
Dosierung: 0,5 – 2,5 mg/d (2-3 Einzeldosen)
 - Diazepam buccal (Valium liquid®) oder rectal (Rektiole)
Dosierung: 1 ml = 30 Trpf = 10 mg als Einzeldosis (Aufsättigung erforderlich) ; Erhaltungsdosis 10 – 30 mg einmal täglich (PCF 3 2007)
 - Midazolam subkutan:
Dosierung: 15 – 80 mg (Mittelwert 30 mg) sc/24h (McNamara et al. Use of midazolam in palliative care, Palliative Medicine 1991;1:244-249, 1991)
30 – 60 mg kontinuierlich s.c. (PCF 3, 2007).
Midazolam kann auch buccal verabreicht werden (PCF 3, 2007)
 - Clonazepam buccal (Rivotril®)
Dosierung: 10 ggt = 1 mg (Mansom I. Schftl. Mitt. Bulletinboard 2/2004)
1 – 2 mg s.c oder p.os /24 h (Mauchlin R. Schftl. Mittel., Bulletinboard 8/2007)
Bei status epilepticus 0,5 mg i.v. alle 2 – 3 min bis 10 mg (King S. Schftl. Mitt. Bulletinboard 8/2007)
- Darreichung der ursprünglich verwendeten Substanz als rektale Applikationsform, siehe oben für Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat
- Phenobarbital s.c. (siehe oben)

9 Medikamentöse Maßnahmen zur Palliativen Sedierung

Stand: 12/2004

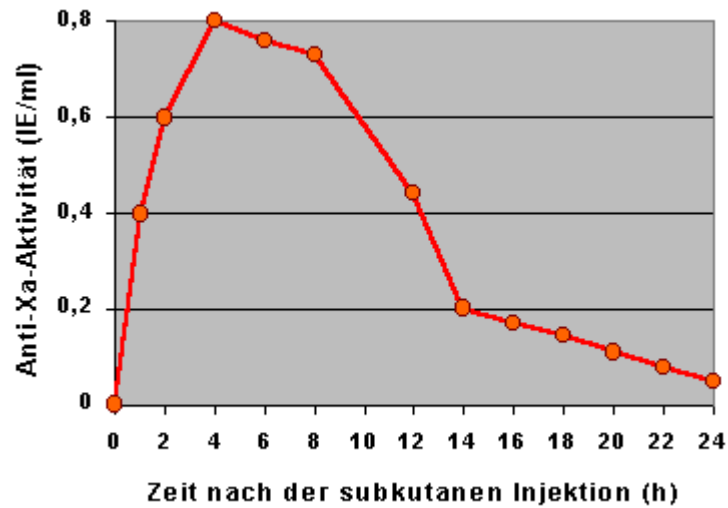
- Midazolam
Startdosis 0,5 mg/h subkutan, Dosissteigerung auf üblicherweise maximal 5 – 10 mg/Stunde
- Diazepam
Initiale Aufsättigung wegen hohem Verteilungsvolumen erforderlich, z.B. durch Wiederholung einer Initialdosis von 5 – 10 mg nach 30 und nach 60 min. Die benötigte Tagesdosis beträgt in der Regel 10 – 60 mg. Lange Halbwertszeit von 20 – 40 Stunden. Verabreichung in Form von Suppositorien und Tropfen, auch die subkutane Gabe ist bei Verwendung der Öl-in-Wasser Emulsion (z.B. Diazemuls®) möglich.

- Lorazepam
Initial 0,5 – 2 mg alle 6 – 8 Stunden sublingual, Tagesdosierungen um 12 mg sind üblich.
- Levomepromazin (Neurocil® Ampullen à 25 mg)
Kann alleine oder in Kombination mit Benzodiazepinen verabreicht werden. Subkutane Bolusgabe von 25 mg, anschließend Beginn mit 50 – 75 mg/24 h und Titration bis zu 300 mg/d.
- Phenobarbital (Luminal®)
Alternative bei fehlendem Ansprechen von Benzodiazepinen/Neuroleptika. Nach Gabe eines Bolus (100 - 200 mg i.m. oder s.c., ggf. mehrfache Wiederholung in Abständen von 10 – 15 min) kontinuierliche subkutane Infusion in einer Dosierung von 600 – 2400 mg/d oder auf drei Einzelgaben verteilt.
- Propofol (Disoprivan®)
Propofol ist ein gut steuerbares Hypnotikum aus der Anästhesie mit zusätzlicher antiemetischer und antipruriginöser Wirkung.. Seine Wirkung wird durch Umverteilung rasch beendet. Die Elimination und Pharmakodynamik bleibt bei renalen oder hepatischen Vorerkrankungen unbeeinflusst. Propofol ist KEIN Schmerzmittel. Es löst keine Entzugserscheinungen beim plötzlichen Absetzen aus. Es muss separat über einen iv-Zugang als kontinuierliche Infusion gegeben werden, bei Abstellen des Perfusors wird der Patient innerhalb von 10 – 30 min wach. Die angebrochene Ampulle darf maximal sechs Stunden im Kühlschrank gelagert werden. Propofol verursacht in höheren Dosierungen eine Atemdepression und Blutdruckabfälle. Es wird im Rahmen der palliativen Sedierung in sehr niedriger Dosierung gestartet. Die Dosierung wird in mg/kgKG/h angegeben. Begonnen wird mit 0,5 mg/kg KG/h, d.h. bei Verwendung von 1%igem Propofol (1ml = 10 mg) bei einem 70 kg Patienten mit 3,5 ml/h, jede halbe Stunde kann die Perfusorlauf-rate um 0,5 mg/kgKG/h erhöht werden. Dosierungen von mehr als 4 mg/kg KG/h sollten im Rahmen der Sedierung in der Regel nicht überschritten werden (zum Vergleich: die Dosierungsempfehlung für die Aufrechterhaltung einer Narkose beträgt 6 – 12 mg/kg KG/h. Die 1% Lösung kann mit Glucose 5% verdünnt werden, die 2% Lösung muss unverdünnt verwendet werden.
(Quelle: PCF 3, 2007)

10 Thrombose (Prophylaxe, Behandlung)

10.1 Therapie von Thrombosen

Therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen, z.B. Clexane 1 mg/kg KG 2 x täglich, also bei 60 kg zweimal täglich 0,6 ml = 2 x 60 mg. Monitoring über anti Xa-Aktivität möglich (therapeutischer Bereich bei zweimal täglicher Gabe 0,6-1,0 IE/ml (Messung 4 Stunden nach Applikation, siehe Graphik)



Bei Eingriffen morgendliche Gabe des Heparins auslassen.

(Quellen: Uptodate 2007,

www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_antiXa.htm, accessed 24.4.07)

11 Aszites

Besondere Therapieformen

Triamcinolon-Injektion

Instillation von Triamcinolon 10 mg/kg KG intraperitoneal (verdünnt auf 50 ml NaCl in einer Perfusorspritze).