

Palliativmedizinische Leitlinien

Erarbeitet im Qualitätszirkel
„Palliativmedizin und Hospizarbeit“
in Mainz

Stand: 9.11.2018

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.

Änderungsvorschläge bitte im Änderungsmodus eintragen.

Inhaltsverzeichnis

1	NOTFALLSITUATIONEN	6
1.1	Verhalten bei akuter schwerer Atemnotattacke	6
1.1.1	Allgemeine Maßnahmen:	6
1.1.2	Allgemeine medikamentöse Maßnahmen:	6
1.1.3	Spezielle medikamentöse Maßnahmen:	6
1.1.3.1	Spastik	6
1.1.3.2	Ödematöse Schwellung (z.B. allerg. Reaktion, Reizung durch Tubus/Trachealkanüle)	6
1.1.3.3	Lungenödem/Flüssigkeitsüberladung	6
1.2	Behandlung durchbrechender Schmerzen	8
1.2.1	Konventionelle Methode	8
1.2.2	Patientenkontrollierte Analgesie	10
1.2.3	Oral transmukosale Fentanylpräparate	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	19
4.1	Ursachen	19
4.1.1	Tumorbedingt.....	19
4.1.2	Therapiebedingt.....	19
4.1.3	Tumorassoziiert	19
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	20
4.4.1	Relative antitussive Potenz von Opioiden.....	20
4.4.2	Antitussiva bei Patienten ohne vorbestehende Opioidtherapie	20
4.4.3	Antitussive Therapie bei Patienten mit vorbestehender Opioidtherapie	21
4.4.4	Therapieresistenter Reizhusten	21
5	SINGULTUS	22
5.1	Ursachen	22
5.1.1	Reizung des N. Vagus	22
5.1.2	Reizung des N. Phrenicus	22
5.1.3	ZNS.....	22
5.2	Symptomatische Therapie	22
6	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER SIALORRHOE	22
6.1	Trizyklische Antidepressiva	22
6.2	Anticholinergika	22
6.3	Botulinumtoxin	22
7	SCHMERZTHERAPIE	23
7.1	Hochpotente Opiode	23
7.1.1	Hydromorphon (Palladon).....	23
7.1.2	Oxycodon (Oxygesic).....	23
7.1.3	Buprenorphin (Temgesic bzw. Transtec).....	23
7.2	Opioidwechsel	24
7.2.1	Äquianalgetische Dosierungen:	24
7.2.1.1	Wechsel zwischen Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin 24	
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	24
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®).....	27
8.2	Delir.....	27
8.2.1	Medikamentöse Therapie	27
8.2.1.1	Haloperidol (Haldol®)	28
8.2.1.2	Risperidon (Risperdal®)	29
8.2.1.3	Melperon (Eunerpan®) und Pipamperon (Dipiperon®)	29
8.2.2	Sinnvolle medikamentöse Kombinationen bei Delir mit starker Unruhe	29
8.2.3	Medikamentöse Therapie bei mktuem agitiertem Delir.....	30
8.3	Depression.....	30
8.3.1	Medikamentöse Therapie	30
8.3.1.1	SSRI: Sertralin (Zoloft®) und Citalopram (Cipramil®)	30
8.3.1.2	Venlafaxin (Trevilor®).....	30
8.3.1.3	Mirtazapin (Remergil®).....	31
8.4	Schlafstörungen	31
8.5	Antiepileptische medikamentöse Therapie.....	31
8.5.1	Antikonvulsiva	32
8.5.1.1	Valproinsäure (z.B. Ergenyl®)	32
8.5.1.2	Levetiracetam (z.B. Keppra ®)	32
8.5.1.3	Lacosamid (Vimpat ®)	33
8.5.1.4	Lamotrigin (Lamictal®).....	33
8.5.1.5	Carbamazepin (z.B. Tegretal®).....	33
8.5.1.6	Phenytoin (z.B. Zentropil®) => eher Reservemedikament	34
8.5.1.7	Phenobarbital (z.B. Luminal®) => eher Reservemedikament	34
8.5.2	Behandlung von Anfällen.....	35
8.5.3	Antiepileptische Therapie in der Finalphase.....	35
9	MEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN ZUR PALLIATIVEN SEDIERUNG STAND: 12/2004.....	36
10	THROMBOSE (PROPHYLAXE, BEHANDLUNG)	37
10.1	Therapie von Thrombosen	37
11	ASZITES	37
12	GABE VON MEDIKAMENTEN IN MISCHPUMPEN	37

12.1 Dexamethason	37
13 MALIGNEN SPINALE KOMPRESSION	37
13.1 Definition	37
13.2 Epidemiologie	38
13.3 Prognose:	38
13.4 Klinische Symptomatik:	38
13.5 Wichtige Differentialdiagnosen:	39
13.6 Diagnostik:	40
13.6.1 Allgemein	40
13.6.2 SOP Myelonkompression der Universitätsmedizin Mainz (Stand: 12/2017)	41
13.6.3 Bildgebung:	41
13.6.3.1 MRT = Gold-Standard (Sensitivität 93%, Spezifität 95%)	41
13.6.3.2 CT:	41
13.6.3.3 Häufig mit Myelographie kombiniert → CT-MyelographieCT-Myelographie	41
13.6.3.4 Evaluation der spinalen Instabilität	41
13.7 Therapie	42
13.7.1 Kortikosteroide	42
13.7.2 Operation:	42
13.7.3 Strahlentherapie	42
13.7.4 Stereotaktische Radiochirurgie	43
13.7.5 Sonstige Therapien	43
13.7.6 Fallstricke	43
13.8 Synopsis der auf- und absteigenden Bahnsysteme im Rückenmark	44

1 NOTFALLSITUATIONEN

1.1 Verhalten bei akuter schwerer Atemnotattacke

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 Atemnotsattacke wäre 7,5 – 30 mg Morphin s.c. oder i.v.).

1.1.3 Spezielle medikamentöse Maßnahmen:

1.1.3.1 Spastik

Beta – 2 – Sympathicomimetikum

- vorzugsweise über Vernebler alternativ Dosieraerosol
z.B. Salbutamol Inhalationslösung 1,25 bis 2,5 mg (5 – 10 Tropfen)
- 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. Bei Bedarf Inhalation wiederholen. Infectokrupp ist bei Raumtemperatur < 25° C 6 Monate haltbar, im Kühlschrank 18 Monate (Stand 7/2009).
- Solu-Decortin H 100-150 mg i.v. 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

- Bei kardial bedingtem Lungenödem kann eine Gabe von Furosemid Erleichterung bringen. Furosemid kann auch subkutan verabreicht werden

[Verma AK, da Silva JH, Kuhl DR: Diuretic Effects of Subcutaneous Furosemide in Human Volunteers: A Randomized Pilot Study. The Annals of Pharmacotherapy 38:2004, S. 544-9].

1.2 Behandlung durchbrechender Schmerzen

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 (MSI®, Sevredol®)
Hydromorphon (Palladon®)	Morphin, parenterales Hydromorphon, Palladon akut®
Oxycodon (Oxygesic®)	Morphin, Oxygesic
Fentanyl (Durogesic®)	Morphin
Buprenorphin (Temgesic®, Transtec®, Norspan®)	Buprenorphin, Morphin

Bei der Berechnung der Bedarfsmedikation im Fall einer Therapie mit Fentanylpflaster entspricht beispielsweise ein Durogesic-Pflaster mit 25 ug/h einer oralen 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 Bedarfsmedikation: 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 (Rote Liste2018).

Präparat	Bedarf	Kleinste Packung	Preis in €	
Morphin Tr. 0,5 % Merck	10 mg = 30 Tr	50 ml	29,45	
Morphin Tr 2,0 % Merck	10 mg = 8 Tr	50 ml	80,91	
MSR Supp a 10 mg Mundipharma	10 mg rectal	30 St.	66,20	
Sevredol Tbl. Mundipharma	10 mg oral	20 St.	35,88	
MSI 10 mg	5 mg s. c.	10 Amp. à 10 mg	24,93	
Oramorph 10mg/5 ml EDB (Eindosisbehälter)	10 mg p.os	10 Eindosisbehälter à 10 mg	20,47	

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 Oral transmukosale Fentanylpräparate

Die Entwicklung alternativer Applikationsformen in Form einer transmukosalen Verabreichung des lipophilen Fentanyls eröffnet neue Behandlungsoptionen des BTP. Zwei Gruppen sind zur oralen und nasalen Applikation auf dem Markt, die sich durch schnellen Wirkeintritt (5 – 15 min) und kürzere Wirkdauer auszeichnen („rapid onset opioids, ROO“). In den vorliegenden, in der Regel industriegesponserten vergleichenden Studien schneiden ROO statistisch signifikant besser ab als SAO, die absoluten Unterschiede sind jedoch vielfach relativ gering, so dass die klinische Relevanz unsicher ist, und eine Erstlinientherapie nach der konventionellen Methode weiterhin empfohlen werden kann. Vor allem bei Patienten mit sehr kurz andauernden Schmerzspitzen mit schnellem punctum maximum können ROO eine pharmakologisch günstige Alternative sein. Die Indikation besteht nur für opioidgewohnte Patienten und sollte vor dem Hintergrund des Abhängigkeitspotentials und möglichen Missbrauchs sowie der hohen Kosten streng gestellt und überwacht werden.

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

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:

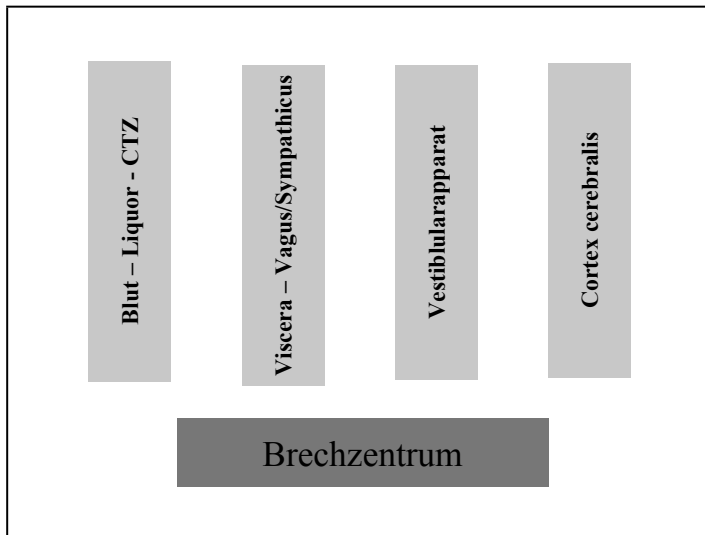
- Es kommt nicht auf die Bewusstseinslage an! Komplette Antagonisierung kann zu einem schweren Schmerzsyndrom und körperlichen Entzugserscheinungen führen.
- Naloxon kann auch i.m. oder s.c. injiziert werden. Wirkdauer nach i.v. Injektion 15 – 90 min (im Mittel 30 min).

Quelle: PCF 2 (2002), S. 190

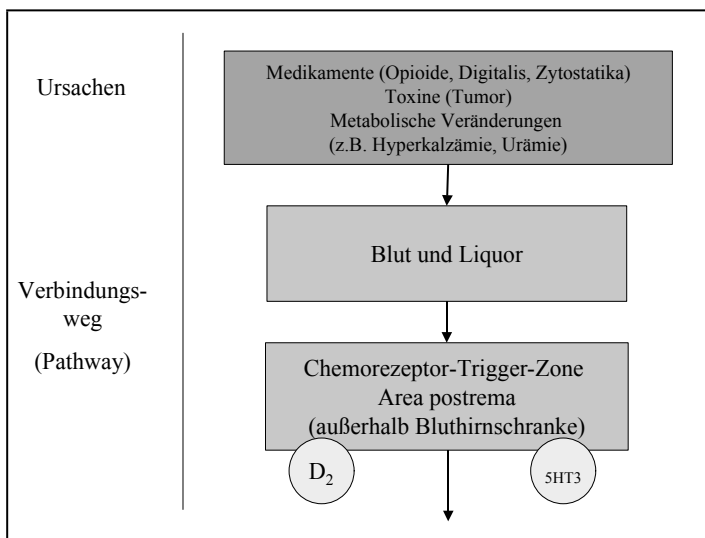
2 ÜBELKEIT UND ERBRECHEN

2.1 Pathophysiologie

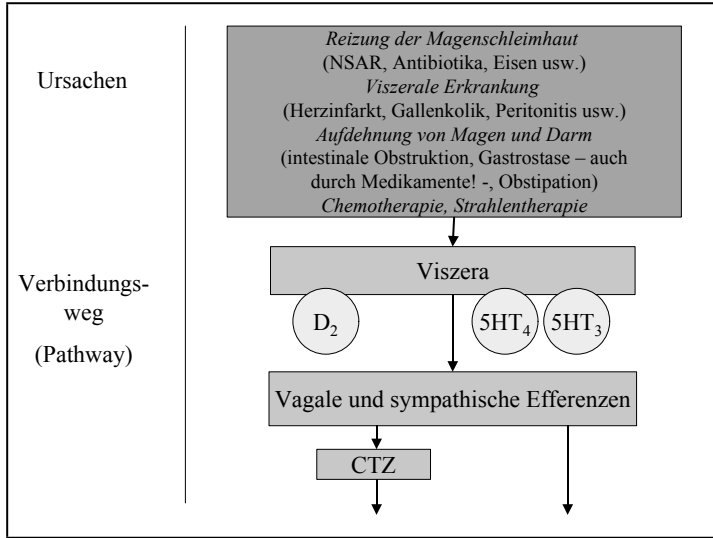
Vier Verbindungswege („Pathways“):



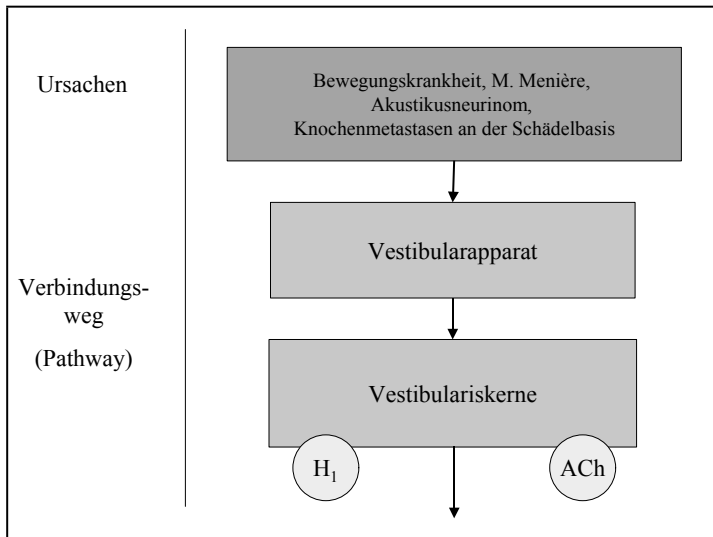
1. Verbindungsweg



2. Verbindungsweg

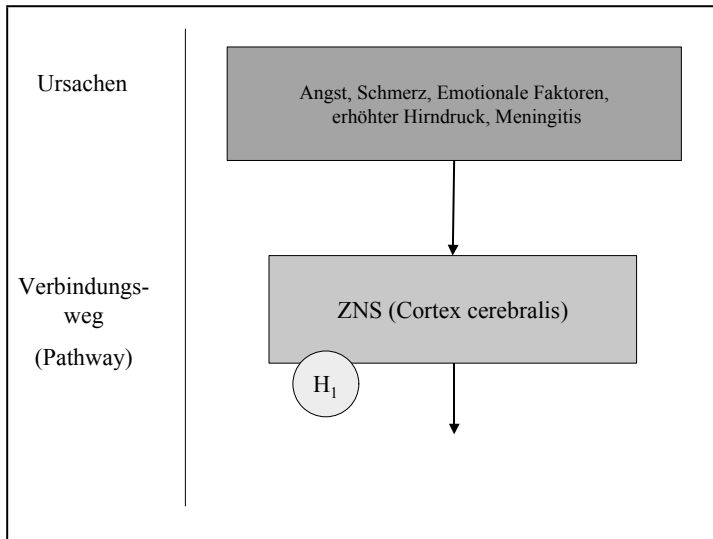


3. Verbindungsweg

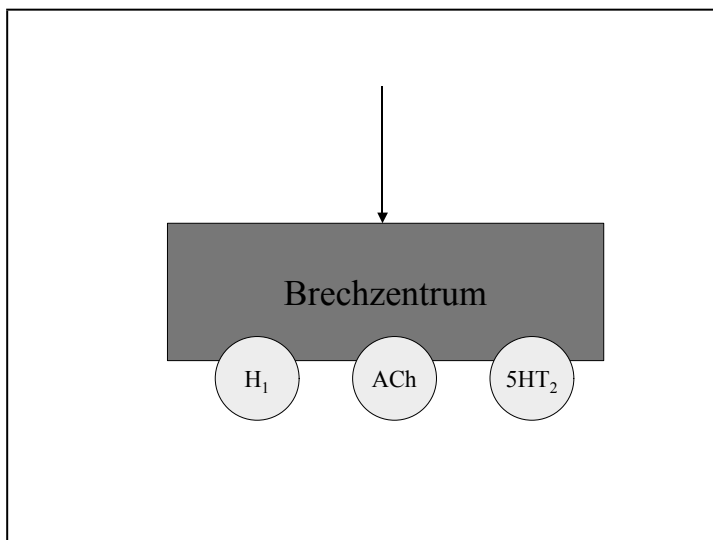


- Es gilt die aktuelle elektronische Version ! -

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*)

- **Schritt 1: Therapie in Abhängigkeit von der vermuteten Ursache:**
 - a) Magenmotilitätsstörung (z.B. Gastrostase): Metoclopramid
 - b) Biochemisch bedingte Reizung der Chemorezeptortrigerzone (Opioide, Nierenversagen, Hyperkalzämie): Haloperidol als D2-Antagonist
 - c) Reizung des Brechzentrums durch Bewegungskrankheiten, erhöhten Hirndruck, mechanischen Ileus: Antihistaminika (H1-Blocker und Acetylcholin-Antagonisten)
- **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).
- **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 20153 (für Dimenhydrinat oral)

	Einzeldosis	Tagesdosis (Beginn)	Tagesdosis (maximal)
MCP p.o. oder s.c.	10 mg	40 mg	100 mg
Haloperidol p.o. 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.o.	In höheren Dosierungen stark sedierend
Promethazin	25 mg s.c. oder p.o.	50 mg s.c. oder p.o. (in zwei Dosen)	150 mg s.c.
Dimenhydrinat	25 mg s.c. 150 mg rectal 50 mg p.o.	50 mg s.c. 300 mg rektal 150 mg p.o.	200 mg s.c. 600 mg rektal 400 mg p.o.

3 SYMPTOMATISCHE THERAPIE DER INOPERABLEN INTESTINALEN OBSTRUKTION

3.1 Wiederherstellung der Passage

Neben mechanisch bedingter Obstruktion können auch Motilitätsstörungen (z.B. im Rahmen einer Peritonealkarzinose) eine Ileussyptomatik 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.o. 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.o.). 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. Practo-Klyss®); Stuhlweichmacher wie Polyethylenglykol (z.B. Movicol® 1 – 3 Btl/d) oder Paraffin (z.B. Obstinol® M Emulsion 30 – 60 ml/d); und als ultima ratio: Amidotrizoesäure (z.B. Gastrografin® 50 – 100 ml) als hochpotentes osmotisch wirksames Abführmittel.

3.3 Schmerztherapie

- a) Konstanter Hintergrundschmerz (*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., i.v.).
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.o. oder s.c. (s.c. doppelt so wirksam wie p.o.), Steigerung bis 20 mg/d)
 - Levomepromazin (z.B. Neurocil) 6,25 – 50mg /d
- c) Falls in erster Linie große Sekretmengen zum Erbrechen führen:
- Sekretionshemmung durch Butylscopolaminiumbromid (siehe 2.3. b) bis 200 mg/d (Twycross 2001)
 - bei Ineffektivität durch Octreotid (Sandostatin) 0,2 – 0,9 mg/d s.c. (schneller Wirkeintritt, größere Effektivität)

3.5 Einige Hinweise zu Darreichungsformen von Medikamenten

- Metoclopramid: MCP-Tropfen sind derzeit nicht mehr im Handel, zur Verfügung stehen Tabletten à 10 mg und Retardkapseln à 30 mg, sowie Ampullen à 10 mg.
- 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
- 4x/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

4.4.2 Antitussiva bei Patienten ohne vorbestehende Opioidtherapie²

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

	Übliche Dosierung	Tagesmaximaldosierung
Dextromethorphan (D-Isomer von Levorphanol)		
<i>Silomat Lutschpastillen à 10 mg</i> <i>Silomathartkapseln à 30 mg</i>	<i>1 – 3 Lutschpastillen alle 4 – 6 Stunden</i> <i>1 Hartkapsel alle 6 h</i>	<i>120 mg</i>
Codein		
Bronchicum Mono Codein Tr. (1 ml = 30 Tr = 24 mg Codein) Codipromen Retard Kps. 50 mg	Tropfen: 15 – 30 mg n. Bedarf bis 4-stündlich (PCF 5) Retardkapseln 2 x 1-2	
Dihydrocodein		
<i>Paracodin Tbl. à 10 mg</i> <i>Paracodin N Tropfen (20 Tr. = 10 mg)</i> <i>DHC Kps.</i>	<i>3 x täglich 10 – 30 mg</i>	<i>90 mg laut Roter Liste</i>
Noscapin		

¹ Alle außer Hydrocodon modifiziert nach OH 2005

Rechnung für Hydrocodon:

Lt. Goodman 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

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 (in Deutschland nicht erhältlich)
- Lidocain 2% 5 ml über Vernebler bis 4x/d; cave Bronchospasmus
- Zentral dämpfende Medikamente (Antihistaminika der 1. Generation; Promethazin = Atosil)
- Paroxetin 10 – 20 mg³

³ Zyllicz 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

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

6 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER SIALORRHOE

Stand.: 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.o. (!) oder 0, 3 mg/d s.c. (kontinuierlich oder in 2 Einzelgaben).

6.3 Botulinumtoxin

7 SCHMERZTHERAPIE

7.1 Hochpotente Opiode

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

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 erheblicher besser sein (bezogen auf Übelkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit)

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 ug/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).

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 -	6 -
Oxycodon	10	20

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

Quelle: Laufenberg-Feldmann 2012

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 – 20, 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. Valium (Diazepam), 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. Opiode)
- 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
- 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, Wirkungsdauer 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

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, Robotergang), 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 Risperdon (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 niedropotentes 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 Medikamentöse Therapie bei akutem agitiertem 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 Epilepsie

Quelle: Vortrag Dr. Wöhrlein im QZ Sept. 2007/Dr. Heuckmann im QZ Aug. 2017

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

Leitlinie „Erstmaliger epileptischer Anfall im Erwachsenenalter“ der DGN

(www.dgn.org)

Stand: 10/2017

8.5.1 Definition

Mindestens zwei unprovokierte epileptische Anfälle mit einem Abstand von mehr als 24 Stunden **oder** ein epileptischer Anfall und ein Rezidivrisiko von mindestens 60% in den nächsten 10 Jahren => d.h. letztendlich: ein Anfall + ein sicher epileptogener Fokus (z.B. ein Hirntumor oder eine Schlaganfallnarbe)= Epilepsie **oder** Diagnose eines Epilepsie-Syndroms (in der Regel im Kinder-/Jugendalter)

„Einfach-fokaler Anfall“: einseitiger Anfall **ohne** Bewusstseinsverlust

„Komplex-fokaler Anfall“: einseitiger Anfall **mit** Bewusstseinsverlust

Fokale Anfälle können, müssen aber nicht sekundär generalisieren; bei generalisierten Anfällen liegt **immer** ein Bewusstseinsverlust vor, sonst ist es kein epileptischer Anfall!

8.5.2 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

Fahrttauglichkeit nach einem epileptischen Anfall:

- 3 Monate nach einem erstmaligen Anfall mit **vermeidbarem** Auslöser (z.B. akute Alkoholintoxikation ohne Alkoholabusus)
- 6 Monate nach einem erstmaligen Anfall ohne Auslöser (d.h. auch ohne strukturelle Läsion im Gehirn => sog. „Gelegenheitsanfall“)
- 1 Jahr bei Epilepsie, egal ob mit oder ohne antikonvulsiver Therapie; die Dauer der Fahrttauglichkeit verlängert sich bei jedem neuerlichen Anfall wieder auf ein Jahr ab Datum des Anfalls

8.5.3 Antiepileptische medikamentöse Therapie: Antikonvulsiva

8.5.3.1 Valproinsäure (z.B. Ergenyl®)

- Indikation: Fokale und 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
- Alternativschema mit Perfusor: 600-900mg als Kurzinfusion + 1500-1800mg/24h im Perfusor
- Erhaltungstherapie: 20 mg/kg KG/d in 2 Dosen – bei älteren Patienten niedriger dosieren, z.B. 300-0-0-600mg.
- Retardierte Präparate werden zweimal pro Tag gegeben, nicht retardierte dreimal 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 wegen Erhöhung des Lamotriginspiegels

8.5.3.2 Levetiracetam (z.B. Keppra®)

- Indikation: Fokale und generalisierte Anfälle (sowohl primäre als auch sekundär eingeleitet)
- Dosis: Beginn 500-1000mg, rasche Aufdosierung um 500mg/d möglich; Zieldosis 3000mg/d, bis 4000mg/ möglich in 2-3 Einzeldosen
- Nebenwirkungen: **Reizbarkeit!**, Müdigkeit, Schwindel, **Einschränkung der Nierenfunktion**
- Applikation (Dosis 1:1 oral/parenteral): p.o. als Tabletten oder als Sirup; i.v.; s.c. laut PCF-5 und aktuellem Review des BMJ Supp. Pall. Care 2017 möglich. Rektale Applikation derzeit noch nicht verfügbar, wird aber in Studien untersucht

8.5.3.3 Lacosamid (Vimpat®)

- Indikation: Fokale Anfälle mit oder ohne Generalisierung (d.h. nicht für idiopathische Epilepsie)
- Dosis: Beginn mit 50mg 1-0-1, nach 1 Woche auf 100mg 1-0-1 Zieldosis erhöhen
- Schnellaufsättigung: 200mg einmalig, nach ca. 12h dann 100mg 1-0-1
- Maximaldosis: 400mg in 2 Einzeldosen, selten bis 600mg möglich
- Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diplopie, selten HRST/Rhythmusstörungen => **Kontraindikation bei AV-Block II°-III°**
- **Vorteil: keine Dosiseinschränkung bei leichter/mäßiger Nieren-/Leberfunktionsstörung**, wenig Interaktionen (Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital verringern Lacosamid-Spiegel um 25%)
- Applikation (Dosis 1:1 oral/parenteral): p.o. als Tabletten oder Sirup; i.v.; einzelne Fallberichte zeigen auch gute s.c.-Verträglichkeit

8.5.3.4 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)
- **Vorteil: Gute Verträglichkeit; Nachteil: Langsame Aufdosierung!**
- **Nicht mit Valproinsäure kombinieren, da der Lamotriginspiegel durch Valproat steigt!**

8.5.3.5 Carbamazepin (z.B. Tegretal®)

- Indikation: Fokale Epilepsien ohne und mit sekundärer Generalisierung
- Achtung: Carbamazepin kann bei Patienten mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie Anfälle provozieren!
- 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
 - Saft (Handelspräparat)
 - Rektale Applikation als Suspension, cave jedoch Defäkationsdrang (Warren DE: Practical use of rectal medications in Palliative Care. J Pain Symp Manage 1996;11:378)
 - Rektale Applikation des zermörsterten 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

8.5.3.6 Phenytoin (z.B. Zentropil®) => eher Reservemedikament

- Indikation: Fokale Epilepsie;
- Achtung: Phenytoin kann bei Patienten mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie Anfälle provozieren!

- 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)

8.5.3.7 Phenobarbital (z.B. Luminal®) => eher Reservemedikament

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

8.5.4 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:

- Lorazepam buccal (1-2,5mg)
- Diazepam in Form von Rektolen oder subkutan (cave: nur besondere Applikationsformen: Diazepam Lipuro®, Valium MM®)
- Midazolam s.c. (5 – 10 mg) oder buccal

8.5.5 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 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 i.v. oder s.c. (Valproat (i.v.), Levetiracetam (i.v./s.c.), Lacosamid (i.v./s.c.))
- 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*

9.1 **Midazolam:**

- Startdosis 0,5 mg/h subkutan, Dosissteigerung auf üblicherweise maximal 5 – 10 mg/Stunde

9.2 **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.

9.3 **Lorazepam**

- Initial 0,5 – 2 mg alle 6 – 8 Stunden sublingual, Tagesdosierungen um 12 mg sind üblich.

9.4 **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.

9.5 **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.

9.6 **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

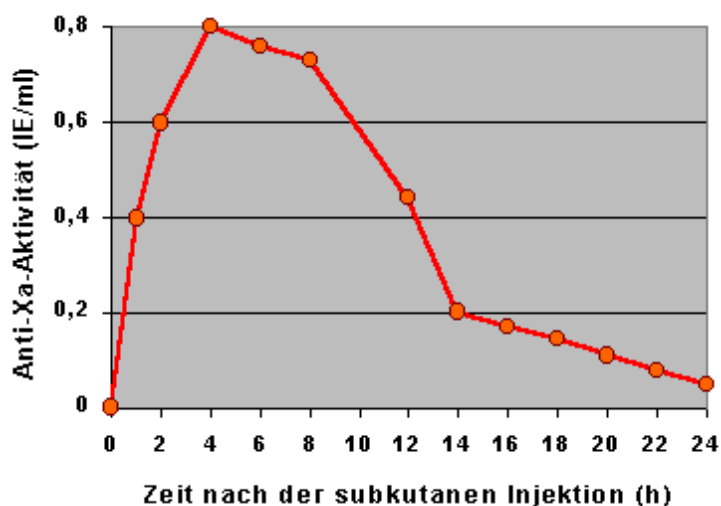
Patienten mit 3,5 ml/h, jede halbe Stunde kann die Perfusorlauftrate um 0,5 mg/kg KG/h erhöht werden. Dosierungen von mehr als 4 mg/kg KG/h sollten im Rahmen der Sedierung in der Regel nicht überschritten werden (zum Vergleich: die Dosierungsempfehlung für die Aufrechterhaltung einer Narkose beträgt 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 3 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).

12 GABE VON MEDIKAMENTEN IN MISCHPUMPEN

12.1 Dexamethason

Zur Mischbarkeit von Dexamethason mit anderen Substanzen liegen zum Teil widersprüchliche Angaben vor. Ausfällungen sind häufig. Bei Mischung mit Midazolam sind Wirkverluste von Midazolam auch ohne sichtbare Ausfällung beschrieben (J Pain Symptom Manage 27;2004:471). Grundsätzlich wird die getrennte Gabe mittels Einzelinjektion empfohlen. Falls eine Mischung erforderlich ist, sollte Dexamethason als letzte Substanz nach maximaler Verdünnung hinzugefügt werden (PCF 3, 585)

13 MALIGNEN SPINALE KOMPRESSION

(Referat Dr. Geber, Klinik für Neurologie, 9.3.2010/Update Dr. Heuckmann, 2017)

13.1 Definition

Kompression des Durasacks und der darin eingeschlossenen Strukturen (Rückenmark, Cauda equina) durch eine extradurale Tumormasse und radiologischer Nachweis der Kompression des Durasacks vereinbar mit den klinischen Symptomen (minimale radiologische Evidenz).

Subklinische spinale Kompression:
radiologischer Nachweis der Durakompression ohne klinische Symptomatik

13.2 Epidemiologie

- Inzidenz insgesamt nur schätzbar, da oft asymptomatisch/unerkannt, in Autopsiestudien 5% der an Krebs verstorbenen Patienten
- 2,5 – 5% der Patienten mit terminaler Tumorerkrankung erleiden spinale Kompression in den letzten 5 Lebensjahren
- Inzidenz am niedrigsten für Pankreas-Ca (<0,5%), am höchsten für Myelom (~8%)
- Häufigkeit bedingt durch die Inzidenz des Tumors und die Häufigkeit ossärer Metastasen des Tumors: Prostata-, Brust- und Lungen-CA sind jeweils für 15-20% der Fälle verantwortlich; Myelome, NHL und Nierenzell-CA für ca. 5-10%
- bei 20% ist spinale Kompression Erstmanifestation einer malignen Erkrankung (30% Lungen-CA)

13.3 Prognose:

- Mediane Überlebenszeit: 6 Monate nach Diagnose einer malignen spinalen Kompression. Bessere Prognose bei gehfähigen Patienten: ca. die Hälfte der Patienten mit Überleben >1Jahr ist immer noch gehfähig.
- Rezidive: bei ca. 20% nach 7 Monaten, bei fast allen Patienten nach 3 Jahren
- erneute Therapie oft genauso erfolgreich wie die erste (OP, Radiatio oder stereotaktische Radiochirurgie)
- Durch Verzögerung in der Diagnostik sind ca. 1/3 der Patienten bei Diagnosestellung nicht mehr gehfähig! => Frühzeitige Diagnostik wichtig!

13.4 Klinische Symptomatik:

13.4.1 Häufigkeit ossärer Metastasen nach Lokalisation

HWS: 10%

BWS: 60%

LWS: 30%

Metastasen in der Regel im Wirbelkörper lokalisiert => daher meistens anteriore/anteriolaterale Kompression

13.4.2 Schmerz

- in der Regel das erste Symptom (83-95% bei Diagnosestellung), im Mittel ca. 7 Wochen vor neurologischen Ausfällen; häufig zunächst lokal, im Verlauf Intensitätszunahme und radikuläre Komponente (lumbal > thorakal); Zunahme bei Reklination als Zeichen der Dehnung der epiduralen venösen Plexus, ebenso durch Valsalva-Manöver (Husten, Pressen)
- **Red Flag:** „Schmerz, der im Liegen und nachts zunimmt“
- Achtung: Wenn Schmerz bei Bewegung ebenfalls zunimmt => spinale Instabilität zu befürchten; bei abrupter Schmerzverstärkung häufig pathologische Fraktur
- Häufig gutes Ansprechen auf Kortikosteroide durch Reduktion des vasogenen Ödems (bedingt durch die Obstruktion des Venenplexus; Gefahr: spinaler Infarkt durch Ödem!)

13.4.3 Motorik:

- Bei 60 – 85% bei Diagnosestellung; abhängig von Lokalisation
- oberhalb des Konus medullaris: spastische Lähmung (MER ++, Babinski +)
- Kauda equina: schlaffe Lähmung (MER -)
- Häufig symmetrische Lähmungen
- Bei lateraler Kompression bzw. Wachstum über Neuroforamen auch monoradikuläre Symptomatik möglich

13.4.4 Sensibilität:

- Weniger häufig als motorische Ausfälle (aber bei genauer Anamnese bei >50% zu erfragen)
- Sensibles Niveau vorhanden, dann ist typischerweise Läsion 1 – 5 Segmente höher
- Ebenfalls radikuläre Ausfallsmuster möglich (v.a. bei lumbaler Kompression)

13.4.5 Autonome Störungen:

- Blasen- und Mastdarmstörungen eher ein Spätsymptom; daher selten alleinige klinische Ausfallerscheinung; am häufigsten: Harnverhalt
- Cave: Opiate bei Patienten mit maligner Rückenmarkskompression tragen häufig zu Sphincter Dysfunktion bei oder können Symptomatik maskieren

13.4.6 Ataxie:

- Gangataxie bei Tumorpatienten mit Rückenschmerz → an maligne spinale Rückenmarkskompression denken
- in Abwesenheit von sensiblen Ausfällen kann isolierte Schädigung des Tractus spinocerebellaris vorliegen

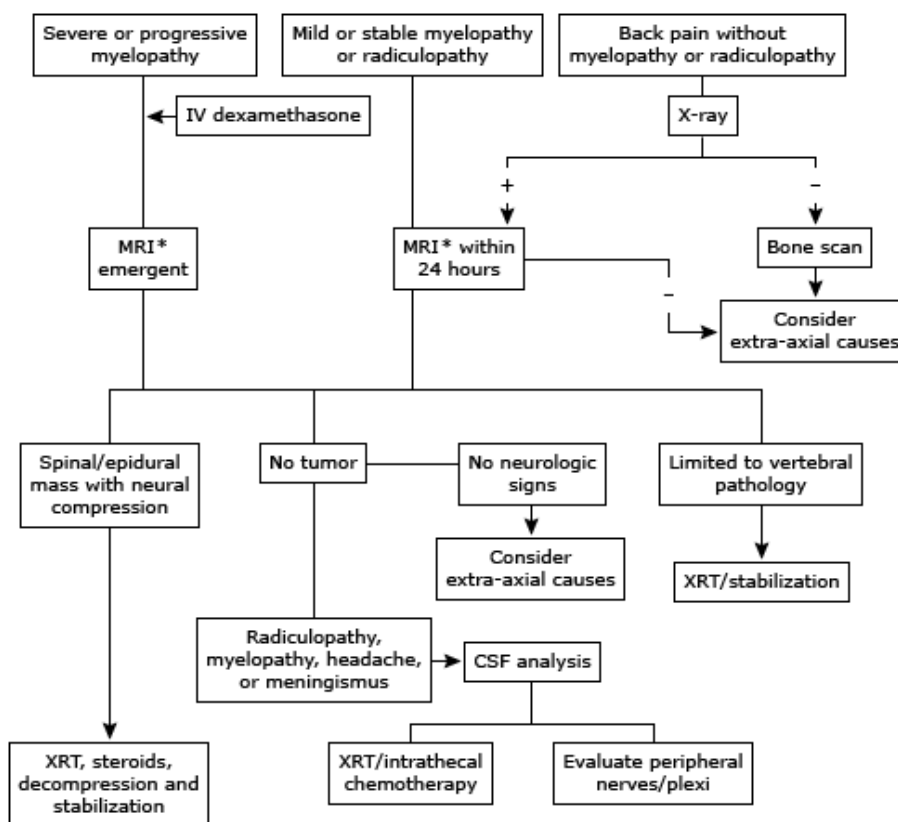
13.5 Wichtige Differentialdiagnosen:

- Muskuläre Verspannungen
 - Bandscheibenvorfall
- } meist eher lumbal, keine Verschlechterung beim Liegen
- Spinalkanalstenose
 - Spinaler Abszess
 - Intramedulläre Metastasen (z.B. Bronchial-Ca) (viel seltener als spinale Kompression, oft unilaterale Symptome)
 - Meningeosis carcinomatosa (oft schmerzlos, ggf. radikulärer Schmerz)
 - Plexusinfiltrationen (oft komorbid zur spinalen Kompression)
 - Radiogene Myelopathie, Beginn ca. 9-15 Monate nach Radiatio; oft schmerzlos
 - Spinale Infarkte

13.6 Diagnostik:

13.6.1 Allgemein

Darstellung der neoplastischen/ Tumorkompression für Diagnosestellung erforderlich
Darstellung des gesamten Rückenmarkes incl. Cauda equina und Durasacks obligat
in ca. 1/3 der Patienten mit MRK sind Kompressionen auf mehreren Höhen vorhanden

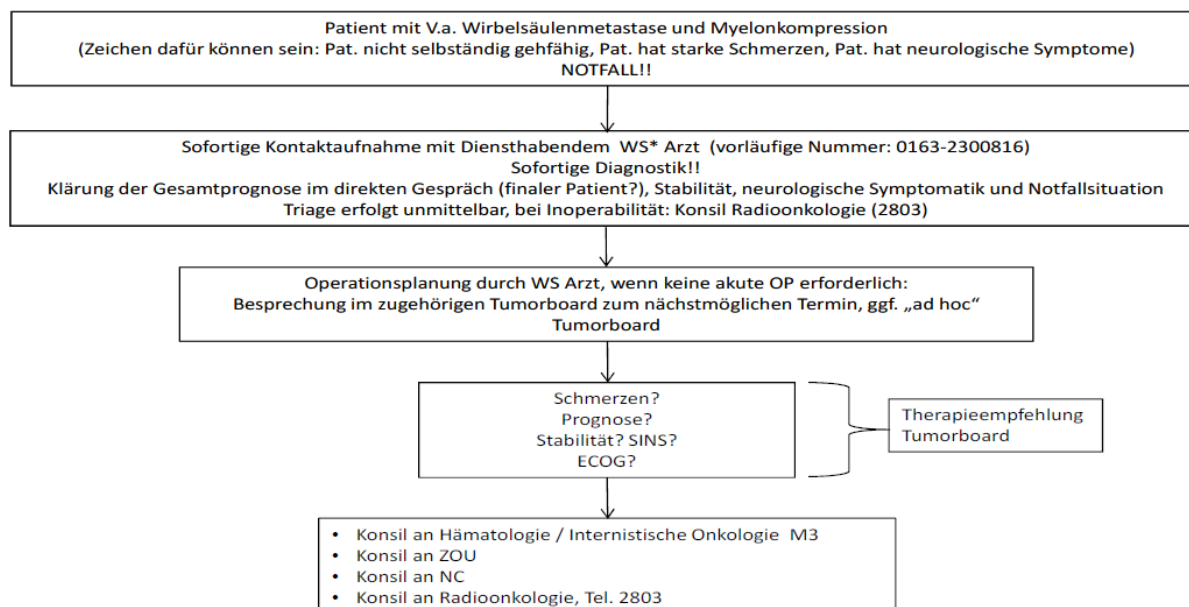


IV: intravenous; MRI: magnetic resonance imaging; XRT: radiation therapy; CSF: cerebrospinal fluid. * Combined computed tomography (CT) and myelogram may be used in place of MRI if MRI is unavailable or contraindicated.

(Quelle: UpToDate

https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=2819&imageKey=ONC%2F76541&source=outline_link&search=escc, letzter Abruf 24.10.2017)

13.6.2 SOP Myelonkompression der Universitätsmedizin Mainz (Stand: 12/2017)



*WS Arzt ist alternierend ein Kollege der NC oder ZOU

13.6.3 Bildgebung:

13.6.3.1 MRT = Gold-Standard (Sensitivität 93%, Spezifität 95%)

- Immer gesamte Wirbelsäule (whole spine), da 1/3 aller Patienten mehrere Läsionen hat (okkult) => Relevant für Therapieplanung und Prognose
- am häufigsten eingesetzte Methode, da gute Beurteilung der Weichteilstrukturen, der Kompression und der umgebenden ossären Strukturen
- wenig Kontraindikationen (z.B. Implantate, Schrittmacher, technische Herzklappen)
- ggf. vorher Steroidbolus geben, wenn Schmerzen die Durchführung des MRTs behindern

13.6.3.2 CT:

- Gute Darstellung der knöchernen Strukturen
- Aber keine ausreichende Beurteilung des Rückenmarks/ umgebenden Strukturen

13.6.3.3 Häufig mit Myelographie kombiniert → CT-MyelographieCT-Myelographie

- vergleichbare in Sensitivität und Spezifität wie MRT-Bildgebung, hat aber durch weite Verfügbarkeit der MRT an Bedeutung verloren
- Bei sehr lateraler Kompression ggf. Vorteile gegenüber MRT
- Planung der Strahlentherapie

- Vorteile: Besonderer Stellenwert bei erforderlicher Liquordiagnostik (Leptomeningeale Metastasen); Patienten mit starken Schmerzen, da kürzere Dauer
- CAVE: Liquorunterdruck mit komplettem subarachnoidalen Block bei ausgeprägter Kompression möglich!

13.6.3.4 Evaluation der spinalen Instabilität

- Bislang keine gute Definition verfügbar; Kriterien: Subluxation, fortschreitende Deformierung, Wirbelkörper-Kompression >50%, bilaterale Facettendestruktion, bewegungsassoziierter Schmerz. Eine instabile Wirbelsäule spricht auf Radiatio kaum an!
- Im Zweifelsfall gilt der Patient solange als „instabil“, bis das Gegenteil bewiesen wurde

13.7 Therapie

Therapieziel: Schmerzreduktion, Vermeidung von Komplikationen, Stabilisierung und/oder Verbesserung des neurologischen Status

Wichtig: Aufklärung von Patient und Angehörigen sowie medizinisches Personal über Warnsymptom „Rückenschmerz, der keine andere Erklärung hat“

13.7.1 Kortikosteroide

- Wirkung auf Schmerz innerhalb weniger Stunden
- Wirksamkeitsnachweis für Hochdosis-Therapie in einer Studie (n=57) Strahlentherapie +/- Dexamethason (Bolus 96mg, dann 4x24mg für 3d, dann Ausschleichen über 10d); → „gefhähig“ nach Therapie: 81 vs. 63% (ohne Dexamethason), nach 6 Monaten: 59 vs 33%; Komplikationen 11% in Steroid-Gruppe (Sorensen et al, 1994, Eur J Cancer)
- Cochrane-Meta-Analyse (George et al 2008, Cochrane Database Syst Rev) (3 Studien) zu Hoch- vs. Niedrigdosis (10 bzw. 16mg) für 1-3 d → Hochdosis nicht besser, aber höheres Risiko schwerer Nebenwirkungen (Infektion, perforierte Magengeschwüre, Psychosen)
- Dilemma: Hochdosis mit erwiesener Wirkung, aber höhere Rate an Komplikationen vs. Niedrigdosis ohne Wirksamkeitsnachweis in Studien
- „Up-to-date“- Empfehlung (*David Schiff, Up-to-date, 06/2009, Version 17.3): Hochdosis für Patienten mit Paraparese und Paraplegie (Dosis halbiert alle 3d); bei Patienten mit Schmerzen und nur leichtgradigen neurologischen Ausfällen: Bolus von 10mg, dann 16mg über den Tag verteilt, dann Ausschleichen, wenn weitergehende Therapie sichergestellt ist
- Wichtig:
 - Thromboseprophylaxe
 - bei Vorliegen einer Obstipation muss diese unbedingt therapiert werden, da ansonsten eine Ileus- bis Perforationsgefahr besteht, die durch Cortison maskiert werden kann!

13.7.2 Operation:

- Radikale Resektion mit nachfolgender Rekonstruktion/ stabilisierenden Verfahren (Auffüllen der Resektionshöhle mit Methylmetacrylat und mechanischer Stabilisierung, Spondylodese)
- Strahlentherapie 7d nach OP möglich, wenn **kein** Knochenspan verwendet wurde

- Ergebnisse: nach OP + Radiatio bis 84% gehfähig und gute Schmerzreduktion (Cortison + Opiate können reduziert werden!), wenn nur Radiatio: bis 57% gehfähig
- Ca. 50% der Patienten mit schwerer Paraparese waren nach OP wieder gehfähig!
- Achtung: bei vorbestrahlter Wirbelsäule hohe OP-Komplikationsrate!

13.7.3 Strahlentherapie

Grundlagen

- Bestrahlung in der Regel 2 Wirbelkörper ober/ unterhalb der Kompression
- Methode der Wahl für Patienten bei denen OP nicht möglich oder nach der OP als Ergänzung
- In Kombination (nach) OP → signifikant besser als Radiatio alleine: 84 vs 57% gehfähig; 122 vs 13d „erhaltene Gehfähigkeit“ bei n=101 Patienten (Patchell et al, 2005 Lancet)

Verschiedene Therapieregime:

- Einzelbestrahlung mit 8Gy bis fraktionierte Radiatio mit 40Gy (in 20 Sitzungen)
- Generell ähnliche funktionelle Ergebnisse, aber weniger Rezidive bei fraktionierter Gabe
- Patienten mit Plasmozytom profitieren von Fraktionierung (z.B. 30-40 Gy in 10 Sitzungen)
- Bei Patienten mit kurzer Lebenserwartung 1-2x 8Gy

Therapieeffekte:

- Schmerzlinderung,
- Verbesserung des neurologischen Status variabel:
- 80-100% bleiben „gehfähig“
- 1/3 der „nicht gehfähigen“ wird wieder „gehfähig“, wenn zuvor nur eine Paraparese vorlag; wenn bereits Paraplegie: nur 2-6% wieder gehfähig.
- **Je schneller die Bestrahlung beginnt, desto besser die Prognose (Ziel: innerhalb von 12 Stunden nach Verlust der Gehfähigkeit!)**
- Bei 20-40% der zuvor katheterpflichtigen Patienten kann der Blasenkatheter entfernt werden
- Status vor Therapie entscheidender Prädiktor, ebenfalls Tumorphistologie (Strahlensensitivität)

13.7.4 Stereotaktische Radiochirurgie

- Applikation von Strahlenquelle (1x24Gy) mit <2mm Genauigkeit
- Eingesetzt bei spinalen Metastasen ohne hochgradige RM-Kompression, Therapie von Tumorresiduen nach OP, Rezidiv nach vorausgegangener Bestrahlung
- Ca. 90% lokale Erfolgsrate nach 15 Monaten (2 Studien, zusammen ca. 500 Patienten)
- Auch bei Tumoren, die relativ strahlenresistent sind (Melanom, Nieren-Zell-Ca)
- 10-15% Risiko einer Wirbelkörper-Kompressionsfraktur

13.7.5 Sonstige Therapien

- Chemotherapie bei Hodgkin-, Non-Hodgkin-Lymphomen, Neuroblastom, Keimzell-Tumoren, Mamma-CA

- Hormontherapie bei Prostata- und Mamma-Ca
- Präventiv: Bisphosphonate durch Verminderung pathologischer Frakturen

13.7.6 Fallstricke

Diagnostik oft verzögert bei Patienten mit vorbestehendem Rückenschmerz (für 2 -3 Monate)

Britische Fallserie (n=301, konsekutiv) mit maligner Rückenmarks-kompression: mediane Verzögerung: 2 Monate vom Beginn der Rückenschmerzen, 14d vom Beginn der Symptomatik der der RM-Kompression bis Diagnose, davon 3d Patient, 4d Hausarzt, 4d Krankenhaus

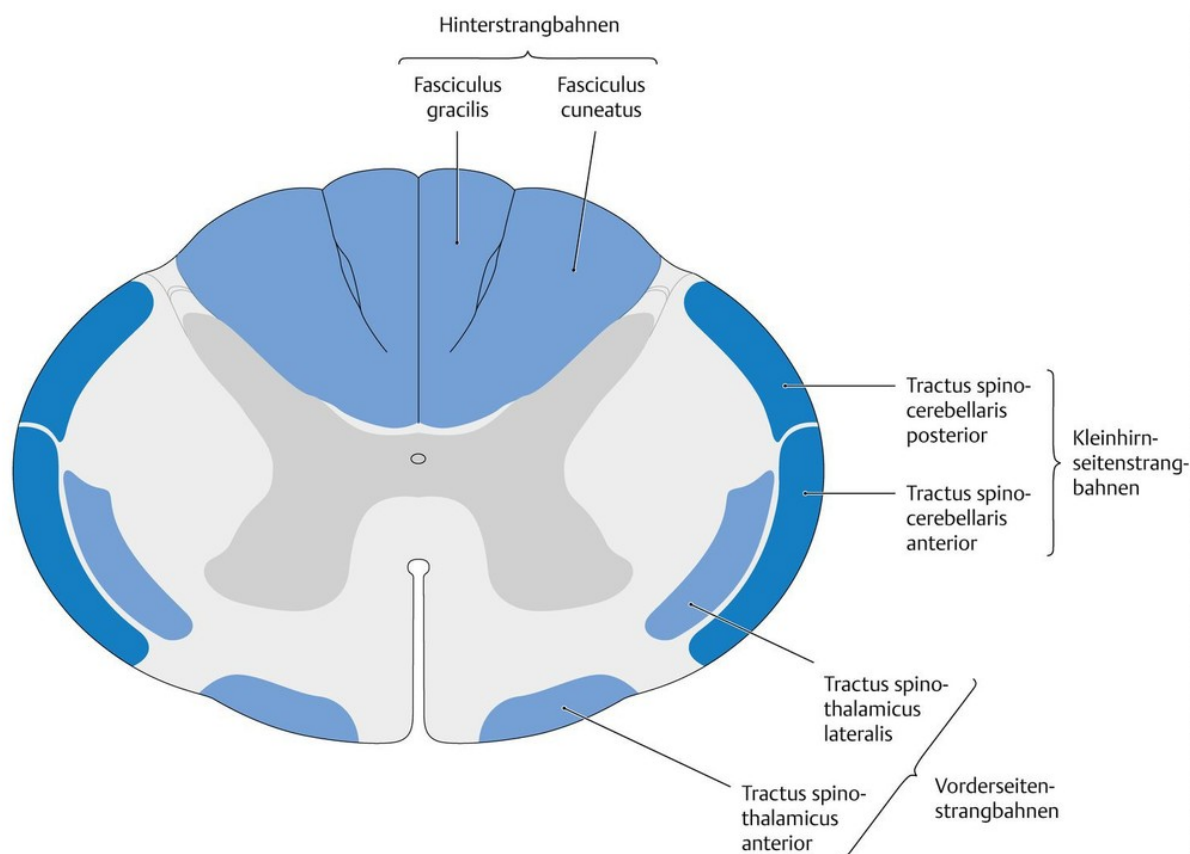
Lokalisation der Schmerzen entspricht häufig nicht der klinisch vermuteten Lokalisation

13.8 Synopsis der auf- und absteigenden Bahnsysteme im Rückenmark

(Quelle: [Michael Schünke](#), [Erik Schulte](#), [Udo Schumacher](#), [Markus Voll](#), [Karl H. Wesker](#)

11.10 Synopsis der auf- und absteigenden Bahnsysteme im Rückenmark

Aus: [Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie](#), online abgerufen 24.10.2017)



A Aufsteigende Bahnen im Rückenmark

Querschnitt durch das Rückenmark. Aufsteigende Bahnen sind afferente (= sensible) Bahnen, in denen Informationen von Rumpf und Extremitäten in das Gehirn gelangen. Die wichtigsten aufsteigenden Bahnen und ihre Funktion sind:

Vorderseitenstrangbahnen

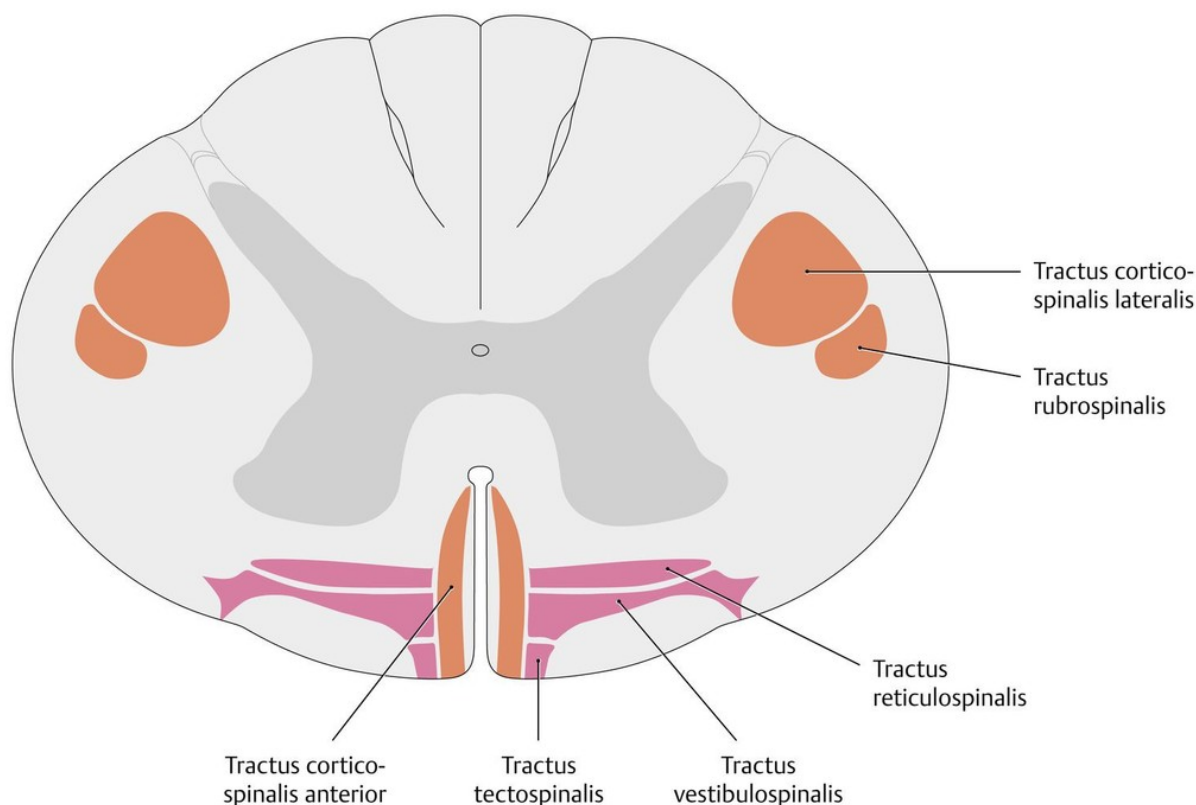
- Tractus spinothalamicus anterior (grobe Tast- und Berührungsempfindungen)
- Tractus spinothalamicus lateralis (Schmerz- und Temperaturempfindungen)

Hinterstrangbahnen

- Fasciculus gracilis (feine Tast- und Berührungsinformationen, bewusste Propriozeption der *unteren* Extremität)
- Fasciculus cuneatus, wie Fasciculus gracilis, nur für die *obere* Extremität

Kleinhirnseitenstrangbahnen

- Tractus spinocerebellaris anterior (unbewusste Propriozeption zum Kleinhirn)
- Tractus spinocerebellaris posterior (unbewusste Propriozeption zum Kleinhirn)



B Absteigende Bahnen im Rückenmark

Querschnitt durch das Rückenmark. Die absteigenden Bahnen des Rückenmarks dienen der Motorik. Sie leiten Informationen von höher gelegenen motorischen Zentren zu den Motoneuronen im Rückenmark. Legt man eine neuere Klassifikation zugrunde, die in der Klinik noch nicht vollständig akzeptiert ist, unterscheidet man dabei ein laterales und ein mediales motorisches System. Das **laterale motorische System** besteht hauptsächlich aus dem lateralen Teil der Pyramidenbahn (= Tractus corticospinalis lateralis) und dem Tractus rubrospinalis und ist besonders für die präzise und hochdifferenzierte Feinmotorik in den Händen zuständig.

Das **mediale motorische System** besteht im Wesentlichen aus Tractus reticulospinalis, Tractus tectospinalis und Tractus vestibulospinalis und innerviert hauptsächlich die medial liegenden Motoneurone für die Rumpfund Standmotorik. Das motorische System ist bis auf die Pyramidenbahn, die vereinfacht als monosynaptisch angesehen wird, nicht so klar und eindeutig zu gliedern, da in der Programmierung des Bewegungsablaufes mehrere Rückkoppelungen auftreten (sog. motorische Schleifen). Eine vereinfachte Tabelle der Bahnen erscheint daher nicht sinnvoll. Die Bahnen sind zwar auf Rückenmarksebene relativ gut voneinander abzugrenzen, ihre Efferenzen jedoch auf den höheren, kortikalen Ebenen so miteinander vermischt, dass isolierte motorische Störungen (im Unterschied zum sensorischen System) auf der Ebene des Rückenmarks praktisch nicht vorkommen.