

Palliativmedizin

Ein Vademecum

Von Dr. med. H-J. Hilscher MAE

Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------|----|
| Einleitung..... | 3 |
| Medikamente | 4 |
| Amitriptylin..... | 5 |
| Carbamazepin..... | 5 |
| Diazepam..... | 6 |
| Dexamethason..... | 6 |
| Duloxetin | 7 |
| Haloperidol..... | 7 |
| Levomepromazin..... | 7 |
| Mirtazapin | 7 |
| Methadon..... | 8 |
| Morphin..... | 14 |
| Methotrexat | 15 |
| Naproxen | 15 |
| Novaminsulfon (Metamizol)..... | 15 |
| Paroxetin | 16 |
| Pregabalin..... | 16 |
| Quetiapin..... | 16 |
| Scopolamin | 16 |
| Spironolacton | 17 |
| Sulpirid..... | 17 |
| Theopyllin | 17 |
| Torasemid..... | 17 |
| Xipamid..... | 18 |
| Zopiclon, Eszopiclon | 18 |
| Stuhlgangsregulierung..... | 18 |
| Allgemeines | 19 |
| Literaturverzeichnis zum Kapitel Methadon..... | 20 |

Einleitung

Warum schreibe ich dieses Bändchen zur Palliativmedizin, wo es doch wirklich ausreichend Literatur dazu gibt. Es gibt ein paar ziemlich einfache Antworten darauf. Ich werde je älter ich werde desto öfter von vielen Seiten gebeten doch aufzuschreiben was alles anders und in den Augen der Bittenden besser gemacht werden kann, wenn man Palliation überall ernst meint. Als dann meine Tochter, Krankenschwester, die meine Konzepte kennt, an der Praxis der Palliation in mehreren Krankenhäusern verzweifelte und mich ebenfalls bat doch wenigstens eine Handreichung mit meinen Konzepten, herauszugeben, war es soweit, dass ich dachte: Ich tu`s!

Meine Erfahrungen in der Palliativmedizin in den letzten 23 Jahren der fast alleinigen Betreuung eines Hospizes und der über zehn jährigen Leitung eines PKD ,d.h. die unmittelbare oder mittelbare Behandlung vieler tausend Patienten ,hat mich vor allem eins gelehrt: keep it simple!

Patienten die nicht an Technik hängen und dennoch schmerz und angstfrei ihre verbleibende Zeit verbringen können, werden durch diese Technik auch nicht immer an ihre fatale Krankheit erinnert. Sie können ihre Erkrankung quasi ablegen. Zeitweilig vergessen. All das was ich mir also an Befreiung der Patienten vorgestellt hatte, hatte zwangsweise massiven Einfluss auf die Auswahl der von mir verwendeten Medikamente. Sie sollten über natürliche Zugänge (WHO fordert daher auch: by the clock and by the mouth) und möglichst auch vom angehörigen Laien, und bis zuletzt ohne Präparate- oder Darreichungsformwechsel anwendbar sein und bleiben. Es ist ein so befriedigendes und befreiendes Gefühl Menschen von der Qual der Schmerzen der Angst, der Übelkeit, der Fatigue dem Erbrechen und der Depression, also dem Verzweifeln an sich zu befreien. Und es geht wirklich fast immer. Fast immer durch die Gabe nur weniger ausgewählter Medikamente

Medikamente

Die Quintessenz aus über zwanzig Jahren Suche nach den perfekt zu meinem Konzept der möglichst nicht invasiven Palliativtherapie passenden Medikamenten hat in alphabetischer Reihenfolge diese überschaubare Liste preiswerter Medikamente ergeben

Amitriptylin liq.

Carbamazepin Ret.

Diazepam liq. Supp.

Dexamethason Tab. Supp.

Duloxetin Kaps.

Haloperidol liq.

Levomepromazin liq.

Mirtazapin Tab.

Methadon liq.

Morphin Amp.

MTX Tab.

Naproxen Tab. Supp.

Novaminsulfon liq.

Pantoprazol /OmeprazolTab. Kaps.

Paroxetin Kaps Supp.

Pregabalin Kaps. liq

Quetiapin Tab.

Scopolamin liq. Amp. (Import)

Spirolacton Tab.

Sulpirid Tab.

Theophyllin Ret.

Torasemid Tab.

Xipamid Tab.

Zopiclon Tab.

Unten: Macrogol Mannitol Naloxegol Natriumpicosulfat Bisacodyl

Und nun zu den einzelnen Substanzen, ihren Vor- und Nachteilen und ihrer Anwendung:

Amitriptylin

Eine Substanz die sich vom Cocain ableitet und daher auch eine seiner Eigenschaften hat, nämlich die eines Natriumkanalblockers mit lokalanästhetischen Fähigkeiten die Lidocain 20fach überbieten. Wir haben also damit ein systemisch wirksames Lokalanästhetikum was auch den raschen analgetischen Effekt erklärt. Nach 20 min bereits lassen neuropathische oder zentralnervöse Begleitschmerzen nach und bleiben für ca. 36h gebessert. Die Zunge ist nach Gabe der Tropfen nur wenige Stunden taub .Es gehört als Basismedikation in so gut wie jede Schmerztherapie. Auf Grund seiner starken anticholinergen Begleitwirkungen kann es zu einer Demaskierung einer bis dahin unbekanntem Demenz kommen und bei Männern im höheren Alter zu einem Harnverhalt. Bei agitierten Weglaufdemenzen kann man Amitriptylin einsetzen um diese in eine stuporöse Form zu überführen was für alle Beteiligten eine Erleichterung bedeutet

Amitriptylin in der finalen Sedierung: Wegen der ausgeprägt sedierenden Wirkung, der anticholinergen Wirkung auf das terminale Rasseln und der guten buccalen Resorption sind 3 x 10 – 25 Tr. (3 x 20 – 50mg ,150mg ist die ambulante Höchstdosis pro Tag) eine bessere Alternative zum Standard“ Midazolamperfusor“.

Amitriptylin ist in Verdünnung mit 0,9% NaCl oder Octenisept (80mg /100ml) auch gut als langwirksames Lokalanästhetikum auf Wunden und bei Mukositis als Spray einsetzbar.

Amitriptylin hat antidepressive und schlafanstoßende Wirkung, reguliert die innere Uhr, daher bevorzugte Gabe einmal 20.00

Carbamazepin

Medikament ähnlicher Wirkung wie Amitriptylin, jedoch ohne ausgeprägte anticholinerge Eigenschaft. Gutes Ad-On zu Pregabalin, wenn dessen, in meinen Augen höchste sinnvolle Dosis von 3 x 75mg, in Kombination mit 25 mg Amitriptylin nicht ausreicht den neuropathischen Schmerz zu kontrollieren. Dosis sollte bei 2x 150 -300mg Retard liegen.

Diazepam

Benzodiazepin mit dem höchsten Erfahrungsschatz. Lipophil und daher gut buccal resorbierbar. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit von ca. 36h kumuliert es und wirkt so der bei Benzodiazepinen ausgeprägten Tachyphylaxie entgegen. Entzugserscheinungen mit Reboundängsten oder Entzugskrämpfen wie bei Plasmaspiegelabfällen von kürzer wirkenden Benzodiazepinen sind also nicht zu erwarten. All das sind Vorteile gegenüber dem in der Literatur als Standardpräparat verwendeten Lorazepam. Dieses ist hydrophil und wird daher auch in seiner Expidetform kaum im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und seine kurze Halbwertszeit von 6 – 8h zwingt zur Dreimalgabe.

Diazepam erlaubt die Reduktion bzw. das Absetzen schlecht zu schluckender Antiepileptika wie Levetiracetam etc. und ist im Fall der Fälle auch als Suppositorium verfügbar.

Diazepam ist wegen seiner Kumulation eine Substanz, deren Entzug ein Ritt durch die Hölle ist. Palliativpatienten brauchen diesen Ritt nicht zu fürchten.

Diazepam ist in der Dosis von 3 x 20 Tr. (3 x 10mg) in Kombination mit Amitriptylin und Morphin 4-stündlich s.c. für die finale Sedierung bei finaler Unruhe sehr gut geeignet.

Dexamethason

„Roborierende“ Substanz, unverzichtbar für eine Menge palliativer Probleme, als da sind: Fatigue, Appetitlosigkeit, Depressivität, Ödeme, Übelkeit, Knochen- und Intestinalschmerz sowie Entzündungshemmung. Wie alle Kortikoide ist Dexamethason ein „Steller“ der inneren Uhr, eine halbe Stunde nach seiner Gabe ist es für den Patienten 4 Uhr morgens. Daher KEINE Verabreichung mehr nach dem Mittag. Alle seine Wirkungen entfalten sich bei einer EINMALGABE so früh am Morgen wie möglich. Das bedeutet zwischen 4 -16mg zum Wecken.

Dexamethason wie alle Kortikoide alleine sind nicht ulzerogen im Magen.

Dexamethason kann schon in geringen Dosen Psychosen auslösen vor allen bei Frauen

Dexamethason kann unstillbaren Singultus auslösen, was zum Wechsel auf eine äquipotente Menge Prednisolon zwingen kann

Dexamethason kann in Kombination mit Scopolamin zur Beseitigung eines Ileus eingesetzt werden. Das Vorgehen und die Wirkung ist folgende: 50 mg Dexamethason Supp. (macht die Apotheke) am Morgen um das peritumoröse Ödem (oft mehr als die Hälfte der Obstruktion) zu reduzieren, 3 x 0,5 mg Scopolamin s.c. (importiert die Apotheke aus Belgien wo es die Zulassung zur Palliativtherapie hat) um die den Tumor reizende Darmmotilität und seine Sekretion zu reduzieren. Das geschieht 3 Tage lang und in ca. 30% ist das Problem gelöst.

Dexamethason abzusetzen, kann, egal ob Knall auf Fall oder langsam ausschleichend, einen iatrogenen M. Addison auslösen. Häufiger als gedacht! Unstillbares Erbrechen und plötzliche

Hinfälligkeit sollten zur probatorischen Gabe von 100mg Hydrocortison führen. Ist das Problem damit schlagartig weg, 20 -30 mg Hydrocortison am Morgen auf Dauer.

Dexamethason ist als Therapiepartner von MTX in der Aszitestherapie nicht entbehrlich. (siehe unter MTX)

Duloxetine

Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, der hier nur wegen eines Zusatznutzens erscheint: Er kann neuropathische Schmerzen die trotz Amitriptylin, Pregabalin und Carbamazepin persistieren manchmal als Zugabe bessern. Wie alle SSRI nicht mit ASS oder oralen Antikoagulanzen kombinieren, weil SSRIs die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen.

Haloperidol

Stark wirksames Neuroleptikum was zur Antiemese eingesetzt wird, weil es besser wirkt als MCP, keine propulsive Wirkung hat wie MCP (Cave Auslösung retrograder Peristaltik bei enteraler Obstruktion!) und deutlich seltener einen Torticollis spasticus als MCP auslöst. 2 -3 x 5Tr. ~0,5mg alle 8 -12h gegeben reicht meist. Die Substanz kumuliert im Hirn (D2 Rezeptoren), also auch rechtzeitig an das Wiederabsetzen denken.

Haloperidol in hohen Dosen, d.h. 2 – 3 x 20 – 50 Tr. ~ 2 – 5mg hilft gegen produktive Psychosen, also gegen Halluzinationen

Levomepromazin

Neuroleptikum welches ein großes Spektrum an Rezeptoren zusätzlich zu Haloperidol antiemetisch abdeckt (D2, D4, 5HT2, H1 und Muskarinerge) ,also zusätzlich zu Haloperidol wenn das nicht reicht 2 x 3 Tr. ~ 2 x 8mg. Mehr ist nicht sinnvoll, es sei denn man möchte eine „ chemische Fessel“ erzeugen. Levomepromazin wirkt nämlich zusätzlich zu der starken Sedierung massiv dämpfend auf die Orthostase.

Mirtazapin

Tetrazyklisches Antidepressivum was hier nur als Ersatzmedikament für Amitriptylin bei prostatisch belasteten Männern ohne Katheter erwähnt wird. Wenn man Glück hat macht es müde und hungrig. Hat KEINE analgetische Wirkung wie Amitriptylin. 30 – 45mg 20 Uhr.

Methadon

Dieses Opioid weist gegenüber den Opiaten mit ihrem teils hochkomplexen Stoffwechsel ebenso wie im Vergleich zu transdermalen Opioidsystemen viele Vorteile auf.

Die Referenzsubstanz Morphin zum Beispiel braucht eine funktionierende Leber, die viele Palliativpatienten wegen, z.B. Metastasen oder Zytostaseschäden, nicht mehr haben, um in die eigentliche Wirksubstanz Morphin-6-Glucuronid verstoffwechselt zu werden. Dabei entsteht leider auch die neurotoxische Substanz Morphin-3-Glucuronid, die epileptogen ist (Jacksonanfälle!) und für die bisweilen auftretende Hyperalgesie verantwortlich ist 1,2. Ausscheidungsorgan für die Glucuronide aller Opiate also auch von Oxycodon und Hydromorphon ist die Niere, ein in der Palliationssituation häufig nicht verlässliches Organ. Ursachen für Niereninsuffizienz bei Palliativpatienten gibt es viele: Alter, Zytostatikatherapie, Exsiccose, Diabetes und nicht zuletzt die Kachexie. Glucuronide haben des Weiteren häufig Wirkungen wie Steroidhormone auf Sexualfunktionen und die Glucoseregulation. Sie bewirken Dysphorien und erzeugen so den "grantelnden Patienten". Neuerdings werden Opiatnebenwirkungen oft mit Cannabinoiden maskiert, was aber auch zur Erweiterung des Nebenwirkungsspektrums der Opiate um das der Cannabinoide führt. Toxische Stoffwechselprodukte von Hydromorphon und Oxycodon, eben jene Glucuronide, kumulieren in der Langzeittherapie. Der unter allen Opiaten/Opioiden durch μ -Rezeptoren in der Hypophyse vermittelte Hypogonadismus wird durch sie verstärkt.3

Die enterale Retardierung der Opiate ist vielen Störungen unterworfen und fragil gegenüber Alkohol sowie dem versehentlichen Zerkauen, was beides zu Intoxikationen führen kann. Schon 20%-ige alkoholische Lösungen wie Likör können die Gesamtmenge der Retardtablette extrahieren 4. Die dramatische atemdepressorische Wirkung der somit rasch anflutenden Substanz Oxycodon wird in den USA in Kombination mit Midazolam zu Hinrichtungszwecken missbraucht 5, der Kick der bei dieser schnellen Resorption auftritt führte zur dortigen Opiatepidemie. Jeden Tag sterben in den USA 170 Menschen an Oxycodon und Fentanyl, die durch Methadon zu Tode Kommenden sind seit Jahren rückläufig, da Methadon keinen „Kick“ auslöst. Trotz dieser erschreckenden Bilanz wird in Deutschland die Verwendung von Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon für sicherer erachtet als die von Methadon. Fentanyl ist aus den "verbrauchten" Pflastern leicht durch Kochen oder Alkohol zu extrahieren. Alle Pflaster haben Restinhalte von 10 – 70%, was der absoluten Menge von 7-17 mg bei einem 75 μ g/h Pflaster entspricht. Das sind 840- 2040mg Morphinäquivalent und 80mg Methadonäquivalent ~ 160 Tropfen.

Die langsame Freisetzung der enteral retardierten Opiate über die volle Länge des Darms führt zu hohen Konzentrationen dieser obstipierenden Substanzen im gesamten Lumen. Kombinationen mit Opiatantagonisten die auf diese Weise das Problem der Obstipation lösen wollen, führen zu weiteren, leider oft nicht beachteten Problemen. Der First-Pass-Effekt des zu laxierenden Zwecken hinzugefügten Naloxons in der Leber klappt oft nicht, z. B.

bei durch Metastasen oder anderweitig geschädigten Lebern (s.o.). Es kommen also Agonist sowie Antagonist gleichzeitig in den großen Kreislauf und es kann so keine Analgesie entstehen.

Methadon weist derartig komplexe Probleme trotz gegenteiliger Beschreibungen in den deutschsprachigen Lehrbüchern nicht auf. Diese Lehrbücher beziehen sich auf Erkenntnisse aus Hochdosisstudien aus den 50ern und 60ern des letzten Jahrhunderts. Auch die darin vielfach beschriebene starke atemdepressorische Wirkung ist nicht anders als bei anderen Opiaten/Opioiden und setzt erst ein, wenn eine über die vollständige Analgesie hinausgehende, also zu hohe Dosierung verwendet wird.

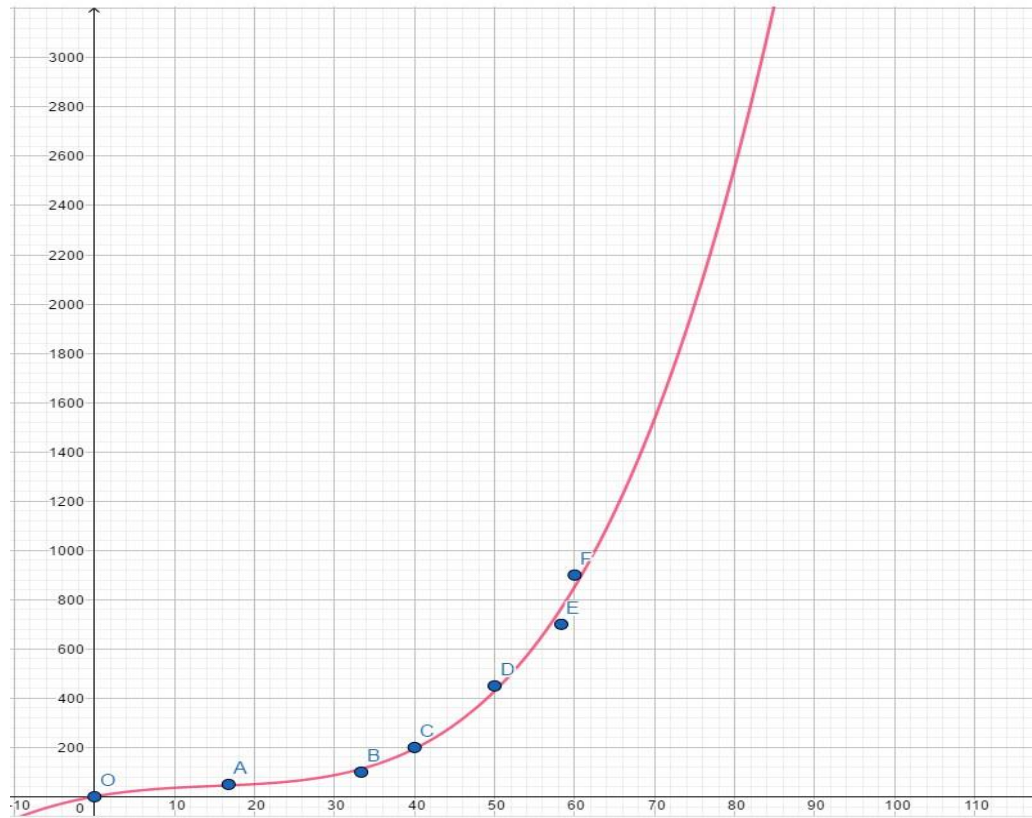
Erst seit der Australier Ayonrinde sich 2000 erneut dem Thema des Methadons in der (Tumor) Schmerztherapie widmete, entstanden neue Daten und eine verlässliche Umrechnungstabelle 6:

Umrechnungstabelle analgetische Potenz
Morphin / Methadon zur Interpolation

| Morphindosis | Morphin zu Methadon | Methadondosis in % Morphin |
|-------------------|---------------------|----------------------------|
| • ≤ 100 mg | 3 zu 1 | 33,3 |
| • 101 bis 300 mg | 5 zu 1 | 20,0 |
| • 301 bis 600 mg | 10 zu 1 | 10,0 |
| • 601 bis 800 mg | 12 zu 1 | 8,3 |
| • 801 bis 1000 mg | 15 zu 1 | 6,7 |
| • ≥ 1001 mg | 20 - 30 zu 1 | 5,0 – 3,3 |

Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. Med J Aust 2000;173(10):536-40

Morphin mg

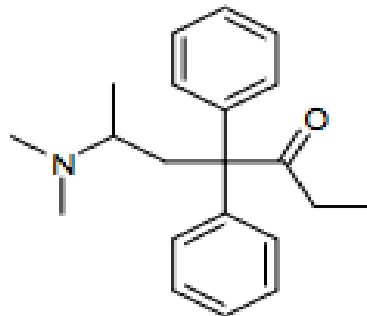


Methadon mg

Graph nach Äquivalenztabelle von Ayonrinde (s.o.) zur besseren Interpolation

Seine Plasmahalbwertszeit liegt bei idealen 20-24 h. Die vielfach beschriebenen ewig langen Ausscheidungszeiten (teils mehr als 72h) basieren auf seiner hohen Lipophilie und der damit verbundenen Depotbildung in ZNS und vor allem in der Lunge (150fache des Plasmaspiegels) sowie in Fettgewebe und Muskulatur. Es bildet sich ein Fließgleichgewicht aus, ohne dieses eine jahrzehntelange Substitutionsbehandlungen wegen der überall kolportierten Kumulationsgefahr immer tödlich enden müsste. Methadon wird kompetitiv renal und hepatisch ausgeschieden, als EDDP oder eben als Methadon 7. Interaktionen mit Medikamenten die den enzymatischen Abbau über CYPs in EDDP blockieren, haben deswegen auch nur marginale klinische Effekte, da dann die Ausscheidung des nicht metabolisierten Methadons ansteigt. Alkalischer Urin ist ein Exkretionshindernis für den renalen Weg, aber in der Palliativmedizin ein sehr unwahrscheinliches Geschehen da die Patienten meist katabol, d.h. azidotisch sind. Schwankende Wirkspiegel die die sogenannten „Durchbruchsschmerzen“ bei den enteral retardierten Opiate durchlassen, sind schon nach 2 Tagen nicht mehr vorhanden, es tritt ein „steady state“ ein. Die mentalen Einschränkungen (das Gefühl den Kopf nicht frei zu kriegen), die von Opiaten hervorgerufen werden, sind nicht vorhanden, im Gegenteil, adrenerge, noradrenerge und serotonerge Effekte machen wach und reduzieren Depressionen. Patienten beschreiben den Effekt durch die Rotation auf Methadon als „Wachwerden“. Dies ist ein Grund warum die serotoninergen Antidepressiva unter Methadon in reduzierter Dosis gegeben werden sollten (cave serotoninerges Syndrom)

Methadon ist die einzige chirale Substanz unter den Opioiden/Opiaten und besteht somit aus zwei Wirksubstanzen nämlich Dextromethadon (D-Methadon) und Levomethadon (L-Methadon, L-Polamidon R) bei gleicher Strukturformel:



Methadon

Levomethadon gehört zu den stärksten μ -Agonisten die ambulant zur Verfügung stehen, nur Fentanyl ist potenter, aber wegen der kurzen Wirkdauer nur als transdermales Retardsystem verfügbar, welches ein vorhandenes Unterhautfettgewebe und eine funktionierende kapilläre Perfusion der Haut erfordert. Beides sind Voraussetzungen die der Palliativpatient im Laufe der Zeit immer weniger bietet, was vor allem in der Terminalphase zu sicherlich nicht mehr ausreichender Analgesie führt. In der Tabelle sind die Äquivalenzdosen von Methadon zu Fentanylpflastern angegeben. Bewährt hat sich mittlerweile mehrere Hundert Mal beim Wechsel von transdermalen Systemen sowie parenteralen Applikationsformen auf orales Methadon das Vorgehen wie folgt: 17.00 Pflaster abnehmen bzw. Pumpe, Infusomat oder Perfusor abstellen, dann um 20.00 mit der halben errechneten Tagesäquivalenzdosis (s.o.) beginnen und im Rhythmus 8.00 – 20.00 fortfahren, schmerzadaptierte Änderungen nach oben oder unten in Schritten von 5-10 Tr. morgens und abends. Rescuemedikation wäre bis 2x 10Tr. zusätzlich, dann Tagesdosisanpassung!

12 μg Fentanyl TTS \sim 2 x 10 Tr. Methadon

25 - 50 μg Fentanyl TTS \sim 2 x 20-25 Tr. Methadon

75 - 100 μg Fentanyl TTS \sim 2 x 30-35 Tr. Methadon

125 -175 μg Fentanyl TTS \sim 2 x 40-50 Tr. Methadon

Die μg -Angaben bedeuten jeweils einschließlich beider Pflastergrößen

Dextromethadon, was bei der Methadonsynthese zu 50% mit Levomethadon zusammen entsteht, ist das stärkste bekannte Antitussivum (wie viele Patienten mit pulmonalen Affektionen werden von Husten gequält!) sowie ein NMDA-Rezeptor-Antagonist ähnlich dem Ketamin 8. Dies bedeutet, dass diese rechtsdrehende Substanz zwei weitere Vorteile in das Paket Methadonrazemat einbringt: Methadon ist gut gegen neuropathische Schmerzen wirksam und blockiert über den NMDA-Rezeptor die Downregulation der μ -Rezeptoren, bzw. hebt sie bereits bei der ersten Anwendung auf. So wird die Toleranzentwicklung unmöglich und beim Wechsel von anderen reinen μ -Agonisten auf Methadon antagonisiert. Die vielzitierte Q-T-Zeitverlängerung die über die Herg-Kanäle vermittelt wird, wird erst bei Dosen über 100mg Methadon pro Tag feststellbar (das wären 2x 100 Tr.!, über 3g Morphin) was bedeutet, dass 90% aller Tumorschmerzpatienten ohne kardiale Nebenwirkungen therapiert werden können 9. Die Apoptoseinduktion über diese Kanäle ist aber bereits in Dosen unter dieser Grenze feststellbar 10 11.

Einer der großen Vorteile dieses Razemates (chirale Mischung) ist, dass sie transmucosal wirksam ist, also nicht geschluckt werden muss, sondern bis zum letzten Atemzug buccal verabreicht werden kann. Dies ermöglicht eine sichere Analgesie bis zum Tod. Sollten Durchbruchsschmerzen, die unter diesem Regime selten sind, auftreten, kann jederzeit mit demselben Medikament reagiert werden. Durch die rasche transmucosale Resorption tritt eine Analgesie ähnlich schnell ein wie bei nasalem Fentanyl (was am liegenden Patienten kaum zu applizieren ist!), nach ca. 5 Minuten. Ein ideales Medikament für die Tumorschmerztherapie, die von den deutschen Onkologen wohl nicht ausreichend beherrscht wird 12 13 14 15

Nebenwirkungen

- Bis auf die Obstipation verschwinden alle Nebenwirkungen in Tages- bis Wochenfrist. Als Abführmittel stehen Macrogol und Natriumpicosulfat für die Dauer zur Verfügung. Für die ganz harten Fälle : 3 Eßl. Mannitol in 100ml Rotwein gemischt mit 100ml Orangensaft
- Übelkeit entsteht durch Triggerung des Brechzentrums im Hirn. Das kann meist vollständig durch Levomepromazin blockiert werden. Das Hirn gewöhnt sich meist nach 14 Tagen an die Anwesenheit von Methadon.
- Benommenheit und Schwindel müssen manchmal für ein paar Tage toleriert werden.
- Alpträume können bei allen Opioiden/Opiaten lästig werden
- Verwirrtheit ist kein Zeichen für eine Nebenwirkung oder Überdosierung. Dafür gibt es in der analgetischen Therapie immer eine andere Ursache.
- Muskelzuckungen und unerträgliche Müdigkeit sind Zeichen von zu hoher Dosis. Bei Kombination mit Pregabalin auftretendes Muskelzucken ist meist Folge des Pregabalins.

Methadon und Tumore sind ein Thema seit Frau Dr. Friesen 2007 ihre Beobachtungen der μ -Rezeptor vermittelten Apoptoseinduktion sowie der ebenfalls dadurch vermittelten intrazellulären Konzentrationssteigerung von Zytostatika an multiplen Tumorzellen veröffentlichte. Tumorzellen sind laut diesen Arbeiten mit μ -Rezeptordichten versehen die um 100 bis 1000x höher sind als die gesunder Zellen 16.

Nicht nur ich sehe Tumorpatienten die unter Methadon länger und besser leben als unter retardiertem Morphin, auch die größte Studie die es dazu gibt, gemacht durch Frau Krebs et al. von der US-Behörde „Department of Veterans Affairs " sieht das mit Signifikanz an fast 30000 Patienten 17. Opiate scheinen darüber hinaus Tumorpromotoren zu sein 18.

Mein Aufdosierungsschema:

| | | |
|-----------|--------|--------|
| | 8.00 | 20.00 |
| Tag 1: | 5 Tr. | 5 Tr. |
| Tag 2: | 10 Tr. | 10 Tr. |
| Tag 3: | 15 Tr. | 15 Tr. |
| ab Tag 7: | 20 Tr. | 20 Tr. |

Wenn 2x 20 Tr. gut vertragen werden ,individuelle Steigerung auf 2 x 25 – 35 Tr.

Wichtig ist für die ersten 14 Tage eine begleitende Antiemese mit 2Tr. Levomepromazin 15 min vor dem Methadon.

Bei nicht ausreichender antiemetischer Wirkung von Levomepromazin und / oder Inappetenz anderer Ursache 4mg Dexamethason morgens für 7- 10 Tage

Durch Zufall stieß ich auf einen Effekt der seit 10 Jahren für mich eine Crux in der Palliativmedizin erträglicher gestaltet. Eine Kombination aus 0,2 mg MTX/kg Körpergewicht oral pro Woche mit vorausgehender Supplementierung von 5mg Folsäure über 3 Tage (Mucositisprophylaxe) sowie 8mg Dexamethason, 25mg Spironolacton und 10mg Torasemid am Morgen, lassen maligne Ergüsse wie Aszites etc. verschwinden, wenn nicht schon mit Albuminablassen (Punktion) begonnen wurde. Das onkotische Defizit was entsteht, wenn einmal mehrere Liter eiweißhaltiger Erguss abgelassen wurde ist nicht mehr kompensierbar. Alles natürlich unter einer Gabe von ca. 2 x 10mg Methadon, was 2 x 20 Tr der Rezeptur entspricht.

Glioblastome sind unter der Wirkverstärkung durch Methadon nebenwirkungsfreier und effektiver durch eine sogenannte metronomische Therapie mit Temozolomid angebar, d. h. man gibt täglich ein Dreißigstel der monatlichen Kumulativdosis der Standardtherapie (Stupp), was meist so um 40-60mg/Tag liegt, eventuell mit einmal 40mg Lomustin alle 3 – 4 Wochen kombiniert.

Etwas zu den rechtlichen Aspekten: Methadon ist in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zur Schmerztherapie im Handel. Möchte man dieses Arzneimittel dennoch verschreiben muss der Arzt zur Rezeptur greifen. Auf das BTM-Rezept gehört dann Folgendes:

Methadonhydrochlorid 1g (ist das Racemat aus 500mg Levometadon und 500mg Dextromethadon)

Kaliumsorbit 0,14g

Zitronensäure wasserfrei 0,07g

Aqua purificata ad 100ml in Pipettenflasche (wichtig für konstante Tropfengröße!)

Nach schriftlicher Anweisung (da Rezeptur muss eine Dosis dahinter!)

Alle Fertigarzneimittel mit dem racemischen Methadon sind in der Bundesrepublik nur mit der Indikation Drogensersatztherapie zugelassen, was bedeutet, dass man zur Verschreibung dieser Spezifikationen die Zulassung zur Drogensersatztherapie der zuständigen KV braucht. Da Methadon zur Tumorschmerztherapie seit Mitte 2017 von der WHO als essentielles Medikament gelistet ist und die Bundesopiumstelle kein Hindernis für diese Indikation sieht ist die Verordnung des Razemates zur Schmerztherapie auch kein Off-Label-Use. Die Indikation einer Rezeptur ergibt sich aus der Indikation der Grundsubstanz, siehe dazu WHO. Jeder Arzt in Deutschland und Österreich ist zur Verordnung der Rezeptur berechtigt.

00-FEB-2006 11:27 BfArM BUNDESOPIMUMSTELLE +49 228 207 5965 5/81

Bundesopiumstelle  **BfArM**
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Herrn
Dr. Hilscher
Hagenstr. 111
58042 Iserlohn
FAX: 02374-914772

Postanschrift:
Kurt-Götgge-Kreuzweg-Allee 3
52375 Bonn
Telefon: 0228 907-0
Telefax: 0228 907-20
Telefax: 0228 907-2210
e-mail: post@bfarm.de
Ansprechpartner: Herr Dr. Lückten
@ luekten@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 7.02.06
Ordnung Z.: Ihre Anträge anzeigen: 84 -- 4/2 4/2 -- 4 C
Telefon: 021886 307-5563
Reise: 7.02.06

Betreff: Verschreibungsfähigkeit von +/- Methadon zur Schmerztherapie

Sehr geehrter Herr Dr. Hilscher,
vielen Dank für Ihre heutige Anfrage zur Verschreibungsfähigkeit von racemischem Methadon zur Schmerztherapie. Hierzu können wir Ihnen Folgendes mitteilen.
Aus betäubungsmittelrechtlicher Sicht steht einer patientenbezogenen begründeten (vgl. auch § 13 BtMG) Verschreibung von racemischem Methadon zur Schmerztherapie auf BtM-Rezepten entsprechend den Vorschriften der BtMVV nichts entgegen.

Im Auftrag
Mit freundlichen Grüßen

Dr. Lückten
(Wiss. Dir.)

 GESAMT SEITEN 03

Patienten dürfen nach 14 Tagen konstanter Therapiedosis wie unter anderen Opiaten / Opioiden ein KFZ führen. Innerhalb vom Schengenraum sollte ein Opioidausweis mitgeführt werden, außerhalb eine Notwendigkeitsbescheinigung der Gesundheitsamtes nach Artikel 75 des Schengenabkommens.

Morphin

Der Klassiker unter den Opiaten. Leider auch das Opiat mit den meisten Problemen in der Anwendung. Fängt damit an dass es ein Prodrug ist, welches in der Leber zu seinem Wirkstoff Morphin-6-Glucoronid verstoffwechselt werden muss. Leider entsteht dabei ein neurotoxisches Beiprodukt nämlich Das Morphin-3-Glucoronid welches die gefürchtete Morphinhyperalgesie auslösen kann. Wirkdauer des 6-Glucoronids ist ca. 4h. Ausscheidungsweg ist die Niere. Es werden also für die Morphintherapie eine funktionierende Leber sowie funktionierende Nieren gebraucht .In der Terminalphase wegen seiner hypnotischen, sedierenden, axiolytischen und euphorisierenden Wirkung 4 – 6 stündlich 5 – 10mg s.c. als „ad on“ zur Methadonanalgesie und zum Diazepam/ Amitriptylinregime . Ist auch sehr effektiv bei Aggitiertheitsphasen verwirrter Patienten und bei stärkster Atemnot.

Methotrexat

Folsäureantagonist der in der hier besprochenen Dosis als entzündungshemmendes Basistherapeutikum in der Rheumatologie Verwendung findet. Da die tumorbedingte Ergussbildung im Abdomen und in der Pleura genauso wie die Ödembildung um Tumore herum überwiegend entzündlich bedingt ist, ist ein antientzündlich wirkendes Therapieregime sinnvoll. Als effektiv hat sich die Kombination von Methadon Dexamethason und MTX erwiesen. Folsäure als Mukositisprävention gehört genauso wie in der Rheumatherapie dazu. Drei Tage 5mg Folsäure, am 4. Tag 10-15 mg MTX per os im Wochenrhythmus. Parallel dazu werden 8 – 16mg Dexamethason morgens gegeben. Die Diurese zur Ausschwemmung der vorhandenen Ergüsse sollte aus mindestens 10mg Torasemid mit 12,5 mg Spironolacton bestehen. Methadon dient als Wirkverstärker der Tumorstimmung von MTX.

Naproxen

Das NSAR mit dem besten Wirkprofil und ideale Ergänzung zum Novaminsulfon, wenn dessen Prostaglandinwirkung nicht ausreicht oder statt Metamizol wenn dieses nicht vertragen wird. Naproxen wirkt 12 – 16h und ist von allen NSAR das am wenigsten Nephrotoxische. Zwei bis dreimal 500mg bei Entzündungs-, Knochen- und Intestinalschmerz. Die klassischen NSAR sind in der Kombination mit Protonenpumpenhemmern sicherer was intestinale Blutungen angeht, als die Coxibe, die Dünndarmulcera verursachen können. Seitdem die Pharmaindustrie keine Naproxen Supps mehr herstellt, übernimmt die Apotheke das.

Novaminsulfon (Metamizol)

Analgetikum dessen Wirkmechanismus immer noch weitgehend unbekannt ist. Sein Spektrum umfasst prostaglandinabhängige und somatische Schmerzen. Sein Agranulozytosepotential hat in den skandinavischen und angloamerikanischen Ländern zur Marktrücknahme geführt, obwohl neuere Daten belegen dass dieses Potential auf dem gleichen Niveau ist wie das von ASS und Paracetamol. Wirkt leider maximal 4-6h, daher muss es 4 x am Tag verabreicht werden, Höchstdosis pro Tag ist 8g. Novaminsulfon stellt in Deutschland meist die Basisanalgesie der Tumorschmerzen dar.

Pantoprazol /Omeprazol: Substanzen zur Prophylaxe von Magenulcera unter der Kombination von NSAR und Kortikoiden sowie zur Refluxösophagistherapie. Omeprazolpellets sind besser sondengängig wenn sie in Lactulosesaft suspendiert werden.

Paroxetin

SSRI welches hier nur wegen einer seiner Nebenwirkungen erscheint. 10 mg am Morgen helfen häufig überraschend gut gegen Pruritus jeder Art. Wie bei allen SSRIs gilt auch hier: kein ASS oder orale Antikoagulanzen.

Pregabalin

Mittel der Wahl bei neuropathischem Schmerz. (Nicht Gabapentin! Die Zulassungsstudien zu diesem Medikament sind im Rahmen einer der größten Skandale der Pharmageschichte, und die hat viele, gefälscht worden) Hocheffektiv bis zu einer Dosis von 3 x 75mg, ab dieser Menge treten häufig ataktische Bewegungsstörungen sowie flapping Tremor und Verwirrtheit auf. Macht in hohen Dosen abhängig mit üblem, benzodiazepinartigem Entzug. Es gibt auch ein Flüssigpräparat dazu, ist aber unnötig, da das Pulver aus den Kapseln im Mund zergeht.

Quetiapin

Das Neuroleptikum für den Fall wenn der **que**ngelige Patient sich selbst und dem Personal lästig wird. Meist reichen 25 – 300mg bevorzugt zum Abend.

Scopolamin

Zentral und peripher wirksames Anticholinergikum mit sedierender Eigenschaft. Antiemetikum mit additiver Wirkung zu Haloperidol, Levomepromazin und Dexamethason. In Deutschland nur noch als Augentropfen (BoroScopol und transdermales System gegen Kinetosen) im Handel, weil die Nachzulassung der Ampullenform (0,4 oder 0,5 mg pro Amp.) zu teuer für den kleinen Hersteller Eifelfango geworden wäre. Essentielles Medikament WHO für die Palliation, daher als Import mit europäischer Zulassung aus Frankreich, Belgien etc. zu beziehen. Rezepte sind personengebunden und müssen vom MDK genehmigt werden, wenn man mit den Kassen nichts anderes vereinbart hat. Hoch effektives Medikament für die Finalphase, sediert und kuptiert das terminale Rasseln komplett mit 3x ½ - 1 Amp. s.c.

Die gleiche Dosis in Kombination mit 40mg Dexamethason Supp (macht die Apotheke) über 3 Tage morgens, kann manchen Ileus beseitigen. Die Kombination von Sekretionsstopp und Motilitätsstopp ist der Effekt der die Darmobstruktion entlastet. Gegen Übelkeit hilft aber auch das Pflaster hinterm Ohr oder 2 x 3 Tr. BoroScopol per os.

Spironolacton

Aldosteronantagonist und idealer Partner des Schleifendiuretikums Torasemid. Es kompensiert die Kalium/Natriumverluste die Torasemid alleine verursacht, und erhöht dessen Wirksamkeit. Unter dieser Kombination können meist alle antihypertensiva abgesetzt werden. Periphere Ödeme sowie Aszites und Pleuraergüsse profitieren durch die Zugabe dieses Steroidanalogons. 10mg Torasemid + 12,5mg Spironolacton oder 20-50mg Torasemid + 5mg Spironolacton.

Sulpirid

Einziges komplett „atypisches“ Neuroleptikum, also völlig ohne motorische Nebenwirkungen. Es wirkt in hohen Dosen antipsychotisch (über 3 x 200mg) in niedrigen Dosen gegen Schwindel und Übelkeit (50mg-50mg-0mg) und in mittlerer Dosierung stimmungsaufhellend antriebssteigernd und appetitsteigernd. Depressive Palliativpatienten haben häufig nicht mehr die Zeit um 14 – 21 Tage auf das Einsetzen der Wirkung von SSRIs oder anderen Antidepressiva zu warten. Ein Versuch mit 100mg-100mg-0mg Sulpirid lohnt auf jeden Fall, meist berichten die Patienten bereits nach wenigen Stunden über eine „Aufhellung des Tages“, wenn nach 24h dies nicht geschieht, lohnt sich die weitere Therapie damit nicht.

Theophyllin

Veraltetes Therapieprinzip zur Bronchospasmolyse / Sekretolyse. Bei den meisten Palliativpatienten fehlt aber vor allem in den Endstadien ihrer Krankheiten meistens die Kraft und die Mobilität um Atemexkursionen durchzuführen die eine Deposition von Sprays, Aerosolen oder Pulverinhalaten in den Bronchien zu erreichen. Dies führt bei dennoch angewandten kortikoidhaltigen Präparaten oft zu Mundsoor. Daher lieber ein veraltetes und weniger effektives Wirkprinzip anwenden, statt nur Nebenwirkungen zu erzeugen. Kortikoide, s.o. dann als Tabletten.

Torasemid

Schleifendiuretikum der Wahl, weil es durch seine lange Wirkdauer keinen Rebound wie Furosemid erzeugt, welcher die Sturzdiurese der ersten Stunden konterkariert. Furosemid ist am liegenden Patienten ohne Katheter ein Pflegeproblem. Vorsicht bei längerer Anwendung entsteht nicht nur die gefürchtete Hypokaliämie, sondern auch die vor allem bei Frauen Verwirrtheit verursachende Hyponatriämie. Schon geringster Natriummangel reicht dazu aus. Diese beiden Gründe sprechen dafür bei nicht höhergradiger Einschränkung der Nierenfunktion eine regelhafte Kombination mit Spironolacton durchzuführen.

Xipamid

Hiazidanalogen was als dritter Teilnehmer an der so genannten sequentiellen Nephronblockade gebraucht wird. Reicht die diuretische Wirkung von 12,5mg Spironolacton +50mg Torasemid, oder bei Niereninsuffizienz und daher Spironolactonkontraindikation 50mg Torasemid allein nicht aus, ist die Gabe von 10-20mg Xipamid oft von effektiver Harnauscheidung gefolgt.

Zopiclon, Eszopiclon

Schlafmittel, welches seine Wirkung über eine Untereinheit des Benzodiazepinrezeptors entfaltet und daher additiv zu einer bestehenden Benzodiazepintherapie wirksam wird. 3,75mg Zopiclon ~ 2mg Eszopiclon. Extrem bittere Substanz, daher nicht mörsern!

Stuhlgangsregulierung

Palliativpatienten haben meist mehr als einen Grund für's Obstipiert sein, als da sind: Bewegungsmangel, ballaststoffarme Kost, intestinale Obstruktionen, Medikamente (Diuretika, Kalziumantagonisten, Chemotherapeutika) mangelnde Kraft bei Muskelschwund, Schmerzen bei der Defäkation und last but not least die opioidinduzierte Ocstipation (opioid induced constipation, OIC). Bei so vielen Ursachen gibt es daher auch viele Therapieansätze. Der Osmotische mit z. B. Macrogol oder Mannitol arbeitet über den Füllanreiz. Der Mechanische mit z.B. Bisacodyl und Natriumpicosulfat arbeitet über die direkte Stimulation der Darmmuskulatur, wobei Bisacodyl zweifach wirksam ist, einmal direkt im Rektum bis Sigma und einmal als sein Stoffwechselprodukt Natriumpicosulfat, im gesamten Intestinum. Für die spezifische Therapie der OIC stehen nicht resorbierbare, lokale Opioidantagonisten wie Naloxegol zur Verfügung. Einläufe und Klistire sind nur bei voller Ampulla recti sinnvoll. (Fingerprobe!) Was wann und wie eingesetzt wird oder werden soll ist das weite Feld der Erfahrungen. Apropos Erfahrungen, bei den „härtesten Fällen“ hat Folgendes immer geholfen: drei geh. Esslöffel Mannitolpulver ,100ml Orangen/ Apfelsaft und 100ml Rot/Weißwein, umrühren und RASCH trinken!

Allgemeines

Ernährung über PEG ist je länger sie dauert umso gefährlicher für die Lunge, wenn der Patient liegt. Um das Risiko einer Aspirationspneumonie zu minimieren, sollte die Nahrung 2 - 3 Mal am Tag über Schwerekräftsystem im Bolus zugeführt werden, das trainiert die Sphinkteren und mindert so den Reflux.

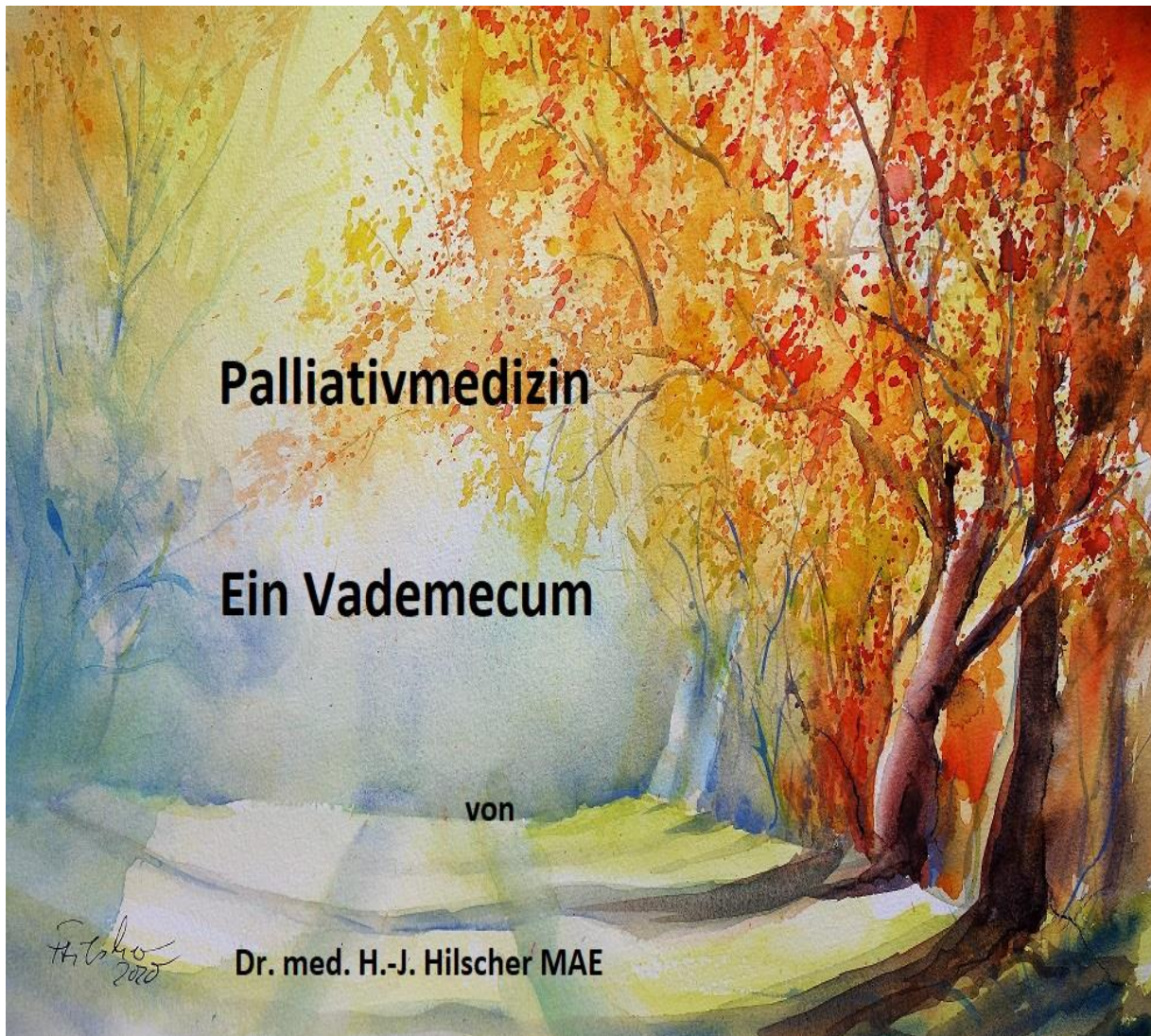
Diabetesmanagement ist bei Typ II Diabetikern am einfachsten mit Altinsulin erledigen. Faustregel ist: Gemessene Blutzucker in mg% minus Zielzucker von 120mg%, geteilt durch 30 ergibt IE Altinsulin die benötigt werden. Orale Antidiabetika sind meist schlechter geeignet, da sie Übelkeit, Durchfall, verstärkte Azidose und lange Hypoglykämien verursachen können.

Parenterale Ernährung beim kachektischen Patienten kann, da sie auf einen katabolen Stoffwechsel trifft, die bestehende metabolische Azidose so verstärken, dass Azidoseerbrechen auftritt, weil Nieren und Lunge mit der Ausscheidung von Säurevalenzen überfordert sind. Die Therapie ist einfach, parenterale Ernährung absetzen, oder Natriumbicarbonat schlucken lassen, oder mit Dexamethason den Stoffwechsel anabol gestalten.

Decubitalulcera rufen NIE nach Salben oder Cremes sie schreien nach Druckentlastung. In ein Stück Schaumstoff 80 x 80x8cm mit dem elektrischen Messer eine trichterförmige Öffnung einschneiden, und den Po hineinhängen.

Literaturverzeichnis zum Kapitel Methadon

- 1 Freye E. Opiode in der Medizin, 7. Auflage 2008 S. 123, Springer Medizin Verlag Heidelberg
- 2 Christrup LL. Morphine metabolites
 - a. Acta Anaesthesiol. Scand. 1976 Jan;41 (1Pt 2):116-22
- 3 YojiroHashiguchi,Patricia E Molina,Naji N Abumrad
 - b. Brain Research 694 (1-2),13-20,1995
- 4 Deutsche Apotheker Zeitung 2010, Nr32, S. 26
- 5 Wikipedia Dennis McGuire (Mörder)
- 6 Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer
 - i. pain management. Med J Aust 2000;173(10):53
- 7 Kluschke M, Bruggmann P, Falcato L : Methadon und Stereochemie
 - ii. Arud Zentren für Suchtmedizin, Evaluation und Forschung Info 2/11
- 8 Patentanmeldung DE69837387T2 13.12.2007 EP
 - c. Veröffentlichungsnummer 0001003494
 - d. Titel (d)-Methadon,ein nicht-opioides Schmerzmittel
- 9 Drug Alcohol Depend. 2013 Apr. 1;129(1-2):88-93
- 10 HERG K Channel, a Regulator of Tumor Cell Apoptosis and
 - i. Proliferation Huizen Wang et al. Cancer Research 62
 - e. 4843 – 4848, September 1, 2020
- 11 Influence of opioid agonists on cardiac human HERG
 - f. currents Katchman ,et al J Pharmacol Exp Ther.2002
- 12 Ärzte Zeitung vom 17. 10. 2017 Tumorpatienten bei
 - g. Schmerztherapie unterversorgt
- 13 Tumorschmerz, lass nach! Medical Tribune 53. Jahrgang
 - i. Nr.20 18. Mai 2018
- 14 Journal of Clinical Oncology,Vol. 19 No 11 (June 1) ,2001:
 - h. pp 2898-2904
- 15 Morphine and alternative opioids in cancer pain: the
 - i. EAPC recommendations British Journal of cancer 2001
 - ii. 84(5), 587-593
- 16 Methadone commonly used as maintenance Medication
 - i. For outpatient treatment of opioid dependence kills
 - j. Leukaemia cells and overcomes chemoresistance
 - k. Claudia Friesen et al. Cancer Res 2008;68: (15) August 1 2008
- 17 Comparative mortality among Department of Veterans
 - l. Affairs patients prescribed methadone or long acting
 - m. Morphine for chronic pain Erin E. Krebs et al.
 - n. Pain April 2011
- 18 The Mu Opioid Receptor: A New Target for Cancer
 - i. Therapie Patrick A. Singleton et al. Cancer August 15,2015
- 19 WHO updates Essential Medicines List with new advice
 - ii. on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C
 - iii. HIV, tuberculosis and cancer 6. JUNE 2017 Geneva



Palliativmedizin

Ein Vademecum

von

H. Hilscher
2020

Dr. med. H.-J. Hilscher MAE