

**Aus der Klinik Wartenberg-Abteilung für Schmerztherapie  
Badstraße 43, 85456 Wartenberg**

## **DISSERTATION**

**Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydromorphon im Vergleich zu  
anderen Stufe III Opioiden bei Tumorschmerzen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité'-  
Universitätsmedizin Berlin

von

Peggy Wilke

aus Rathenow

**Gutachter: 1. Priv. – Doz. Dr. med. T. Beinert**  
**2. Prof. Dr. med. H. Forst**  
**3. Prof. Dr. med. R. Meierhenrich**

**Datum der Promotion: 12.09.2014**

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Einführung	6
1.2. Ätiologie der Tumorschmerzen	8
1.3. Pathophysiologie der Tumorschmerzen	9
1.4. Stufenschema der Schmerztherapie	10
1.5. Klinische Pharmakologie der Opioide	12
1.6. Einteilung der Opioidrezeptoren	13
1.7. Bindungsaffinitäten und intrinsische Aktivität der starken Opioide	16
1.8. Potenz, Effektivität und Ansprechverhalten	17
1.9. Mögliche Applikationsformen	18
1.10. Unerwünschte Wirkungen	22
1.11. Die wichtigsten Substanzgruppen der Stufe-III-Opioide	27
1.12. Ermittlung der Intensität von Schmerzen	30
1.13. Ermittlung der Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten	33
<b>2. Zielstellung</b>	<b>34</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>35</b>
3.1. Studientyp	35
3.2. Zeitdauer der Studie	35
3.3. Studienzentren	35
3.4. Studienablauf	35
3.5. Einschlusskriterien	36
3.6. Ausschlusskriterien	36
3.7. Datenerfassung	36
3.8. Statistische Methoden	36

<b>4. Ergebnisse</b>	<b>37</b>
4.1. Studiendaten	37
4.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs	37
4.2.1. Geschlechtsverteilung	37
4.2.2. Altersverteilung	38
4.2.3. Gewichtsverteilung	38
4.2.4. Körpergröße	39
4.2.5. Art der Behandlung	39
4.2.6. Verteilung der Tumorentitäten unter den Patienten	40
4.2.7. Anteil der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden	40
4.2.8. Karnofsky Index der Patienten	41
4.2.9. Zytoreduktive Therapie	41
4.2.10. Begleitmedikation	42
4.3. Schmerztherapie vor Einschluss in die Studie	43
4.4. Schmerztherapie bei Visite 1	50
4.5. Schmerztherapie bei Visite 2	53
4.6. Schmerztherapie bei Visite 3	54
4.7. Veränderungen der Schmerzintensitäten im Verlauf der Beobachtung	56
4.8. Veränderungen der Schlafstörungen im Verlauf der Beobachtung	62
4.9. Veränderungen der Schmerzintensitäten in den wichtigsten Substanzgruppen mit Begleitmedikation	62
4.10. Ergebnisse der ärztlichen Abschlussbeurteilung der Untersuchten	64
4.11. Ergebnisse aus den Schmerztagebüchern	67
4.12. Ergebnisse der erfassten Nebenwirkungen	84
4.12.1. Entleerungsstörungen	84
4.12.2. Nausea/Emesis	92
4.12.3. Alpträume	96
4.12.4. Angaben zum Befinden im Patiententagebuch	98
4.12.5. Vergleich der Nebenwirkungen zwischen Morphinhemisulphat und Hydromorphon	100
4.13. SAE und AE	100

<b>5. Diskussion</b>	<b>101</b>
5.1. Allgemein zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten	101
5.2. Opioide im Vergleich auf Wirksamkeit und Einsatzmöglichkeiten	102
5.3. Opioide im Vergleich der unerwünschten Wirkungen Übelkeit, Erbrechen und Obstipation	107
5.4. Andere unerwünschte Wirkungen der Opioide im Vergleich	109
5.5. Opioide im Vergleich oral versus transdermal	109
5.6. Verwendung von Koanalgetika	110
5.7. Limitationen der Ergebnisse	111
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>112</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>114</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>123</b>
<b>Danksagung</b>	<b>124</b>
<b>Anhang</b>	<b>125</b>

### **1.1. Einführung**

Im Laufe einer Tumorerkrankung treten bei 80 Prozent der Patienten opioidpflichtige Schmerzen auf (Curtis EB 1991, Donnelly S 1995). Diese werden von den Patienten häufig als besonders psychisch quälend empfunden, da man sie direkt mit der Existenz der bösartigen Erkrankung und deren Fortschreiten in Verbindung bringt. Tumorschmerzen erzeugen Hoffnungslosigkeit, Trauer und Existenzängste, die wiederum den Schmerz verstärken (Heim HM 1993, Massie MJ 1983). Dieser beeinträchtigt die Lebensqualität und führt zu weiteren Problemen, wie Schlaflosigkeit und mangelndem Appetit (Strang P 1990). Schmerzen können in jedem Tumorstadium auftreten, auch als Frühsymptom. Der Zeitpunkt des erstmaligen Erscheinens hängt auch von der Art des Tumors ab. Allen gemein ist die Zunahme der Häufigkeit dieser Befindlichkeitsstörung mit Fortschreiten der Erkrankung (MC Guire DB 2004, Davis MP 2004, Twycross R 1996). In der Frühphase einer Tumorerkrankung berichten etwa 20 bis 50 Prozent und in fortgeschrittenem Stadium sogar 50 bis 95 Prozent der Patienten über Schmerzen (Klaschik E 2005). In palliativmedizinischen oder schmerztherapeutischen Einrichtungen wird der Anteil auf 70 bis 100 Prozent geschätzt (MC Guire DB 2004). In Deutschland erkranken jährlich ca. 400000 Menschen neu an einer Tumorerkrankung (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2004). Weltweit erkrankten beispielsweise 1990 mehr als 29 Millionen Menschen an Krebs, 5,1 Millionen verstarben daran (WHO 1993). Dies entspricht 19 Millionen Patienten mit Tumorschmerzen, meist starke bis sehr starke Schmerzen und dadurch ist auch die Lebensqualität eingeschränkt (Zech DFJ 1995, Donnelly S 1995, Larue F 1995).

Allein in Deutschland gibt es demnach ca. 220000 Menschen mit behandlungsbedürftigen Schmerzen an einem Tag (Heidemann E 1999). Dies entspricht mehreren Millionen Tumorschmerztagen pro Jahr (Aulbert E 2007, Statistisches Bundesamt 2002). Die aktuell ermittelbaren Werte würden voraussichtlich diese Ermittlungen nochmals überschreiten. Die Mehrzahl der Patienten (ca. 90 Prozent) könnte man relativ einfach schmerztherapeutisch behandeln. Trotz Verbesserung der Schmerztherapie zeigt sich in der Realität, dass die Anzahl der noch immer schmerztherapeutisch unterversorgten Patienten sehr hoch ist. Oft liegt es an der Nichtverfügbarkeit bestimmter Medikamente in vielen Ländern der Welt. Aber auch in Deutschland liegt noch kein zufriedenstellender Einsatz von Opioidanalgetika vor, trotzdem

diese Medikamente in allen verfügbaren Darreichungsformen verschrieben werden können (Klaschik E 2005). Die Verordnungen von Opioiden haben in den letzten Jahren zugenommen. Der Morphinverbrauch pro 1 Million Einwohner in Deutschland stieg von 7,3 kg im Jahr 1993 auf 18,9 kg im Jahr 2003 (International Narcotics Control Board 2005). Anhand von Untersuchungen von Lindena et al. (1994) zeigte sich bereits, dass betäubungsmittelpflichtige Substanzen von Ärzten selten bzw. nur unregelmäßig verschrieben werden. Oft entspricht die Dosis auch nicht dem Schmerzniveau der Patienten. Wichtig ist für jeden Menschen mit einer Tumorerkrankung egal in welchem Stadium, die adäquate analgetische Therapie (Klaschik E 2005).

### **1.2. Ätiologie der Tumorschmerzen**

Die Klassifikation der Tumorschmerzen erfolgt in tumorbedingt, tumorassoziiert, therapiebedingt oder tumorunabhängig (Benedetti C 1984, Caraceni A 1999, MC Guire DB 2004, Portenoy RK 1992, Zech DFJ 1995, Aulbert E 2007). Teilweise sind Tumorschmerzen auch psychogen beeinflusst, wie z.B. durch Ängste und Depressionen, wobei allein psychogene Ursachen mit weniger als 2 Prozent die Ausnahme bilden (Caraceni A 1999, Albert E 2007).

Die häufigste Form des Tumorschmerzes beim Erwachsenen ist der primär tumorbedingte Schmerz, verursacht durch das lokale Wachstum des Primarius oder der Metastasen. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein metastatischer Knochenbefall der Wirbelsäule, des Beckens oder der langen Röhrenknochen vor. Weiterhin ursächlich sind eine Tumorkompression oder -infiltration thorakaler oder abdomineller Organe sowie der umgebenen Nerven, Nervenplexus, des Rückenmarks, der Blutgefäße oder Weichteile. Die Folge hiervon sind Entzündungen, Ulzerationen und Nekrosen (Benedetti C 1984, Portenoy RK 1992, Elliot K 1996, Grounds S 1996).

Schmerzen, die unter einer tumorspezifischen Therapie auftreten, werden als therapiebedingt bezeichnet (Campa JA 1994). Dazu zählen Schmerzen nach operativen Eingriffen, während und nach Chemotherapie, wie z.B. Polyneuropathien, aseptische Knochennekrosen oder Mukositiden. Durch eine Strahlentherapie werden z.B. radiogene Plexopathien oder Myelopathien ausgelöst. Diese Form des Schmerzes tritt häufiger bei Kindern, aufgrund der oftmals aggressiveren Therapie, auf (MCGuire DB 2004, Miser AW 1987).

Der tumorassoziierte Schmerz ist weder auf das Tumorwachstum selbst, noch auf die onkologische Therapie zurückzuführen. Dazu gehören z. B. Schmerzen durch Dekubitalulzera bei bettlägerigen Patienten, durch Zoster Infektionen, postzosterische Neuralgien oder auch durch Muskelverspannungen (Aulbert E 2007).

Schließlich gibt es noch den tumorunabhängigen Schmerz, der in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Tumorerkrankung steht. Hierzu zählen z.B. Kopfschmerzen bei Migräne oder Lumboischialgien bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen (Aulbert E 2007).



### **1.3. Pathophysiologie der Tumorschmerzen**

#### **1.3.1. Nozizeptorschmerzen**

Diese sind durch physikalische Reize (z.B. Druck) oder durch Freisetzung von Mediatoren (Bradykinin, Histamin, Serotonin usw.) beim Wachstum des Tumors mit direkter Schädigung des Gewebes oder durch Entzündungsreaktionen bedingt. Die Reize oder Mediatoren führen zu einer Erregung afferenter Neurone, den Nozizeptoren. Man findet sie in fast allen Geweben und Organen. Die so ausgelösten Impulse werden über afferente Nervenbahnen, das Rückenmark und den Thalamus zum somatosensorischen Kortex weitergeleitet und dort als Schmerz wahrgenommen (Krainick JU 1991, Schmidt RF 1990). Man unterscheidet hierbei somatische und viszerale Schmerzen.

##### **1.3.1.1. Somatische Schmerzen**

Diese sind gut lokalisierbar und haben einen dumpfen, bohrenden oder scharfen, spitzen Charakter. Der Ursprung liegt in der Haut, der Skelettmuskulatur, den Gelenken, den Knochen oder im Bindegewebe. Beispielhaft sind hier eine Knochenmetastasierung oder Tumordinfiltration von Weichteilen oder Bindegewebe zu nennen.

##### **1.3.1.2. Viszerale Schmerzen**

Diese sind schlecht lokalisierbar, unscharf begrenzt und liegen in der Tiefe. Eine Übertragung auf bestimmte Bereiche der Körperoberfläche ist möglich. Man nimmt sie als drückende oder kolikartige Schmerzen des Brust- und Bauchraumes wahr. Hierzu zählen Schmerzen durch eine Peritonealkarzinose oder Kapseldehnungsschmerzen (Krainick JU 1991, Schmidt RF 1990, Baron E 2001).

#### **1.3.2. Neuropathische Schmerzen**

Neuropathische Schmerzen entstehen durch direkte Schädigung (Kompression, Infiltration) von Anteilen des peripheren oder zentralen Nervensystems. Dies führt letztendlich zu irreversiblen Veränderungen an den nozizeptiven und nicht nozizeptiven Neuronen (Krainick

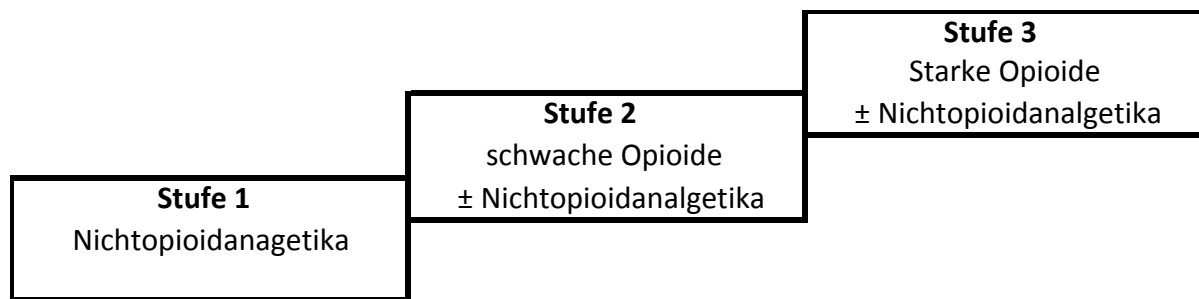
JU 1991, Schmidt RF 1990, Baron E 2001). Neuropathische Schmerzen werden meist als brennend empfunden und gehen mit Sensibilitätsstörungen (Parästhesien, Dysästhesien) im Versorgungsgebiet der entsprechenden Nerven einher. Bei einschließendem Charakter spricht man von Tic douloureux. Eine weitere Form des neuropathischen Schmerzes ist der Deafferenzierungsschmerz nach Durchtrennung peripherer Nerven, z.B. nach Amputation oder traumatischer Veränderung an der Hinterwurzel des Rückenmarks bei Tumoreinbruch in den Spinalkanal. Dabei kommt es zu Veränderungen der zentralen Neuronen und einer Übererregbarkeit der zentralen nozizeptiven Systeme durch die fehlenden afferenten Informationen. Deafferenzierungsschmerzen werden als andauernde elektrisierende Missempfindung in einer anästhetischen Körperregion beschrieben (Benedetti C 1984, Portenoy RK 1992, Krainick JU 1991, Caraceni A 1999, Grounds S 1992).

### **1.4. Stufenschema der Schmerztherapie**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Leitlinien zur Therapie von Krebschmerzen erarbeitet (World Health Organisation 1986, 1996). Nach diesen Richtlinien werden die Medikamente „by the clock, by the ladder and by the mouth“ gegeben. Das bedeutet, dass eine erfolgreiche Schmerztherapie nur möglich ist, wenn die Medikamente strikt nach der Uhr eingenommen werden. Der Rhythmus richtet sich entsprechend dem verabreichten Präparat nach dessen Wirkungsdauer. Auf diese Weise lassen sich Schmerzspitzen weitestgehend vermeiden („Schmerzprophylaxe“). Die Medikamente werden laut WHO nach einem gestaffelten Stufenschema und „oral“ verabreicht. Das macht den Patienten in gewisser Weise auch unabhängig vom Therapeuten (World Health Organisation, 1986, 1996). In der zweiten Auflage dieser Leitlinien geht die WHO noch weiter und ergänzt „fort the individual“ und „attention to detail“ (World Health Organisation 1996). Dies bedeutet für jeden Patienten eine individuelle Dosisanpassung an die Schmerzintensität, die jeweiligen Nebenwirkungen, an eine Tagesrhythmik und an Einschränkungen durch weitere Erkrankungen (Strumpf M 2001).

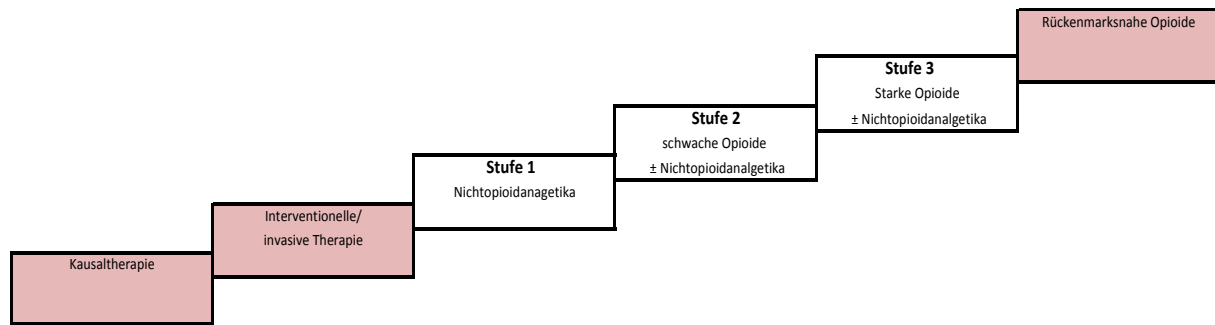
Die Kernaussage der WHO-Empfehlungen ist das Stufenschema. Es sieht drei Stufen der Tumorschmerztherapie vor. Die erste Stufe entspricht einer Therapie mit einem Nichtopioidanalgetikum (z.B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Metamizol) (Strumpf M 2001).

Bei unzureichender Schmerzstillung erfolgt die Umstellung auf ein schwaches Opioid der zweiten Stufe (z.B. Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Tramadol). Dies ist häufig bei mäßig starken bis mittelstarken Schmerzen notwendig. Die Kombination mit einem Stufe 1 Analgetikum ist möglich (Jage 2003). Ab der dritten Stufe werden starke Opioide (z.B. Morphin, Hydromorphon, Buprenorphin) eingesetzt. Auch hier ist eine Kombinationstherapie mit einem antipyretischem Analgetikum möglich. Koanalgetika, die in der Schmerztherapie einen wichtigen Stellenwert einnehmen, werden in diesem Schema nicht berücksichtigt. In über 90 Prozent der Fälle kann Patienten mit Schmerzen anhand dieses Schemas (siehe Abbildung 1) geholfen werden (Jage J 2003).



**Abbildung 1: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie (World Health Organisation 1986, 1996)**

Das erweiterte Stufenschema (Abb. 2) umfasst nicht nur die Empfehlungen der WHO, sondern beginnt bereits bei der Kausaltherapie (Operation, Strahlentherapie, Hormontherapie, Chemotherapie). Vor dem dauerhaften Einsatz einer medikamentösen Therapie sollten interventionelle Verfahren geprüft werden. Wenn eine orale Schmerztherapie, zum Beispiel durch anhaltende Übelkeit und Erbrechen oder Schluckstörungen nicht möglich ist, sollte das Schema ebenfalls verlassen werden. Es kann dann die Umstellung auf eine andere Applikationsform, wie transdermal oder subcutan, gewählt werden. Der erweiterte Stufenplan endet beim Einsatz epidural, intrathekal oder intracerebroventrikulär verabreichter Opioide (Jage J 2002), gegebenenfalls in Kombination mit einem Lokalanästhetikum oder Clonidin (Strumpf M 2001).



**Abbildung 2: Erweitertes Stufenschema (Strumpf M 2001, Twycross R 1994)**

## 1.5. Klinische Pharmakologie der Opioide

### 1.5.1. Allgemein

Definition der Opioide: Man bezeichnet alle Pharmaka als Opioide (vrs. Opiate), deren Wirkung mit der des Morphins vergleichbar ist.

Morphin ist das natürlich vorkommende Hauptalkaloid des Mohnsaftes (Opium) und gilt als Referenzopioid. Es gibt zwei weitere Alkaloide des Opiums: Codein und Papaverin. Andere Substanzen dieser Gruppe werden halb- oder vollsynthetisch hergestellt. Man unterscheidet, wie vorher bereits beschrieben „starke“ Opioide bei „starken“ Schmerzen, wie Morphin oder halb- und vollsynthetische Derivate, und „schwache“ Opioide bei mäßig bis mittelstarken Schmerzen, wie Tramadol, Codein und deren Derivate. Die starken Opioide unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz (Jage J 2002).

### 1.5.2. Analgetische Wirkungsweise

Opioide binden an synaptischen Opioidrezeptoren des nozizeptiven Systems. Dadurch kommt es zu einem Konformationswechsel der daran gekoppelten inhibitorischen G-Proteine. Daraus resultieren eine Öffnung der postsynaptischen Kaliumkanäle mit Hyperpolarisation der Neuronenmembran und eine Schließung der präsynaptischen Calciumkanäle. Dadurch werden erregende Transmitter, wie Substanz P und Glutamat vermindert freigesetzt. Insgesamt wird somit die synaptische Erregungsüberleitung gehemmt. Eine besondere Rolle spielt dabei die erste Synapse des nozizeptiven Systems zwischen den afferenten C-Fasern, die aus der Peripherie in das Rückenmark ziehen und den Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks.

Andere afferente Fasern, wie die A $\beta$ -Fasern, besitzen keine Opioidrezeptoren (Hemmung der aufsteigenden Schmerzleitung auf der Ebene der Umschaltung im Rückenmark). Des Weiteren erfolgen die Aktivierung des absteigenden schmerzmodulierenden Systems und eine weitere Hemmung der Schmerzausbreitung im Hirnstamm und Thalamus sowie eine Linderung des Schmerzerlebens durch Wirkungen im limbischen System (Klaschik E 2005). An allen synaptischen Schaltstellen der Nozizeption, z.B. Rückenmark, Formatio reticularis, periaquäduktales Grau, Thalamus, Raphekernen, Hypothalamus, Globus pallidus, Striatum, Nukleus caudatus und limbisches System lassen sich Opioidrezeptoren in hoher Dichte nachweisen. Eine Expression der  $\mu$ -Rezeptoren erfolgt im entzündeten peripheren Gewebe (Stein C 1999). Diese Rezeptoren schützen den Organismus vor schädigenden Einflüssen. Deshalb werden durch Opioidgaben auch andere psychophysische Korrelate, wie Atemnot, Hustenreiz, Stuhl- und Harndrang unterdrückt. Häufig können Tumorpatienten, ihre Schmerzen genau lokalisiert beschreiben, aber der quälende Charakter fehlt. Dies entspricht einer geminderten Schmerzempfindung durch die emotional-affektive Wirkung der Opiode durch Hemmung des nozizeptiven Impulsstromes (Jage J 2002).

### 1.6. Einteilung der Opioidrezeptoren

Man unterscheidet vier nachgewiesene Hauptklassen der Opioidrezeptoren:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  und ORL-1 sowie weitere acht Isoformen ( $\mu_{1-3}$ ,  $\kappa_{1-3}$ ,  $\delta_{1-2}$ ). Die einzelnen Opiode zeigen agonistische, teils auch antagonistische Wirkungen an den jeweiligen Rezeptortypen (siehe Tab.).

Opioid	$\mu$	$\delta$	$\kappa_1$	$\kappa_3$
Morphin	+++		+	+
Methadon	+++			
Fentanyl	+++			
Sufentanil	+++	+	+	
Buprenorphin	PA			
Pentazocin	-		++	+
Nalbuphin	-		++	++
Naloxon	---	-	--	--
Naltrexon	---	-	---	--

**Tabelle 1: Rezeptorwirkung von Agonisten und partiellen Agonisten (Reisine T, 1996);**

## Einleitung

---

agonistische Wirkung: + gering, ++ mittelstark, +++ stark; PA: partiell agonistische Wirkung; antagonistische Wirkung: - gering, -- mittelstark, --- stark.

Man unterscheidet verschiedene Formen der Analgesie: peripher, spinal und supraspinal. Die periphere Analgesie des Morphins lässt sich im entzündeten Gewebe nachweisen (Stein C 1999). Die spinale Applikation (epidural oder intrathekal) beeinflusst Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks (Cherny NI 1994). Die supraspinalen Wirkungsorte (limbisches System, periaquäduktales Grau, Medulla oblongata) werden durch systemische Applikation erreicht (oral, rektal oder parenteral). Abhängig von der Dosis kann man auch durch spinal verabreichte Opiode supraspinale Regionen ansprechen und somit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Sedierung und Atemdepression hervorrufen. Die Ursachen hierfür liegen in der Liquorkonvektion, regionaler Resorption und systemischer Verteilung. Die meisten unerwünschten Wirkungen der Opiode liegen in einer supraspinalen Wirkung (wie Konzentrationstörungen, Sedierung, Übelkeit, Atemdepression, Kreislaufwirkungen und psychische Veränderungen). Nur wenige der unerwünschten Wirkungen werden peripher ausgelöst, wie z.B. die Obstipation (Jage J 2002).

Wirkung	Rezeptor	Wirkungsort
Analgesie		
peripher	μ	entzündetes Gewebe
spinal	μ, κ, δ	Rückenmark (Hinterhorn, Lamina II)
supraspinal	μ	Thalamuskern, PAG, Raphekerne
Atemdepression	μ	Atemzentrum innerhalb der Formatio reticularis am Boden des IV. Ventrikels
Sedierung, hypnotisch-narkotische Wirkung	μ	Formatio reticularis
Euphorie, emotional-affektive Schmerzverarbeitung	μ	Limbisches System
Dysphorie, emotional-affektive Schmerzverarbeitung	κ	Limbisches System
Übelkeit	μ	Area postrema (chemorezeptive Triggerzone)/ Medulla oblongata
Hypotension, Bradykardie	μ	Sympatikuszentrum/ Medulla oblongata
Hemmung des Hustenreizes	μ	Hustenzentrum
Miosis	μ	Okkulomotoriuskern
Obstipation	μ	Darm

**Tabelle 2: Wirkungen aktivierter Opioidrezeptoren (Jage J 2002)**

Interindividuell variiert die Ausprägung der Opioidwirkungen stark. Dies führt in der klinischen Praxis immer wieder zu Problemen. Bei jedem zehnten Patienten zeigt sich eine veränderte  $\mu$ -Expression. Die humanen  $\mu$ -Opioidrezeptoren stellen den hauptsächlichen Angriffspunkt (Matthes HW 1996) der meisten in der Praxis verwendeten Opioiden dar. Diese werden vom OPRM1-Gen kodiert (Wang JB 1994). Man nimmt deshalb an, dass genetische Polymorphismen im OPRM1-Gen an der interindividuellen Variabilität der klinischen Opioidwirkungen beteiligt sein können (Uhl GR 1999). Es wurden Mutationen im OPRM1-Gen im Promoter, im kodierenden Bereich (der cDNA) oder in den Intronen identifiziert (La Forge KS 2000, Hoehe MR 2000), was dementsprechend unterschiedliche potentielle Auswirkungen auf die Rezeptorfunktion oder -expression haben kann. Punktmutationen mit Austausch einer einzelnen Nucleinsäure gegen eine andere (z. B. A $\rightarrow$ G, C $\rightarrow$ T) führen, wenn sie in kodierenden Genabschnitten vorkommen, möglicherweise zum Austausch von Aminosäuren im Rezeptorprotein. Ebenso kann es zum Abbruch der Transkription kommen, wenn durch die Punktmutation ein Stoppsignal (Sequenz TAG, TAA oder TGA) entstanden ist. Des Weiteren kann es bei Punktmutationen mit Einschub (Insertion) oder Löschung (Deletion) einer einzelnen Nucleinsäure zum Verschieben des Leserahmens kommen mit der Bildung funktionsuntüchtiger Proteine. Eine Bindungsstelle für einen Transkriptionsfaktor verändert sich durch eine Mutation im Genpromotor und beeinflusst damit die Transkription des Gens, was sich in einer verminderten Expression von Rezeptoren und damit einer geringeren Opioidrezeptordichte bei Trägern solcher Mutationen äußern könnte. Mutationen im intronischen Genbereich können dazu führen, dass einzelne Abschnitte des kodierenden Bereichs nicht mehr abgelesen werden und somit alternative Varianten des Rezeptorproteins mit veränderter Funktionalität auftreten (Lötsch J 2005). Wahrscheinlich sind diese Mutationen mit verantwortlich für die veränderte  $\mu$ -Expression bei jedem zehnten Patienten. Es gibt viele weitere Gründe für die Variabilität der erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei der Opioidschmerztherapie (Lötsch J 2004). Dazu gehören auch ethnische und Geschlechtsunterschiede (Mogil JS 1999) ebenso, wie polymorphe arzneistoffmetabolisierende Enzyme und eine große Zahl von genetischen Modulatoren der Schmerzempfindung und -verarbeitung (Mogil JS 1999). Manche Opioidwirkungen können durch starke Schmerzen aufgehoben werden, z.B. die Atemdepression. Besonders stark wirksam sind Substanzen mit überwiegender  $\mu$ -Rezeptor-Aktivierung. Die Interaktionen mit anderen Opioidrezeptoren ( $\delta, \kappa$ ) führen zu der individuell

sehr verschiedenen Wirkung ein und desselben Präparates in gleicher Dosis bei unterschiedlichen Patienten. Außerdem hat man festgestellt, dass auch die Nachbarschaft zu anderen Rezeptor-Transmitter-Systemen in der synaptischen Membran zu gleichzeitigen Aktivierungen oder Reaktionen in diesen Systemen führt. Dies kann auch zum Wirkungsverlust des Morphins führen und für den interindividuell verschiedenen Opioidbedarf verantwortlich sein. Hierdurch lässt sich auch das unterschiedliche Auftreten von Nebenwirkungen bei den Patienten herleiten (Jage J 2002).

### **1.7. Bindungsaffinitäten und intrinsische Aktivität der starken Opioide**

Die Opioidanalgetika unterscheiden sich in Ihrer Affinität zu den Opioidrezeptoren sowie in der dort ausgelösten intrinsischen Aktivität. Diese ist die Ursache der unterschiedlichen analgetischen Wirkung. Allen gemeinsam ist die Aktivierung von Guaninnukleotid- bindenden Proteinen (G-Proteine). Erfolgt die Bindung eines Opioids an den extrazellulären Anteil eines Membranrezeptors, der aus sieben Transmembrandomänen besteht, führt dies intrazellulär zu einer Kopplung an membranständige G-Proteine. Dabei wird das Pertussistoxin-sensitive  $G_{i/o}$  – Protein bevorzugt (Connor M, Christie MJ 1999). Die G-Proteine werden dadurch in zwei getrennte Untereinheiten aufgespalten, eine an Guanosintriphosphat (GTP) gebundene  $\alpha$ - und eine  $\beta/\gamma$ -Untereinheit. Beide Untereinheiten aktivieren Second-messenger-Systeme und initiieren, je nach topographischer Lage des Rezeptors und Grad der Aktivierung, unterschiedliche Prozesse. Die  $\beta/\gamma$ -Untereinheit führt zur Aktivierung des  $K^+$ -Auswärtsstroms sowie zum Schließen spannungsabhängiger  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Dadurch wird die Erregbarkeit der Zelle herabgesetzt. Informationen der Hinterhornneurone aus nozizeptiven Afferenzen werden nicht oder nur abgeschwächt an übergeordnete Zentren weitergeleitet. Die  $\alpha$ -Untereinheit hingegen induziert die Hemmung der Adenylzyklase. Dadurch kommt es zu einem Abfall des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP). Dies führt zur weiteren Herabsetzung der Membranleitfähigkeit. Ebenso werden die Genexpression und die Aktivität zellulärer Phosphatasen und Kinasen reguliert. Es werden zum Beispiel exzitatorische Neurotransmitter, wie Glutamat und Substanz P (SP), auf spinaler und supraspinaler Ebene in ihrer Freisetzung gehemmt (Koppert W 2005). Es gibt reine  $\mu$ -Opioidrezeptoragonisten. Dazu



zählen Morphin, Alfentanil, Fentanyl, Hydromorphon, Methadon, Oxycodon, Remifentanil und Sulfentanil. Die hohe Affinität zu diesem Rezeptor und die optimale Bindung machen eine (fast) unbegrenzte Dosissteigerung zur Analgesie möglich. Die Antagonisierung durch Naloxon und Naltrexon ist möglich.

Partielle Opioidrezeptoragonisten, wie Buprenorphin (Agonist und Antagonist am  $\mu$ -Rezeptor) besitzen ebenfalls eine hohe Affinität zum  $\mu$ -Rezeptor, dissoziieren aber nur langsam. Deshalb sind zur Antagonisierung von Buprenorphin wesentlich höhere Dosierungen von Naloxon notwendig, als bei reinen  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonisten. In niedrigen Dosen resultiert eine agonistische Wirkung, wie bei reinen Agonisten. Mit zunehmender Dosis binden aber immer mehr Moleküle an inaktive Rezeptoren und inaktivieren weitere. Dadurch sinkt die Anzahl der aktivierten Rezeptoren. Die antagonistische Wirkung überwiegt. Mit einer weiteren Dosissteigerung lässt sich die Schmerzlinderung nicht erhöhen. Daraus resultiert die geringere analgetische Wirksamkeit von Buprenorphin.

Die Agonisten-Antagonisten, wie Pentazocin und Nalbuphin, wirken auch in niedrigen Dosen antagonistisch. Am  $\kappa$ -Rezeptor wirken diese agonistisch (Analgesie) und am  $\mu$ -Rezeptor antagonistisch. Das bedeutet, die Analgesie lässt sich nicht steigern, gleichzeitig treten aber Nebenwirkungen, wie die Atemdepression seltener auf. Die reinen Antagonisten Naloxon und Naltrexon wirken auf  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren, binden intensiv dort, entfalten aber keine intrinsische Wirkung. Dadurch sind diese in der Lage die Aktivität anderer Opiode aufzuheben (Jage J 2002).

### **1.8. Potenz, Effektivität und Ansprechverhalten**

Die Definition der Potenz eines Opioides entspricht der Wirkung einer Substanz auf der Basis der Dosis. Die Referenzsubstanz aller Opiode ist das Morphin, alle anderen werden hierzu ins Verhältnis gesetzt. Die Wirkungsstärke ist umso größer, je niedriger die Dosis ist, die benötigt wird, um die gleiche Analgesie wie durch Morphin zu erreichen. Man spricht von höher potenten Substanzen, wenn die intrinsische Aktivität eines Opioids größer ist, als die von Morphin. Dazu zählen, z.B. Hydromorphon, Fentanyl oder Sulfentanil. Bei diesen sinkt die Anzahl der aktivierten Rezeptoren trotz gleicher analgetischer Wirkung. Deshalb sind von diesen Substanzen weit aus geringere Dosen notwendig, als von Morphin. Um Opiode mit

unterschiedlicher Potenz in ihrer analgetischen Wirkung vergleichen zu können, spricht man von äquianalgetischen Dosen.

Die maximale Wirksamkeit ist von der Potenz einer Substanz abzugrenzen. Diese ergibt sich aus der Rezeptoraffinität. Die maximale Wirkung ist dann erreicht, wenn nahezu alle aktivierbaren Rezeptoren mit dem Liganden besetzt sind. Fentanyl braucht zum Beispiel im Vergleich mit Morphin zum Erreichen der maximalen Wirkung nur einen Bruchteil der aktivierbaren Rezeptoren besetzen. Die Anzahl der Rezeptorreserve ist hier also bedeutend höher (McCormack K 1998). Die maximal mögliche Wirkung kann in einer hypothetischen Sättigungskurve angegeben werden („Ceiling Effekt“). Wobei dieser bei reinen Agonisten erst bei bedeutend höheren Dosen zu erwarten ist und auch aus dem klinischen Verlauf des einzelnen Patienten resultiert. Dieser Effekt ist für Substanzen, wie Fentanyl nicht so relevant, aber für Buprenorphin, einen partiellen  $\mu$ -Agonisten, dessen Rezeptoraffinität hoch ist. Hier tritt der Ceiling-Effekt bei einer Tagesdosis von 3 bis 5 mg ein (dies entspricht einer Morphindosis von 180 bis 300 mg)(Strumpf M 2005).

Die Ansprechquote auf ein Opioid befasst sich mit der Dosistitration zur Ermöglichung einer adäquaten Analgesie mit akzeptablen bzw. behandelbaren Nebenwirkungen. Nur bei gutem Ansprechverhalten ist eine sinnvolle Therapie möglich. Es kann individuell sehr verschieden sein (siehe oben). Definitionsgemäß bedeutet dies, dass nahezu jede Art von Schmerz durch eine genügend hohe Dosis eines Opioids gelindert werden kann. Es ist lediglich eine Frage der akzeptablen Nebenwirkungen.

### **1.9. Mögliche Applikationsformen**

#### **1.9.1. Orale Applikation**

Die orale Aufnahme erfolgt über die Mukosa des Magen-Darm-Traktes. Vor der systemischen Zirkulation passiert das Opioid über die Pfortader die Leber. Dort findet eine 30 bis 50%ige Biotransformation in meist inaktive Produkte statt. Diese Metabolisierung wird „first pass effect“ genannt. Die Ausprägung dieses Effektes ist bei den einzelnen Substanzen sehr unterschiedlich. Bei Opioiden mit hohem first pass effect, wie Buprenorphin, kann man diesen durch sublinguale Gabe umgehen. Einzelne orale Präparate stehen in retardierter und in nicht retardierter Form zur Verfügung, wie z.B. Morphin, Hydromorphon oder Oxycodon. Bei den

nicht retardierten Substanzen kommt es zu einer deutlich schnelleren Anflutung des Präparates im Blutkreislauf. Dadurch lassen sich Schmerzspitzen schneller abfangen. Diese führen aber durch den schneller abfallenden Blutspiegel auch zu Schwankungen in der Blutkonzentration und damit in der Analgesie. Hier ist eine gewissenhafte und zeitlich korrekte Einnahme nötig, um Schmerzdurchbrüche zu vermeiden. Bei den retardierten Präparaten bleibt die Tablette im Darm liegen und gibt dort kontinuierlich die Wirksubstanz mit weitgehend konstanter Rate an den Körper ab. Dies verhindert größere Schwankungen der Blutkonzentration, ermöglicht eine gleichmäßigere Analgesie und bietet längere Einnahmeintervalle. Wichtig ist bei der oralen Applikation von Schmerzmitteln stets auch eine Bedarfsmedikation für eventuell auftretende Schmerzdurchbrüche anzusetzen. Bei Opioiden beträgt die Dosis 1/6 der Gesamttagesdosis zur adäquaten Schmerzlinderung. Oft werden orale Retardpräparate oder auch Pflaster mit einem rasch wirksamen Präparat kombiniert, um die für den Patienten inakzeptable analgetische Verzögerung durch die Grundmedikation zu verhindern (Lehmann 2002).

### **1.9.2. Rektale Applikation**

Die rektale Verabreichung bietet eine gute Alternative zur oralen Applikation und wird häufig genutzt, wenn die orale Aufnahme nicht mehr möglich erscheint, z.B. bei Schluckstörungen oder bei Somnolenz. Die Resorption kann individuell sehr schwanken. Die Blutkonzentration ist vom Ort der Resorption abhängig. Erfolgt diese über ein Areal, das über die Vena (V.) rectalis cranialis versorgt wird, dann durchläuft die Substanz über die V. portae die Biotransformation in der Leber („first pass effect“). Die Konzentration im Blut entspricht dann der oral applizierten Dosis. Bei einer Resorption im Abflußgebiet der Vv. rectalis media et caudalis und damit über die Mesenterialvenen wird die Leber umgangen. Es erfolgt keine frühe Biotransformation. Die erreichte Blutkonzentration ist damit wesentlich höher. Die Resorptionsgeschwindigkeit wird im Wesentlichen von den physikochemischen Eigenschaften der Zäpfchengrundlage mit beeinflusst. Trotz der individuell möglichen unterschiedlichen Bioverfügbarkeit geht man klinisch vereinfacht von einer oralen und rektalen dosisäquivalenten Analgesie aus. Im Einzelfall bedarf es immer einer Wirkungskontrolle (Lehmann 2002). Im Bereich der Stufe 2 Opioiden, wie Tramadol, gibt es mittlerweile auch retardierte Zäpfchen. Dadurch lassen sich auch hier die Dosisintervalle verlängern, was zu einer deutlichen Verbesserung der Compliance führt (Zenz M 2001).

### **1.9.3. Intravenöse (i.v.) Applikation**

Diese Form der Applikation erzeugt die höchste Wirkstoffkonzentration im Blut und das analgetische Maximum ist in wenigen Minuten erreicht. Dies wird durch den steilen Konzentrationsgradienten erreicht, durch den die Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke leicht gelingt. Die Penetration ist abhängig von der Lipidlöslichkeit bzw. dem Verteilungskoeffizienten des Opioids und dem Anteil an freiem, nicht plasmaeiweißgebundenem Wirkstoff. Bereits während der Injektion erfolgen die Verteilung und die Elimination. Die Analgesie durch intravenöse Injektion hält deshalb nicht lange vor und macht bald Nachinjektionen notwendig. Da bei dieser Applikationsform einige Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Sedierung stärker auftreten, als bei anderen Darreichungsformen, wird therapeutisch das Prinzip gering dosierter, wiederholter und weitgehend nebenwirkungsfreier Injektionen umgesetzt. Dabei haben sich Schmerzpumpen sehr bewährt. Die meisten Opioide können intravenös verabreicht werden. Sinnvoll ist die initiale Gabe einer Aufladungsdosis („loading dose“), um die Zeit der initialen unzureichenden analgetischen Therapie zu vermeiden (Lehmann 2002).

### **1.9.4. Subcutane (s.c.) und intramuskuläre (i.m.) Applikation**

Die Resorption ist hier von der Durchblutung des Injektionsgebietes abhängig. Bei normaler Durchblutung ist die maximale Wirkstoffkonzentration im Blut nach 20 bis 30 Minuten erreicht. Das analgetische Maximum ist nach 30 bis 45 Minuten zu erwarten. Bei mangelnder Durchblutung, z.B. im Schockzustand, ist diese Form der Applikation wegen der unkalkulierbaren Nebenwirkungen kontraindiziert. Die intramuskuläre Injektion von Opioiden ist heute fast obsolet, da die Wirkung der subkutanen Gabe gleichwertig und nahezu äquianalgetisch ist. Die Injektionsrisiken der intramuskulären Applikation, wie Hämatome und Nervenläsionen, lassen sich so vermeiden. Die Platzierung von subkutanen Verweilkanülen zur wiederholten Injektion oder kontinuierlichen Gabe, z.B. durch eine Pumpe, ist möglich (Lehmann 2002).

### **1.9.5. Transcutane Applikation**

1997 wurde die transdermale Darreichung von Opioiden durch Fentanyl möglich. Mittlerweile sind auch andere Substanzen in Pflasterform erhältlich. Der Aufbau der Pflastersysteme ist aufgrund der unterschiedlichen Wirkstoffe verschieden. In den Matrix Pflastern ist der Wirkstoff in einer oder mehreren Schichten enthalten. Diese werden mit einer Klebeschicht direkt auf der Haut befestigt. Bei den Membranpflastern befindet sich zwischen dem Wirkstoffreservoir und der Haut eine klebende Membran. Diese steuert die kontrollierte Abgabe des Wirkstoffes. Das Wirkstoffreservoir liegt unter einer Trägerfolie. Der Wirkstoff wird in die oberste Schicht der Haut (Epidermis) abgegeben. Beiden Systemen gleich, ist die Diffusion des Wirkstoffes durch die Haut in die hautnahen Blutgefäße und dann in den Blutkreislauf. Die Wirkstoffe gelangen dahin über kleine Zellzwischenräume oder durch die Zellen selbst. Um die Diffusion zu ermöglichen, müssen diese Substanzen lipophil sein. Zusätzlich müssen die Wirkstoffe auch hydrophil sein, um ins Blut übergehen zu können. Man spricht von sogenannten amphiphilen Eigenschaften. Nach der Resorption erfolgt über die Aufnahme ins Blut die systemische Verteilung. Der Wirkstoff unterliegt dabei nicht der Zersetzung durch Magen- und Darmflüssigkeiten und auch die Metabolisierung über die Leber („first pass effect“) wird umgangen. Die Substanz gelangt unverändert in den Kreislauf. Die Wirkungsdauer dieser Präparate beträgt meist 72 h, selten auch nur 48 h, bei meist gleichbleibender Analgesie. Die Konzentration im Blut ist dabei aber nicht immer gleichbleibend. Oft sinkt sie im Verlauf der 3 Tage erheblich (Portenoy RK 1993). In neueren Präparaten wurde versucht diesen Effekt zu verringern. Die Abgabe des Wirkstoffes aus dem Pflaster kann insgesamt nur grob gesteuert werden. Verändert sich das Krankheitsgeschehen bzw. die Schmerzintensität, lassen sich diese Präparate schlecht steuern. Über- oder Unterdosierungen sind möglich. Deshalb ist die transdermale Applikationsform nur für konstante Schmerzen geeignet. Schmerzspitzen lassen sich durch die langsame Resorption transcutan nicht abfangen und müssen durch nichtretardierte Substanzen anderer Darreichungsform, wie oral oder i.v., behandelt werden (Schmidt U 2003, Lehmann 2002).

### **1.9.6. Rückenmarknahe Applikation (epidural, intrathekal)**

Die rückenmarknahe Morphingabe ist hoch wirksam und umso stärker, je näher man an die spinalen Opioidrezeptoren kommt. Bereits geringe Dosen erzeugen eine länger anhaltende

Analgesie. Durch die synergistische Wirkung mit der s.c.-Injektion sollte die Kombination beider Wege vermieden werden (Kolesnikow YA 1996). Lipophilere Substanzen, wie Fentanyl oder Sulfentanil zeigen auch bei rückenmarknaher Applikation eine hohe Resorption und systemische Verteilung. Dadurch ist die Analgesiedauer kürzer als bei Morphin und nur unwesentlich intensiver als bei systemischer Gabe, wie s.c.. Deshalb ist Morphin bei dauerhafter Therapie für diese Art der Verabreichung die Substanz der Wahl. Postoperativ wählt man die lipophileren und besser steuerbareren Substanzen (Jage J 2003). Bei intrathekalen Applikation treten Analgesie, Juckreiz, Miktionsstörungen und Atemdepression trotz erheblicher Dosisreduktion weit häufiger auf und halten länger an.

### **1.9.7. Weitere Applikationswege**

Es sind weitere Applikationswege, wie Grenzstrangblockade oder die intraartikuläre Applikation zur lokalen Schmerzkontrolle möglich. Diese spielen in der Praxis aber kaum eine Rolle.

## **1.10. Unerwünschte Wirkungen**

Die Schmerztherapie mit Opioiden bietet den Vorteil, dass die Nebenwirkungen vergleichsweise gering sind und sich meist mit prophylaktischen Maßnahmen bessern bzw. verhindern lassen. Auch bei Langzeittherapie sind keine Organschäden zu erwarten. Es gibt bisher keinen Hinweis auf Nieren-, Leber- oder Knochenmarkschäden, im Vergleich zu häufiger eingesetzten Analgetika, wie zum Beispiel Aspirin oder Diclofenac. Grundsätzlich muss man zwischen früh und spät auftretenden sowie dauerhaften und vorübergehenden Nebenwirkungen unterscheiden (Klaschik E 2005).

### **1.10.1. Atemdepression**

Die Atemdepression ist die meist gefürchtete Nebenwirkung der Opiode, insbesondere bei den verordnenden Ärzten. Diese Ängste finden sich in der täglichen Praxis und verhalten sich umgekehrt proportional zur Erfahrung der Kollegen. Je weniger Erfahrung im Umgang mit stark wirksamen Analgetika besteht, desto mehr Hemmungen bestehen seitens der Verordnung.

Eine Atemdepression tritt bei schmerzfreien Probanden dosisabhängig auf und wird durch den sedierenden Effekt verstärkt. Bei Schmerzen kommt es wahrscheinlich zu einer Stimulation des Atemzentrums durch Erhöhung der Aktivität der Formatio reticularis und damit zur Verhinderung der Atemdepression (Klaschik E 2005). Zusätzlich entwickelt sich eine Toleranz gegenüber der atemdepressiven Wirkung bei mehrmaliger Opioidaufnahme (Cherny NI 1994). Der Schmerz ist ein physiologischer Antagonist zur opioidinduzierten Atemdepression. Erfolgt die Einstellung der Schmerztherapie mit Opioiden anhand der vom Patienten berichteten Schmerzreduktion, ist innerhalb der therapeutischen Dosis nicht mit einer Atemdepression zu rechnen. Wird unter einer laufenden Opioidtherapie ein zusätzliches Verfahren zur Schmerzreduktion (z.B. eine Leitungsanästhesie) eingesetzt, muss unbedingt die Opioiddosis reduziert werden, um einer Atemdepression vorzubeugen. Kommt es im Verlauf der Therapie doch zu dieser Nebenwirkung, erfolgt je nach Klinik die Antagonisierung mit Naloxon. Manchmal reicht auch die Pausierung des Opioids (Klaschik E 2005). Opioide (vorzugsweise Morphin) werden heute im Rahmen der Palliativmedizin nicht nur zur Schmerztherapie sondern auch zur Symptomkontrolle von Atemnot eingesetzt (z.B. 3 mal 5 mg Morphin s.c.). Der Sauerstoffbedarf wird durch die sedierenden Eigenschaften vermindert und der Atemantrieb bei erhöhten  $p\text{CO}_2$ -Werten verringert. Dadurch können Opioide die Dyspnoe erleichtern. Zusätzlich macht man sich die antitussiven und euphorisierenden Eigenschaften dabei zu Nutze (Siems R 2008).

### **1.10.2. Psychische Abhängigkeit**

Der Begriff Abhängigkeit (dependency) wurde bereits in den 1960er Jahren von der WHO eingeführt und sollte den veralteten Ausdruck Sucht (addiction) ablösen, um Klarheit und Einheitlichkeit in den internationalen Sprachgebrauch zur Suchtsymptomatik zu bringen. Man unterscheidet dabei zwischen psychischer und physischer Abhängigkeit (WHO). Die WHO publizierte ebenfalls eine internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD 10, Kapitel V: International Classification of Disorders) nach der die Diagnose Abhängigkeit nur gestellt werden darf, wenn mindestens drei der nachfolgenden Merkmale bei einem Patienten im Vorjahr zutrafen (siehe Abbildung 3).

### **Merkmale einer Abhängigkeit**

- heftiges bis zwanghaftes Verlangen zum Konsum psychotroper Substanzen
- verminderte Kontrolle über das Ausmaß des Konsums
- bei Beendigung oder Verminderung des Konsums körperliche Entzugsserscheinungen
- Toleranznachweis (höhere Verträglichkeit, höhere Dosierungen einer Substanz notwendig)
- Alltagsaktivitäten auf Substanzkonsum ausgerichtet (erhöhter Zeitaufwand), soziale, familiäre und berufliche Interessen werden vernachlässigt
- Konsumfortsetzung trotz Nachweis schädlicher Folgen

### **Abbildung 3: Merkmale einer Abhängigkeit (WHO)**

Eine psychische Abhängigkeit ist ein Bedürfnis bis hin zu einem zwanghaften Bestreben, mit Hilfe des periodischen oder dauerhaften Konsums einer Substanz (Droge) einen bestimmten psychischen Effekt (Erlangen eines Lustgefühls und/oder Vermeidung eines Unlustgefühls) zu erreichen. Viele Laien und auch Mediziner fürchten diese Nebenwirkung. Umfangreiche Studien konnten aber zeigen, dass bei indiziertem Einsatz von Opioiden bei Tumorpatienten, kein relevantes Risiko hierzu besteht. Bei dem untersuchten Klientel steht der Wunsch nach einer Schmerzstillung im Vordergrund, nicht die psychischen Effekte (Klaschik E 2005). Hierbei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der schnelle Anstieg des Blutspiegels, vor allem aber der steile Anstieg der Konzentration im Gehirn zur Euphorie und damit zur Abhängigkeit führt. Die intravenöse Gabe eines sehr lipophilen Opioids kann solche Nebenwirkungen haben. Aus diesem Grund ist zum Beispiel Heroin in Deutschland als Schmerzmittel nicht zugelassen, während andere Länder, wie England, erfolgreich damit arbeiten. Retardierte Medikamente erzeugen somit keine Abhängigkeit (Twycross RG 1999).

### **1.10.3. Physische Abhängigkeit**

Unter physischer Abhängigkeit bei einer Opioidtherapie versteht man das Auftreten von Entzugssymptomen bei abruptem Absetzen der Analgetika oder nach Applikation eines Antagonisten. Ursächlich dafür ist vor allem die normale Gegenregulation im ZNS (Klaschik E 2003). Diese darf nicht mit einer psychischen Abhängigkeit verwechselt werden. Die physische Abhängigkeit lässt sich durch schrittweise Reduktion der Opioiddosis verhindern. Bei den meisten Tumorpatienten ist diese Nebenwirkung zu vernachlässigen, da es im Verlauf der Erkrankung meist zu einer Progression mit zunehmenden Beschwerden kommt. Dies macht eher eine schrittweise Steigerung der Dosis notwendig (Klaschik E 2003).



### **1.10.4. Toleranzentwicklung**

Die Toleranzentwicklung bezeichnet die Notwendigkeit der Dosissteigerung zur Erreichung des gleichen Effekts eines Medikaments. Wirkstoffabhängig zeigen Opioide eine selektive Toleranzentwicklung. Gegenüber der analgetischen Wirkung tritt keine Gewöhnung ein. Die im Verlauf einer Tumorerkrankung häufig notwendige Erhöhung der Opioiddosis ist in der Regel auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen (Klaschik E 2005). Vorteile in der Toleranzentwicklung bietet Buprenorphin. Deshalb wird es bei chronischen Schmerzpatienten gerne eingesetzt. Bei der Behandlung von Tumorpatienten spielt es eine eher untergeordnete Rolle.

### **1.10.5. Übelkeit und Erbrechen**

Bei ca. 20 Prozent der Patienten tritt diese Nebenwirkung zu Beginn der Therapie mit Opioiden auf (Klaschik E 2003). Innerhalb der ersten 7 Tage kommt es dann zum Abklingen der Symptomatik durch eine Toleranzentwicklung. Aufgrund der stark belastenden Symptomatik ist es wichtig allen Patienten innerhalb der ersten 10 Tage zusätzlich ein Antiemetikum zu verabreichen, z.B. 3 mal 5 gtt. (Tropfen) Haloperidol oder 3 mal 20 gtt. Metoclopramid (Hanks GW 2001). Die Ursachen der Nausea und Emesis liegen in der Erregung der Chemorezeptoren in der Area postrema der Medulla oblongata (Chemorezeptortriggerzone), der Vestibularisreizung und/oder in direkten Wirkungen im Gastrointestinaltrakt (Klaschik E 2005). Nach Erreichen einer stabilen Dosis tritt diese Nebenwirkung nicht mehr auf. Persistiert das Erbrechen, sollten andere Ursachen, wie z.B. Hirnmetastasen ausgeschlossen werden (Hanks GW 2001).

### **1.10.6. Obstipation**

Zu Verstopfung und Problemen bei der Verdauung kommt es bei etwa 90 Prozent von opioidbehandelten Patienten. In den Richtlinien zur Behandlung mit Opioiden wird deshalb zur zusätzlichen Applikation von Laxantien geraten. Vorher sollte ein Darmverschluss (Obstruktion des Darms) ausgeschlossen werden. Die Obstipation kann während der gesamten Behandlung mit Opioiden auftreten. Hierbei tritt keine Gewöhnung ein (Quigley C 2005).

### **1.10.7.Sedierung**

Eine vermehrte Müdigkeit tritt bei vielen Patienten bei Einleitung der Therapie mit Opioiden auf. Aufgrund der Toleranzentwicklung bessert sich die Symptomatik in den meisten Fällen innerhalb der ersten Tage (selten mehr als 8 Tage) (Quigley C 2005). Um die Nebenwirkung zu reduzieren, sollten zusätzliche zentral dämpfende Medikamente überdacht werden. Wichtig sind auch die Überwachung der Nierenfunktion des Patienten und die Optimierung der Komedikation, um eine Kumulation zu vermeiden. Bei ausgeprägter sedierender Wirkung sollte eine Dosisreduktion oder falls notwendig ein Opioidwechsel erwogen werden. Auch der Einsatz invasiver Verfahren sollte immer mit in Betracht gezogen werden. Zur Besserung der Symptomatik können auch Amphetamine, wie Methylphenidat-Ritalin eingesetzt werden (Klaschik E 2005).

### **1.10.8.Verwirrtheit und Halluzination**

Diese Nebenwirkung tritt selten auf. Differentialdiagnostisch sollten andere Ursachen, wie z.B. Hirnmetastasen, abgeklärt werden. Mit Haloperidol (z.B. 3 mal 8 gtt) oder sedierenden Neuroleptika, wie Levomepromazin lassen sich diese Nebenwirkungen gut kontrollieren (Klaschik E 2005).

### **1.10.9.Kognitive Beeinträchtigung**

Unter einer stabilen Dosis mit Opioiden tritt eine geringe kognitive Beeinträchtigung auf, die sich nach ein paar Tagen bessert. Diese fällt aber meist nur so gering aus, dass z.B. das Autofahren bei einer stabil eingestellten Schmerztherapie nicht beeinträchtigt wird (Vainio A 1995).

### **1.10.10. Mundtrockenheit**

Zur Vermeidung einer vermehrten Mundtrockenheit unter der Therapie mit Opioiden ist eine gute Mundpflege notwendig. Ebenso kann das regelmäßige Befeuchten des Mundes sowie das Lutschen von Bonbons oder Kauen von zuckerfreiem Kaugummi dem Patienten eine Linderung verschaffen (Quigley C 2005).

### **1.10.11. Harnretention**

Opioide führen zu einer Erhöhung des Sphinktertonus. Dadurch kann es zu Blasenentleerungsstörungen kommen. Meist sind diese aber passager. Sollte die Problematik fortbestehen, kann eine Katheterisierung nötig sein (Klaschik E 2005).

### **1.10.12. Juckreiz**

Juckreiz tritt vor allem bei Harnretention durch Erhöhung des Sphinktertonus auf (siehe oben) und bessert sich nach Normalisierung der Harnausscheidung (Quigley C 2005).

## **1.11. Die wichtigsten Substanzgruppen der Stufe-III-Opioide**

### **1.11.1. Morphin**

Morphin gilt auch heute noch als Referenzsubstanz. An dieser Substanz werden Wirkungen und Nebenwirkungen der anderen Opioide gemessen (Hanks GW 2001, Jage J 2003, Klaschik E 2003, Köster W 2005, Portenoy RK 1999, Twycross RG 1999). Es ist ein  $\mu$ -Agonist (Cherny NI 1994). Für diese Substanz gibt es invasive und nicht invasive Applikationsformen. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe kann zwischen 15 und 49 Prozent schwanken (Klaschik E 2005). Morphin-3-Glukuronid ist das Hauptstoffwechselprodukt (M-3-G). Es besitzt keine analgetische Wirkung. Man vermutet sogar antagonistische Wirkungen am Opioidrezeptor (Cherny N 2001, Vanderath TW 2001). Morphin-6-Glukuronid (M-6-G) ist ein weiterer Metabolit. Dieser passiert die Blut-Hirn-Schranke und wirkt stärker analgetisch als Morphin (Klaschik E 2003, 2005). Beide Metaboliten werden renal ausgeschieden und können bei Niereninsuffizienz kumulieren. Dies macht eine Dosisanpassung bei entsprechender Vorerkrankung nötig. Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen lassen sich nicht direkt vorhersehen. Die Morphinplasmakonzentration steigt überproportional, gleichzeitig wird M-6-G vermindert gebildet und renal eliminiert (Portenoy RK 1999).

### **1.11.2. Hydromorphon**

Bei Hydromorphon handelt es sich um ein semisynthetisches Opioid mit agonistischen Eigenschaften (Likar R 2002). Die Substanz ist pharmakologisch dem Morphin sehr ähnlich und bei oraler Applikation 7,5mal potenter (Klaschik E 2003). Die orale Bioverfügbarkeit liegt zwischen 35 und 62 Prozent (Klaschik E 2003, Lötsch J 2001). Hydromorphon wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit ist Hydromorphon-3-Glukuronid (HM-3-G). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv. Pharmakologisch wirksam sind die 6-Hydroxymetaboliten. Diese entstehen aber in zu geringen Konzentrationen und sind deshalb klinisch nicht relevant. Die Metaboliten werden renal eliminiert. Da diese aber unbedeutend sind, kann das Präparat auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Hydromorphon hat keinen „Ceiling effect“ (siehe vorher). Es können deshalb keine Höchstdosen angegeben werden. Die nicht retardierte Substanz zeigte einen Wirkungseintritt nach einer ½ Stunde und eine Wirkdauer von 3 bis 4 Stunden. Die retardierte Form zeigt den Wirkungseintritt nach 3 Stunden und die Wirkung hält für 8 bis 12 Stunden an. Die Resorption erfolgt nahrungsunabhängig. Auch durch Öffnung der Kapsel erfolgt kein Wirkungsverlust, so dass das Granulat leicht der Nahrung beigemischt werden kann. Man kann damit sowohl akute als auch chronische Schmerzen behandeln. Es ist gut verträglich und beeinflusst die Vigilanz nur gering (Klaschik E 2005).

### **1.11.3. Buprenorphin**

Buprenorphin ist ein partieller  $\mu$ -Agonist mit einer hohen Rezeptoraffinität. Die sublinguale Resorption ist gut und besonders bei Dysphagie als Applikationsform geeignet. Der Wirkungseintritt erfolgte nach ca. 30 Minuten und die Wirkung hält 6 bis 8 Stunden an. Bei einer Tagesdosis zwischen 3 und 5 mg tritt der „Ceiling effect“ (siehe vorher) ein. Dies entspricht einer Morphindosis von 180 bis 300 mg (Strumpf M 2005). Obstipation tritt unter Therapie mit Buprenorphin eher selten auf (Radbruch L 2003). Die pharmakokinetischen Eigenschaften ändern sich nicht bei Niereninsuffizienz (Lötsch J 2001). Die Anflutung nach der ersten Pflasterapplikation ist langsam. Nach 12 bis 24 Stunden ist die minimal effektive Konzentration erreicht. Die maximale Konzentration im Plasma findet man erst nach 57 bis 59 Stunden (Fachinformation Grünenthal 2001). Nach Entfernung des Pflasters beträgt die Halbwertszeit ca. 30 Stunden. Buprenorphin führt häufig zu Übelkeit und Erbrechen.

### **1.11.4. Levomethadon**

Levomethadon ist ein  $\mu$ -Agonist und gehört zu den synthetischen Opioiden. Die analgetische Potenz ist 4mal höher, als die von Morphin. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 10 und 75 Stunden. Die Wirkdauer beträgt zwischen 6 und 12 Stunden (Klaschik E 2005). In der Einstellungsphase besteht Kumulationsgefahr. Die Ausscheidung erfolgt je zur Hälfte über den Intestinaltrakt und die Nieren. Levomethadon wird laut WHO als Ausweichsubstanz bei Morphinintoleranz empfohlen. Aufgrund der interindividuellen unterschiedlichen Halbwertszeit und schwierigen Ermittlung der Äquivalenzdosis zu anderen Opioiden, gibt es verschiedene Empfehlungen zur Therapie mit Methadon (Nauck F 2001, Ripamonti C 1998, Twycross RG 1999). Diese Substanz wird v.a. bei unzureichender Wirkung der  $\mu$ -Agonisten bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt, da Levomethadon zusätzlich an den N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren auf Rückenmarksebene wirkt. Eine medikamentöse Einstellung auf dieses Präparat sollte stationär erfolgen (Klaschik E 2005). Die häufigste Anwendung findet dieses Präparat in oraler Form in der Entzugstherapie von Heroinabhängigen.

### **1.11.5. Oxycodon**

Oxycodon ist ein Opioidagonist. Es kann sowohl bei akuten, als auch bei chronischen Schmerzen eingesetzt werden (Portenoy RK 1999). Noroxycodon und Oxymorphon sind aktive Metaboliten (geringere Aktivität als Oxycodon, klinisch nicht relevant). Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. Die Ausscheidung erfolgt renal. Sowohl bei Leberfunktionsstörungen, als auch bei Niereninsuffizienz, sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Die Wirkung von Oxycodon ist vergleichbar mit Morphin (Äquivalenz 1:2). Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 60 und 70 Prozent. Oxycodon hat keinen „Ceiling effect“. In retardierter Form tritt die Wirkung innerhalb 1 Stunde ein und hält 12 Stunden an. Bei normaler Leber- und Nierenfunktion ist eine Kumulation nicht zu erwarten. Die unerwünschten Wirkungen entsprechen denen der meisten Stufe III Opioiden (Klaschik E 2005).

### **1.11.6. Fentanyl**

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid und ein  $\mu$ -Agonist. Bei parenteraler Substitution liegt die analgetische Potenz 80mal höher als die von Morphin. Die transdermale Gabe ist durch die hohe Lipidlöslichkeit und die geringe Molekülgröße erleichtert (Likar R 2002). Durch N-Dealkylierung und Hydroxylierung in der Leber erfolgt die Inaktivierung von Fentanyl. Über die Nieren werden ca. 10 Prozent unverändert ausgeschieden, deshalb kann bei Niereninsuffizienz eine Wirkungsverstärkung auftreten bis hin zur Opioidintoxikation (Lötsch J 2001). Es sollte rechtzeitig eine Dosisanpassung erfolgen oder ein Opioidwechsel. Bei transdormaler Applikation sollte auch die langsame Elimination aus den kutanen Depots beachtet werden. Nach erstmaliger transdormaler Applikation von TTS-Systemen tritt die erste Wirkung nach 12 Stunden (Variation von 1 bis 31h) ein. Stabile Blutspiegel werden von der 24. bis zur 72. Stunde erreicht. Nach Entfernung des Pflasters klingt die Wirkung erst nach 16 Stunden ab. Die Indikationen für transdermales Fentanyl sind nicht mögliche orale Medikation oder anhaltende gastrointestinale Probleme mit Übelkeit und Erbrechen. Die neueren oral-transmukosalen (o-TTS) Systeme wirken schnell (innerhalb von 5 Minuten) und werden zur Behandlung von Durchbruchschmerzen verwendet (Klaschik E 2005).

### **1.12. Ermittlung der Intensität von Schmerzen**

Bei Schmerzen handelt es sich um subjektive Empfindungen. Sie lassen sich beschreiben und zumeist auch bestimmten Lokalisationen zuordnen. Es ist aber schwierig herauszufinden, wie quälend und belastend sie für einen Patienten wirklich sind. Um deren Intensität nachvollziehbar bzw. objektivierbar zu machen, wurden Schmerzskaletwickelt. Nachfolgend sind einige dieser Skalen beschrieben. Diese machen es möglich, Verläufe darzustellen, zu dokumentieren und die Schmerzeinstellung zu optimieren. Als Standard zur Erfassung der Intensität von Schmerzen haben sich die visuelle Analogskala (VAS, siehe Abb.) und die numerische Ratingskala (NRS, siehe Abb.) durchgesetzt.

**1.12.1. Verbale Ratingskala**

	Verbale Ratingskala
kein Schmerz	
leichter Schmerz	
mäßiger Schmerz	
starker Schmerz	
maximal vorstellbarer Schmerz	

**Abbildung 4: verbale Ratingskala**

Die VRS (Verbale Ratingskala) kann schriftlich sowie mündlich angewendet werden. Dadurch ist sie auch leicht bei Patienten mit einer Sehbehinderung einzusetzen. Die Skala ist leicht verständlich durch die übersichtliche Gliederung. Der Nachteil besteht in der sehr oberflächlichen und ungenauen Schmerzeinteilung. Vor allem leichte Schmerzverbesserungen lassen sich nicht gut darstellen.







**1.12.2. Numerische Ratingskala**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

**Abbildung 5: Numerische Ratingskala**

Bei der numerischen Ratingskala (NRS) handelt es sich wohl um die bekannteste Schmerzskala. Anhand der Zahlen kann der Patient seine Schmerzen einschätzen. Die Null bedeutet, keine Schmerzen, die Zehn bedeutet die stärksten vorstellbaren Schmerzen. Auch diese Skala kann bei Menschen mit Sehbehinderung verwendet werden, da sie schriftlich sowie auch mündlich eingesetzt werden kann. Dabei ist sie sehr unkompliziert und es lassen sich kleinste Veränderungen in der Schmerzintensität besser darstellen, als bei der 4 oder 5 stufigen VRS. Es gibt die NRS auch in der Zahlenkombination von 0 bis 100.

**1.12.3. Gesichterskala**

					
1	2	3	4	5	6

**Abbildung 6: Gesichterskala**

In dieser Skala werden die einzelnen Schmerzzustände anhand von Gesichtern dargestellt. Dabei bedeutet ein lächelndes Gesicht keine Schmerzen (Abbildung links). Das weinende Gesicht drückt die stärksten vorstellbaren Schmerzen aus. Kombiniert man die Gesichterskala zusätzlich mit Zahlen, wird das Dokumentieren erleichtert. Diese Skala ist auch bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen einsetzbar, z.B. bei Kindern.

**1.12.4. Visuelle Analogskala**

0 _____ 10
kein Schmerz <span style="float: right;">stärkster Schmerz</span>

**Abbildung 7: visuelle Analogskala (VAS)**

Der Anfang der Skala beginnt bei 0, dies entspricht keinen Schmerzen. Das Ende bildet die 10 und ist mit stärksten Schmerzen gekennzeichnet. Auch hier lassen sich Gesichter ergänzen. Die Schmerzintensität wird an der Stelle auf dem Strich markiert, die der aktuellen Empfindung des Patienten entspricht. Der Vorteil liegt, ähnlich wie bei der NRS, in der großen Auswahl der Schmerzintensitäten. Auch kleinste Veränderungen können sichtbar werden. Der Nachteil liegt in der Durchführung, da diese vom Patienten persönlich erfolgen muss. Telefonische Übermittlungen sind hierbei nicht möglich, da die Markierung anhand der Line nicht genau mitteilbar ist. Laut Expertenstandard liegen bei dieser Skala die meisten Fehlerquoten und Ausfallraten vor. Diese Skala ist auch nicht für Menschen mit eingeschränkter Motorik oder mit einer Sehbehinderung geeignet.



**1.13. Ermittlung der Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten**

<b>Funktionsstatus</b>	<b>Score</b>
Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis für Tumorleiden	100
Tägliches Leben unbeeinträchtigt, geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90
Normale Aktivität nur mit Anstrengung, einige Anzeichen und Symptome oder Erkrankungen sichtbar	80
Versorgt sich selbst, tägliches Leben beeinträchtigt, normale Aktivität und Arbeitstätigkeit unmöglich	70
Benötigt gelegentlich Unterstützung, kann aber die meisten Belange selbstständig erledigen	60
Benötigt regelmäßig Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50
Überwiegend bettlägerig, benötigt spezielle Pflege und Unterstützung	40
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft erforderlich	30
Schwer krank, Hospitalisierung erforderlich, aktive unterstützende Therapie erforderlich	20
Moribund	10
Tot	0

**Tabelle 3: Karnofsky-Index (Karnofsky et al. 1948)**

Ein häufig verwendetes Verfahren zur Einschätzung der aktuellen Leistungsfähigkeit bzw. der Performance von Tumorpatienten durch Dritte ist der Karnofsky-Index (Karnofsky DA 1948). Diese einfache Form zur Erfassung des Funktionsstatus ist heute vielfach durch präzisere und auskunftstärkere Instrumente ersetzt worden. Auf diese soll in dieser Arbeit nicht im Einzelnen eingegangen werden. Der Karnofsky-Index bietet auch heute noch die Möglichkeit schnell vergleichbare Daten über den Patienten zu erheben. Je höher die ermittelte Punktzahl des Patienten, desto leistungsfähiger bzw. selbstständiger bewältigt dieser die Aktivitäten des täglichen Lebens (Donner B 2001).

### 2. Zielstellung

Im Laufe einer Tumorerkrankung treten bei ca. 80 Prozent der Patienten opioidpflichtige Schmerzen (Curtis EB 1991, Donnelly S 1995) auf. Es ist wichtig diesen Patienten eine für sie optimale Schmerztherapie anzubieten. Der Schmerz belastet den Betroffenen nicht nur körperlich, sondern wird häufig als besonders psychisch quälend empfunden. Er erinnert den Patienten immer wieder an die bösartige Erkrankung und macht ihm das Fortschreiten bewusst. Es sollte möglichst schnell eine für den Betroffenen passende Therapie eingeleitet werden, um die Lebensqualität des Erkrankten zu erhalten oder zu verbessern.

Um diese Patienten schnell und bestmöglich zu versorgen, wäre es gut zu wissen, welches der zahlreichen Präparate auf dem Markt am schnellsten und mit möglichst wenigen Nebenwirkungen eingesetzt werden kann. In vielen Veröffentlichungen wurden bereits einzelne Präparate, meist 2, miteinander verglichen. In dieser Arbeit sollte durch die freie Wahl aus den handelsüblichen Stufe-III-Opioiden ein Vergleich möglichst vieler Schmerzmittel zeitgleich erfolgen. Nach Feststellung der Not der Patienten mit nicht adäquat eingestellter Schmerztherapie, sollte diese durch Anpassung, wie Einleitung einer neuen Schmerzmitteltherapie, Erhöhung der Vorhandenen oder Umstellung auf ein anderes Präparat verbessert werden. Dabei stand dem behandelnden Arzt die ganze Bandbreite der in Deutschland verfügbaren Stufe-III-Opioide zur Auswahl. Vergleichbare Daten wären dabei, der Grad der analgetischen Wirkung, die Schnelligkeit der Einstellung der Schmerzen und das Profil der unerwünschten Wirkungen. Auch die Darreichungsform konnte vom behandelnden Kollegen frei gewählt werden. Unterschiede bezüglich dieser ließen sich vielleicht ebenfalls zeigen. Ein besonderes Augenmerk in dieser Studie wurde auf die Substanz Hydromorphon gelegt. Denn es wurde folgende Haupthypothese formuliert: Hydromorphon bietet gegenüber allen anderen Substanzen aus der Gruppe der sehr starken Opiode deutliche Vorteile und hebt sich damit von den restlichen Präparaten ab.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studientyp**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine durch die Pharmaindustrie unterstützte prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, nicht kontrolliert.

#### **3.2. Zeitdauer der Studie**

Es wurden Patienten von Dezember 2005 bis Dezember 2007 eingeschlossen. Eine Nachbeobachtungszeit war nicht vorgesehen.

#### **3.3. Studienzentren**

Die eingeschlossenen Patienten wurden in Wartenberg, Berlin und Limburg an der Lahn behandelt. An der Datenerfassung beteiligt waren 3 internistische, 1 onkologische, 7 schmerztherapeutische Praxen, 3 Palliativstationen, 16 onkologische Stationen der regionalen Versorgung sowie 3 Stationen in Universitätskliniken.

#### **3.4. Studienablauf**

Patienten, die sich für die Studie qualifizierten und ihr Einverständnis schriftlich gegeben haben, wurden an Tag 1, 5 und 10 vom Arzt gesehen und zu ihren Schmerzen, der gegenwärtigen Medikation und möglichen Nebenwirkungen befragt. Jeder Patient erhielt die Therapie, die der behandelnde Arzt aus den marktverfügbaren Stufe-III Opioiden unabhängig von der Studie und damit studienkonform auswählte. Der Verlauf der Therapie (Wirkung/Nebenwirkung, Einschätzung der Therapie, Befinden) wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen

a) vom Arzt in einem Erhebungsbogen = CRF (Case Report Form)

b) vom Patienten in einem Schmerztagebuch

dokumentiert. Das Tagebuch wurde ohne Anleitung und Hilfe des Arztes vom Patienten ausgefüllt und bei Ende der Studie vom Patienten in einem verschlossenen Umschlag zur Weitergabe an das Studienzentrum dem Arzt übergeben. Kopien des CRF und des Schmerztagebuches befinden sich im Anhang.

### **3.5. Einschlusskriterien**

Es erfolgte die Untersuchung von Patienten mit tumorbedingten Stufe-III-opioid-pflichtigen Schmerzen, die wegen Schmerzen

a) VAS in Ruhe >3 und/oder

b) schmerzbedingten Schlafstörungen

entweder in der Dosis des bisherigen Stufe-III-Opioids erhöht oder auf ein anderes Opioid eingestellt wurden (Opioid-Rotation).

### **3.6. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht ihr Einverständnis zur Auswertung der erfassten Daten gaben.

### **3.7. Datenerfassung**

Die für die Studie qualifizierten Patienten führten über 10 Tage ein Patiententagebuch. Darin wurden vom Probanden täglich Angaben zum Befinden gemacht (siehe Anhang). Der behandelnde Arzt visitierte den eingeschlossenen Patienten insgesamt drei Mal, an Tag 1, 5 und 10. Dabei trug dieser seine ermittelten Daten in ein CRF ein (siehe Anhang). Jede/jeder Patientin/Patient bzw. der zuständige amtliche Betreuer wurde vor Einschluss in die Studie über das Vorhaben aufgeklärt und hat seine/ihre Einwilligung zur Datensammlung, -weitergabe und -verarbeitung gegeben. Sämtliche, im Zusammenhang mit der Untersuchung erhobenen Daten, wurden entsprechend den datenschutzrechtlichen Vorschriften behandelt.

### **3.8. Statistische Methoden**

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe deskriptiver Verfahren analysiert. Die Assoziation zweier kategorialer Merkmale wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson oder dem exakten Fisher-Test geprüft. Die statistischen Analysen erfolgten nach explorativem Ansatz. Es wurden ausschließlich nichtparametrische Testverfahren eingesetzt, wie der Wilcoxon-Mann-Whitney Test oder der Krustal-Wallis-Test. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle statistischen Tests wurden auf alpha < 0,05 festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studiendaten

Zur Auswertung dieser Studie lagen 629 vollständige Patientendatensätze vor, bei insgesamt 655 rekrutierten Patienten über 2 Jahre. Die ursprünglich geplante Patientenzahl von 1000 Probanden wurde nicht erreicht.

n = 655                      (24 fehlend)                      (Stand der Dateneingabe: Februar 2008).

Lost to follow up: von 24 Patienten lagen bei der Visite 3 keine Informationen vor, entsprechend 3,7 %. Die Gründe des Studienabbruchs lagen in einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Ileus, Verlegung, Wunsch des Patienten, Entlassung oder vorzeitigem Tod. Bei 3 Patienten erfolgte keine Angabe von Gründen.

Insgesamt wurden 498 Tagebücher zurückgesendet.

n = 497                      75,9 %                      (158 fehlend)

Keines der Tagebücher war vollständig ausgefüllt.

n = 0    (655 fehlend)

Die Anzahl der kongruent ausgefüllten Tagebücher betrug 373.

n = 373                      56,9 %                      (282 fehlend)

### 4.2. Charakterisierung des Patientenkollektivs

#### 4.2.1. Geschlechtsverteilung

Bei der ersten Visite wurden 625 Patienten erfasst (30 fehlend). Davon waren 345 (55,1 %) männlichen Geschlechts und 280 (44,9 %) weiblich.

n =                                      623                                      (30 fehlend)

Männer:                              343                                      (55,1 %)

Frauen:                                      280                                      (44,9 %)

## 4.2.2. Altersverteilung

Bei 631 erfassten Angaben zeigte sich ein mittleres Alter der Patienten von 61,7 Jahren, wobei die Männer im Durchschnitt etwas älter und die Frauen etwas jünger waren. Bei 24 Patienten wurden hierzu keine Angaben gemacht.

n = 631 (24 fehlend)

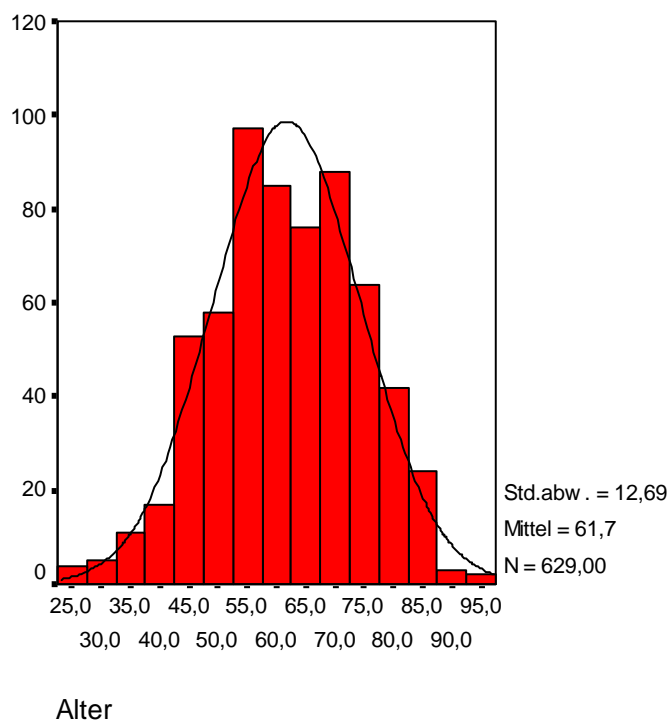
Minimum: 27 Jahre

Maximum: 97 Jahre

Mittelwert: 61,7 +/- 12,7 Jahre

Mittelwert Männer: 61,9 +/- 12,6 Jahre

Mittelwert Frauen: 61,6 +/- 12,9 Jahre



**Graphik 1: Altersverteilung**

## 4.2.3. Gewichtsverteilung

Entsprechend der 598 erfassten Daten zeigte sich ein durchschnittliches Körpergewicht von 70,0 Kilogramm, wobei die Männer sich eher schwerer zeigten, als die Frauen.

n = 611 (44 fehlend)

## Ergebnisse

---

Minimum:	38 kg	
Maximum:	128 kg	
Mittelwert:	70,0 +/- 13,9 kg	
Mittelwert Männer:	74,4 +/- 14,3 kg	
Mittelwert Frauen:	64,6 +/- 11,5 kg	
BMI (Body Mass Index) (kg/m <sup>2</sup> )		
n =	607	(48 fehlend)
Minimum:	14,0	
Maximum:	43,2	
Mittelwert:	24,2 +/- 3,9	

Bei der Durchsicht der Patientendaten wiesen einige der Probanden eine ausgeprägte Unter- bzw. Mangelernährung auf.

### 4.2.4. Körpergröße

Die durchschnittliche Körpergröße der Patienten betrug 170,0 Zentimeter (deskriptive Statistik).

n =	610	(45 fehlend)
Minimum:	140 cm	
Maximum:	198 cm	
Mittelwert:	170,0 +/- 9,0 cm	
Mittelwert Männer:	174,8 +/- 8,1 cm	
Mittelwert Frauen:	164,0 +/- 6,1 cm	

### 4.2.5. Art der Behandlung

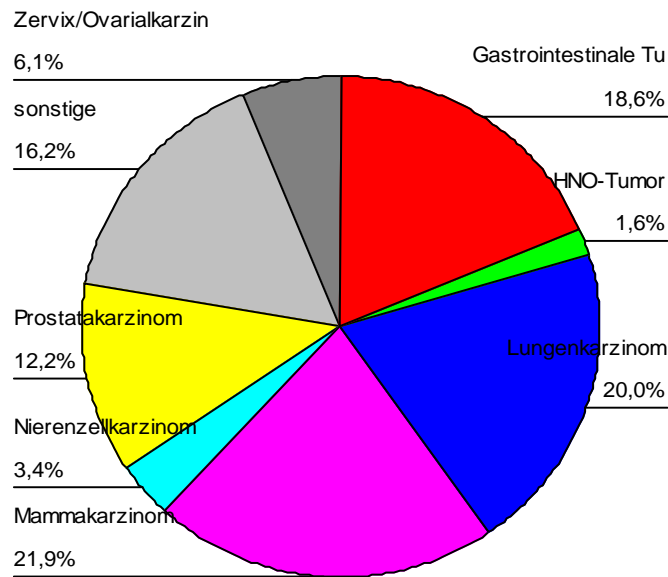
Entsprechend der Datenerfassung befanden sich 350 der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in ambulanter und 289 in stationärer Behandlung.

n =	639	(16 fehlend);
ambulant:	350 Patienten	(54,8 %)
stationär:	289 Patienten	(45,2 %)

#### 4.2.6. Verteilung der Tumorentitäten unter den Patienten

Bei den 640 hierzu erfassten Patienten verteilten sich die Tumorentitäten, wie in der folgenden Graphik dargestellt (deskriptive Statistik).

n = 640 (15 fehlend)



**Graphik 2: Verteilung der Tumorentitäten bei den untersuchten Patienten**

Unter „sonstige“ wurden Lymphome, Sarkome, Melanome und hepatozelluläre Karzinome zusammengefasst.

#### 4.2.7. Anteil der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden

Bei den eingeschlossenen Probanden lag der Anteil der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden bei 70,0 Prozent, insgesamt 427 (deskriptive Statistik). 284 entsprechend 45,7 Prozent der Erkrankten wiesen ossäre Metastasen auf. Bei 249 (40,8 %) lagen viscerale Filiae vor.

ossäre Metastasen:

n = 621 (34 fehlend)



284 Patienten (45,7 %)

viscerale Metastasen:

n = 610 (45 fehlend)

249 Patienten (40,8 %)

ossäre oder viscerale Metastasen:

n = 610 (45 fehlend)

427 Patienten (70,0 %)

### 4.2.8. Karnofsky-Index der Patienten

Der durchschnittliche Karnofsky-Index (KI) aller untersuchten Patienten (egal ob ambulant oder stationär therapiert) lag bei 65,3. In der Subanalyse, nach der Art der Behandlung, zeigte sich, dass 40,0 % der ambulanten und 55,5 % der stationären Patienten einen KI kleiner/gleich 60 aufwiesen.

n = 640 (15 fehlend)

Minimum: 10

Maximum: 100

Mittelwert: 65,3 +/- 18,3

Prozent der Patienten kleiner oder gleich KI 60:

alle Patienten: 47,7 %

ambulante Patienten: 40,0 %

stationäre Patienten: 55,5 %

### 4.2.9. Zytoreduktive Therapie

Von den untersuchten Patienten erhielten 290 innerhalb der letzten 3 Wochen vor Einschluss in die Studie eine Chemotherapie. Dies entspricht 46,5 Prozent, der dazu erfassten Daten.

n = 624 (31 fehlend)

290 Patienten (46,5 %)

## Ergebnisse

---

135 Patienten befanden sich während der Untersuchung unter laufender Chemotherapie.

n= 210 (445 fehlend)  
135 Patienten (64,3 %)

Bei 249, entsprechend 40,0 % der untersuchten Tumorpatienten, fand innerhalb der letzten 3 Wochen eine strahlentherapeutische Behandlung statt.

n = 623 (32 fehlend)  
249 Patienten (40,0 %)

140 der Untersuchten wurden während der laufenden Strahlentherapie eingeschlossen.

n= 280 (375 fehlend)  
140 Patienten (50,0 %)

64,7 Prozent der Patienten erhielten innerhalb der letzten 3 Wochen eine tumorspezifische Therapie (Strahlen-oder Chemotherapie).

n= 623 (32 fehlend)  
403 Patienten (64,7 %)

Während der Datenerfassung erfolgte zeitgleich eine tumorspezifische Therapie (Strahlen-oder Chemotherapie) bei 411 Probanden. Dies entspricht, in Anbetracht der erhaltenen Angaben, 64,9 Prozent.

n= 633 (22 fehlend)  
411 Patienten (64,9 %)

### **4.2.10. Begleitmedikation**

Es wurden auch die nicht analgetischen Medikamente mit erfasst, die von den Patienten während der Beobachtung systemisch eingenommen wurden (siehe folgende Tabelle). Dazu wurden bei 416 Patienten Angaben gemacht (Mehrfachnennungen waren möglich).

n = 416 (fehlend 239)

## Ergebnisse

	Anzahl	%
Antiarrhythmika	46	6,3
Antibiotika/Antimykotika	38	5,2
Antidepressiva	81	11,1
Antihypertensiva/Diuretika	128	17,6
Antiobstruktiva	29	4,0
Antipeptangiosa	20	2,7
Antiphlogistika	23	3,2
Antitussiva	15	2,1
Benzodiazepine	19	2,6
Lipidsenker	26	3,6
Magen-Darm-Mittel	114	15,7
Muskelrelaxantien	8	1,1
Neuroleptika	14	1,9
Osteoporosemittel/Calciumstoffwechselregulatoren	28	3,8
Parkinsonmittel-Mittel	2	0,3
Psychopharmaka	16	2,2
Urologika	9	1,2
Vitamine	37	5,1
Sonstige	75	10,3
<b>Gesamt</b>	<b>728</b>	<b>100</b>

**Tabelle 4: Art der Begleitmedikation**

Medikamente	Patienten	(%)
0	14	(3,3 %)
1	145	(34,0 %)
2	88	(20,6 %)
3	67	(15,7 %)
4	54	(12,6 %)
5	26	(6,1 %)
6	15	(3,5 %)
7	10	(2,3 %)
8	4	(0,9 %)
9	1	(0,2 %)
10	1	(0,2 %)
11	2	(0,5 %)

**Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit Begleitmedikation**

### 4.3. Schmerztherapie vor Einschluss in die Studie

Bei den 633 abgegebenen Angaben zur Schmerzintensität vor Einschluss in die Studie lag der durchschnittliche mittlere Wert nach der visuellen Analogskala bei 5,7.

n = 633 (22 fehlend)

## Ergebnisse

---

Minimum: 0  
Maximum: 10  
Mittelwert: 5,7 +/- 1,6

Bei der Betrachtung der Maximalwerte der Schmerzintensität lagen diese durchschnittlich bei 7,5 der visuellen Analogskala, wobei die höchsten Werte mit 10 angegeben wurden.

n = 632 (23 fehlend)  
Minimum: 0  
Maximum: 10  
Mittelwert: 7,5 +/- 1,6

362 von den untersuchten Probanden klagten zusätzlich über schmerzbedingte Schlafstörungen.

n = 627 (28 fehlend)  
362 Patienten (57,7 %)

Bei der Subanalyse der Schmerzintensität erfolgte die Untergliederung nach Schmerzen in Ruhe und unter Belastung.

Dabei zeigten sich durchschnittliche mittlere Schmerzangaben in Ruhe von 5,6.

n = 639 (16 fehlend)  
Minimum: 0  
Maximum: 10  
Mittelwert: 5,6 +/- 2,3

Unter Belastung lagen die mittleren durchschnittlichen Werte bei 6,6. Die minimalsten und maximalsten Schmerzintensitäten unterschieden sich in Ruhe und unter Belastung nicht.

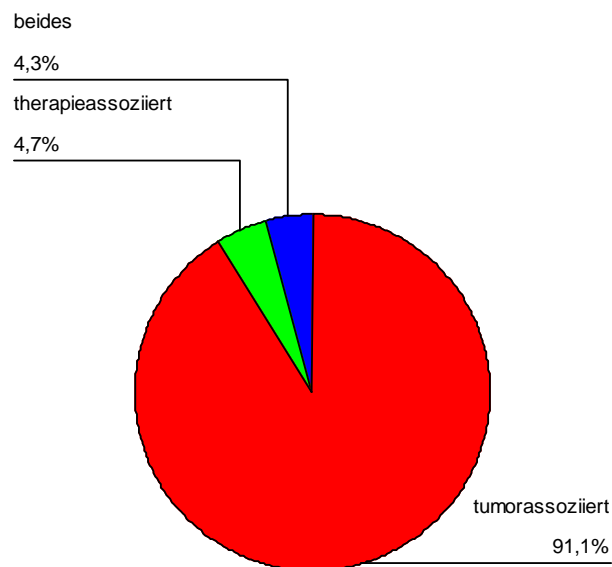
n = 636 (19 fehlend)  
Minimum: 0  
Maximum: 10  
Mittelwert: 6,6 +/- 1,9

## Ergebnisse

---

Bei 91,1 Prozent der untersuchten Patienten wurde die Ätiologie des Schmerzes mit tumorassoziiert angegeben. In bedeutend weniger Fällen wurde die momentane Therapie als Ursache für die aktuellen Beschwerden gesehen. Bei 4,7 Prozent der Probanden lagen kombinierte Ursachen vor.

n = 486 (169 fehlend)

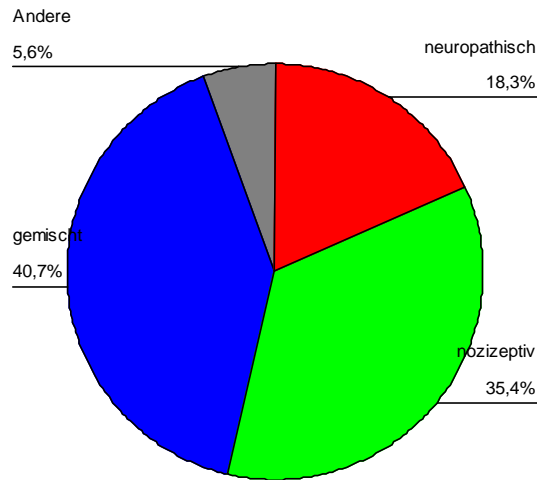


### Graphik 3: Ursachen der Schmerzen vor Therapieveränderung

In 40,7 % der Fälle lag ein gemischter Schmerzcharakter vor. 35,4 % der Patienten klagten über nozizeptive und 18,3 % über neuropathische Schmerzen.

n= 486 (169 fehlend)

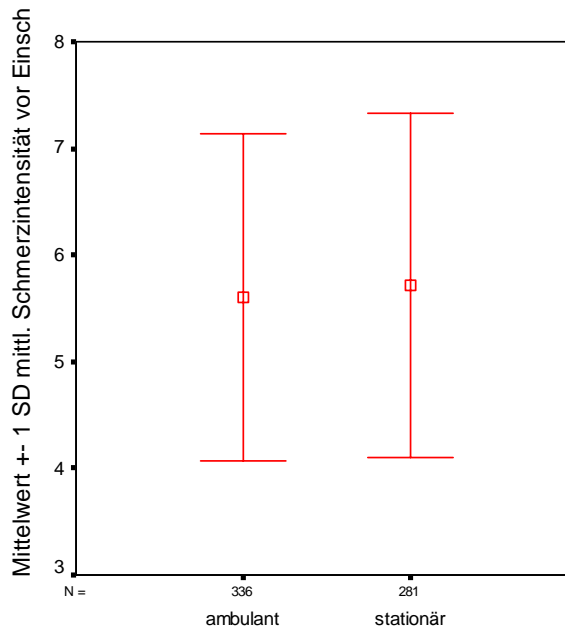
# Ergebnisse



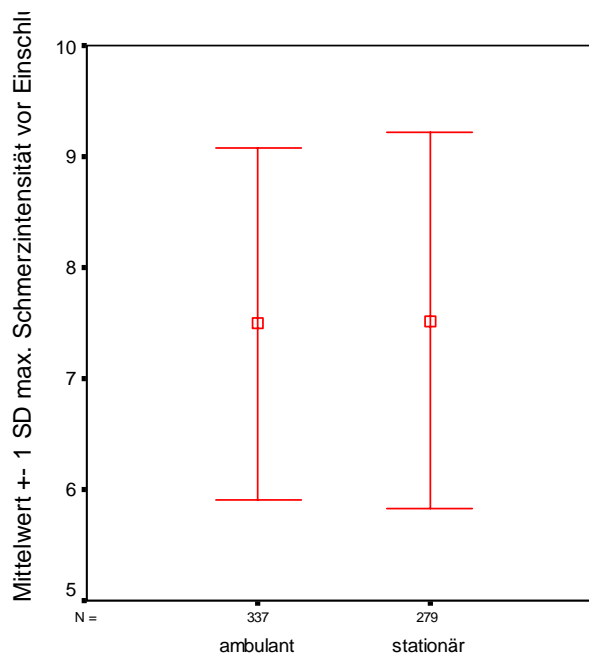
**Graphik 4: Charakteristik der Schmerzen vor Therapieveränderung**

Die Unterschiede zwischen den ambulanten und den stationären Patienten bezüglich ihrer mittleren und maximalen Schmerzintensitäten vor Einschluss in die Beobachtungsstudie konnten erfasst werden.

n = 617 (38 fehlend)



**Graphik 5: mittlere Schmerzintensität vor Therapieveränderung**



**Graphik 6: maximale Schmerzintensität vor Therapieveränderung**

Die Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen ambulanten und stationären Patienten sind sowohl für die mittlere als auch für die maximalen Schmerzen vor Studieneinschluss nicht signifikant ( $p = 0,733$  für die maximale und  $0,275$  für die mittlere Schmerzintensität) (nicht parametrische Tests, zweiunabhängige Stichproben, Mann-Whitney Test). Da sich hier keine signifikanten Unterschiede ergaben, erfolgen die weiteren Angaben für alle Untersuchten gemeinsam.

Bei den 629 hierzu erfassten Patienten lagen die untersuchten Schmerzen bereits über eine längere Zeit vor, im Durchschnitt 31,5 Wochen.

n = 629 (26 fehlend)

Mittelwert: 31,5 +/- 64,9 Wochen

394 der Untersuchten erhielten bereits ein Stufe-III-Opioid. Dies entspricht 63,0 %.

n = 625 (30 fehlend)

394 Patienten (63,0 %)

## Ergebnisse

---

153 Patienten konnten mit einer Schmerzintensität VAS < 5 ermittelt werden. 106 Patienten davon erhielten ein Stufe-III-Opioid.

n = 153 (1 fehlend)  
106 Patienten (69,3 %)

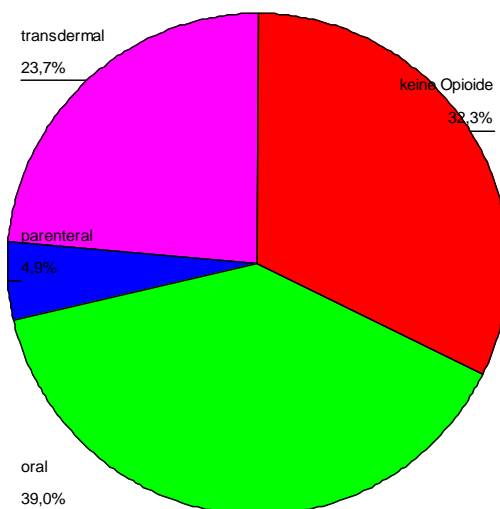
238 Patienten wurden mit einer Schmerzintensität VAS >5 erfasst. 156 Patienten davon erhielten ein Stufe-III-Opioid.

n = 238 (1 fehlend)  
156 Patienten (65,5 %)

Es konnte die Verteilung der verabreichten Stufe-III-Opioide erfasst werden, bevor die Therapieumstellung im Rahmen der Studie erfolgte.

566 Patienten machten hierzu Angaben. Von den 566 Untersuchten erhielten 39,0 % ein orales Opioid. Bei 23,7 % erfolgte die Applikation über die Haut und bei 4,9 % parenteral. 32,3 % der Patienten erhielten noch kein Opioid.

n = 566 (89 fehlend)  
orale Applikation: 39,0 %  
transdermale Applikation 23,7 %  
parenterale Applikation 4,9 %



**Graphik 7: Darreichungsform der verabreichten Stufe-III-Opioide vor Einschluss in die Studie**



## Ergebnisse

---

Die bei Einschluss in die Studie verabreichten Koanalgetika konnten ebenfalls erfasst werden. Sie sind in folgender Tabelle dargestellt (Mehrfachnennungen möglich).

<b>Substanz</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Acemetacin	1	0,2
Acetylsalicylsäure	2	0,3
Amitriptylin	49	8,2
Butylscopolaminiumbromid	2	0,3
Carbamazepin	12	2,0
Celecoxib	3	0,5
Clomipramin	1	0,2
Cortison	1	0,2
Dexamethason	2	0,3
Diazepam	1	0,2
Diclofenac	66	11,0
Dimenhydrinat	1	0,2
Midazolam	1	0,2
Doxepin	3	0,5
Duloxetin	2	0,3
Esketamin	1	0,2
Escitalopram	3	0,5
Esomeprazol	1	0,2
Etoricoxib	10	1,7
Flupirtin	6	1,0
Gabapentin	29	4,8
Haloperidol	5	0,8
Ibandronsäure	2	0,3
Ibuprofen	44	7,3
Indometacin	1	0,2
Lamotrigin	3	0,5
Levomepromazin	1	0,2
Lorazepam	4	0,7
Metamizol	265	44,2
Metoclopramid	5	0,8
Mitrazapin	11	1,8
Naloxon+Tilidin	2	0,3
Naproxen	1	0,2
Natriumalendronat	1	0,2
Oxazepam	1	0,2
Pantoprazol	1	0,2
Paracetamol	8	1,3

## Ergebnisse

Parecoxib	2	0,3
Phenytoin	1	0,2
Pravastatin	2	0,3
Prednisolon	3	0,5
Pregabalin	34	5,7
Tramadol	1	0,2
Trimipramin	1	0,2
Valproinsäure	1	0,2
Venlafaxin	1	0,2
Zolpidem	1	0,2
	599	100,0

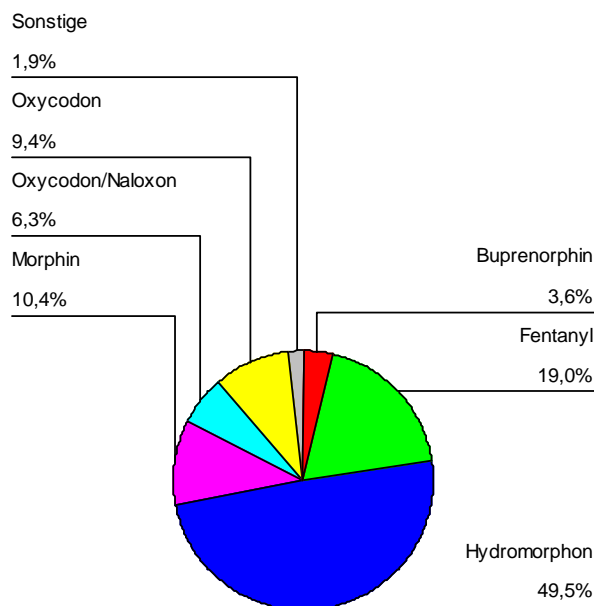
**Tabelle 6: Koanalgetika vor Einschluss in die Studie**

### 4.4. Schmerztherapie bei Visite 1

Entsprechend dem Studiendesign erhielten alle Patienten bei Visite 1 im Rahmen einer Therapieumstellung ein Stufe-III-Opioid.

Nachfolgend ist die Verteilung der verabreichten Stufe-III-Opioide bei Visite 1 dargestellt. 49,5 % erhielten ein Hydromorphon, 19,0 % Fentanyl, 10,4 % Morphin, 9,4 % Oxycodon, 6,3 % Oxycodon mit Naloxon und 3,6 % Buprenorphin.

n= 637 (18 fehlend)



**Graphik 8: prozentualer Anteil der verabreichten Stufe-III-Opioide bei Visite 1**

## Ergebnisse

---

Die Opiode wurden entweder oral oder transdermal appliziert.

n =	637	(18 fehlend)
orale Applikation:		77,3 %
transdermale Applikation		22,7 %

Es erfolgte die Subanalyse der angegebenen Schmerzintensität in Ruhe und unter Belastung: bei Visite 1 in Bezug auf die Applikationsform (oral versus transdermal)(nichtparametrische Tests; zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test).

Schmerzintensität in Ruhe:  $p = 0,000$

Schmerzintensität unter Belastung:  $p = 0,14$

Schmerzintensität in Ruhe, 144 Patienten mit Pflaster: 6,2 +/- 2,1

Schmerzintensität in Ruhe, 487 Patienten mit oraler Appl.: 5,4 +/- 2,3

Schmerzintensität unter Belastung, 143 Patienten mit Pflaster: 6,8 +/- 1,8

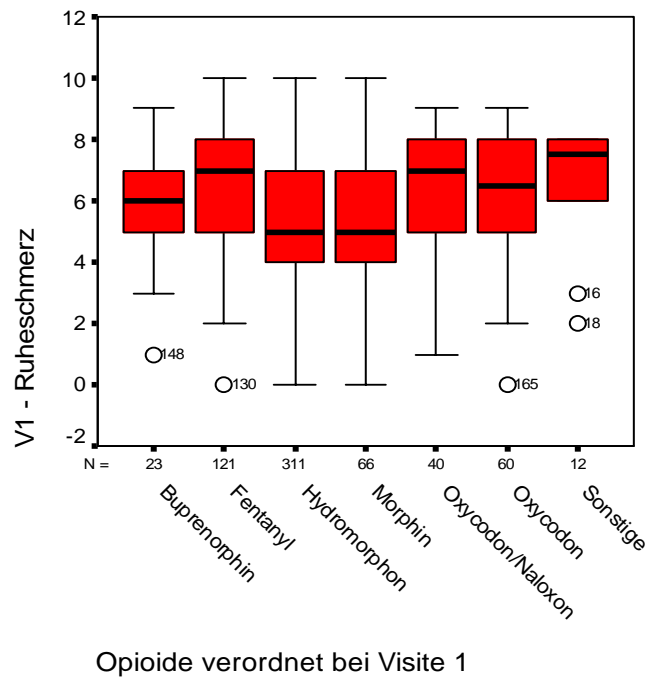
Schmerzintensität unter Belastung, 485 Patienten mit oraler Appl.: 6,5 +/- 1,9

Es erfolgte zusätzlich die Subanalyse der Ruheschmerzen bei den verordneten Stufe-III-Opioiden. Dabei lagen bei allen verordneten Medikamenten die mittleren Schmerzen auf der VAS zwischen 5,14 und 6,55.

n= 633 (22 fehlend)

Fentanyl	n = 121	VAS = 6,3 +/- 2,0
Hydromorphon	n = 311	VAS = 5,1 +/- 2,4
Morphin	n = 66	VAS = 5,2 +/- 2,3
Oxycodon	n = 60	VAS = 6,2 +/- 1,8
Buprenorphin	n = 23	VAS = 6,0 +/- 1,8
Oxycodon/Naloxon	n = 40	VAS = 6,2 +/- 1,9
Sonstige	n = 12	VAS = 6,6 +/- 2,2

## Ergebnisse



**Graphik 9: Ruheschmerzen bei Visite 1 aufgliedert nach den verabreichten Opioiden**

Es erfolgte der spezielle Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zwischen Patienten, denen Hydromorphon oder Oxycodon verordnet worden ist. Dabei ergab sich in der Oxycodongruppe eine mittlere VAS von 6,2. In der Hydromorphongruppe wurde eine mittlere Schmerzintensität in Ruhe von 5,1 ermittelt.

n = 371 p = 0,002

Die bei Einschluss in die Studie verabreichten Koanalgetika konnten ebenfalls erfasst werden.

n= 626 (29 fehlend)

310 Patienten erhielten ein Ko-Analgetikum. Dies entspricht 49,5 %.

Bei 385 (entsprechend 61,1 %) der Untersuchten waren es Nicht-Opioid-Analgetika.

n= 630 (25 fehlend)

Von den untersuchten 633 Patienten erhielten 359 ein Laxans.

n = 633 (22 fehlend)

Dies entspricht 56,7 Prozent der eingeschlossenen Patienten.

Antiemetika wurden 234 Probanden (entsprechend 36,7 %) verordnet.

n =                      637                      (18 fehlend)

Im Vergleich der Schmerzintensitäten bei ambulanten und stationären Patienten bei Visite 1 zeigte sich die Versorgungssituation grundsätzlich gleich. Es ergaben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede, deshalb erfolgten auch hier alle weiteren Betrachtungen für beide Patientengruppen zusammen.

### **4.5. Schmerztherapie bei Visite 2**

Bei der Visite 2 (nach 5 Tagen) machten 631 Patienten Angaben zu den verordneten Medikamenten zur Schmerztherapie.

n =                      631                      (24 fehlend)

Änderungen in der Medikation (Opioide) wurden bei 183 der Untersuchten vorgenommen.

n=                      183                      (29,0 %)

Eine Dosiserhöhung erfolgte bei 141 der Patienten.

n=                      141                      (22,3 %)

Ein Opiatwechsel wurde bei 42 Untersuchten vorgenommen.

n=                      42                      (6,6 %)

Es erfolgte die Subanalyse der Dosisänderungen in den einzelnen Medikamentengruppen.

Dabei ergaben sich folgende Werte:

Fentanyl                                      20,3 % der Patienten

Hydromorphon                                      41,7 % der Patienten

Morphin                                      16,0 % der Patienten

Oxycodon                                      9,6 % der Patienten

## Ergebnisse

Die bei Visite 2 verabreichten Koanalgetika konnten ebenfalls erfasst werden. Die koanalgetische Therapie wurde bei 20 Patienten gegenüber Visite 1 geändert. Dies entspricht einer Gesamtzahl von 330 der Untersuchten (entsprechend 52,7 %).

Bei Visite 2 wurde bei 8 Patienten die Nicht-Opioid-Schmerztherapie verändert. Damit erhielten 393 Patienten eine zusätzliche Medikation mit einem Nicht-Opioid (entsprechend 62,4 %).

Von den untersuchten 622 Patienten erhielten 407 ein Laxans (48 mehr als bei Visite 1). Dies entspricht 65,4 %.

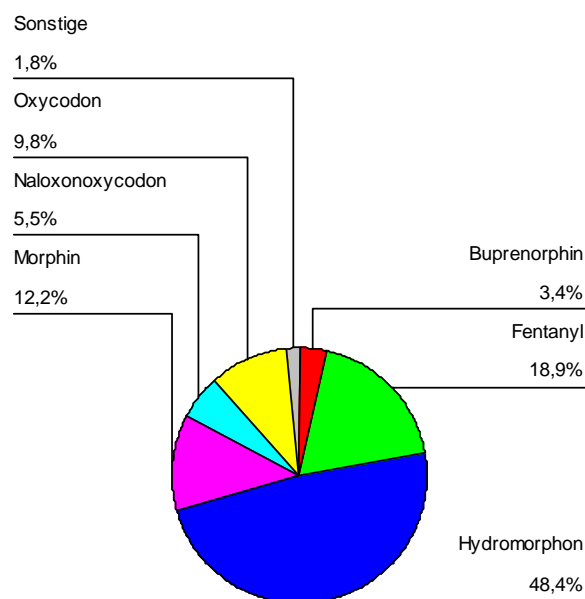
n = 622 (33 fehlend)

Antiemetika wurden 269 Probanden verordnet. Dies waren 35 Patienten mehr als bei Visite 1. Dies entspricht 41,1 Prozent der Untersuchten.

### 4.6. Schmerztherapie bei Visite 3

Die Analyse der Verteilung der verabreichten Stufe-III-Opioide bei Visite 3 ist nachfolgend dargestellt. 48,4 % erhielten ein Hydromorphon, 18,9 % Fentanyl, 12,2 % Morphin, 9,8 % Oxycodon, 5,5 % Oxycodon mit Naloxon und 3,4 % Buprenorphin.

n = 616 (39 fehlend)



Graphik 14: prozentualer Anteil der verabreichten Stufe-III-Opioide bei Visite 3

## Ergebnisse

---

Bei der Visite 3 (nach 10 Tagen) machten 616 Patienten Angaben zu den verordneten Medikamenten zur Schmerztherapie.

n = 616 (39 fehlend)

Änderungen in der Medikation (Opioide) wurden bei 99 der Untersuchten vorgenommen.

n= 99 (16,1 %)

Eine Dosiserhöhung erfolgte bei 77 der Patienten.

n= 77 (12,5 %)

Ein Opiatwechsel wurde bei 22 Untersuchten vorgenommen.

n= 22 (3,6 %)

Es erfolgte die Subanalyse der Dosisänderungen in den einzelnen Medikamentengruppen.

Dabei ergaben sich folgende Werte:

Fentanyl 20,2 % der Patienten

Hydromorphon 40,4 % der Patienten

Morphin 25,0 % der Patienten

Oxycodon 7,7 % der Patienten

Damit ergeben sich für den gesamten Beobachtungszeitraum 64 Patienten mit einem Präparatwechsel, entsprechend 10,2 %.

n = 629 (26 fehlend)

Der Anteil der Patienten, die im Rahmen der Therapie ein anderes Opioid erhalten haben, teilt sich in folgende Therapiegruppen auf (in Klammern die Anzahl der Patienten und die Prozentwerte entsprechend der Verordnung bei Visite1):

Fentanyl 19,4 % (n=117 18,7 %)

Hydromorphon 40,8 % (n=314 50,2 %)

Morphin 25,2 % (n=63 10,1 %)

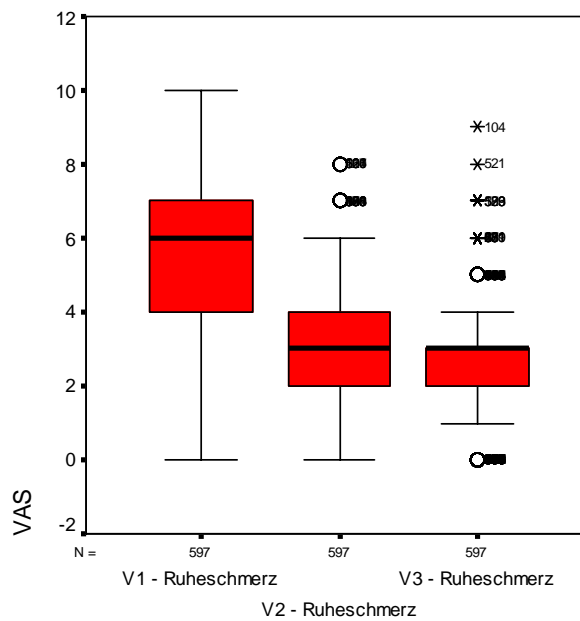
Oxycodon 7,8 % (n=60 9,6 %)

Bei der Visite 3 wurden keine Änderungen bei den Koanalgetika dokumentiert. Auch an den Nicht-Opioiden wurde nichts verändert. Die Laxantien und Antiemetika wurden ebenfalls wie bei Visite 2 beibehalten.

#### 4.7. Veränderungen der Schmerzintensitäten im Verlauf der Beobachtung

Es ergaben sich folgende mittlere Schmerzintensitäten in Ruhe bei den 3 Visiten (Box Plots):

Visite 1:	n = 639	(16 fehlend)	5,6 +/- 2,3
Visite 2:	n = 625	(30 fehlend)	3,1 +/- 1,8
Visite 3:	n = 607	(48 fehlend)	2,5 +/- 1,5

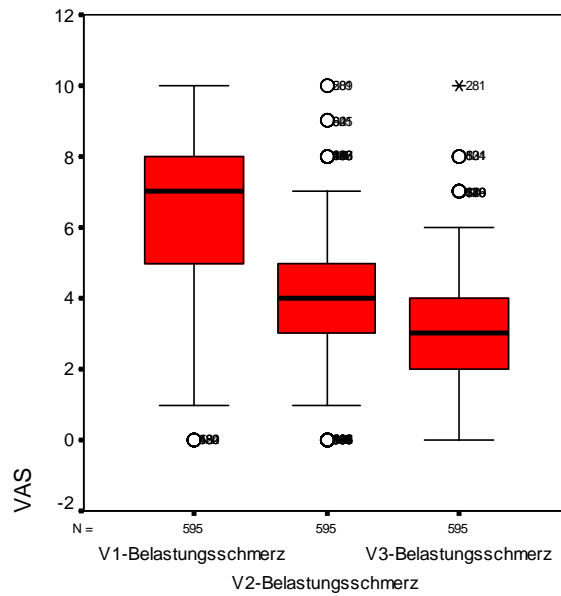


**Graphik 15: Darstellung der mittleren Ruheschmerzen entsprechend VAS bei den Visiten**

Bei der Auswertung der Belastungsschmerzen entsprechend der abgegebenen Angaben ergaben sich folgende Mittelwerte bei den entsprechenden Visiten (Box Plots):

Visite 1:	n = 636	(19 fehlend)	6,6 +/- 1,9
Visite 2:	n = 622	(33 fehlend)	3,7 +/- 1,7
Visite 3:	n = 608	(47 fehlend)	3,0 +/- 1,4





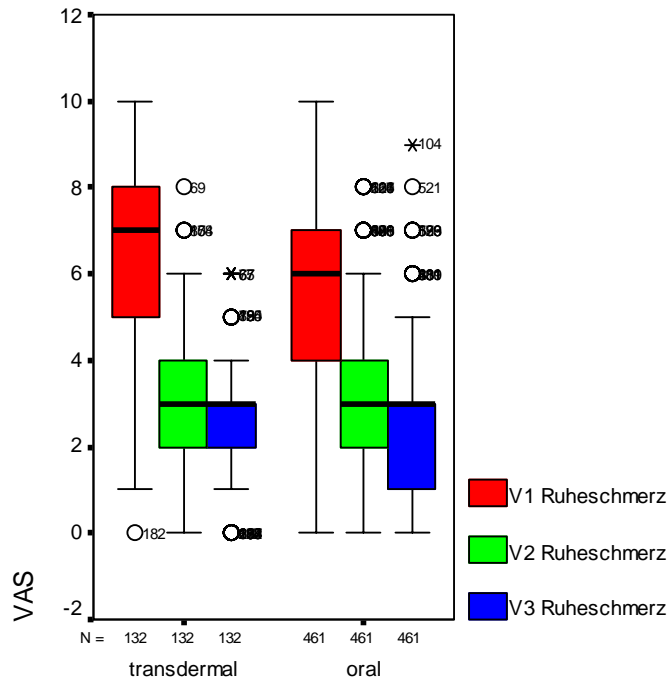
**Graphik 16: Darstellung der mittleren Belastungsschmerzen entsprechend VAS bei den Visiten**

Die Untersuchung der maximalen Schmerzintensität (VAS) seit der letzten Visite ergab folgende Angaben bei den Visiten:

Visite 2:	n = 621	(34 fehlend)	4,8 +/- 1,9
Visite 3:	n = 605	(50 fehlend)	3,9 +/- 1,7

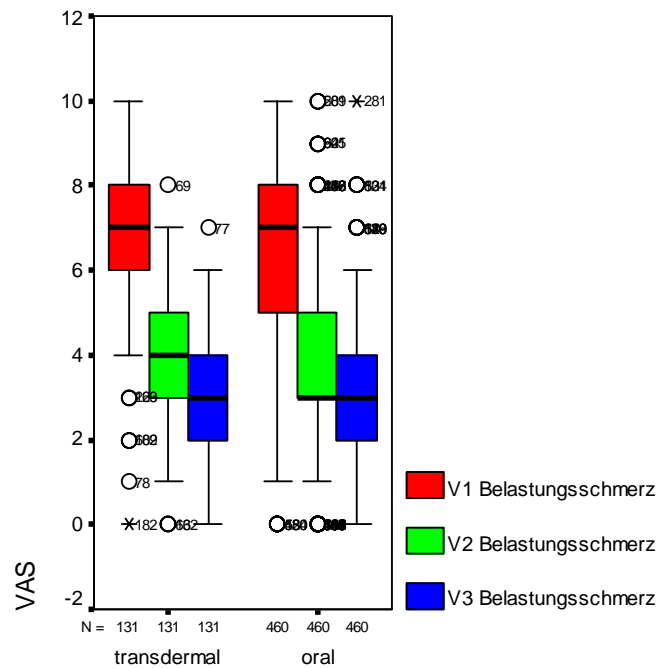
Betrachtet man die Ruheschmerzintensität (VAS) bei den einzelnen Visiten in Bezug auf die Applikationsform ergibt sich folgende Graphik (Box Plots):

## Ergebnisse



**Graphik 17: Darstellung der mittleren Ruheschmerzen (VAS) bei den Visiten transdermal versus oral**

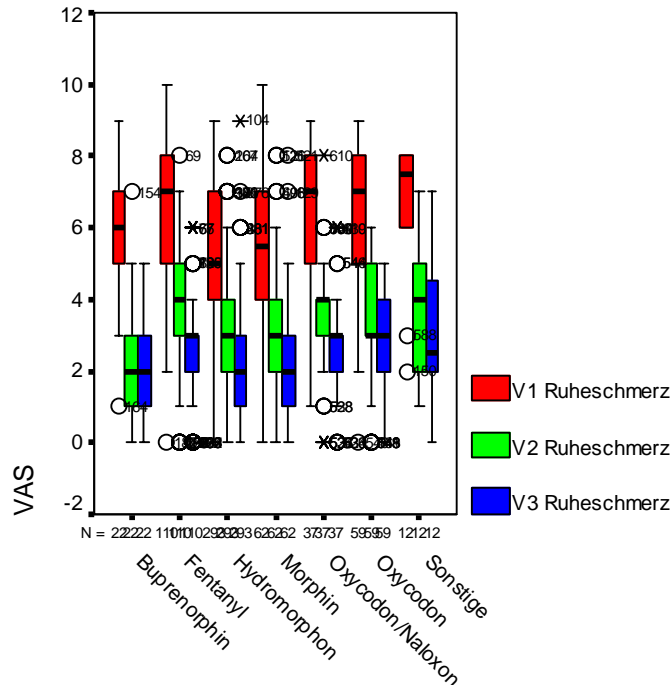
Bei der Analyse der mittleren Belastungsschmerzintensität (VAS) bei den einzelnen Visiten entsprechend der Darreichungsform ergab sich folgendes Bild (Graphik 18, Box Plots):



**Graphik 18: Darstellung der mittleren Belastungsschmerzen (VAS) transdermal versus oral**

## Ergebnisse

Die Aufschlüsselung der Veränderung der Ruheschmerzintensität nach den verordneten Substanzgruppen erbrachte diese Gegenüberstellung (Box Plots):



**Graphik 19: Darstellung der mittleren Ruheschmerzen (VAS) bei den Visiten entsprechend der verordneten Substanzgruppe**

Dabei ergab die Auswertung der Patientenangaben im Mittel eine Reduktion der Schmerzintensität von Visite 1 zu Visite 3 von 48,2 +/- 33,0 %.

n = 595 (60 fehlend)

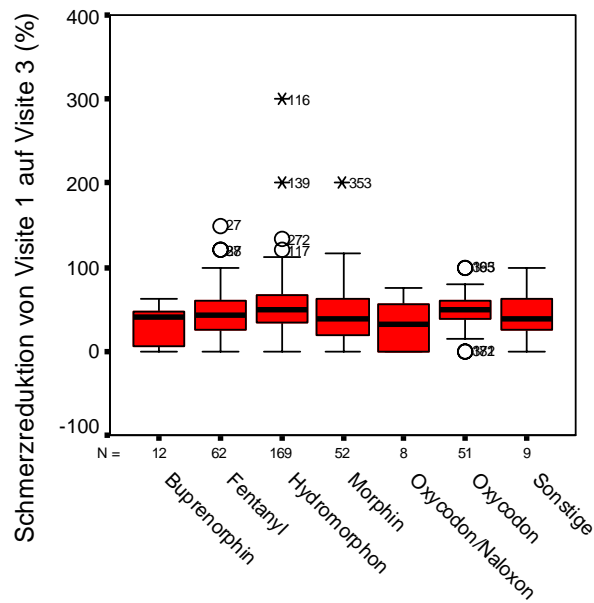
Im Vergleich der Schmerzreduktion zwischen transdermalen und oraler Applikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,15$ , nicht parametrische Tests, zwei unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-Test).

transdermal: n = 131 (9 fehlend) 44,1 +/- 30,0 %

oral: n = 460 (55 fehlend) 49,3 +/- 33,6 %

In der Aufgliederung nach den einzelnen Substanzgruppen ergab sich folgende Graphik (Box Plots):

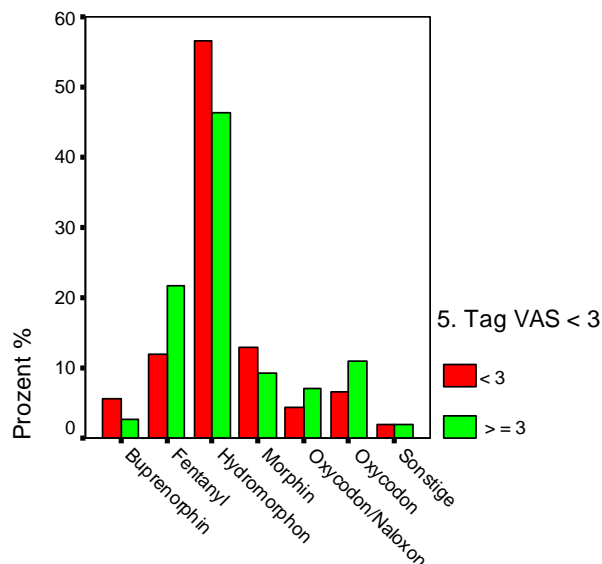
## Ergebnisse



**Graphik 20: Darstellung der Schmerzreduktion in Prozent in den Substanzgruppen**

Die erwünschte Schmerzreduktion auf VAS < 3 wurde prozentual unterschiedlich stark in den Substanzgruppen erreicht. Nachfolgend erfolgt die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Visite 2:

n = 620 (35 fehlend)



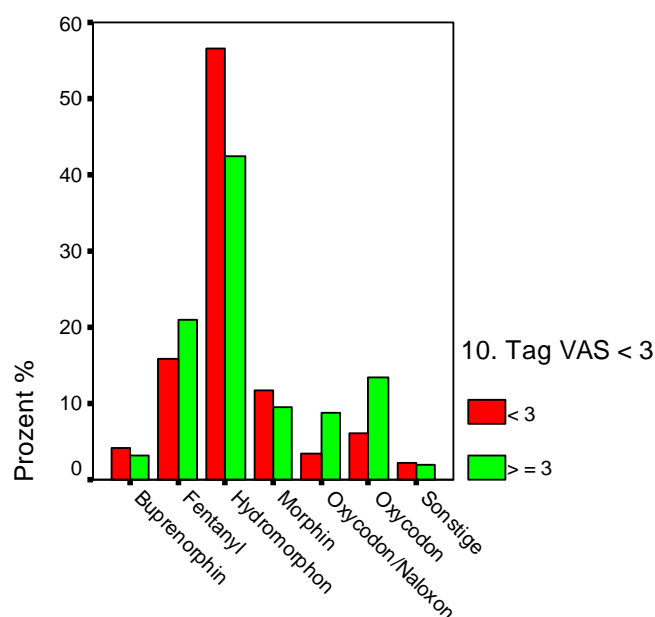
**Graphik 21: Darstellung der Schmerzreduktion in Prozent in den Substanzgruppen bis Visite 2**

## Ergebnisse

Für die Schmerzreduktion ergibt sich zwischen den Therapiekollektiven ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,003$ , Chi-Quadrat-Test).

Der Vergleich aus Visite 3 ergibt sich aus der nächsten Graphik:

n = 602 (53 fehlend)



**Graphik 22: Darstellung der Schmerzreduktion in Prozent in den Substanzgruppen bis Visite 3**

Die erwarteten Häufigkeiten in den Therapiekollektiven sind nicht signifikant unterschiedlich verteilt ( $p = 0,008$ , Chi-Quadrat Test).

Es erfolgte die zusätzliche Analyse der Schmerzreduktion mit anderen Schwellenwerten VAS 3, 4 und 5. Diese sind nicht graphisch dargestellt. Es ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen (Verfahren wie vorher).

Bei Zugrundelegung höherer Schwellenwerte (und damit Definition von Patientengruppen, die keine optimale oder ausreichende Analgesie erfahren haben), finden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr. Damit scheint die „Therapiesicherheit“ bzgl. Analgesie bei allen eingesetzten Stufe III Opioiden grundsätzlich gleich.

#### 4.8. Veränderungen der Schlafstörungen im Verlauf der Beobachtung

Die Auswertung der Angaben zu den Schlafstörungen ergab im Verlauf folgende Daten:

Visite 1:	n = 628	(27 fehlend)	362	Patienten	(57,6 %)
Visite 2:	n = 609	(46 fehlend)	98	Patienten	(16,1 %)
Visite 3:	n = 595	(60 fehlend)	39	Patienten	(6,6 %)

Es erfolgte die Aufschlüsselung der angegebenen Schlafstörungen auf die 4 wichtigsten verordneten Präparate (in Klammern die Verteilung der Präparate bei Visite 1 im Gesamtkollektiv).

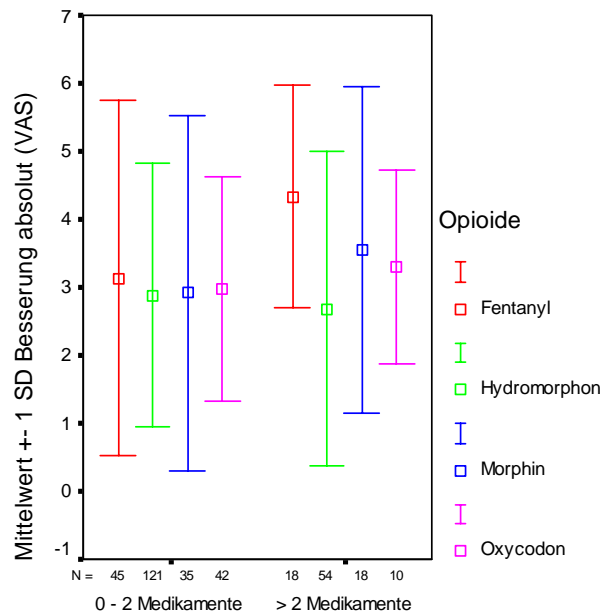
n =	97	(1 fehlend)
Fentanyl	19,4 %	(17,2 %)
Hydromorphon	45,9 %	(47,9 %)
Morphin	12,2 %	(12,4 %)
Oxycodon	5,1 %	( 9,0 %)

#### 4.9. Veränderungen der Schmerzintensitäten in den wichtigsten Substanzgruppen mit Begleitmedikation

Zu den am häufigsten laut Statistik verordneten Substanzgruppen der Stufe III Opioide gehören Morphin, Fentanyl, Hydromorphon und Oxycodon. Es erfolgte der Vergleich der Schmerzreduktion in Ruhe in den bei Visite 1 verordneten Stoffgruppen. Dabei wurde innerhalb der Substanzgruppen nochmals unterschieden nach Patienten mit bis zu 2 Begleitmedikamenten und mehr als 2, ausgenommen wurden dabei Laxantien und Antiemetika (Graphik als Fehlerbalken).

n =	343	(312 fehlend)
-----	-----	---------------

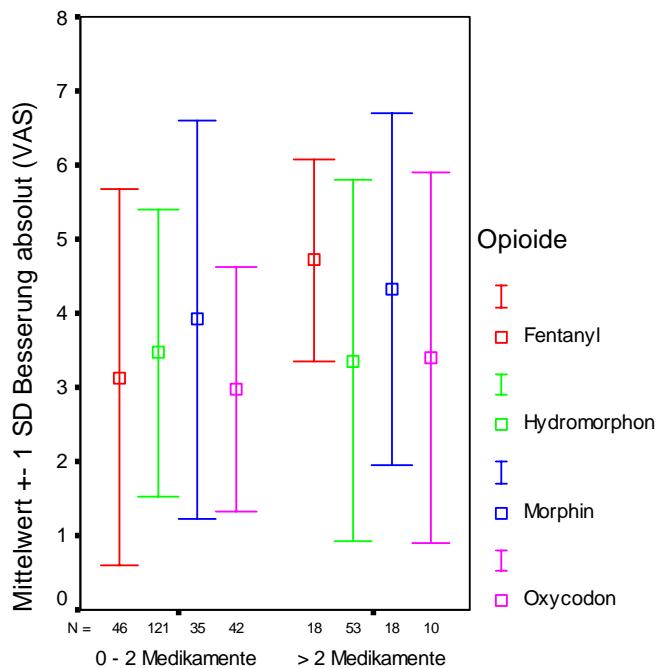
## Ergebnisse



**Graphik 23: Darstellung der Schmerzreduktion absolut in Ruhe in den wichtigsten Substanzgruppen mit bis zu 2 oder mehr Begleitmedikamenten**

Ebenso wurde die Schmerzreduktion unter Belastung entsprechend der absoluten Werte in den wichtigsten Substanzgruppen verglichen. Es erfolgte auch hier die Unterscheidung nach der Anzahl der Begleitmedikamente. Dabei ergab sich folgende Graphik (Fehlerbalken):

n = 345 (310 fehlend)



**Graphik 24: Darstellung der Schmerzreduktion absolut unter Belastung in den wichtigsten Substanzgruppen mit bis zu 2 oder mehr als 2 Begleitmedikamenten**

In der Analyse der Schmerzintensitäten der 4 wichtigsten Substanzgruppen zeigte sich anhand des Vergleichs der absoluten Werte der Schmerzreduktion in Ruhe bei allen Stoffgruppen außer bei Hydromorphon eine stärkere Schmerzreduktion unter vermehrter Komedikation.

Vergleichbare Ergebnisse finden sich bei der Subanalyse der absoluten Schmerzreduktion unter Belastung. Unter vermehrter Komedikation ist auch hier eine stärkere Schmerzreduktion zu verzeichnen.

### 4.10. Ergebnisse der ärztlichen Abschlussbeurteilung der Untersuchten

Die behandelnden Ärzte waren am Ende des Beobachtungszeitraums (bei Visite 3) aufgefordert das Befinden ihrer Patienten zu beurteilen. Dabei gab es 7 Bewertungsstufen:

1 = sehr stark verbessert, 2 = stark verbessert, 3 = gering verbessert, 4 = nicht verändert, 5 = gering verschlechtert, 6 = stark verschlechtert, 7 = sehr stark verschlechtert.

Die Analyse der erfassten Daten ergab einen Mittelwert von allen Patienten von 2,4.

Zusätzlich erfolgte auch hier die Subanalyse nach der Applikationsweise (oral vs. transdermal) (nicht parametrische Tests; zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test).

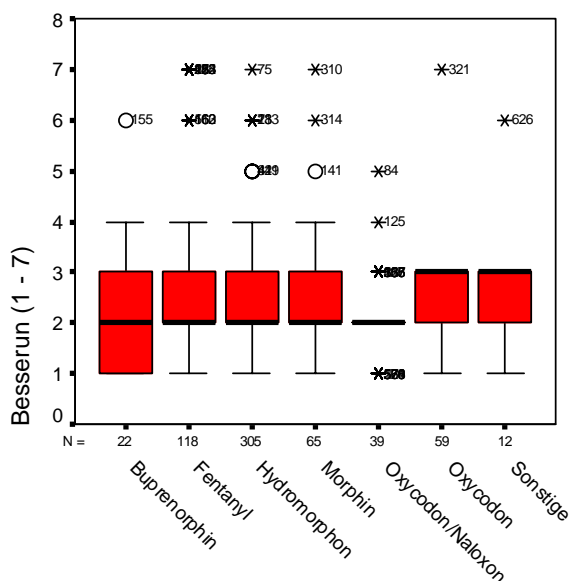
n =	614	(41 fehlend)	
Mittelwert über alle Patienten:			2,4 +/- 1,1
Patienten, mit transdermale Opioid:	n = 131		2,6 +/- 1,5
Patienten, mit orale Opioid:	n = 460		2,4 +/- 1,0

Der Gruppenunterschied orale versus transdermale Applikation war nicht signifikant:  $p = 0,851$ .

Die Verbesserung des Befindens wurde auch nach den verordneten Substanzgruppen aufgeschlüsselt (explorative Datenanalyse, Box Plots).



## Ergebnisse



**Graphik 25: Besserung des Befindens der Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes**

Neben dem Befinden der Patienten machten die behandelnden Ärzte Angaben über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verabreichten Medikamente. Zusätzlich wurde die Compliance seitens des Patienten beurteilt. Es gab 4 Möglichkeiten der Beurteilung:

1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=schlecht

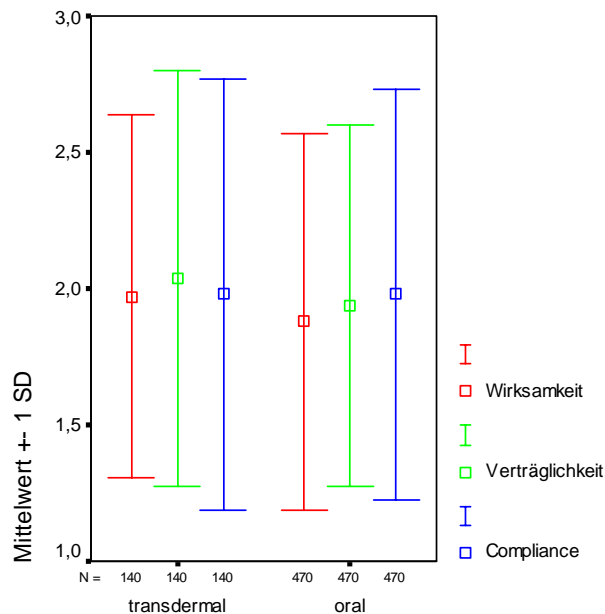
<b>Wirksamkeit:</b>	n = 618	(37 fehlend)
Note 1	27,8 %	
Note 2	55,8 %	
Note 3	15,0 %	
Note 4	1,3 %	
Mittelwert	1,9 +/- 0,7	

<b>Verträglichkeit:</b>	n = 620	(35 fehlend)
Note 1	24,0 %	
Note 2	57,4 %	
Note 3	16,9 %	
Note 4	1,6 %	
Mittelwert	2,0 +/- 0,7	

## Ergebnisse

<b>Compliance:</b>	n = 618	(37 fehlend)
Note 1	27,2 %	
Note 2	50,5 %	
Note 3	19,4 %	
Note 4	2,9 %	
Mittelwert	2,0 +/- 0,8	

Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und auch die Compliance wurden zusätzlich nach der Applikationsform aufgeschlüsselt. Dabei ergab sich folgende Graphik:



**Graphik 26: Beurteilung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Compliance entsprechend der Applikationsform nach Einschätzung des behandelnden Arztes**

Da sich hierbei keine wesentlichen Trends abzeichnen ließen, erfolgte zur weiteren Evaluation die Addition aller Notenwerte in den 3 Kategorien. Die kumulative Auswertung ergab folgende Ergebnisse (nicht parametrische Tests; zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test):

n = 383 (fehlend 31)

gemittelter Wert der Parameter Wirksamkeit, Verträglichkeit, Compliance: 1,9 +/- 0,6

## Ergebnisse

Wert für Patienten mit transdermaler Applikation:

n = 140 (4 fehlend) 2,0 +/- 0,6

Wert für Patienten mit oraler Applikation:

n = 470 (fehlend 21) 1,9 +/- 0,6

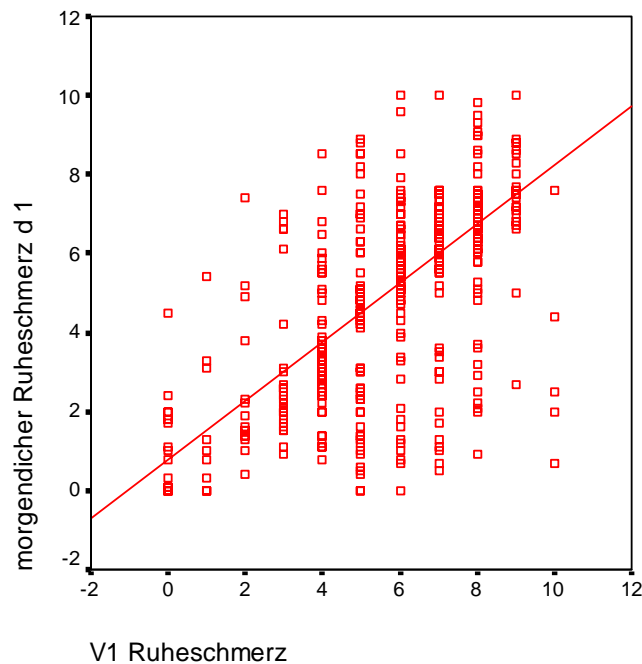
Daraus ergab sich ein Wert von  $p = 0,21$  (nicht parametrische Tests; zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test). Selektiert nach der Wirksamkeit wurde  $p = 0,13$  ermittelt (Test wie vorher).

### 4.11. Ergebnisse aus den Schmerztagebüchern

Die Daten aus den Schmerztagebüchern wurden mit den Angaben aus den CRFs verglichen.

Es wurden Korrelationen zwischen den Angaben zum morgendlichen Ruheschmerz am Tag 1 im Tagebuch und den ermittelten Daten bei Visite 1 ermittelt.

n = 474 (181 fehlend)



**Graphik 27: Gegenüberstellung morgendlicher Ruheschmerz Tag1 und Ruheschmerz bei Visite 1**

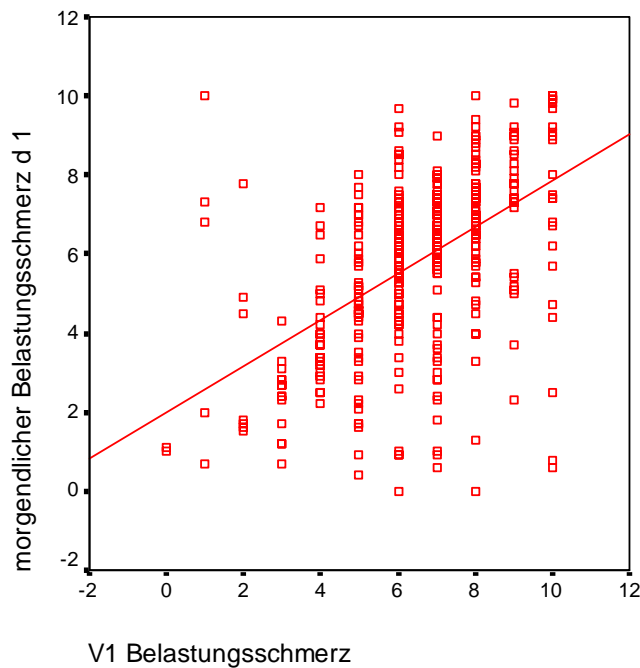
## Ergebnisse

---

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ergab:  $r = 0,51$  ( $p < 0,001$ ).

Ebenso wurden die Angaben zum Belastungsschmerz an Tag 1 mit denen bei Visite 1 einander gegenüber gestellt. Hierzu die nachfolgende Graphik.

n = 394 (261 fehlend)



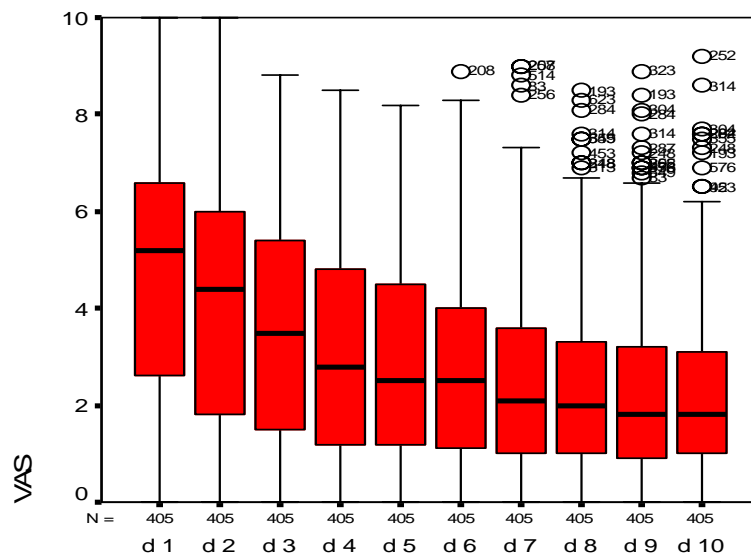
**Graphik 28: Gegenüberstellung morgendlicher Belastungsschmerz Tag1 und Belastungsschmerz bei Visite 1**

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab:  $r = 0,40$  ( $p < 0,001$ ).

Betrachtet man alle angegebenen morgendlichen Schmerzintensitäten in Ruhe ergab sich die nachstehende Graphik (Box Plots):

n = 405 (250 fehlend)

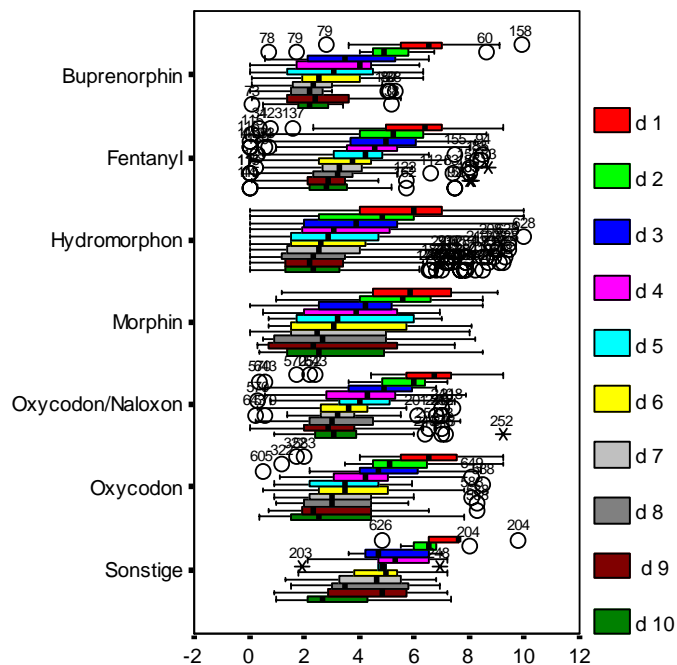
# Ergebnisse



**Graphik 29: Darstellung der morgendlichen Ruheschmerzen Tag1 bis 10 aus den Patiententagebüchern**

Die Analyse der Schmerzintensitäten morgens unter Belastung von Tag 1 bis 10 erbrachte für die einzelnen Therapiegruppen folgende Graphik (Box Plots):

n = 448 (207 fehlend)

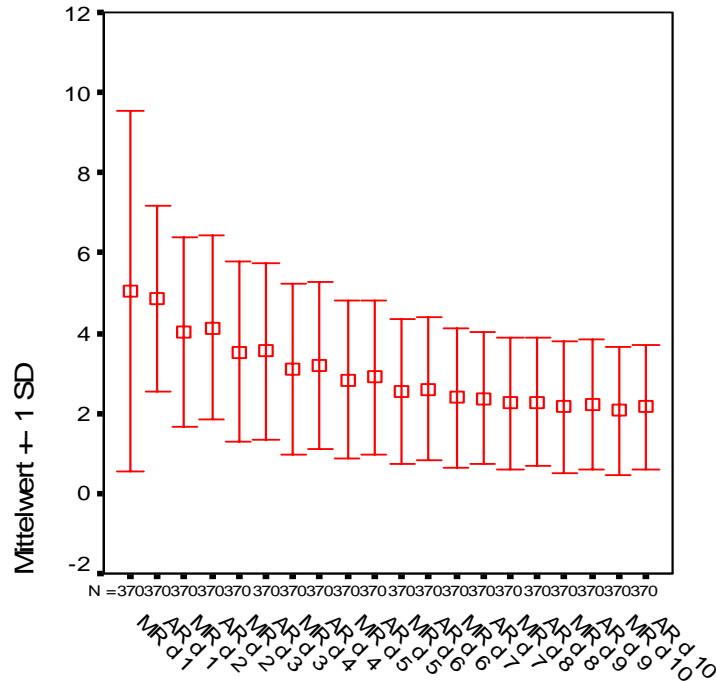


**Graphik 30: Darstellung der morgendlichen Belastungsschmerzen Tag1 bis 10 in den Therapiegruppen**

## Ergebnisse

Die morgendlichen und abendlichen Ruheschmerzen wurden miteinander verglichen (Fehlerbalken).

n = 370 (285 fehlend)



Graphik 31: Darstellung der morgendlichen und abendlichen Ruheschmerzen von Tag 1 bis

10

MR dx: morgendlicher Ruheschmerz an Tag x

AR dx: abendlicher Ruheschmerz an Tag x

Da die abendlichen Werte tendenziell höher zu liegen scheinen, wurden die kumulativen Werte aus den Tagebüchern ermittelt.

n = 191 (fehlend 223)

morgendliche kumulative Schmerzintensität (VAS d1-10): 29,6 +/- 15,8

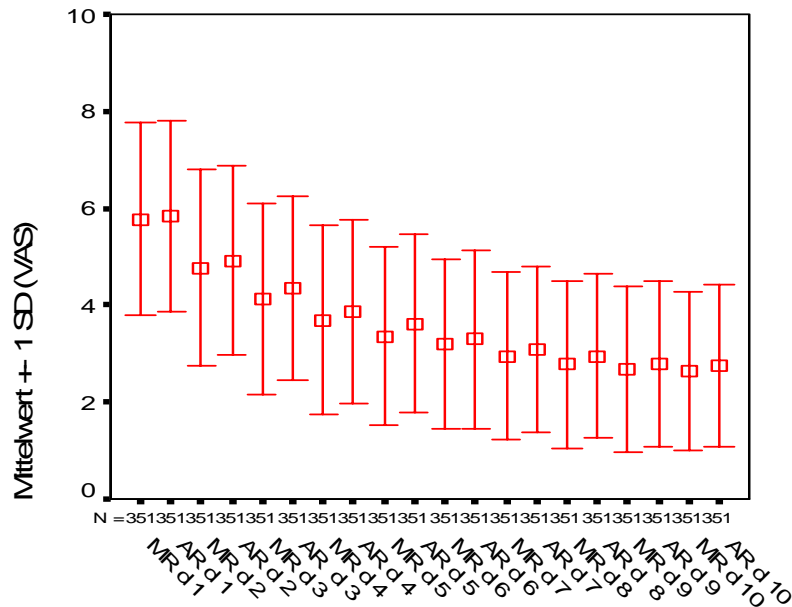
abendliche kumulative Schmerzintensität (VAS d1-10): 30,5 +/- 15,3

In der Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,001$  (Wilcoxon-Test).

## Ergebnisse

Die morgendlichen und abendlichen Belastungsschmerzen wurden auf gleiche Weise untersucht. Dabei zeigten nachfolgende Ergebnisse (Fehlerbalken):

n = 351 (304 fehlend)



**Graphik 32: Darstellung der morgendlichen und abendlichen Belastungsschmerzen von Tag 1 bis 10**

MB dx: morgendlicher Belastungsschmerz an Tag x

AB dx: abendlicher Belastungsschmerz an Tag x

Zusätzlich wurden die kumulativen Werte der Intensitäten der Belastungsschmerzen für morgens und abends ermittelt (nicht parametrische Tests; zwei verbundene Stichproben; Wilcoxon-Test).

n = 386 (269 fehlend)

morgendliche kumulative Schmerzintensität (VAS d1-10): 36,3 +/- 15,5

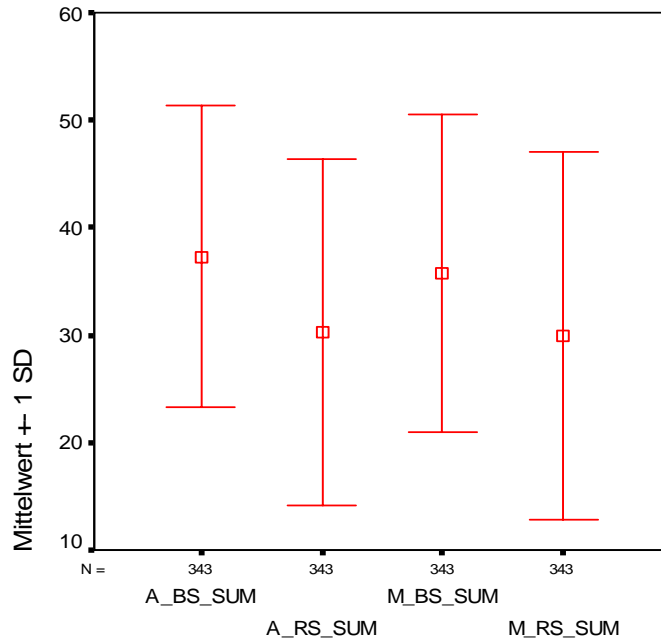
n = 358 (295 fehlend)

abendliche kumulative Schmerzintensität (VAS d1-10): 37,4 +/- 14,0

Der Unterschied ist signifikant:  $p < 0,000$ .

## Ergebnisse

Die kumulierten Schmerzintensitäten in Ruhe und unter Belastung ergaben folgende Graphik (Fehlerbalken):



**Graphik 33: Gegenüberstellung der morgendlichen und abendlichen Schmerzangaben**

A_BS_SUM:	Summe der VAS –Werte d 1-10 abends unter Belastung
A_RS_SUM:	Summe der VAS –Werte d 1-10 abends in Ruhe
M_BS_SUM:	Summe der VAS –Werte d 1-10 morgens unter Belastung
M_RS_SUM	Summe der VAS –Werte d 1-10 morgens in Ruhe

Im Friedman Test zeigt sich, dass die Parameter signifikant ungleich sind ( $p < 0,001$ ).

Zusammenfassend ergab sich im Vergleich, dass die in Visite 1 vom behandelnden Kollegen und im Tagebuch Tag 1 angegebenen Schmerzintensitäten in Ruhe eine gute Übereinstimmung zeigen. Die in Visite 1 vom behandelnden Kollegen und im Tagebuch Tag 1 angegebenen Schmerzintensitäten unter Belastung zeigen eine etwas geringere Übereinstimmung als die Angaben in Ruhe. Der hohe Anteil von fehlenden Werten erscheint bei beiden ohne erkennbaren Grund.

Betrachtet man die Belastungsschmerzen am Morgen und am Abend fallen diese in der Intensität über den Beobachtungszeitraum deutlich ab. Es scheint, als ob insbesondere ab Tag 3



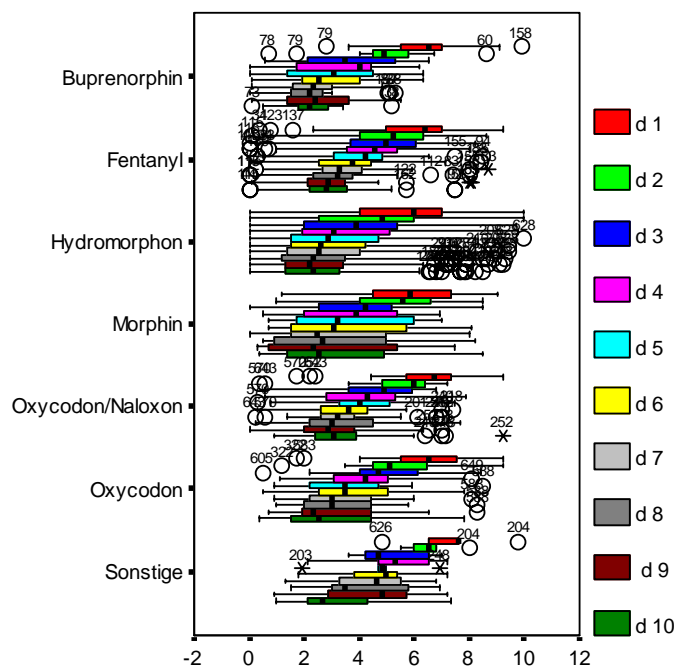
## Ergebnisse

der abendliche Wert tendenziell über dem morgendlichen liegt. In der Summe liegen die abendlichen Werte der Schmerzintensität auch unter Belastung zwar gering, aber regelhaft und damit signifikant höher, als die der morgendlichen. Die Schmerzintensitäten unter Belastung liegen sowohl am Morgen als auch am Abend gegenüber den Werten in Ruhe signifikant erhöht.

Es wurden ebenso die Ruhe- und Belastungsschmerzen in den einzelnen Therapiegruppen miteinander verglichen.

Die Analyse der Schmerzintensitäten morgens unter Belastung von Tag 1 bis 10 erbrachte für die einzelnen Therapiegruppen folgende Graphik (Box Plots):

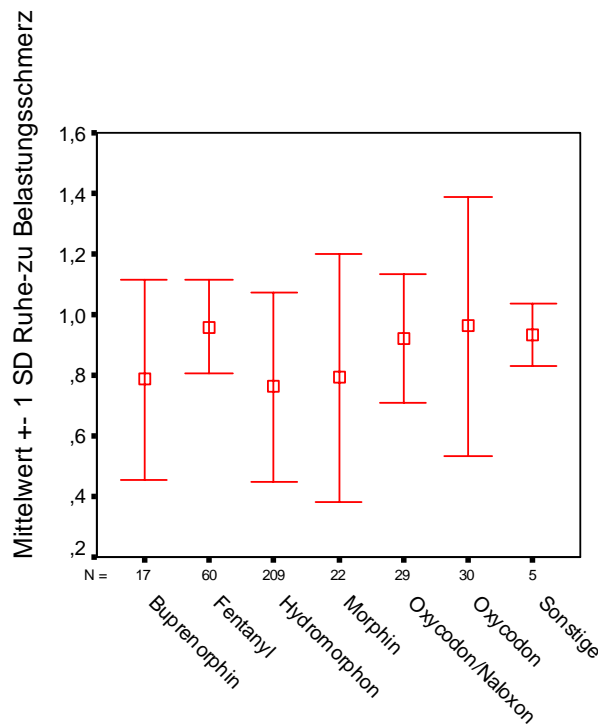
n = 459 (196 fehlend)



**Graphik 34: Darstellung der morgendlichen Belastungsschmerzen Tag 1 bis 10 in den Therapiegruppen**

Auch die kumulierten Werte für die morgendlichen Belastungsschmerzen in den Therapiegruppen wurden ermittelt.

n = 372 (283 fehlend)



**Graphik 35: Darstellung der kumulierten morgendlichen Belastungsschmerzen in den Therapiegruppen**

Die morgendliche Schmerzintensität erreichte im kumulierten Mittel in Ruhe 81,0 % der Intensität unter Belastung.

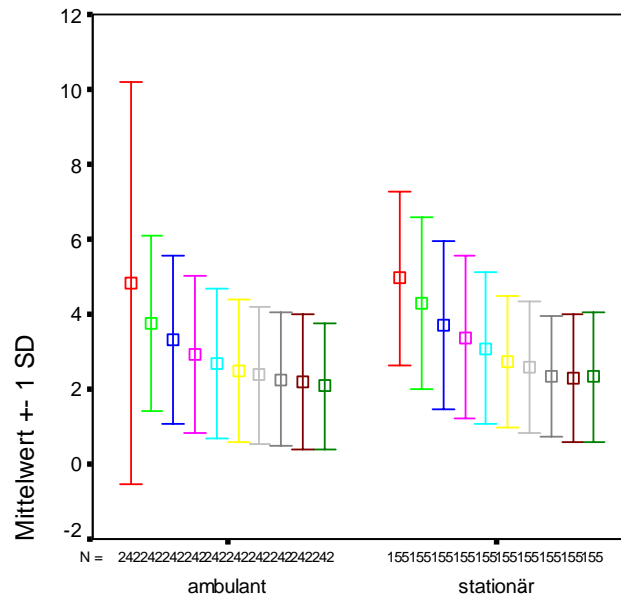
Im Kruskal-Wallis-Test ergibt sich  $p = 0,45$ . Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen.

Zusätzlich wurden die täglich angegebenen Schmerzintensitäten zwischen ambulanten und stationären Patienten miteinander verglichen. Zunächst erfolgte die Gegenüberstellung der morgendlichen Ruheschmerzen.

Ambulant                    n = 242

Stationär                    n = 155

(258 fehlend)



**Graphik 36: Darstellung der morgendlichen Ruheschmerzen von Tag 1 bis 10, Gegenüberstellung der ambulanten versus stationären Patienten**

Gemeinsame Legende:

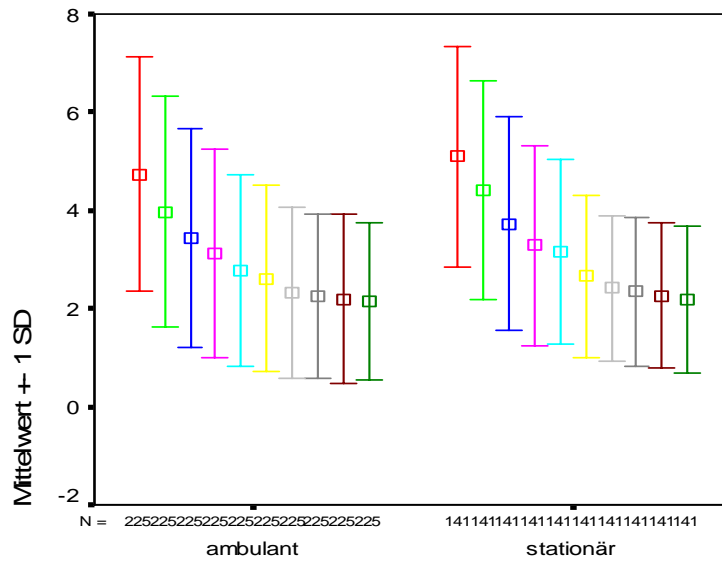
- rot: d 1
- grün: d 2
- blau: d 3
- violett: d 4
- türkis: d 5
- gelb: d 6
- hellgrau: d 7
- dunkelgrau: d 8
- braun: d 9
- oliv: d 10

Auch die abendlichen Ruheschmerzen wurden einander gegenüber gestellt.

Ambulant n = 225

Stationär n = 141

(289 fehlend)



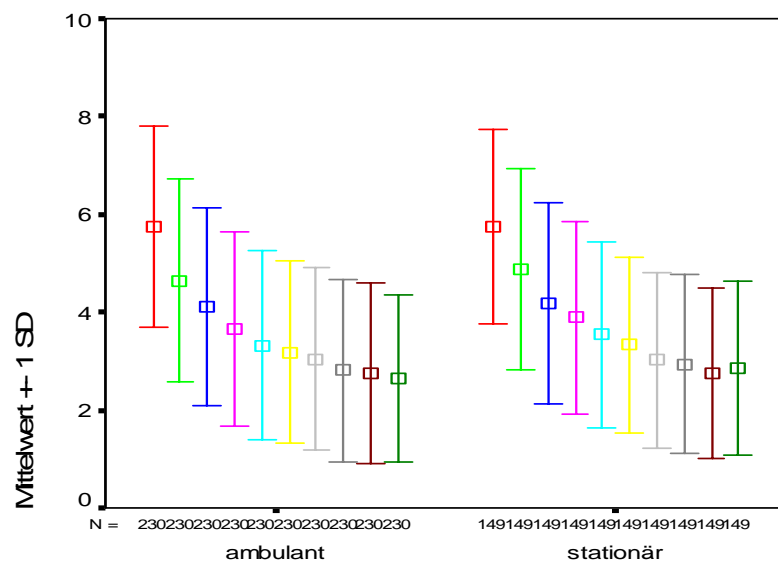
**Graphik 37: Darstellung der abendlichen Ruheschmerzen von Tag 1 bis 10 ambulante versus stationäre Patienten**

Die Betrachtung der morgendlichen Belastungsschmerzen im Vergleich zwischen ambulanten und stationären Patienten wurde ebenfalls untersucht.

Ambulant n = 230

Stationär n = 149

(276 fehlend)



**Graphik 38: Darstellung der morgendlichen Belastungsschmerzen von Tag 1 bis 10 ambulante versus stationäre Patienten**

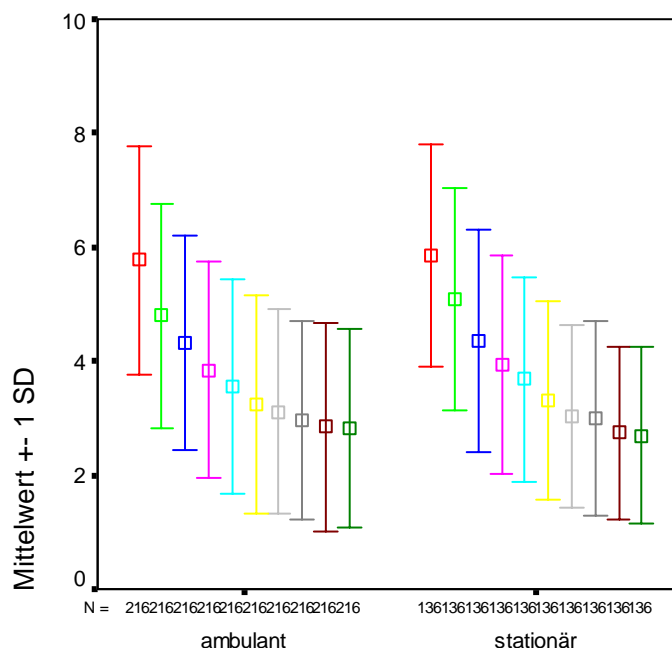
## Ergebnisse

Auch die abendlichen Belastungsschmerzen wurden miteinander verglichen.

Ambulant n = 216

Stationär n = 136

(303 fehlend)



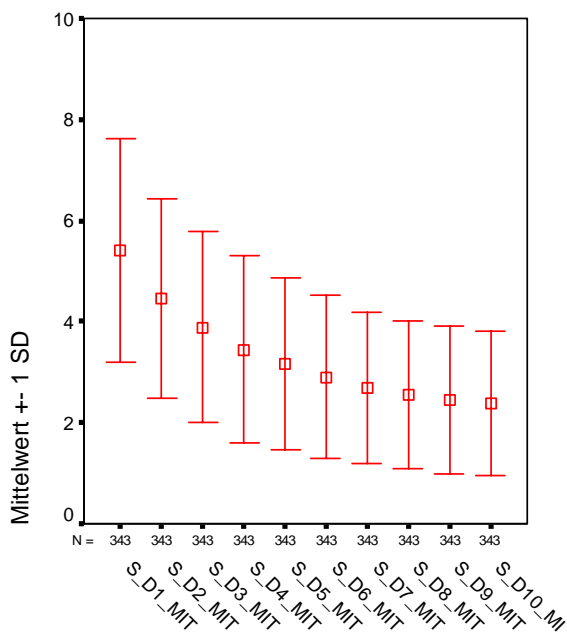
**Graphik 39: Darstellung der abendlichen Belastungsschmerzen von Tag 1 bis 10 ambulante versus stationäre Patienten**

In allen gemessenen Kategorien erscheint der Eingangswert im ambulanten Sektor gering höher, wobei sich dieser Unterschied im Verlauf nivelliert.

Auffällig ist, dass der Proporz ambulant / stationär sich in den Tagebüchern von 2:1 zu etwa 1,3:1 verschiebt. Das heißt, dass der Anteil der ausgefüllten Tagebücher in der stationären Versorgung deutlich höher war. Die morgens und abends gemessenen Schmerzqualitäten in Ruhe und unter Belastung weisen ähnliche Profile auf. Sie ergeben in der Summe die für den Patienten fühlbare Qualität der Verbesserung seiner Schmerzen. Es wurde daher ein Parameter für jeden Tag gebildet, der die Schmerzintensität in Ruhe und unter Belastung morgens und abends mittelt. Die gemittelten Werte für die im Verlauf angegebenen morgendlichen und abendlichen Schmerzintensitäten, in Ruhe und unter Belastung gemittelt, von Tag 1 bis 10 konnten gegenüber gestellt werden (Fehlerbalken).

n = 343 (312 fehlend)

## Ergebnisse



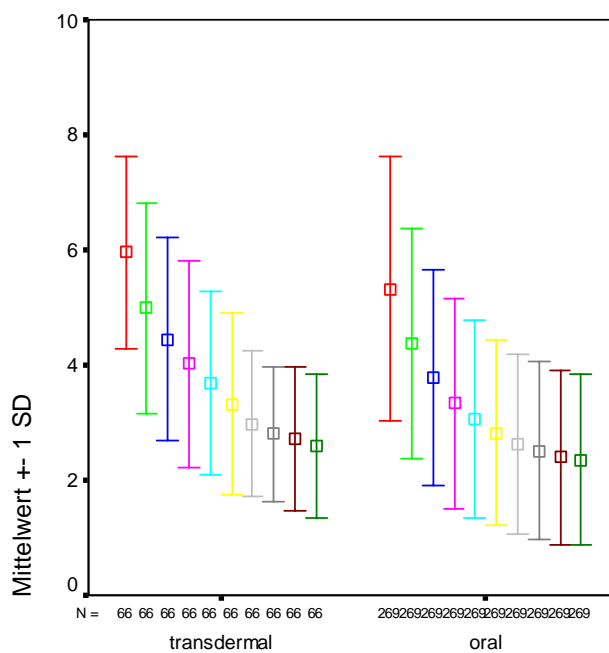
**Graphik 40: Darstellung der gemittelten Schmerzangaben von Tag 1 bis 10**

S\_D1\_MIT: Parameter, gemittelt über die morgens und abends angegebenen Schmerzintensitäten

S\_D2\_MIT: analog zu S\_D1\_MIT

Auch hier wurde zusätzlich nach der Applikationsform unterschieden, oral versus transdermal.

n = 337 (318 fehlend)



**Graphik 41: Gegenüberstellung der gemittelten Schmerzangaben von Tag 1 bis 10, Unterscheidung nach ambulanten versus stationären Patienten**

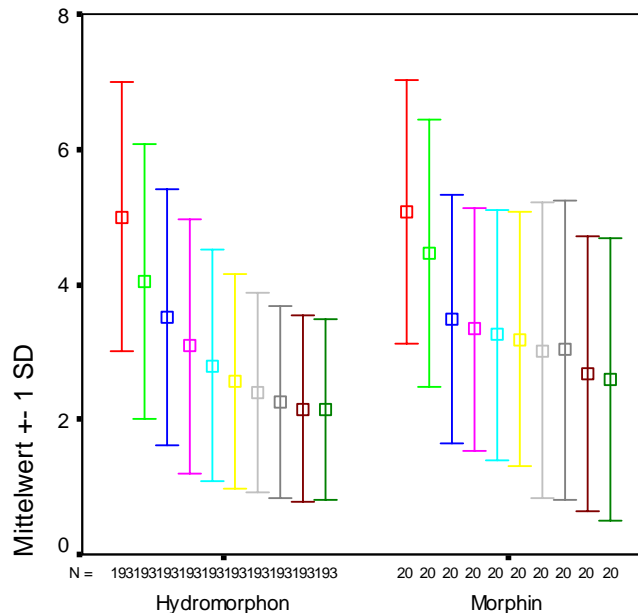
## Ergebnisse

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

In der Analyse innerhalb der Substanzgruppen erfolgte die Subanalyse zwischen Morphinhemisulphat und Hydromorphon.

Hydromorphon: n = 193

Morphinhemisulphat: n = 20



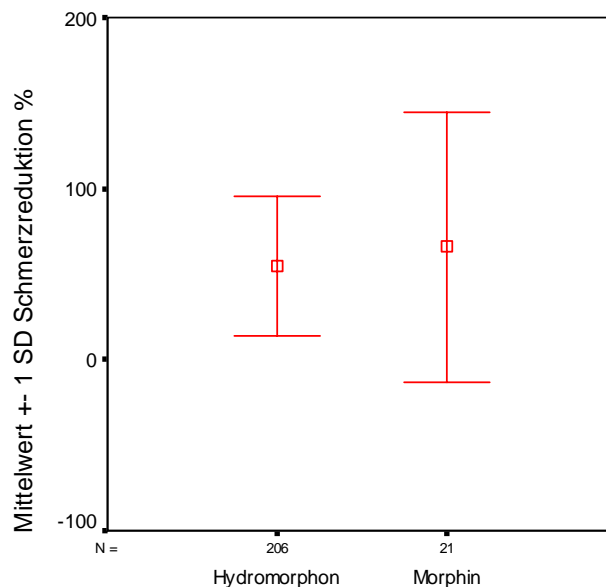
**Graphik 42: Gegenüberstellung der Schmerzreduktion von Tag 1 bis 10 von Morphinhemisulphat versus Hydromorphon**

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

## Ergebnisse

Vergleichend wurden einzelne Tage im Therapiezeitraum gemittelt und miteinander verglichen, exemplarisch Tag 1 mit Tag 2 und Tag 9 mit Tag 10.

n = 227



**Graphik 43: Darstellung der gemittelten Schmerzreduktion von Morphinhemisulphat versus Hydromorphon**

Hydromorphon:

n = 206 (73 fehlend) 2,6 +/- 1,6

Morphinhemisulphat

n = 23 (32 fehlend) 2,6 +/- 2,0

(nicht parametrische Tests; zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test)

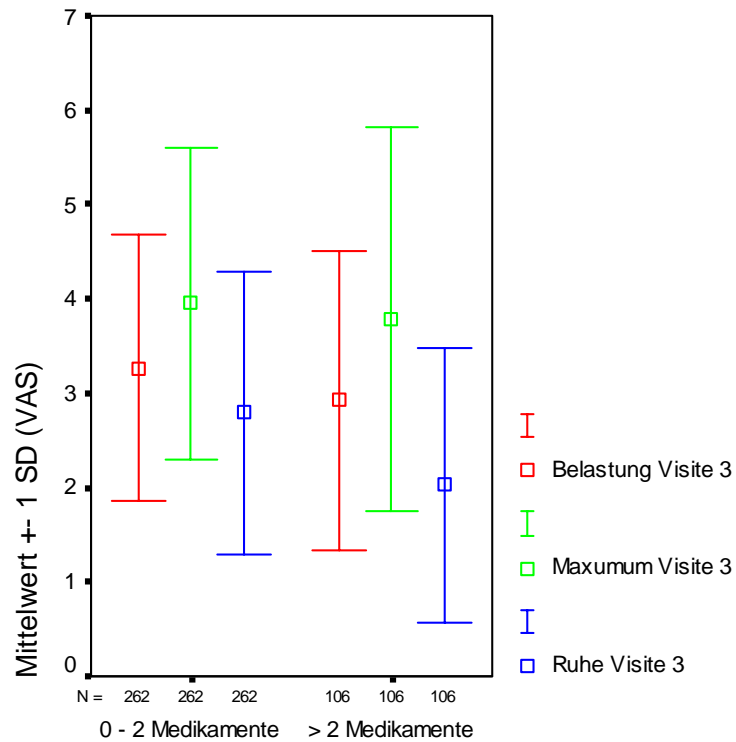
p = 0,755

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzreduktion in den mit Morphinhemisulphat und Hydromorphon behandelten Gruppen. Einschränkend muss die geringe Fallzahl in der mit Morphinhemisulphat behandelten Gruppe genannt werden. Dies macht sich auch in der großen Standardabweichung in der Morphinhemisulphat-Gruppe bemerkbar.

Betrachtet man diese Subanalysen in Bezug auf die Komedikation ergeben sich folgende Graphiken (Fehlerbalken).

n = 367 (288 fehlend)





**Graphik 44: Darstellung der Schmerzintensitäten am Ende des Beobachtungszeitraumes maximal, in Ruhe und unter Belastung, Gegenüberstellung nach Anzahl der Begleitmedikamente**

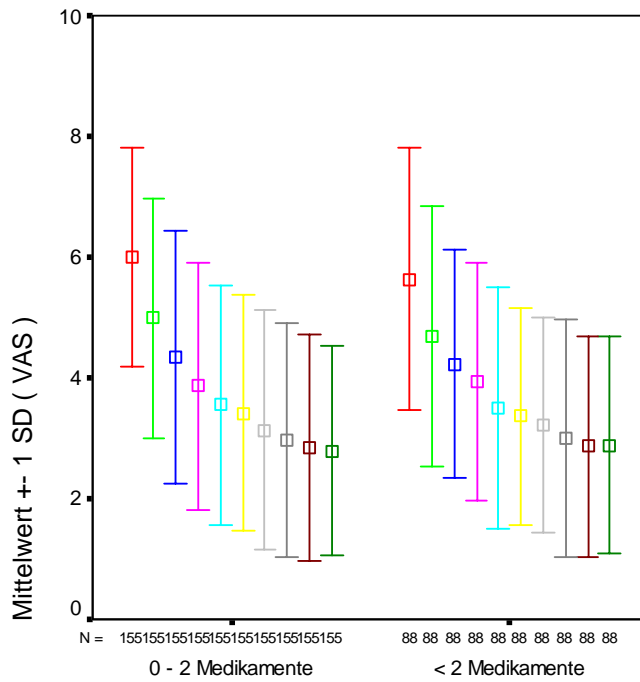
Auffällig ist, dass Patienten mit mehr Komedikation bei Ende der Beobachtung eine geringere Schmerzintensität in Ruhe und Belastung sowie eine geringe maximale Schmerzintensität seit der letzten Visite angeben.

Die einzelnen Schmerzintensitäten wurden auch für den gesamten Beobachtungszeitraum einander gegenübergestellt.

Nachfolgend der morgendliche Ruheschmerz in den Komedikationsgruppen.

n= 337 (318 fehlend)

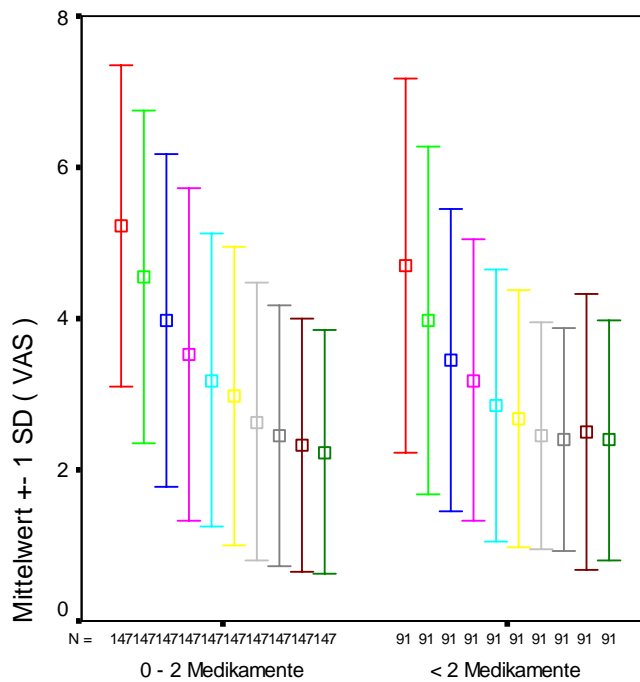
# Ergebnisse



**Graphik 45: Darstellung der mittleren morgendlichen Ruheschmerzen von Tag 1 bis 10 aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Begleitmedikamente**

Die Darstellung der abendlichen Ruheschmerzen ergibt folgendes Bild:

n= 238 (417 fehlend)

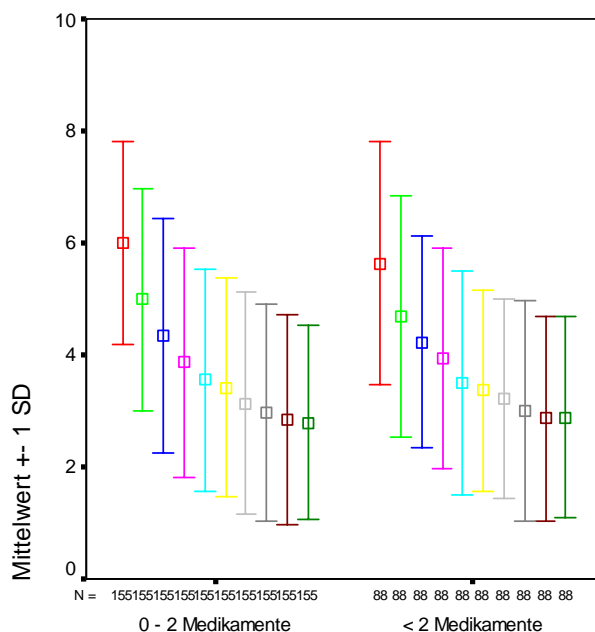


**Graphik 46: Darstellung der mittleren abendlichen Ruheschmerzen von Tag 1 bis 10 aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Begleitmedikamente**

## Ergebnisse

Der morgendliche Belastungsschmerz wurde ebenfalls gegenüber gestellt.

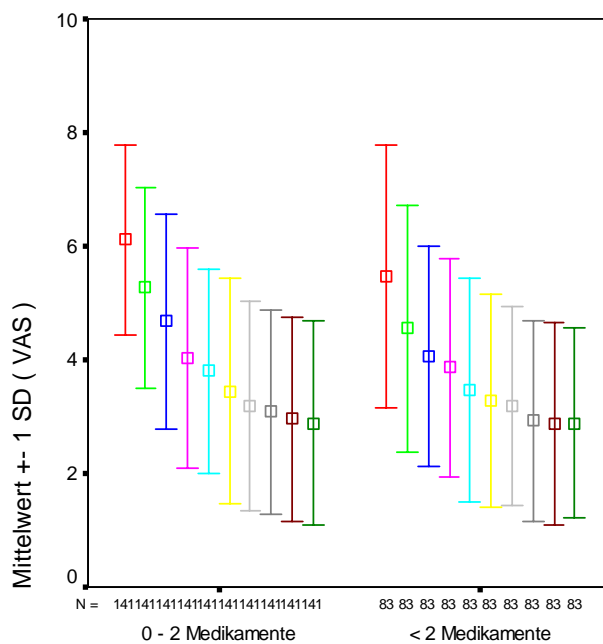
n= 238 (417 fehlend)



**Graphik 47: Darstellung der mittleren morgendlichen Belastungsschmerzen von Tag 1 bis 10 aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Begleitmedikamente**

Schließlich erfolgte die Subanalyse des abendlichen Belastungsschmerzes.

n= 224 (431 fehlend)



**Graphik 48: Darstellung der mittleren abendlichen Belastungsschmerzen von Tag 1 bis 10 aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Begleitmedikamente**

Gemeinsame Legende:

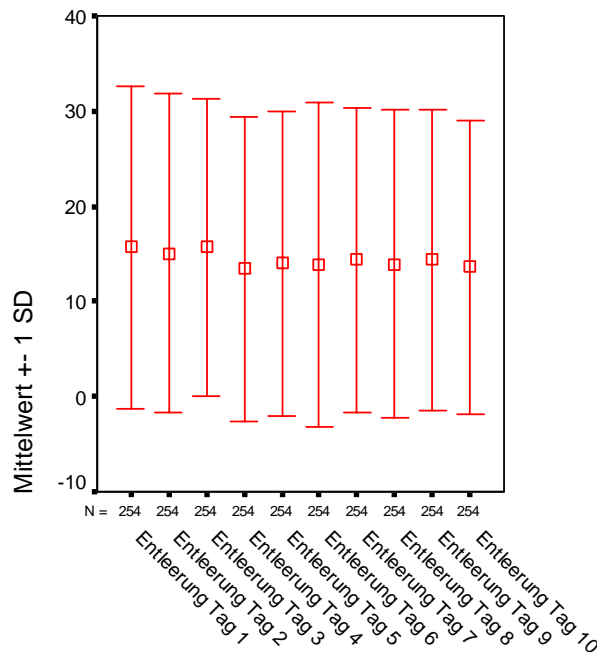
- rot: d 1
- grün: d 2
- blau: d 3
- violett: d 4
- türkis: d 5
- gelb: d 6
- hellgrau: d 7
- dunkelgrau: d 8
- braun: d 9
- oliv: d 10

## 4.12. Ergebnisse der erfassten Nebenwirkungen

### 4.12.1. Entleerungsstörungen

In den Tagebüchern mussten die Patienten Angaben zu Verdauungsproblemen machen. Dazu sollten die Untersuchten auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 mm eintragen, ob und wie entleert sie sich fühlen. Dabei entsprachen ein hoher Score einer schlechten Entleerung und ein niedriger Wert einer besseren bis vollständigen Entleerung (Fehlerbalken).

n = 254 (401 fehlend)

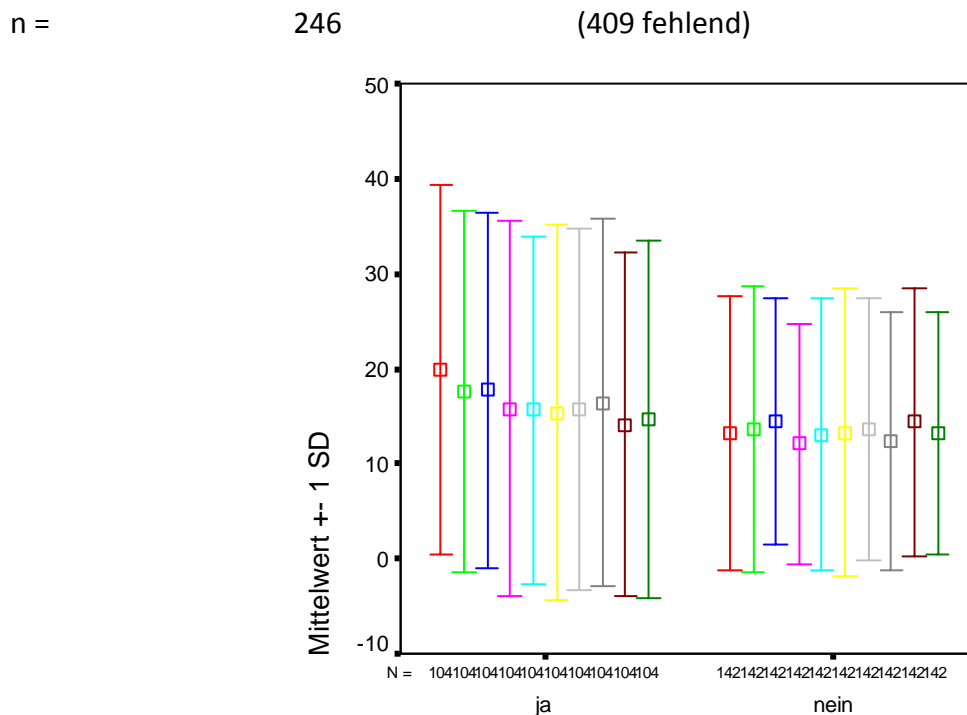


Graphik 49: Darstellung der erfassten Daten zu Entleerungsstörungen von Tag 1 bis 10

## Ergebnisse

Nach Erfassung der Daten scheinen die Entleerungsstörungen im Verlauf der 10 Tage abzunehmen. Um dies genauer zu evaluieren wurden die Werte von Tag 1 mit denen von Tag 10 verglichen (Wilcoxon-Test). Dabei ergab sich  $p = 0,002$ , also kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind wohl am ehesten der niedrigen Anzahl der Angaben zuzuordnen.

Es wurden die Daten der Patientengruppen mit und ohne zusätzliche Gabe von Laxantien einander gegenüber gestellt. Dabei ergab sich folgende Graphik (Fehlerbalken):



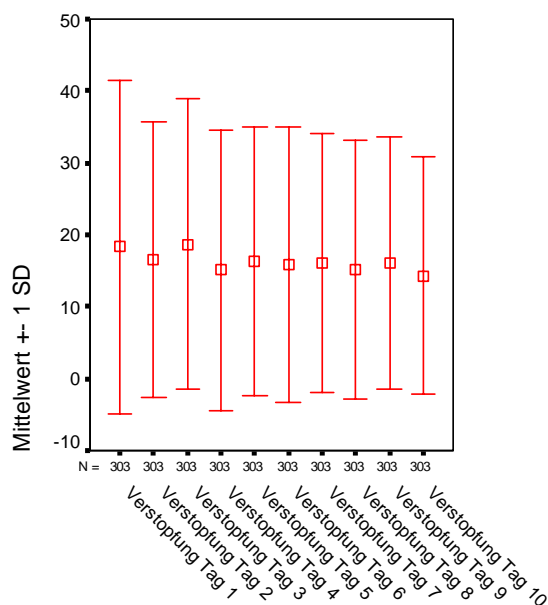
**Graphik 50: Gegenüberstellung der mittleren Angaben zu Entleerungsstörungen von Tag 1 bis 10 von Patienten mit und ohne Laxantien**

rot: d 1  
grün: d 2  
blau: d 3  
violett: d 4  
türkis: d 5  
gelb: d 6  
hellgrau: d 7  
dunkelgrau: d 8  
braun: d 9  
oliv: d 10

## Ergebnisse

In den Tagebüchern hatten die Patienten die Möglichkeit tägliche Angaben zur gefühlten Verstopfung zu machen. Dazu standen den Untersuchten wieder visuelle Analogskalen von 0 bis 100 mm zur Verfügung. Ein hoher Score entsprach dabei einem schlechten Gefühl (sehr stark verstopft) und ein niedriger Score einem guten Gefühl (nicht verstopft) (Fehlerbalken).

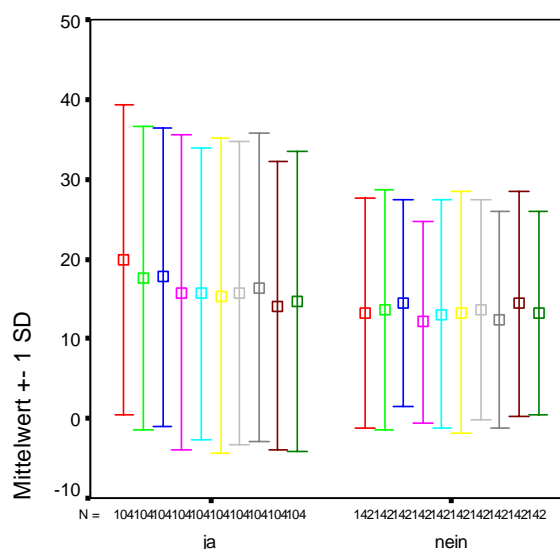
n = 303 (352 fehlend)



**Graphik 51: Mittelwerte der Angaben zur Verstopfung von Tag 1 bis 10**

Es erfolgte erneut die Aufschlüsselung in 2 Gruppen mit und ohne Laxantienbehandlung (Fehlerbalken).

n = 246 (409 fehlend)



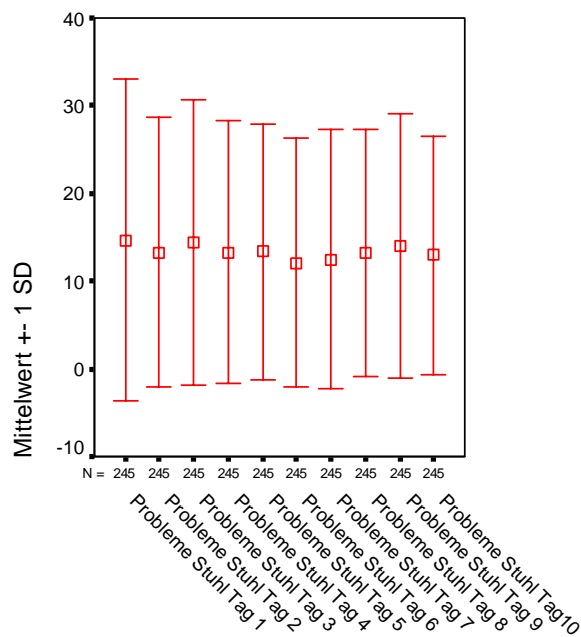
**Graphik 52: Gegenüberstellung der mittleren Angaben zu Verstopfungen von Tag 1 bis 10 von Patienten mit und ohne Laxantien**

## Ergebnisse

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

Neben der direkten Angabe zu Entleerungsstörungen und Verstopfung konnten auch allgemeine Angaben zu Problemen mit dem Stuhlgang gemacht werden. Dazu erfolgte wieder die Beurteilung auf einer visuellen Analogskala wie bei den beiden vorherigen Untersuchungen (Fehlerbalken).

n = 245 (410 fehlend)



**Graphik 53: Darstellung der Angaben zu Problemen mit dem Stuhlgang von Tag 1 bis 10**

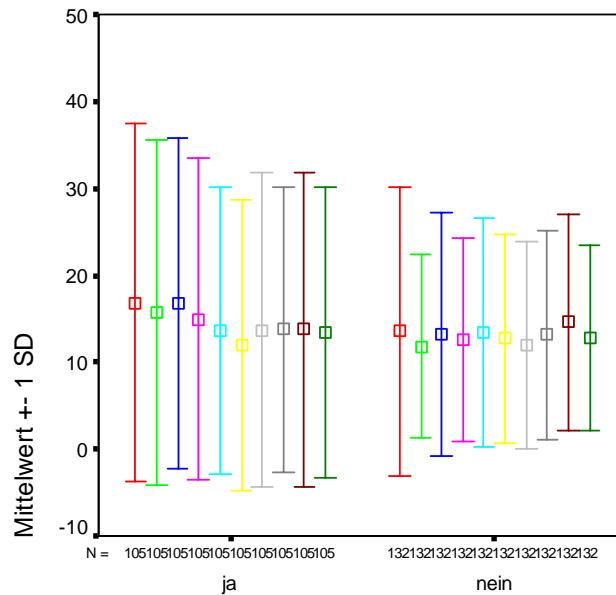
Es wurden die Werte von Tag 1 mit Tag 10 verglichen (Wilcoxon-Test). Es ergab sich  $p < 0,002$ .

Dieses Feld wurde allerdings am seltensten ausgefüllt (nur in etwa einem Drittel der Fälle).

## Ergebnisse

Die Aufschlüsselung nach den Patienten mit und ohne Laxantien ergab hier ähnliche Verläufe wie bei den beiden vorangegangenen (Fehlerbalken).

n = 237 (418 fehlend)



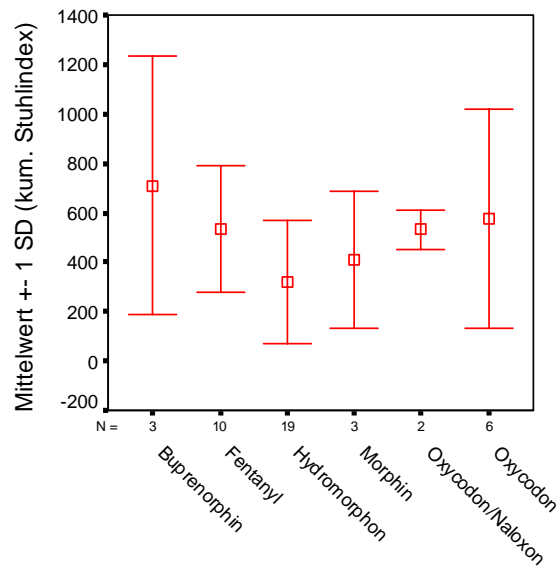
**Graphik 54: Gegenüberstellung der Angaben zu Problemen mit dem Stuhlgang von Tag 1 bis 10 von Patienten mit und ohne Laxantien**

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

Die Probleme mit dem Stuhlgang wurden in den einzelnen Opioidgruppen miteinander verglichen, entsprechend der Angaben der Patienten ohne zusätzliches Laxans bei Visite 1. Dafür wurden die kumulativen Daten aus den angegebenen Entleerungsstörungen, dem Grad der Verstopfung und den allgemeinen Angaben zu Problemen mit dem Stuhlgang ermittelt.



## Ergebnisse

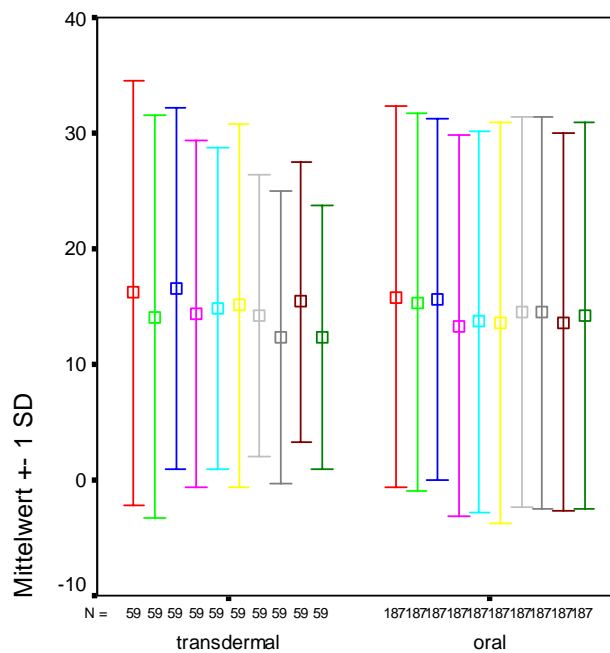


**Graphik 55: Gegenüberstellung der kumulativen Angaben zu Stuhlgangproblemen in den Therapiegruppen**

Signifikante Unterschiede lassen sich aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht herausarbeiten.

Es erfolgte der Vergleich der erhobenen Daten zu Entleerungsstörungen entsprechend der Applikationsform, oral versus transdermal (Fehlerbalken).

n = 246 (409 fehlend)



**Graphik 56: Gegenüberstellung der Entleerungsstörungen oral versus transdermal von Tag**

**1 bis 10**

## Ergebnisse

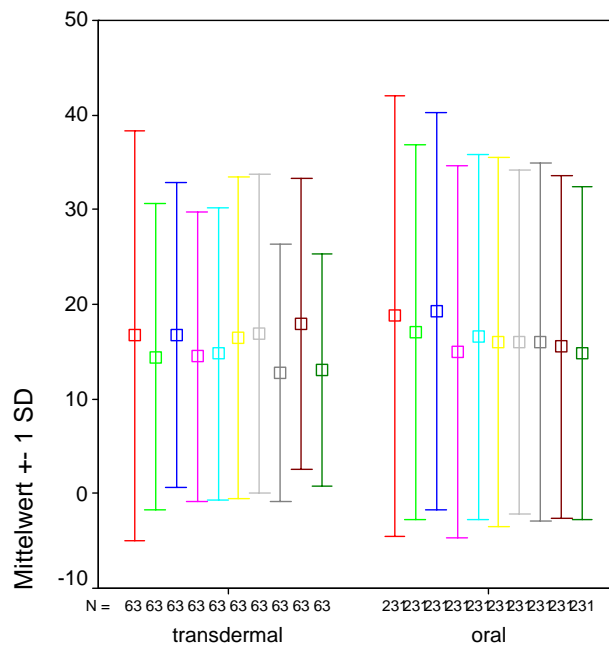
rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

Die Angaben scheinen sich unabhängig von der Applikationsform ähnlich zu verhalten. Hierfür wurden die Scores von Tag 10 in den Gruppen verglichen (Mann-Whitney Test).

Dabei ergab sich  $p = 0,928$ . Es fand sich zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Unterschied in der Einschätzung zu Entleerungsstörungen in den Therapiegruppen. Allerdings haben nur etwa ein Drittel der Patienten hierzu Angaben gemacht.

Ebenso wurde mit den Daten über den Grad der Verstopfung verfahren. Dabei ergab sich folgende Graphik (Fehlerbalken):

n = 294 (361 fehlend)



**Graphik 57: Vergleich der Angaben zur Verstopfung im Vergleich oral versus transdermal von Tag 1 bis 10**

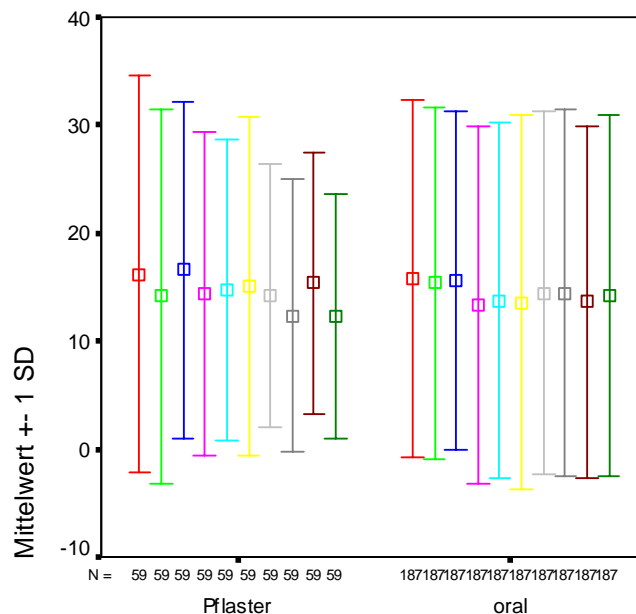
## Ergebnisse

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

Erneut erfolgte der Vergleich der Mittelwerte für Tag 10 in den Therapiegruppen (Mann-Whitney Test). Dabei ergab sich  $p = 0,25$ . Es fand sich zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Unterschied in der Einschätzung der Verstopfung in den Therapiegruppen. Allerdings haben auch hier nur etwa ein Drittel der Patienten Angaben gemacht.

Genauso wurde mit den Daten über die allgemeinen Angaben zu Stuhlgangproblemen verfahren (Fehlerbalken).

n = 294 (356 fehlend)



**Graphik 58: Vergleich der Stuhlprobleme von Tag 1 bis 10 nach Applikationsform oral vs. transdermal**

## Ergebnisse

---

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

Hierfür wurden wieder die Mittelwerte von Tag 10 in den Gruppen verglichen (Mann-Whitney Test). Es ergab sich  $p = 0,18$ . Es fand sich zu Ende des Beobachtungszeitraums kein Unterschied in der Einschätzung der Stuhlprobleme in den Therapiegruppen. Auch hier haben nur etwa ein Drittel der Patienten Angaben gemacht.

Es erfolgte noch der Vergleich der ermittelten Störungen (Entleerungsstörungen, Verstopfung, Stuhlprobleme) zwischen den oralen Stufe-III-Opioiden Morphinhemisulphat und Hydromorphon. Wieder wurden die Angaben am Tag 10 miteinander verglichen (Mann-Whitney Test).

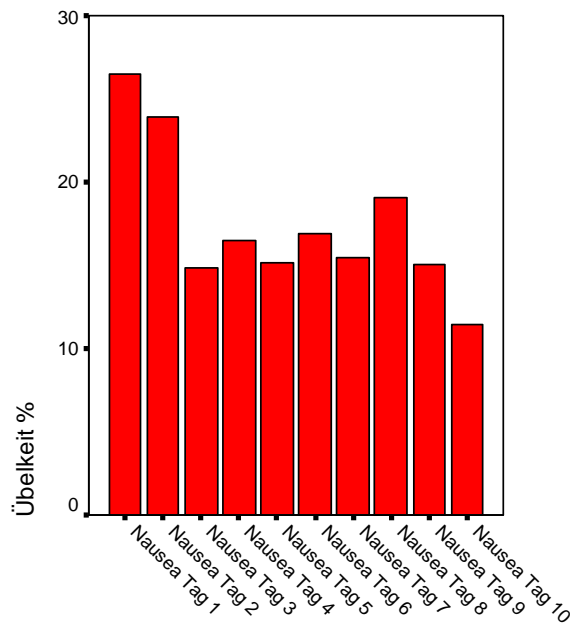
Entleerungsstörungen:	$n = 246$ (187 vs 59)	$p = 0,21$
Verstopfung:	$n = 294$ (231 vs 63)	$p = 0,49$
„Probleme“	$n = 294$ (231 vs 63)	$p = 0,26$

Bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen in der mit Morphinhemisulphat behandelten Subgruppe lassen sich bezüglich dieser typischen Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie keine Unterschiede in den Therapiegruppen nachweisen.

### 4.12.2. Nausea/Emesis

Eine weitere häufige Nebenwirkung der Schmerztherapie mit Stufe-III-Opioiden ist die Übelkeit, teilweise mit Erbrechen. Auch über diese unerwünschten Wirkungen wurden von den Patienten an Tag 1 bis 10 Angaben in den Tagebüchern gemacht (Graphik: Balken).

$n =$  491 (164 fehlend)

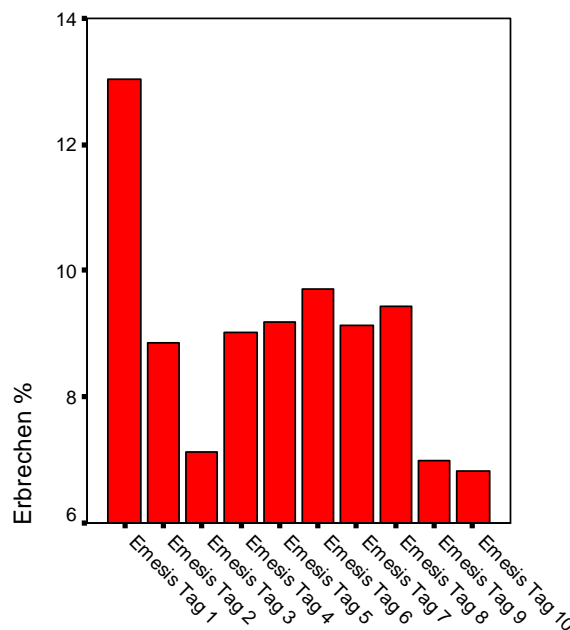


**Graphik 59: Angaben zu Nausea von Tag 1 bis 10**

Angaben zur Übelkeit im Verlauf der Einstellung auf ein Stufe-III Opioid wurden in gut 50,0 % der Fälle gemacht. Der Anteil der Patienten nimmt über die ersten 3 Tage deutlich ab, um dann etwa gleich zu bleiben.

Zum Erbrechen sollten im Tagebuch ebenfalls täglich Angaben gemacht werden. Dabei ergab sich folgende Graphik (Balken):

n= 451 (204 fehlend)



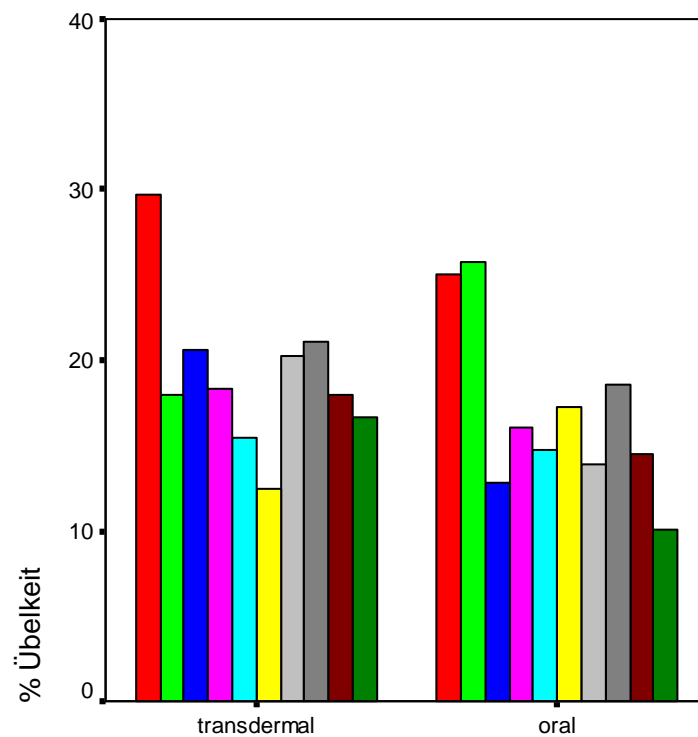
**Graphik 60: Angaben zum Erbrechen von Tag 1 bis 10**

## Ergebnisse

---

Angaben zum Erbrechen im Verlauf der Einstellung auf ein Stufe-III Opioid wurden ebenfalls in gut 50,0 % der Fälle gemacht.

Bezüglich der Emesis und der Nausea erfolgte der Vergleich der Patientenkollektive mit oraler Therapie versus transdermale Medikation (Tag 1-10) (Fehlerbalken).



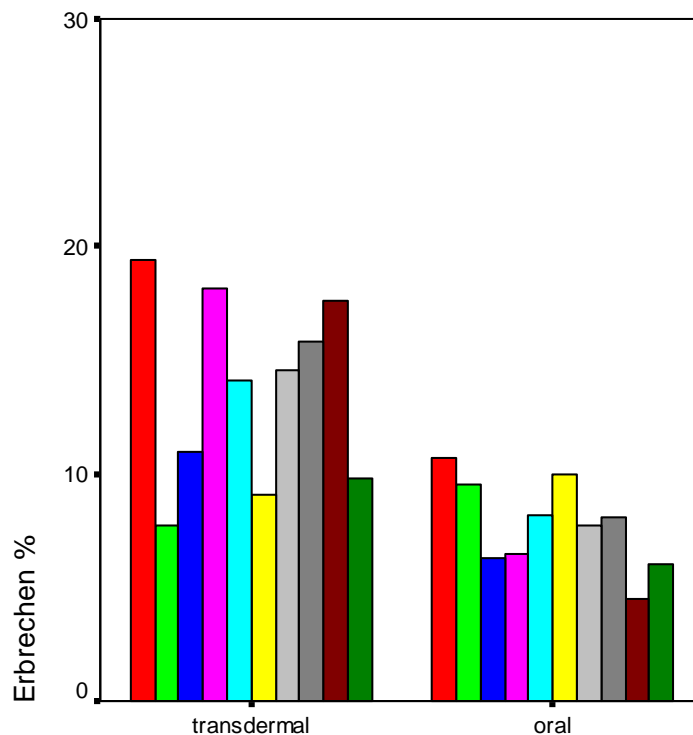
**Graphik 61: Gegenüberstellung Übelkeit oral versus transdermal von Tag 1 bis 10**

rot:	d 1
grün:	d 2
blau:	d 3
violett:	d 4
türkis:	d 5
gelb:	d 6
hellgrau:	d 7
dunkelgrau:	d 8
braun:	d 9
oliv:	d 10

## Ergebnisse

Angaben zur Übelkeit im Verlauf der Einstellung auf ein Stufe-III Opioid wurden in gut 50,0 % der Fälle gemacht. Im Vergleich der Therapiegruppen scheint die Übelkeit am Ende des Beobachtungszeitraums bei den Patienten mit oraler Therapie erhöht ( $p = 0,05$ ).

Auch bezüglich des Erbrechen als mögliche Nebenwirkung erfolgte eine Unterscheidung nach der Applikationsform im Verlauf von Tag 1 bis 10 (Fehlerbalken).



**Graphik 62: Gegenüberstellung Erbrechen oral versus transdermal von Tag 1 bis 10**

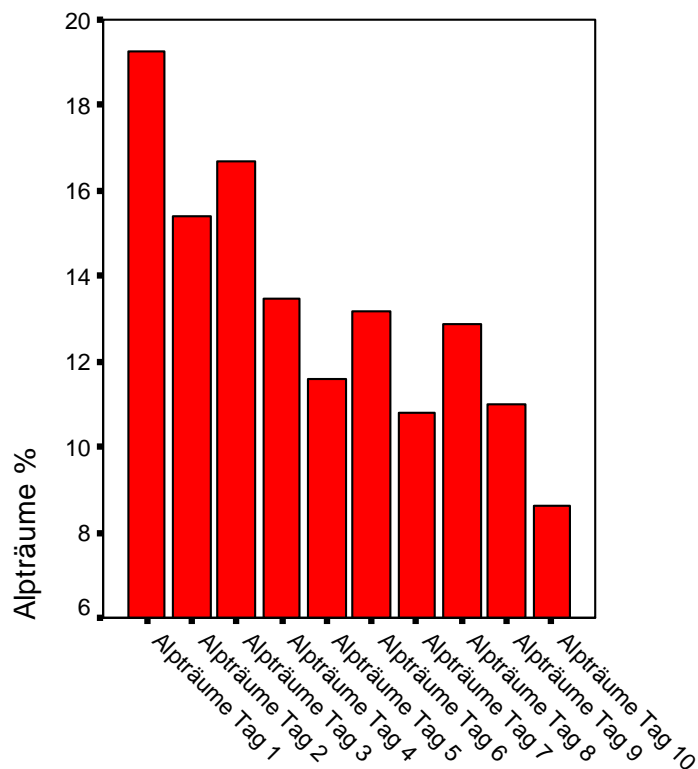
rot: d 1  
grün: d 2  
blau: d 3  
violett: d 4  
türkis: d 5  
gelb: d 6  
hellgrau: d 7  
dunkelgrau: d 8  
braun: d 9  
oliv: d 10

Angaben zum Erbrechen im Verlauf der Einstellung auf ein Stufe-III Opioid wurden ebenfalls in gut 50,0 % der Fälle gemacht. Unterschiede in den Therapiegruppen lassen sich zu Ende des Beobachtungszeitraums nicht nachweisen. Die Angaben entsprechen den Angaben zu Übelkeit.

### 4.12.3. Alpträume

Bei der Behandlung mit Stufe-III-Opioiden berichten Patienten immer wieder von Alpträumen als Nebenwirkungen. Diese wurden im Patiententagbuch ebenfalls an Tag 1 bis 10 abgefragt (Balkendarstellung).

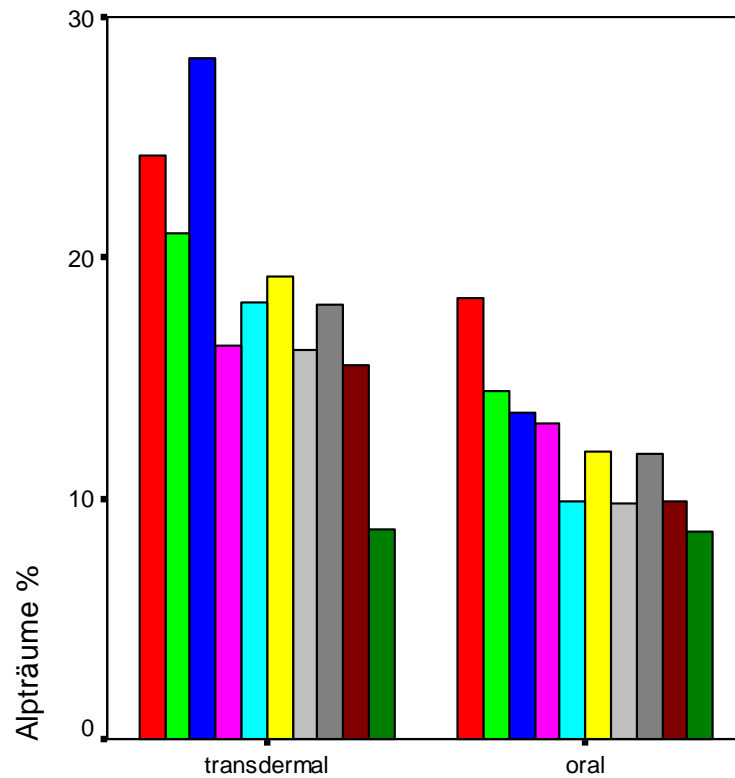
n = 448 (207 fehlend)



**Graphik 63: prozentuales Auftreten von Alpträumen im Beobachtungszeitraum**

Die Angaben zum Auftreten von Alpträumen wurde ebenfalls nach der Applikationsform analysiert im Verlauf von Tag 1 bis 10 (Balken).





**Graphik 64: Gegenüberstellung Alpträume oral versus transdermal von Tag 1 bis 10**

- rot: d 1
- grün: d 2
- blau: d 3
- violett: d 4
- türkis: d 5
- gelb: d 6
- hellgrau: d 7
- dunkelgrau: d 8
- braun: d 9
- oliv: d 10

Um die Häufigkeit von Alpträumen am Ende des Beobachtungszeitraums in den Therapiegruppen einander gegenüber zu stellen, wurde der Score an Tag 10 aus den Gruppen verglichen (zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test).

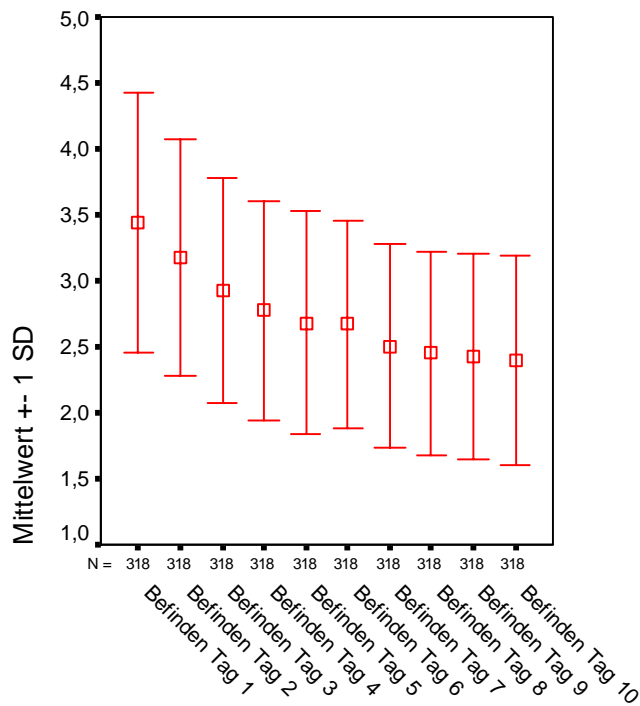
p = 0,49

Auch im Verlauf lassen sich in den Therapiegruppen keine offensichtlichen Unterschiede bezüglich des Auftretens von Alpträumen erkennen. Zu Ende des Beobachtungszeitraums finden sich in den Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.12.4. Angaben zum Befinden im Patiententagebuch

Die Angaben zum allgemeinen Befinden von den Patienten im Patiententagebuch wurden ausgewertet und ergaben folgende Graphik (Balken):

n = 318 (337 fehlend)



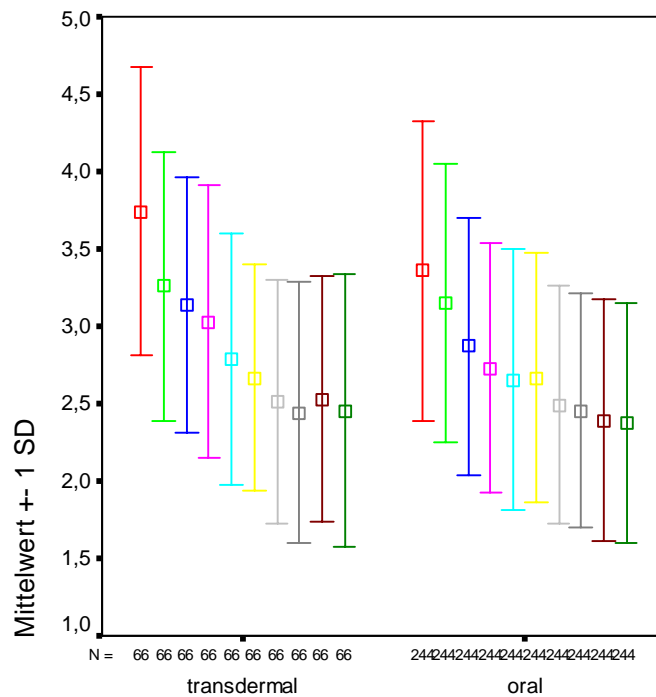
Graphik 65: Angaben im Tagebuch zum Befinden im Verlauf (Tag 1 – 10)

Es wurde die Selbstbewertungsskala von 1 = sehr gut bis 5 = sehr schlecht benutzt um das Befinden zu beurteilen.

Um zu klären, ob es bezüglich des Befindens Unterschiede in den Patientenkollektiven gab, wurden die Angaben der Patienten mit einander verglichen (Fehlerbalken).

n = 310 (345 fehlend)

## Ergebnisse



**Graphik 66: Gegenüberstellung Befinden oral versus transdermal von Tag 1 bis 10**

rot: d 1  
grün: d 2  
blau: d 3  
violett: d 4  
türkis: d 5  
gelb: d 6  
hellgrau: d 7  
dunkelgrau: d 8  
braun: d 9  
oliv: d 10

Exemplarisch wurden die Angaben von Tag 10 aus dem Score miteinander verglichen (zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test).

$p = 0,40$

Auch hier wurde eine Selbstbewertungsskala von 1 = sehr gut bis 5 = sehr schlecht benutzt. Die Veränderung des Befindens zeigt im Verlauf und auch zum Ende keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen.

#### 4.12.5. Vergleich der Nebenwirkungen zwischen Morphinhemisulphat und Hydromorphon

Die einzelnen Parameter (Übelkeit, Erbrechen, Alpträume, Befinden) wurden abschließend in den Untergruppen, die mit Morphinhemisulphat oder Hydromorphon behandelt wurden, verglichen.

Hierfür wurden die Scores an Tag 10 in diesen Gruppen gegenüber gestellt (zwei unabhängige Stichproben; Mann-Whitney Test).

Übelkeit:	n = 491	p = 0,40
Erbrechen:	n = 451	p = 0,75
Alpträume:	n = 448	p = 0,08
Befinden:	n = 318	p = 0,98

Bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen in der mit Morphinhemisulphat behandelten Subgruppe lassen sich bezüglich dieser negativen wie positiven Effekte keine Unterschiede in den Therapiegruppen nachweisen.

#### 4.12.6. SAE/AE

Es wurden keine SAE gemeldet.

AE' s die gemeldet wurden:

AE	Anzahl
Übelkeit/Erbrechen	9
Obstipation	5
Exanthem	1
Optische Haluzination	1
Epileptischer Anfall	1
Pruritus	1
Müdigkeit	2
Benommenheit	2
Synkope	4
Schmerzen im Becken	1
Durchfall	1
Fatigue	2
US_Oedeme	1
Druckstörung	2
Summe	33

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemein zur Schmerztherapie bei Tumorpatienten

Auf dem Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) in Berlin 2009 zeigten sich die immer noch bestehenden Versorgungsprobleme der Schmerzkranken in Deutschland. Es wurde eine notwendige Anzahl von ca. 2000 spezialisierten Schmerzzentren für Gesamtdeutschland ermittelt, die noch lange nicht zur Verfügung stehen (Baron R 2009). Die deutliche Unterversorgung der Schmerzpatienten lies sich auch in dieser Studie nachweisen. Ein Einschlußkriterium war das Vorhandensein von Schmerzen größer/gleich VAS 5 vor Therapieumstellung. Es wurde eine durchschnittliche Dauer von 31,5 Wochen ermittelt. Trotz starker Schmerzen wurden vor Therapieumstellung nur 394 von 625 Patienten mit einem Stufe-III-Opioid behandelt. Die Einschränkung der Untersuchten durch ihre Schmerzen zeigt sich auch in einem niedrigen Karnofsky- Index von im Durchschnitt 65,3. Dabei sind alle Tumorentitäten in einem ähnlichen Verteilungsmuster, wie in der Bevölkerung, vertreten. Bei 66,5 Prozent der Untersuchten lag bereits eine Metastasierung vor. Dr. Schenk spricht in seinem Buch zur multimodalen Tumorschmerztherapie sogar von achtzig Prozent der Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankung, die an opioidpflichtigen Schmerzen leiden (Schenk M 2008).

In der Studie zeigte sich, dass sowohl ambulante wie auch stationäre Patienten schlecht eingestellt sind, dies entspricht der aktuellen Realität. Aus der klinischen Erfahrung heraus sind die fitteren Patienten bisher in der ambulanten Behandlung zu finden gewesen. Die Schmerztherapie der komplexeren Erkrankungen fand man in den allermeisten Fällen auf den onkologischen Stationen der Krankenhäuser. Im Rahmen der Subanalyse des Karnofsky-Index in dieser Studie wurde diese Annahme bestätigt. In den letzten Jahren fand diesbezüglich ein Wechsel statt. Immer mehr Patienten entscheiden sich für die ambulante Behandlung. Gerade die letzte Lebensphase wollen viele zuhause im Kreis der Familie verbringen. Dies erhöht die Ansprüche an die ambulante Versorgung.

Da erfreulicherweise auch das Interesse der Ärzte an der Palliativmedizin und Schmerztherapie wächst, verbessern sich hoffentlich die Möglichkeiten für die Tumorerkrankten (Schenk M 2008). Die WHO erhebt regelmäßig Daten über die Dosierungsgewohnheiten von Opioiden weltweit. Dabei zeigten sich bisher deutlich niedrigere Zahlen für Deutschland im Vergleich zu Ländern, wie den USA. Dort werden diese Substanzen weit aus häufiger verordnet.

### **5.2. Opioide im Vergleich auf Wirksamkeit und Einsatzmöglichkeiten**

Trotz intensiver Literaturrecherche fanden sich kaum vergleichbare Untersuchungen, in denen die auf dem Markt am häufigsten vertretenen Stufe-III-Opioide untereinander verglichen werden. Seit Langem gilt Morphin als Goldstandard in der Schmerztherapie mit Opioiden. Auch heute noch werden alle Opioide an dieser Substanz gemessen. Deshalb finden sich zahlreiche Vergleichsstudien der einzelnen Substanzen im Vergleich mit Morphin. Diese Überlegung sollten in der Zukunft überdacht werden, da Morphin als Referenzsubstanz deutliche Nachteile gegenüber anderen starken Opioiden aufweist. Die Vorteile liegen im günstigen Preis und den multiplen Applikationsformen. In dieser Hinsicht erfolgte in der Studie kein Vergleich. Ein Nachteil ist in der Sicherheit der Anwendung zu sehen (Schenk M 2008). Da die meisten Tumorerkrankungen im Alter auftreten (in dieser Studie erstaunlich junges Kollektiv mit Altersgipfel unter 65, entgegen der Statistik), ist oft mit multimorbiden Patienten zu rechnen (hier 416 Patienten mit Begleitmedikation). Gerade bei diesen Erkrankten ist eine große Therapiesicherheit anzustreben und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte minimiert werden, um die ohnehin eingeschränkte Lebensqualität nicht noch weiter zu verschlechtern (Schenk M 2008). Morphin hat bei oraler Gabe und normaler Leberfunktion eine relative Bioverfügbarkeit von 20 bis 40 Prozent. Diese kann sich bei ausgeprägter Leberinsuffizienz auf bis zu 100 Prozent erhöhen (Hasselström 1990). Morphin wird in aktive Metaboliten umgewandelt, die eine weitaus längere Halbwertszeit als die Muttersubstanz besitzen und bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer deutlichen Kumulation mit gesteigerten Nebenwirkungen führen (Dubs A 1999, Ashby M 1997). Dies muss zu einer Dosisanpassung führen bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten (Osborne R 1993).

Diese Ursache für vermehrte unerwünschte Wirkungen von Morphin ließ sich hier nicht nachweisen, da die Patienten nur über einen Zeitraum von 10 Tagen untersucht wurden. Was sich aber deutlich zeigte, ist eine vermehrte Dosisanpassung in der Patientengruppe mit Morphin sowie eine gehäufte Opioidrotation in Relation auf die Patientenzahlen. Betrachtet man die anderen auf dem Markt befindlichen Stufe-III-Opioide lassen sich deutliche Vorteile gegenüber Morphin finden.

Bei Oxycodon beispielsweise geht man aktuell davon aus, dass die Muttersubstanz Oxycodon selbst für die analgetische Wirkung verantwortlich ist. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 87 Prozent. Oxycodon ist deshalb besser einsetzbar bei Leberfunktionsstörungen sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysepatienten (Kalso 2005, Mikus G 2005, Lalovic 2006). In Studien zeigte sich eine begrenzte Akkumulation von Oxycodon und dem Metaboliten Noroxycodon. Eine Überdosierung wurde nicht beobachtet, lediglich eine leicht verstärkte Sedierung (Kaiko R 1996). Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Stadium III-IV) zeigten sich eine erhöhte Eliminationszeit und eine entsprechend höhere Konzentration im Plasma. Ursächlich dafür sind ein signifikant erhöhtes Verteilungsvolumen und eine stark reduzierte Ausscheidung (Kirvela M 1996). Hier sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Oxycodon ist das weltweit am meisten verwendete Stufe-III-Opioid (International Narcotics Control Board (2005)). In dieser Studie lies sich der markführende Anteil von Oxycodon nicht nachweisen. Lediglich 60 Patienten wurden mit Oxycodon und 40 mit der Kombination aus Oxycodon und Nalaxon behandelt. Dies entspricht gerade mal 16 Prozent der Untersuchten. Es zeigt sich ein auffallend hoher Anteil an Hydromorphon. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch die Rekrutierung der teilnehmenden Ärzte durch den Sponsor. Die Effektivität von Oxycodon bei Tumorschmerzen konnte aber bereits in vielen Arbeiten nachgewiesen werden (Heiskanen T 1997, Bruera E 1998, Mucci-LoRusso P 1998, Lauretti GR 2003, Koizumi W 2004).

Die gute Wirkung des Präparates lies sich in Ansätzen auch in dieser Untersuchung nachweisen. Zum einen zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit Oxycodonbehandlung die geringsten Dosisanpassungen und auch kaum Opioidrotationen. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes lies sich mit dem Präparat eine gute Schmerzreduktion erreichen, entsprechend den Vorgaben von im Mittel auf VAS unter/gleich 3 in Ruhe und VAS 4,5 unter/gleich bei Belastung.

Bei Tumorpatienten mit einem hohen Schmerzniveau oder rasch zu erwartender Schmerzprogredienz empfehlen die Experten die Behandlung mit Hydromorphon, aufgrund seiner besonderen Sicherheit und guten Verträglichkeit (Schenk M 2008). Es ist bei oraler Gabe 7,5mal potenter als Morphin (Moriarty 1995, Bruera 1996). Auch hier ist die Wirksamkeit bei Tumorschmerzen in zahlreichen Studien nachgewiesen worden (Hays H 1994, Bruera E 1996, Nauck F 2002). Gerade bei geriatrischen Patienten liegt häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion vor. Das Risiko eine Akkumulation von aktiven Metaboliten mit entsprechend steigendem Nebenwirkungsprofil steigt deutlich an (De Stoutz ND 1995). Bei diesen Erkrankten werden deshalb Opioide ohne aktive Metaboliten, wie Hydromorphon empfohlen (Lee MA 2001, Dean M 2004). In dieser Studie ist der Anteil der Patienten mit Hydromorphon deutlich höher als in Markanalysen ermittelt (International Narcotics Control Board (2005)). Wie bereits vorher erklärt, ist dies vermutlich bedingt durch die Rekrutierung der teilnehmenden Ärzte durch den Sponsor. Es lies sich auch in der Subgruppe eine sehr gute Schmerzeinstellung innerhalb der beobachteten 10 Tage erreichen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bei insgesamt geringer notwendiger Dosisanpassung und Rotation des Präparates. Auch hier konnten die Ergebnisse der Literaturrecherche bestätigt werden.

Buprenorphin ist ebenso ein potentes Stufe-III-Opioide. Aufgrund seiner Lipophilie wird es v.a. transdermal und sublingual verabreicht. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Dauertherapie mit stabiler Dosis scheint eine Toleranzentwicklung sehr gering zu sein (Schenk M 2008). In dieser Studie findet Buprenorphin mit gerade mal 3,6 Prozent der Untersuchten (entsprechend 23 Probanden) nur eine geringe Anwendung. Dies liegt wohl auch an der bevorzugten Verwendung von oralen Präparaten. Der transdermale Applikationsweg wurde bei nur 23,7 Prozent der Probanden gewählt. Auch dies bestätigt die Angaben aus der Literatur. Bereits das WHO Schema gibt der oralen Medikation nach einem festen Zeitplan den Vorzug gegenüber Pflastersystemen (WHO 1986, 1996). Bei der Applikation bevorzugt auch Klaschik die orale Gabe vor der transdermalen. Transdermale Systeme werden nur als Alternative bei stabilem Schmerzniveau und opioid-sensiblen Schmerzen gesehen, wenn eine orale Medikation nicht mehr möglich ist (Klaschik 2010). Da die untersuchten Tumorpatienten entsprechend der Einschlußkriterien nicht ausreichend und stabil eingestellt waren, ist der geringe Anteil an Buprenorphin nicht unerwartet. Trotzdem lies sich auch bei dieser Patientengruppe eine gute Schmerzeinstellung entsprechen den Vorgaben erreichen,



bei entsprechender Dosisanpassung. In der Einstellungsphase sollte entsprechend den Vorgaben aus der Literatur aber anderen Präparaten der Vorzug gegeben werden. Erst nach Stabilisierung des Schmerzniveaus lässt sich hiermit die weitere Therapie praktikabel handhaben.

Fentanyl hat sich ebenfalls in der Tumorschmerztherapie effektiver als Morphin erwiesen, v.a. bei stabilen Schmerzen. Es ist ein hochpotentes lipophiles Opioid, 100-mal wirksamer als Morphin (Ahmedzai S 1997, Radbruch L 2001, Sloan PA 1998, Yeo W 1997). Auch hier stehen die unterschiedlichsten Applikationsformen auf dem Markt zur Verfügung. Der oft aber recht hohe Preis schreckt viele ärztliche Kollegen ab. Fentanyl wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese werden renal eliminiert. Auch unverändertes Fentanyl wird renal ausgeschieden (Schenk M 2008). Bei Leberinsuffizienz muss keine Dosisanpassung erfolgen, da sich die Kinetik nicht verändert (Tegeder I 1999, Haberer JP 1982). Bei einer bestehenden Niereninsuffizienz muss die Fentanyl-dosis deutlich verringert werden. In diesem Fall sollte auf andere Substanzen, wie Hydromorphon oder Buprenorphin zurückgegriffen werden. Mit steigender Harnstoffkonzentration sinkt die Fentanylclearance proportional. Des Weiteren wird angenommen, dass bei einer Urämie die Metabolisierung abnimmt und mehr freies Fentanyl vorliegt und damit akkumuliert (Koehtop DE 1997). 19 Prozent der hier untersuchten Tumorpatienten wurden mit Fentanyl behandelt. Dies entspricht der Statistik, denn auch Fentanyl ist nicht marktführend weltweit (International Narcotics Control Board (2005)). Aufgrund seiner Lipophilie erfolgt bei dieser Substanz die häufigste Applikation transdermal. Dabei gilt ebenso wie bei Buprenorphin, dass dies nicht dem Standard in der Einstellungsphase der Schmerztherapie entspricht. Im Rahmen der Untersuchungen innerhalb der 10 Tage konnte mit Fentanyl trotzdem eine gute Schmerzreduktion entsprechend der Vorgaben erreicht werden.

Ein Opioid mit komplexem Wirkmechanismus ist Levomethadon. Wenn ein Tumorschmerz mit dem Einsatz von sehr hohen Opioiden nicht ausreichend behandelt werden kann, v.a. bei neuropathischen Beschwerden empfehlen die Experten Levomethadon als NMDA-Rezeptor-Antagonist. Gleichzeitig wirkt die Substanz am  $\mu$ -Rezeptor agonistisch. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen, bei Leberinsuffizienz trotz Metabolisierung nicht (Schenk M 2008). Diese Substanz wurde bei den Untersuchten sehr selten verwendet und läuft unter der Rubrik sonstige Präparate.

Eine spezielle Subanalyse hierzu erfolgte bei zu geringem prozentualen Anteil nicht. Dieses Präparat gehört auch nicht zu den markführenden Stufe-III-Opioiden (International Narcotics Control Board (2005)) und findet auch im praktischen Alltag selten Anwendung, meist in speziellen schmerztherapeutischen Zentren.

Zusammenfassend zeigten alle verwendeten Substanzgruppen in dieser Studie eine gute analgetische Wirkung innerhalb der ersten 10 Tage. Mit allen Stufe-III-Opioiden konnte die angestrebte Schmerzreduktion erreicht werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes blieben die individuell unterschiedlichen Verträglichkeiten in Bezug auf Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz oder Kumulation ohne Folgen. Diese sollten bei der Auswahl des geeigneten Präparates und in der längerfristigen Anwendung beachtet werden. Alle der hier erfassten Präparate werden auch in der Literatur empfohlen unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte in Bezug auf Bioverfügbarkeit, Metabolismus und Kumulation.

Die Häufigkeiten von Alpträumen wurde zusätzlich in dieser Beobachtungsstudie erfasst. Man geht davon aus, dass das Auftreten dieser Symptomatik mit der Einstellung der Schmerztherapie korreliert. Das heißt Alpträume sind weit aus häufiger bei Patienten mit schlecht eingestellter Schmerzmedikation zu finden. In Anbetracht dieser Zusammenhänge ist festzustellen, dass die Schmerzeinstellung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes besser werden muss, denn das Auftreten von Alpträumen nimmt zum Ende hin ab.

Klaschik nimmt in seinem Leitfaden zur medikamentösen Schmerztherapie für Tumorpatienten (Klaschik E 2010) auch einen Vergleich der starken Opioiden vor. Dabei stellt er fest, dass Oxycodon/Naloxon, Hydromorphon und Morphin gleichermaßen für den initialen Einsatz bei entsprechender Indikation geeignet sind. Er deklariert eine Dosissteigerung initial bis zu einer ausreichenden Schmerzreduktion ohne wesentliche Nebenwirkungen. Lediglich Levomethadon betrachtet Klaschik aufgrund seiner langen und individuell nicht vorhersagbaren Halbwertszeit nur als Ausweichsubstanz. Bei der Applikation bevorzugt er die orale Gabe vor der transdermalen. Transdermale Systeme werden nur als Alternative bei stabilem Schmerzniveau und opioid-sensiblen Schmerzen gesehen, wenn eine orale Medikation nicht mehr möglich ist. Bei Schluckstörungen bevorzugt Klaschik eher sublinguale Gaben von Buprenorphin (Temgesic®).

### **5.3. Opioide im Vergleich der unerwünschten Wirkungen Übelkeit, Erbrechen und Obstipation**

Die Angaben zum Auftreten einer Obstipation unter Opioidtherapie reichen in der Literatur von 30 bis 90 Prozent. Damit ist diese Nebenwirkung für den Patienten von entscheidender Bedeutung, da sie zum Abbruch der Therapie führen kann und damit zur analgetischen Unterversorgung. Dies schränkt die Lebensqualität des Patienten erheblich ein (Schenk M 2008). Deshalb ist bei Opioidtherapie, v.a. bei Patienten die noch ausreichend Essen und Trinken können, auf eine ballaststoffreiche Kost, viel Flüssigkeit und eine ausreichende Laxantientherapie zu achten (Klaschik E 2010). In dieser Studie zeigte sich, dass die Patienten trotz längerer Opioidtherapie nicht ausreichend mit Laxantien versorgt waren. Entgegen den Angaben in der Literatur zeigt sich in dieser Beobachtungsstudie eine leichte Abnahme der Entleerungsstörungen im Verlauf der 10 Tage, obwohl nachgewiesenermaßen bezüglich der Obstipation keine Gewöhnung erfolgt. In der Unterscheidung der Patienten mit und ohne zusätzliche abführende Medikation ließen sich überraschenderweise in der Gruppe der Untersuchten ohne Laxantien weniger Entleerungsstörungen nachweisen. Die ermittelten Daten sind höchstwahrscheinlich der geringen Fallzahl verschuldet und entsprechend in keinster Weise den Angaben in der Literatur.

Die Probanden sollten in den Patiententagebüchern Angaben zu Übelkeit und Erbrechen machen. Diese Nebenwirkungen treten bei 20 Prozent der Patienten zu Beginn einer Opioidtherapie auf. Dabei zeigte sich im Verlauf der 10 Tage dieser Untersuchung ab dem 3. Tag zunächst eine Abnahme der Beschwerden. Am Ende des Beobachtungszeitraumes stieg die Inzidenz sowohl von Übelkeit als auch Erbrechen wieder leicht an. Dies entspricht nicht den Ergebnissen anderer Studien mit weitaus höheren Patientenzahlen. Dabei zeigte sich eine Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten Woche, da es bezüglich dieser Nebenwirkungen zu einer Toleranzentwicklung kommt. Deshalb wird eine antiemetische Therapie in der Einstellungsphase dringend empfohlen (Schenk M 2008, Klaschik E 2010). Nach ca. 7 Tagen kann versucht werden diese wieder zu reduzieren. Da viele der untersuchten Patienten in dieser Beobachtungsstudie unter einer laufenden Radio- bzw. Chemotherapie standen, könnte dies eine mögliche Ursache der anhaltenden Beschwerden sein.

Es erfolgte zusätzlich die Aufschlüsselung nach den einzelnen Substanzgruppen. Dabei konnten ebenfalls aufgrund der geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. In der Literatur werden bezüglich dieser unerwünschten Wirkungen zahlreiche Gegenüberstellungen der handelsüblichen Stufe-III-Opioide hauptsächlich in Bezug auf den Goldstandard Morphin vorgenommen. In Vergleichsstudien zur Verträglichkeit der Opioide zeigte sich bei Bruera et al. bereits 1998 bei Tumorpatienten eine geringere Inzidenz für Erbrechen bei der Anwendung von retardiertem Oxycodon gegenüber retardiertem Morphin. Die fixe Kombination von Oxycodon mit dem  $\mu$ -Rezeptorantagonisten Naloxon ermöglicht eine gute Analgesie bei reduziertem Nebenwirkungsprofil. Die sehr häufigen unerwünschten Wirkungen Übelkeit/Erbrechen und Obstipation lassen sich durch Antagonisierung der Opioidwirkung im Magen-Darm-Trakt deutlich reduzieren. Die Ursache der Obstipation wird kausal behandelt und nicht, wie bei Laxantiengabe erst nach Auftreten der ersten Symptome therapiert (Hopp M 2005, Meissner W 2008, Mueller-Lissner S 2008, Vondrackova D 2008, Schenk M 2008). Deshalb ist bei der Gabe der Fixkombination Oxycodon mit Naloxon keine zusätzliche Laxantiengabe notwendig.

Ebenso werden weniger Übelkeit und Obstipation in der Literatur unter Hydromorphon gegenüber Morphin beschrieben (Wiedemann B 2003, Wirz S 2004). In der hier durchgeführten Subanalyse zwischen Hydromorphon und Morphinhemisulphat lassen sich aufgrund der kleinen Fallzahl in der Morphinhemisulfatgruppe keine positiven oder negativen Aspekte darstellen. Der angenommene Vorteil von Hydromorphon lässt sich somit nicht beweisen.

Die Subanalyse nach der Applikationsform brachte keine Unterschiede in Bezug auf die Obstipation bzw. die Stuhlprobleme. Die These, dass die transdermale Gabe von Opioiden zu geringeren Entleerungsstörungen führen könnte, findet in der Literatur ebenfalls keine Evidenz (Schenk M 2008).

### **5.4. Andere unerwünschte Wirkungen der Opioide im Vergleich**

Bei Mucco-LoRussi et al. (1998) fanden sich bei Tumorpatienten unter Behandlung mit Oxycodon weniger Halluzinationen und Juckreiz als in der mit Morphin behandelten Patientengruppe bei vergleichbarer Analgesie. Auch bei Reder et al. (1997) zeigten sich weniger Halluzinationen bei Oxycodon gegenüber Morphin. Auch Hydromorphon zeigt sich von den unerwünschten Arzneimittelwirkungen günstiger als Morphin. Deutlich geringer ausgeprägt sind Müdigkeit, Sedierung, Konzentrationsstörungen und Juckreiz (De Stoutz ND 1995, Nauck F 2002). Durch weniger Nebenwirkungen lässt sich so die Lebensqualität und damit das Befinden des Patienten deutlich bessern. Bezüglich dieser unerwünschten Wirkungen erfolgte hier keine Untersuchung.

### **5.5. Opioide im Vergleich oral versus transdermal**

Bereits das WHO Schema gibt der oralen Medikation nach einem festen Zeitplan den Vorzug gegenüber transdermalen Pflastersystemen (WHO 1986, 1996). Die Pflastersysteme garantieren zwar einen kontinuierlichen Wirkspiegel bei gleichmäßiger Substanzabgabe, setzen aber auch eine gleichbleibende Schmerzstärke voraus. Die nachgewiesenen Nachteile transdermaler Systeme liegen im langsamen Wirkeintritt, der schlechten Steuerbarkeit, den großen Dosisprüngen, der ungleichmäßigen Wirkstofffreisetzung, der ungewissen Dosierung bei mangelndem subkutanen Fettgewebe, den schwankenden intraindividuellen Plasmaspiegeln und der hohen Eliminationshalbwertszeit (Stiehl 2004, Sandner-Kiesling 2008). Die Einstellungen von Schmerzzuständen oder eine schnelle Anpassung der Schmerztherapie bei veränderter Schmerzsituation sind damit nicht möglich. Dies macht die Behandlung von Tumorpatienten mit wechselnden Schmerzzuständen und im Verlauf der Tumorprogredienz mit transdermalen Systemen schwierig, wenn nicht oft sogar unmöglich. Auch Klaschik hat in seinem Leitfaden zur medikamentösen Schmerztherapie (2010) die bevorzugte Gabe von oralen Opioiden gegenüber transdermaler Applikation deklariert. Transdermale Systeme werden nur als Alternative bei stabilem Schmerzniveau und opioid-sensiblen Schmerzen gesehen,

wenn eine orale Medikation nicht mehr möglich ist. Bei Schluckstörungen bevorzugt Klaschik eher sublinguale Gaben von Buprenorphin (Temgesic®). Bei der Behandlung mit transdermalen Systemen sollten auftretende Schmerzspitzen mit der gleichen Substanzgruppe behandelt werden. Diesbezüglich sind heute von den wichtigsten Präparaten mehrere unretardierte Präparate am Markt. Einen weiteren Nachteil der transdermalen Applikation sieht Klaschik in der schwierigeren Antagonisierung mit Naloxon (Narcanti®), die einmalig nicht ausreichend ist aufgrund der langsamen Abklingzeit. Hier ist in jedem Fall eine stationäre Behandlung notwendig.

Trotz grundsätzlicher Bevorzugung der oralen Schmerztherapie bei praktischerer und effizienterer Handhabung zeigt sich in Deutschland im Gegensatz zu den hier erfassten Daten eine überproportional hohe transdermale Therapie (Schenk M 2008). In der Behandlung stabiler Schmerzzustände, bei ausgeprägtem Widerwillen des Tumorkranken gegen orale Medikamente, bei behinderter oraler oder enteraler Medikamentengabe, bei Kurzdarmsyndrom oder nicht tolerablen Nebenwirkungen einer oralen Therapie spielen die transdermalen Systeme eine wichtige Rolle. In der Einstellungsphase, bei progredienter oder wechselnder Schmerzintensität, bei sehr starken Schmerzen und kachektischen Patienten sollten keine Pflastersysteme angewendet werden (Schenk M 2008).

Wesentliche Unterschiede in der Schmerzbehandlung oder im Nebenwirkungsprofil ließen sich in dieser Arbeit in Bezug auf die Applikationsform nicht herausarbeiten. Die Schmerzreduktion war in beiden Gruppen gleich gut und gleich schnell. Auch die Häufigkeit des Auftretens von Alpträumen nahm in beiden Subgruppen tendenziell zum Ende hin ab. Es ließen sich keine offensichtlichen Unterschiede herausarbeiten.

### **5.6. Verwendung von Koanalgetika**

Die Analyse der Koanalgetika der Patienten zeigte ebenfalls eine deutliche Unterversorgung der Untersuchten, dabei lassen sich Schmerzen durch Verwendung von passenden Koanalgetika deutlich reduzieren unter Einsparung von Opioiden. Es erfolgte im Verlauf der Beobachtung diesbezüglich auch keine Anpassung der Medikation.

### **5.7. Limitationen der Ergebnisse**

Da es sich bei dieser Studie um eine durch die Pharmaindustrie gesponserte Studie handelt, sollten die Ergebnisse insgesamt kritisch bewertet werden. Grundsätzlich stand allen teilnehmenden Ärzten die gesamte Breite der auf dem Markt verfügbaren Stufe-III-Opiode zur Auswahl, es lässt sich ein gewisser Einfluss durch den Sponsor schon im Rahmen der Rekrutierung nicht sicher ausschließen. Aufgrund des hier gezeigten Verteilungsmusters der verwendeten Substanzen, die nicht dem markttypischen Verteilungsmuster entspricht, liegt diese Vermutung nahe. Deshalb ist von einer verringerten Reliabilität auszugehen.

### 6. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ließ sich die deutliche analgetische Unterversorgung der Tumorpatienten exemplarisch in dieser Studie zeigen. Die erhofften Unterschiede bezüglich der analgetischen Wirkung, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts sowie der unerwünschten Wirkungen konnte nicht dargestellt werden. Insbesondere ein deutlicher Vorteil von Hydromorphon gegenüber den anderen Substanzen ließ sich nicht herausarbeiten. Alle hier verwendeten Substanzen der Stufe-III-Opioide verhielten sich in nahezu allen Subanalysen gleich. Um diese Unterschiede herauszuarbeiten war der Beobachtungszeitraum wahrscheinlich zu kurz bei zusätzlich zu kleinen Patientenzahlen innerhalb einzelner Substanzgruppen. Auch im Hinblick auf die Applikationsform ließen sich keine wesentlichen Vor- oder Nachteile darstellen. Das lässt abschließend die Vermutung zu, dass mit jedem hier untersuchten Stufe-III-Opioid eine Einstellung der Schmerztherapie innerhalb von 10 Tagen möglich ist. Auch wenn sich keine signifikanten Unterschiede in dieser Beobachtung ergaben, sollten die in der Literatur angegebenen Richtlinien in Bezug auf die Begleiterkrankungen sowie die angegebenen Indikationen beachtet werden. Trotz gleicher Ergebnisse unabhängig von der Applikationsform, ist auch hier entsprechend den literarischen Vorgaben und Erfahrungswerten die orale Therapie zu bevorzugen. Letztlich richtet sich die Auswahl des Präparates immer individuell nach dem Patienten, seiner Symptomatik und den aktuellen Gegebenheiten. Gerade in der Palliativmedizin ist oft ein großes Improvisationstalent gefragt. Den Standardpatienten gibt es nicht. Man sollte seine Therapie immer wieder hinterfragen. An eine ausreichende Komedikation sollte immer gedacht werden, dies spart teure Opioide und verringert Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität. Erfreulicherweise wächst das Interesse an der Palliativmedizin und der Schmerztherapie in den letzten Jahren stetig, so dass auch die Anzahl der Neuentwicklungen bezüglich Applikation, Wirkstoffdauer und Verknüpfung von Wirkmechanismen weiter zunimmt (im Interesse des Schmerzpatienten). Neuere Präparatentwicklungen nehmen die Wirkweise der Morphine am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor auf und verbinden diese mit der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (Tapentadol von Grünenthal (Palexia®)). Dieses Präparat soll bei starken chronischen Schmerzen mit nozizeptiven, neuropathischen und gemischten Komponenten helfen und damit die



zusätzlichen Einnahmen von Koanalgetika unnötig machen bei gleichzeitiger Einsparung von Opioiden. Das Nebenwirkungsprofil entspricht den sonstigen Opioiden.

Der für transdermale Systeme übliche Wechsel im Rhythmus von 3 Tagen ist nicht mehr allein möglich. Es stehen heutzutage auch Pflaster mit einer Applikationszeit von bis zu 7 Tagen zur Verfügung.

In Bezug auf die orale Medikation hat sich ebenfalls viel in den letzten Jahren getan. Es gibt neuere Präparate mit einer weitaus längeren Halbwertszeit, die eine einmal tägliche Gabe ermöglichen (z.B. Hydromorphonhydrochlorid von Janssen-Cilag (Jurnista®)). Dies bietet Vorteile für den Patienten, da dadurch nicht so viele Einnahmezeiten zu beachten sind und die Fehlerquote sinkt. Dies führt zu einer besseren Compliance. Bei falscher Einnahme oder Überdosierung ist allerdings eine weitaus längere Antagonisierung notwendig.

Auch bezüglich der Applikationsformen hat sich in den letzten Jahren viel verändert. So wurden beispielsweise Buccaltabletten oder Oralliquids gegen den Durchbruchschmerz entwickelt aus unretardierten Opioiden. Diese sind gut applizierbar auch bei Patienten mit Schluckstörungen, lösen sich schnell auf und zeigen einen schnellen Wirkungseintritt. Die meisten Opioide stehen heutzutage auch in flüssiger Form zur intravenösen oder subcutanen Darreichung zur Verfügung. Dies macht Opioidrotationen, wie sie früher notwendig waren, wenn die Patienten zum Beispiel nicht mehr schlucken konnten, unnötig. Insgesamt hat sich in den letzten Jahren viel in der Schmerztherapie getan. Dies gibt Hoffnung für die Patienten und erspart ihnen im Idealfall einen schmerzvollen Leidensweg. Die Kollegen sollten ihre Scheu gegenüber den Opioiden ablegen, denn für jeden Schmerzpatienten auch mit zusätzlichen Erkrankungen lässt sich ein geeignetes Präparat finden.

### Literaturverzeichnis

Ahmedzai S, B. D.-F. (1997). Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 13 (5) , S. 254-61.

Amen, K. (2007). Practical approaches to optimizing the effective use of opioids in cancer pain. *ONS connect Vol. 22 (8)* , S. 13-4.

Apolone G, C. O. (2008). Factors influencing the decision to take or reject opioids for cancer pain: are we on target? *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO Vol. 19 (5)* , S. 1021-2.

Apolone G, C. O. (2009). Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Outcome Research Study Group. *British Journal of Cancer (100)* , S. 1566-1574.

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. (2004). *Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends, 4.Aufl.*

Ashby M, F. B. (1997). Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage* 14 , S. 157-167.

Aulbert E, N. F. (2007). *Lehrbuch der Palliativmedizin. 2. Auflage.* Stuttgart New York: Schattauer Verlag.

Baron R. (Vol. 4 2009). Schmerzforschung alarmierend im Abseits. *Schmerztherapie* , S. 14-15.

Baron R, J. W. (2001). Neuropathische Schmerzen. In J. I. Zenz M, *Lehrbuch der Schmerztherapie 2. Aufl.* (S. 65-87). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Benedetti C, B. J. (1984 (7)). Cancer pain: basic considerations. In Benedetti C, Chapman CR, Moricca G. (eds). *Advances in Pain Research and Therapy. New York: Raven Press* , S. 529-55.

Bertram L, S. S.-E. (12 2010). Erfahrungen von Tumorpatienten mit Durchbruchschmerzen und medikamentösen Behandlungen. *Schmerz (Berlin, Germany) Vol: 24 (6)* , S. 605-12.

Bonica, J. (1985). Treatment of cancer pain: current status and future needs. In D. R. Fields HL, *Advances in Pain Research and Therapy (Vol. 9)* (S. 589-616). New York: Raven Press.

Bruera E, B. M. (1998 ). Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16 (10) , S. 3222-29.

Bruera E, P. J. (1996). Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone and morphine. *Cancer* 78 , S. 852-7.

- Bruera E, S. P.-A. (1996). A randomized, double-blind-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. *J clin oncol* 14 , S. 1713-17.
- Campa JA, P. R. (1993). Pain syndromes due to cancer treatment. In Patt RB (ed). *Cancer pain. Philadelphia: Lippincott* , S. 41-56.
- Caraceni A, P. R. (1999). An international survey of cancer pain characteristics and syndroms. *Pain* 82 , S. 263-74.
- Caraceni A, Z. E. (1999). Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* (17) , S. 441-5.
- Charlton, J. (1993). Cancer pain management. *Cahiers danesthesiologie* 41 (6) , S. 621-4.
- Cherny NI, P. R. (1994). Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen, Teil I: Eigenschaften von Nichtopioiden und Opioiden. *Schmerz* (8) , S. 195-209.
- Cherny NI, P. R. (1994). Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen, Teil II: Eigenschaften von Nichtopioiden und Opioiden. *Schmerz* (9) , S. 3-1.
- Connor M, C. M. (1999). Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (26) , S. 493-499.
- Curtis, E. (1991). Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* (7) , S. 25-9.
- Davis MP, W. D. (2004). Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care* (21) , S. 137-42.
- De Stoutz ND, B. E.-A. (1995). Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J pain sympt manage* 10 , S. 378-84.
- Dean, M. (2004). Opioids in renal failure and dialysis patients. *J of Pain and Symptom Management* 28 , S. 497-504.
- Deandrea S, M. M. (2008). Prevalence of undertreatment in cancer pain, A review of published literature. *Ann Oncol* (18) , S. 1985-1991.
- Donnelly S, W. D. (1995). The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* (22) , S. 67-72.
- Donner B, W.-S. A. (2001). Schmerzmessung. In J. I. Zenz M, *Lehrb". Aufl.* (S. 109-25). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Dubs A, W. P. (1999). Morphin-Intoxikation bei chronischer Niereninsuffizienz. Morphin-6-Glucuronid als pharmakologisch aktiver Morphin-Metabolit. *Dtsch Med Wochenschr* 124 , S. 896-898.
- Elliott K, F. K. (1990). Neurologic pain syndromes in patients with cancer. *Crit Care Clin* (6) , S. 393-420.
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care, H. G. (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* (84) , S. 587-593.

- Fellon MT, L. B. (07 2011). A systematic review of combination Step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliative medicine Vol: 25 (5)* , S. 597-603.
- Fitzgibbon DR, G. B. (1995 ). The efficacy of opioids in cancer pain syndromes. *Pain 58 (3)* , S. 429-31.
- Fitzgibbon, D. (2007). Clinical use of opioids for cancer pain. *Current pain and headache reports Vol.11 (4)* , S. 251-8.
- Foley, K. (1995). Misconceptions and controversies regarding the use of opioids in cancer pain. *Anti-cancer drugs 6 (3)* , S. 4-13.
- Freye, E. (2008). *Opioide in der Medizin, 7.Aufl.*
- Fukshansky M, A. M. (2005). The role of opioids in cancer pain management. *Pain practice: the official journal of World institute of Pain Vol. 5 (1)* , S. 43-53, quiz 53-4.
- Grond S, Z. D. (1996). Assesment of cancer pain: a prospective evaluation in 2255 cancer patients referred to a pain service. *Pain 64* , S. 107-14.
- Grond S, Z. D. (1992). Prävalenz und Charakteristik neuropathischer Schmerzen bei malignen Erkrankungen. *Schmerz (6)* , S. 99-104.
- Haberer JP, S. P. (1982). Fentanyl pharmacoknetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth 54* , S. 1267-70.
- Hanks GW, C. F. (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer 9 (2)* , S. 587-93.
- Hanks GW, d. C. (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer 84* , S. 587-93.
- Hays H, H. T. (1994). Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer 74* , S. 1808-16.
- Hearn J, H. I. (2003). Cancer pain epidemiology: a systematic review. In P. R. Bruera ED, *Cancer pain, Assesment and Management*. Cambridge: Cambridge Univesity Press.
- Heidemann, E. (1999). Tumorpatienten in Deutschland: was wissen wir über Schmerzprävalenz? *Schmerz 13* , S. 249-252.
- Heim HM, O. T. (1993). Comparison of prostate cancer patients with and without pain. *Pain 53* , S. 159-62.
- Heiskanen Z, e. a. (kein Datum). Double-blind, randomised, repeated dose, crossover comparison of controled-release oxycodone and controlled-release morphine in cancer pain 1: pharmacodynamic profile. *Abstract of Eighth World Congress on Pain. IASP Pain, Seattle* , S. 17-18.
- Hoehe MR, K. K. (2000). Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: as sociation of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet 9(19)* , S. 2895-2908.

- Hopp M, R. C. (2005). The combination of naloxone with prolonged release oxycodone is able to reduce opioid-induced constipation - results of a clinical study. *Der Schmerz* 19 (1) , S. P11.3-103.
- International Narcotics Control Board. (2005). Consumption of principal narcotic drugs. Narcotic drugs. Estimated world requirements for 2005, statistics for 2003, United Nations. New York.
- International Narcotics Control Board. (2005). *Consumption of the principal narcotic drugs Verbrauch 2004/st.* 02.05.2006.
- Jarge, J. (2002). Klinische Pharmakologie der Opiode. In K. Lehmann, *Analgetische Therapie mit Opioiden*, 1.Aufl. (S. 36-74). Bremen: UNI-MED.
- Jarge, J. (2003). *Medikamente gegen Krebschmerzen*, 4.Aufl. Georg Thieme Verlag.
- Joranson, D. (1993). Availability of opioids for cancer pain: recent trends, assesment of system barriers, New York Health Organisation guidelines, and the risk of diversion. *Journal of pain and symtom managemen* 8 (6) , S. 353-60.
- Kaiko R, e. a. (1996). Analgesic onset and potency of oral controlled-release (CR) oxycodone and controlled-release morphine. *Clinical Pharmacology and therapeutics* 59 , S. 130.
- Kanbayashi Y, H. T. (10 2011). Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clinical journal of pain* Vol: 27 (8) , S. 664-7.
- Karnofsky DA, A. W. (1948). The use of nitrogen mustards in palliativ care treatment for carcinoma. *Cancer* , S. 634.
- Kirvela M, L. L. (1996). The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 8 , S. 13-18.
- Klaschik E. (2003). Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In K. E. Husebö S, *Palliativmedizin* 3. Aufl. (S. 181-277). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Klaschik E. (2003). Smptome in der Palliativmedizin: Obstipation. *Schlütersche, Hannover* .
- Klaschik E, C. K. (2005). Opiode in der Schmerztherapie-Wirksamkeit und Nebenwirkungen. *Schmerz* 19 , S. 395-403.
- Klaschik, E. (2005). *Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten*, 8. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kochhar R, L. S. (2003). Opioids in cancer pain: common dosing errors. *Oncology (Williston Park N.Y.)* Vol.17 (4) , S. 571-5, dicussion 575-6, 579.
- Koehntop DE, R. J. (1997). Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* 17 , S. 746-52.
- Koizumi W, T. H. (2004). Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naive cancer pain patients, starting with 5 mg tablets. *Jpn J Clin Oncol* 34 (10) , S. 608-14.

- Kolesnikov YA, J. S. (1996). Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and target of morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* (279) , S. 502-6.
- Koppert, W. (2005). Opioidvermittelte Analgesie und Hyperalgesie. Dr. Jekyll und Mr. Hyde der Schmerztherapie. *Schmerz* (19) , S. 386-394.
- Köster, W. (2005). Therapie chronischer Schmerzen in der internistischen Praxis. *Internist* 46 , S. 433-446.
- Krainick JU, S. R. (1991). Nozizeption und Schmerz. In S. R. Hierholzer K, *Pathophysiologie des Menschen* (S. 29.1-29.23). Weinheim: VCH.
- La Forge KS, Y. V. (2000). Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol* 410 (2-3) , S. 249-268.
- Larue F, C. S. (1995). Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J* (310) , S. 1034-7.
- Lauretti GR, O. G. (2003). Comparison of sustain-released morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 89 , S. 2027-30.
- Lee MA, L. M. (2001). Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 15 , S. 26-34.
- Likar R, S. R. (2002). *Praxis der transdermalen Schmerztherapie*. Bremen: Uni-Med.
- Lindena G, M. S. (1994). Opioidverschreibung durch niedergelassene Ärzte. *Schmerz* (8) , S. 228-234.
- Ljuca D, H. S. (05 2010). Treatment of severe cancer pain by transdermal fentanyl. *Bosnian journal of basic medical sciences, Association of Basic Medical sciences Vol: 10* (2) , S. 158-64.
- Lötsch J, F. R. (2005). Sind  $\mu$ -Opioidrezeptorpolymorphismen wichtig für die Opioidtherapie? *Schmerz* (19) , S. 378-385.
- Lötsch J, G. G. (2001). Opiode bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung. In J. I. Zenz M, *Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Aufl.* (S. 329-334). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lötsch J, S. C. (2004). Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 43 (14) , S. 983-1013.
- Maier C, N. N.-Z. (10. 09 2010). Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Deutsches Ärzteblatt Vol: 107* (36) , S. M-607.
- Makin, M. (2001). Strong opioids for cancer pain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 94 (1) , S. 17-21.
- Massie MJ, H. J. (1987). The cancer patient with pain: psychiatric complications and their management. *Med Clin North Am* (71) , S. 243-58.
- Matthes HW, M. R. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene. *Nature* 383 (6603) , S. 819-823.

- MC Guire DB. (2004). Occurrence of cancer pain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32 , S. 51-6.
- McCormack K, P. P. (1998). Somenew insights into the effects of opioids in phasic and tonic nociceptive tests. *Pain* (78) , S. 79-98.
- Meert TF, V. H. (Vol. 80 (2) 2005). A preclinical comparison between different opioids: antinociceptive versus adverse effects. *Pharmacology, biochemistry and behavior* , S. 309-26.
- Meissner W, L. P.-L. (11. Aug 2008). A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and nalaxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* .
- Meldrum, M. (2005). The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *Journal of pain and symptom management Vol.29 (1)* , S. 41-54.
- Mercadante S, F. F. (1999). Alternatives to oral opioids for cancer pain. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 13 (2) , S. 215-20, 225, discussion 226-9.
- Mikus G, W. J. (2005). Influence of CYP2D6 genetics on opioid kinetics, metabolism and response. *Curr pharmacogenomics* 3 , S. 43-52.
- Miser AW, D. J. (1987). The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain* 29 , S. 73-83.
- Mogil JS, K. B. (1999). Sex differences in opioid analgesia of mice and women. *Pain Forum* 8(1) , S. 48-50.
- Mogil, J. (1999). The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (14) , S. 7744-7751.
- Moriarty M, e. a. (1999). A randomized crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J of Clin Research* 2 , S. 1-8.
- Motsch J, R. B. (1987). Spinale Opiatanalgesie mit implantierbaren Kathetersystemen zur Langzeittherapie von Carcinomschmerzen. *Schmerz-Pain-Douleur* (3) , S. 115.
- Mucci-LoRusso P, B. B. (1998). Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 2(3) , S. 239-49.
- Mueller-LissnerS, L. P. (2008). Improved bowel function with a combination of oxycodone and nalaxone (OXN) as prolonged release (PR) tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *IASP Congress on Pain, Glasgow* , S. 225, Abstract No. 2297.
- Nauck F, O. C. (2001). A German Model for methadone conversion. *Am J Hosp Palliat Care* 18 (3) , 149-150.
- Nauck F, O. C. (2002). Controlled-release hydromorphone: an alternative to morphine for cancer pain. *Clinic* , S. 13-6.
- Osborne R, J. S. (1993). The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 54 , S. 158-167.

- Pergolizzi J, B. R. (2008). Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* Vol. 8 (4) , S. 287-313.
- Portenoy RK. (1992). Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 339 , S. 1026-31.
- Portenoy RK. (1999). Management of cancer pain. *Lancet* 353 , 1695-1700.
- Portenoy RK, P. D. (1999). Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 81 , S. 129-134.
- Portenoy RK, S. M. (1993). Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* (78) , S. 36-43.
- Pressegespräch. (2010). Schmerzpatienten zwischen Wunsch und Wirklichkeit-Initiative Schmerz zeigt Diskrepanzen. *Schmerztherapie* Vol. 1 , 21.
- Quigley, C. (2005). Clinical review. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* (331) , S. 825-9.
- Quigley, C. (2005). The role of opioids in cancer pain. *BMJ* Vol. 331 (7520) , S. 825-9.
- Radbruch L. (2003). Buprenorphine TDS: Use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract* 133 (Suppl) , 19-22.
- Radbruch L, N. F. (2002). Morphin und andere Opioide in der Tumorschmerztherapie: Empfehlungen der EAPC. *Schmerz (Berlin, Germany)* Vol.16 (3) , S. 186-93.
- Radbruch L, S. R.-R. (2001). Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 15 (4) , S. 309-21.
- Reder R, S. M. (1997). Oxycodone may be associated with lower incidence of hallucinations than morphine. *2nd Congress of the European Federation of IASP, Barcelona* , S. 366.
- Reisine T, P. G. (1996). Opioid analgetics and antagonists. In L. L. Hartmann JG, *Goodman and Gillman's The Pharmacology basis of therapeutics. 9th edn* (S. 521-55). McGraw-Hill New York St. Louis San Francisco.
- Ripamonti C, G. L. (1998). Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *Clin Oncol* 16 , 3216-3221.
- Schmidt U. (10 2003). Transdermale Pflaster - Arzneimittel zum Aufkleben. *Spektrum der Wissenschaft* , S. 42.
- Schmidt, R. (1990). *Nociception und Schmerz*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Siems, R. (2008). *Schmerztherapie kompakt. Empfehlungen für Klinik und Praxis. 4. Aufl.* Universität Rostock.
- Skaer, T. (2006). Transdermal opioids for cancer pain. *Health and quality of life outcomes* Vol. 4 , S. 24.



- Sloan PA, M. D. (1998). A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 16 (2) , S. 102-11.
- Statistisches Bundesamt. (2002). Datenreport 2002, Teill. (S. Kap.8). Gesundheit.
- Stein C, C. P. (1999). Peripheral opioid analgesia: Mechanisms and clinical implications. In S. C. (ed), *Opioids in pain control* (S. 96-108). Cambridge University Press.
- Strang P, Q. H. (1990). Cancer-related pain and its influence on quality of life. *Anticancer Res* (10) , S. 109-112.
- Strumpf M, W.-S. A. (2005). Tumorschmerz. *Dtsch Ärztebl* 102 (13) , S. 916-924.
- Strumpf M, W.-S. A. (2005). Tumorschmerz. *Dtsch Ärztebl* 102 (13) , 916-924.
- Strumpf M, Z. M. (2001). Stufenschema, Betäubungsmittelverschreibungsordnung (BtMVV). In J. I. Zenz M, *Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Aufl.* (S. 485-98). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Tegeder I, G. G. (1999). Einsatz von Opioiden bei Leber-und Niereninsuffizienz. *Schmerz* 13 , S. 183-95.
- Thapa D, R. V. (04 2011). Cancer pain management-current status. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology Vol: 27 (2)* , S. 162-8.
- Twycross R, H. J. (1996). A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* (12) , S. 273-82.
- Twycross RG. (1999). Opioids. In M. R. Wall PD, *Textbook of pain, 4th edn* (S. 1187-1214). Edinburgh London: Churchill Livingstone.
- Twycross, R. (1994). *Pain relief in advanced cancer*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Uhl GR, S. I. (1999). The  $\mu$ -opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (14) , S. 7752-7755.
- Vainio A, O. J. (1995). Driving ability in cancer patients receiving long-term morphin analgesia. *Lancet* (346) , S. 667-70.
- van den Beuken-van Everdingen MH, d. R. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: asystematic review of past 40 years. *Ann Oncol* (18) , S. 1437-1449.
- Vanderath TW, O. M. (2001). Mechanism of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dysorphin. *Pain* 92 , S. 5-10.
- Vondrackova D, I. P. (15. Aug 2008). Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with nalaxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* .
- Wang JB, J. s. (1994). Human mu opia tere ceptor. cDNA and genomic clones, pharmacologic characterization and chromosomal assignment. *FEBS Lett* 338 (2) , S. 217-222.
- Weinstein SM, M. J. (2009). Effentora®-Eine offene Langzeitstudie zur Sicherheit. *Cancer* 115 (11) , S. 2571-2579.

## Literaturverzeichnis

---

Wiedemann B, K. T. (2003). Häufigkeit von Erbrechen bei Tumorpatienten unter Berücksichtigung der Opioidtherapie. *Poster & Abstract; Der Deutsche Schmerztag, Frankfurt* , S. 1-3.

Wilder-Smith, C. (2001). Opioids in cancer pain-which one is best? *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* , S. 71-2 Vol.9 (2).

Wirz S, W. H. (2004). Is hydromorphone less constipating than morphine? A prospective trial. *Journal of Cancer research and Clinical Oncology* 130 , S. 184.

World Health Organisation. (1986). *Cancer pain relief*. Genf.

World Health Organisation. (1996). *Cancer pain relief*. Genf.

World Health Organisation. (1993). Global health situation - III. Mortality. (S. (68) 33-6). *Wkly Epidem Rec*.

Yeo W, L. K. (May 1997). Transdermal fentanyl for severe cancer-related pain. *Palliat Med* 11 (3) , S. 233-9.

Zech DFJ, G. S. (1995). Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63 , S. 65-76.

Zenz M. (25. 03 2011). Der Einsatz von Morphin: Zwischen Pflicht und Strafe. *Deutsches Ärzteblatt Vol: 108 (12)* , S. A-641.

### Abkürzungen

%	Prozent
Abb	Abbildung
AE	adverse event
BMI	Body Mass Index
Btm	Betäubungsmittel
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
Cm	Zentimeter
CRF	Case Report Form
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie
EAPC	European Association for Palliative Care
gtt	Tropfen
HM-3-G	Hydromorphon-3-Glukuronid
Kg	Kilogramm
M-3-G	Morphin-3-Glukuronid
M-6-G	Morphin-6-Glukuronid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	numerische Ratingskala
o-TTS	oral-transmukosales Trägersystem
S	Seite
SAE	severe adverse event
Tab	Tabelle
TTS	transdermales Trägersystem
va	vor allem
VRS	verbale Ratingskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **Danksagung**

Ich möchte mich auf diesem Wege bei Herrn PD Dr. med. Thomas Beinert, dem Betreuer dieser Arbeit, bedanken für die Unterstützung und die Geduld.

Mein weiterer Dank gilt der Firma Mundipharma GmbH aus Limburg a. d. Lahn, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Zum Schluss danke ich meinem Mann für die immer wieder notwendige Motivation.

## Anhang

- CRF – Dokumentationsbogen
- Schmerztagebuch
- Lebenslauf
- Erklärung über Selbstständigkeit

# Wirksamkeit und Verträglichkeit von Stufe III-Opioiden bei Tumorschmerzen

(prospektive Kohortenstudie\*)

## Dokumentationsbogen

Arztstempel:

Arztname:

---

Zentrums Nummer:

Patienten Nummer:

\*Sponsor dieser Anwendungsbeobachtung: Mundipharma GmbH, Limburg. Bei dem BfArM, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen angezeigter Projekttitel: „Wirksamkeit von Palladon® im Vergleich zu anderen Stufe III- Opioiden bei Tumorschmerzen“. Projekt Code: HDM9004

Projekt Code: HDM9004

1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>Visite 1</b>
Patienten-Nummer	Patienten Initialen	<b>Beobachtungsbeginn</b>
		<input type="text"/>
		Tag Monat Jahr

**Stammdaten:**

Geburtsdatum:  Tag Monat Jahr      Geschlecht: 1=männlich  2=weiblich

Größe:  cm      Ethnische Zugehörigkeit: 1=kanakisch  2=afrikanisch  3=asiatisch  9=sonstige: \_\_\_\_\_

Gewicht:  kg

**Tumorerkrankung:** Erstdiagnose:  Tag Monat Jahr

Tumorart:       Metastasen bekannt?  Nein  Ja

1 = Lungenkarzinom      falls ja,  Knochen  
 2 = Mammarkarzinom       Leber  
 3 = Zervix/Ovarialkarzinom       Lunge  
 4 = Nierenzellkarzinom       sonstige:  
 5 = Gastrointestinales Karzinom  
 6 = Prostatakarzinom  
 9 = Sonstige

Therapie: 1=ambulant  2=stationär

Karnofsky Index:

100 = normal, keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung  
 90 = normale Aktivität möglich, geringe Krankheits-symptome  
 80 = normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheits-symptome  
 70 = Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit  
 60 = gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung  
 50 = häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich  
 40 = überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich  
 30 = dauernd bettlägerig, evtl. Krankenhausweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr  
 20 = schwerkrank, aktive unterstützende Therapie, evtl. Krankenhausweisung  
 10 = moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung  
 0 = Tod

**Der Patient hatte während der letzten 3 Wochen Chemo- und/oder Strahlentherapie:**

Chemotherapie  Nein  Ja falls ja, fortlaufend

Strahlentherapie  Nein  Ja falls ja, fortlaufend

Projekt Code: HDM9004      2

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>Visite 1</b>
Patienten Nummer	Patienten Initialen	

**Selektionskriterien:**

Einstellung, Umstellung oder Erhöhung der Schmerztherapie wegen Schmerz VAS > 3  Nein  Ja

**und/oder**

schmerzbedingter nächtlicher Schlafstörung.  Nein  Ja

Schmerztagebuch ausgehändigt und erklärt  Nein  Ja

Einwilligung zur Datendokumentation gegeben am  Tag Monat Jahr

**Begleiterkrankungen:**

**Herzinsuffizienz NYHA:**  keine oder I  II  III  IV

**Erkrankungen des Bewegungsapparates:**  
 Welche: \_\_\_\_\_

**Erkrankungen des Nervensystems:**  
 Welche: \_\_\_\_\_

**Sonstige Erkrankungen:**  
 Welche: \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

3

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<b>Visite 1</b>
Patienten Nummer	Patienten Initialen	

**Laborwerte innerhalb der letzten Woche (nur soweit vorhanden):**

	mm n.W.	ASAT	U/l
BKS			
Ery	Mill/mm <sup>3</sup>	ALAT	U/l
Leuko	mm <sup>3</sup>	γ-GT	U/l
Hb	g/dl	LDH	U/l
Thrombo	mm <sup>3</sup>	AP	U/l
Quick	%		
PTT	sec.		
Krea	mg/dl		

**Schmerzanamnese:**

VAS heute in Ruhe  (0 – 10)

VAS heute bei Bewegung  (0 – 10)

Bestehen schmerzbedingte Schlafstörungen?  Nein  Ja

Die Schmerzen bestehen seit  Tagen  Wochen  Monaten  Jahren

Mittlere Schmerzintensität der vergangenen Woche  (0 – 10)



Maximale Schmerzintensität der vergangenen Woche  (0 – 10)

Der Schmerztyp ist vorwiegend:  
 neuropathisch  tumorassoziiert   
 nozizeptiv  therapieassoziiert   
 gemischt

Projekt Code: HDM9004

4

**Visite 1**



Patienten Nummer Patienten Initialen



**Schmerztherapie vor Beobachtungsbeginn:**

Gabe von Opioiden  Nein  Ja

Falls ja

Präparat \_\_\_\_\_

Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  Tagesdosis:  mg


Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  Tagesdosis:  mg

Falls ein Pflaster verwendet wird \_\_\_\_\_ µg/h angeben. Wechsel alle \_\_\_\_\_ Tage

Präparat : \_\_\_\_\_

Bedarfsmedikation  Nein  Ja

Präparat \_\_\_\_\_



Applikation:  oral  parenteral  transcutosal  Einzeldosis:  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Falls ja, Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x

**Visite 1**



Patienten Nummer Patienten Initialen



**Schmerztherapie vor Beobachtungsbeginn:**

Gabe von Nicht-Opioiden  Nein  Ja

Falls ja,

Präparat \_\_\_\_\_


Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg


Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg

Gabe von Koanalgetika  Nein  Ja

Falls ja,

Präparat \_\_\_\_\_

Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg



Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Falls ja, Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x


**Visite 1**





Patienten Nummer Patienten Initialen

**Schmerztherapie ab heute:**

Welches Opioid \_\_\_\_\_

Falls Tabletten: Gesamttagesdosis  mg


Frequenz/Tag: 
 Nur ausfüllen, wenn von der vorgeschienen zweimal täglichen Gabe abgewichen wird!

Falls ein Pflaster verwendet wird \_\_\_\_\_ µg/h angeben. Wechsel alle \_\_\_\_\_ Tage

Präparat : \_\_\_\_\_

Bedarfsmedikation  Nein  Ja



Welches Opioid \_\_\_\_\_

Einzeldosis:  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Anzahl maximaler Einzeldosen

**Visite 1**



Patienten Nummer Patienten Initialen



**Schmerztherapie ab heute:**

Gabe von Nicht-Opioiden  Nein  Ja

Falls ja,

Präparat \_\_\_\_\_



Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg



Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg

Gabe von Koanalgetika  Nein  Ja

Falls ja,

Präparat \_\_\_\_\_



Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg

Frequenz/Tag: 
 Applikation:  oral  parenteral  sonstig  Tagesdosis:  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Falls ja, Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x



**Visite 1**

Patienten Nummer \_\_\_\_\_  
 Patienten Initialen Vn Nn \_\_\_\_\_

**Gegenwärtige Medikation:**

**Antikonvulsiva**  
 Namen oder Wirkstoff \_\_\_\_\_ Dosis/Tag \_\_\_\_\_

**Kortison**  
 Namen oder Wirkstoff \_\_\_\_\_ Dosis/Tag \_\_\_\_\_



**Antiemetika**  
 Namen oder Wirkstoff \_\_\_\_\_ Dosis/Tag \_\_\_\_\_

**Laxantien**  
 Namen oder Wirkstoff \_\_\_\_\_ Dosis/Tag \_\_\_\_\_

**Sonstige** Anzahl der Präparate bitte angeben

Antiarrhythmika	<input type="checkbox"/>
Antipsectangiosa	<input type="checkbox"/>
Antihypertensiva/Diuretika	<input type="checkbox"/>
Antibiotika/Antimykotika	<input type="checkbox"/>
Antidepressiva	<input type="checkbox"/>
Antiepileptika	<input type="checkbox"/>
Antiphlogistika	<input type="checkbox"/>
Antitussiva	<input type="checkbox"/>
Benzodiazepine	<input type="checkbox"/>
Lipidsenker	<input type="checkbox"/>
Muskelrelaxantien	<input type="checkbox"/>
Neuroleptika	<input type="checkbox"/>
Parkinsonmittel/Mittel gegen extrapyramidale Störungen	<input type="checkbox"/>
Psychofarmaka	<input type="checkbox"/>
Magen-Darm-Mittel	<input type="checkbox"/>
Osteoporosemittel/ Calciumstoffwechselregulatoren	<input type="checkbox"/>
Urologika	<input type="checkbox"/>
Vitamine	<input type="checkbox"/>
Sonstige, welche _____	<input type="checkbox"/>

(Angabe der Stoffgruppe)



**Visite 2**  
 (Kontrolltermin, 5.Tag)

Patienten Nummer \_\_\_\_\_  
 Patienten Initialen Vn Nn \_\_\_\_\_  
 Tag Monat Jahr \_\_\_\_\_

**(Schwere) Unerwünschte Ereignisse:**

- Erfassen Sie bitte jedes spontan erwähnte unerwünschte Ereignis, das entweder weiter besteht, neu aufgetreten ist oder seit der letzten Visite abgeklungen ist.
- Fragen Sie bitte den Patienten: „Sind bei Ihnen seit der letzten Visite irgendwelche Beschwerden aufgetreten oder haben sich bestehende Beschwerden gebessert oder verschlechtert?“


Nein  Ja

Beim Auftreten von UE oder SUE bitte Formblätter ab Seite 20 ausfüllen.



**Opioidtherapie:**

Änderung der Opioidtherapie notwendig?  Nein  Ja

welches Opioid \_\_\_\_\_ Falls Tabletten: Gesamttagesdosis \_\_\_\_\_ mg

Frequenz/Tag  mg

Nur ausfüllen, wenn von der vorgesehenen zweimal täglichen Gabe abgewichen werden muss!

Falls ein Pflaster verwendet wird  µg/h angeben. Wechsel alle  Tage

Präparat : \_\_\_\_\_



Bedarfsmedikation  Nein  Ja

welches Opioid \_\_\_\_\_ Einzeldosis \_\_\_\_\_ mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x




**Visite 2**


Patienten Nummer \_\_\_\_\_  
 Patienten Initialen Vn Nn \_\_\_\_\_

**Schmerztherapie:**

Gabe von Nicht-Opioiden  Nein  Ja


Falls ja, \_\_\_\_\_


Präparat \_\_\_\_\_ Frequenz/Tag  Applikation: oral parenteral sonstig    Tagesdosis \_\_\_\_\_ mg

Präparat \_\_\_\_\_ Frequenz/Tag  Applikation: oral parenteral sonstig    Tagesdosis \_\_\_\_\_ mg

Gabe von Koanalgetika  Nein  Ja

Falls ja, \_\_\_\_\_



Präparat \_\_\_\_\_ Frequenz/Tag  Applikation: oral sonstig   Tagesdosis \_\_\_\_\_ mg

Präparat \_\_\_\_\_ Frequenz/Tag  Applikation: oral parenteral sonstig    Tagesdosis \_\_\_\_\_ mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja

Falls ja, Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x



**Visite 2**


Patienten Nummer \_\_\_\_\_  
 Patienten Initialen Vn Nn \_\_\_\_\_


**Wurde die Begleitmedikation verändert (Präparate abgesetzt, neu verordnet oder Dosis/ Einnahmefrequenz geändert)?**  Nein  Ja


falls ja, welche?

	Name	Dosis	Frequenz
1. Laxantien	_____	_____	_____
2. Antiemetika	_____	_____	_____
3. Nicht-Opiode	_____	_____	_____
4. Koanalgetika	_____	_____	_____
5. Sonstige	_____	_____	_____

**Schmerzanamnese:**

VAS durchschnittlich in Ruhe  (0 - 10) seit letzter Visite

VAS durchschnittlich in Bewegung seit letzter Visite  (0 - 10)

Maximale Schmerzintensität seit letzter Visite  (0 - 10)

Bestehen schmerzbedingte Schlafstörungen?  Nein  Ja

Der Schmerztyp ist vorwiegend:

neuropathisch	<input type="checkbox"/>	tumorassoziiert	<input type="checkbox"/>
nozizeptiv	<input type="checkbox"/>	therapieassoziiert	<input type="checkbox"/>
gemischt	<input type="checkbox"/>		



**Abbruch der Anwendungsbeobachtung:**  Nein  Ja

wegen: \_\_\_\_\_


Falls ja, bitte → Abschlußbeurteilung Seite 16 ausfüllen



**Visite 3**  
(Abschluss der Beobachtung, 10.Tag)

Patienten-Nummer Patienten Initialen

  
Tag Monat Jahr

**(Schwere) Unerwünschte Ereignisse:**



- Erfassen Sie bitte jedes spontan erwähnte unerwünschte Ereignis, das entweder weiter besteht, neu aufgetreten ist oder seit der letzten Visite abgeklungen ist.
- Fragen Sie bitte den Patienten: „Sind bei Ihnen seit der letzten Visite irgendwelche Beschwerden aufgetreten oder haben sich bestehende Beschwerden gebessert oder verschlechtert?“



Nein  Ja

Beim Auftreten von UE oder SUE bitte Formblätter ab Seite 19 ausfüllen.

**Schmerztherapie:**


Änderung der Opioidtherapie notwendig?  Nein  Ja

welches Opioid Falls Tabletten: Gesamttageddosis  mg Frequenz/Tag  Nur ausfüllen, wenn von der vorgeschriebenen zweimal täglichen Gabe abgewichen werden muss!

Falls ein Pflaster verwendet wird  µg/h angeben. Wechsel alle  Tage

Präparat : \_\_\_\_\_

Bedarfsmedikation  Nein  Ja

welches Opioid Einzeldosis  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja



Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x

Projekt Code: HDM9004

13

**Visite 3**








Patienten Nummer Patienten Initialen

**Schmerztherapie:**

Gabe von Nicht-Opioiden  Nein  Ja



Falls ja, \_\_\_\_\_



Präparat Frequenz/Tag  Applikation:  oral  parenteral  sonstig Tagesdosis  mg

\_\_\_\_\_  Applikation:  oral  parenteral  sonstig Tagesdosis  mg

Gabe von Koanalgetika  Nein  Ja

Falls ja, \_\_\_\_\_

Präparat Frequenz/Tag  Applikation:  oral  parenteral  sonstig Tagesdosis  mg

\_\_\_\_\_  Applikation:  oral  parenteral  sonstig Tagesdosis  mg

Wurde eine Beschränkung auf eine maximale Anzahl von Einzeldosen auferlegt?  Nein  Ja



Falls ja, Anzahl maximaler Einzeldosen

Wie oft wurde die Bedarfsmedikation im Durchschnitt pro Tag verwendet?  x

Projekt Code: HDM9004

14

**Visite 3**


Patienten Nummer Patienten Initialen


**Wurde die Begleitmedikation verändert (Präparate abgesetzt, neu verordnet oder Dosis/ Einnahmefrequenz geändert)?**  Nein  Ja


falls ja, welche?

	Name	Dosis	Frequenz
1.	Laxantien	_____	_____
2.	Antiemetika	_____	_____
3.	Nicht-Opioide	_____	_____
4.	Koanalgetika	_____	_____
5.	Sonstige	_____	_____

**Schmerzanamnese:**

VAS durchschnittlich in Ruhe  (0 - 10) seit letzter Visite

VAS durchschnittlich bei Bewegung  (0 - 10) seit letzter Visite

Maximale Schmerzintensität  (0 - 10) seit letzter Visite

Bestehen schmerzbedingte Schlafstörungen?  Nein  Ja



Der Schmerztyp ist vorwiegend:

neuropathisch <input type="checkbox"/>	tumorassoziiert <input type="checkbox"/>
nozizeptiv <input type="checkbox"/>	therapieassoziiert <input type="checkbox"/>
gemischt <input type="checkbox"/>	

Projekt Code: HDM9004

15

**Visite 3**

Patienten Nummer Patienten Initialen

## Abschlußbeurteilung:

**Schmerztagebuch:**

Schmerztagebuch wurde vom Patienten in einem verschlossenen Umschlag abgegeben?  Nein  Ja

**Das Befinden des Patienten hat sich insgesamt:**

Einschätzung des Patienten über den Beobachtungszeitraum:

sehr stark verbessert	<input type="checkbox"/>
stark verbessert	<input type="checkbox"/>
gering verbessert	<input type="checkbox"/>
nicht verändert	<input type="checkbox"/>
gering verschlechtert	<input type="checkbox"/>
stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>
sehr stark verschlechtert	<input type="checkbox"/>

Einschätzung durch den behandelnden Arzt:


**Beurteilung von:**

	sehr gut	gut	befriedigend	schlecht
Wirksamkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compliance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


Projekt Code: HDM9004

16

**Visite 3**



Patienten Nummer



Patienten Initialen

Wurde die Therapie mit dem bei Visite 1 verordnetem Opioid während des gesamten Beobachtungszeitraums weitergeführt?

Nein     Ja


falls nein, Grund:

unzureichende Wirkung  
 Besserung der Schmerzsituation  
 UE/SUE  
 Sonstiges: \_\_\_\_\_


Projekt Code: HDM9004

17

**Visite 3**



Patienten Nummer



Patienten Initialen

**Unterschrift des Arztes:**

Nutzen Sie die Zeilen um weitere Informationen, die Ihnen im Zusammenhang mit der Schmerztherapie des Patienten erwähnenswert erscheinen, zu dokumentieren.

Kein Kommentar

---



---



---



---

Hiermit bescheinige ich, dass ich alle Einträge in diesem Dokumentationsbogen sorgfältig geprüft habe, und dass alle von mir oder von Personen unter meiner Aufsicht vorgenommenen Einträge meines Wissens nach richtig, vollständig und übereinstimmend mit den Ursprungsdaten sind.

Bitte schicken Sie die Unterlagen, CRF und Schmerztagebuch (in einem **verschlissenen** Umschlag), nach Beendigung der Dokumentation:

**KLINIK WARTENBERG**  
 Abteilung für Innere Medizin m.S. Onkologie,  
 Schmerztherapie und Palliativmedizin  
 Studienzentrale  
 (Z.Hd. Frau Rautenberg)

Badstraße 43  
 85456 Wartenberg

Projekt Code: HDM9004

18

**Unerwünschte Ereignisse (UE)**  
 Keine UES

Nr.	Art des Ereignisses	Beginn T T M M J J J J J	Ende T T M M J J J J J	Schwere Grad	Maßnahmen Studienmedikation	Andere Maßnahmen	Bezug	Ausgang	Schwerwiegendes Ereignis
01				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schwere Grad: 1-leicht, 2-mäßig, 3-schwer

Maßnahmen Studienmedikation: 1-keine, 2-Verringert, 3-sonstweckes, 4-abgebrochen

Andere Maßnahmen: 1-keine, 2-Änderung der Begleitmedikation, 3-Studienbesuch

Bezug: 1-keine Zusammenhang, 2-möglich, 3-wahrscheinlich, 4-geichert

Ausgang: 1-nicht wiederhergestellt, 2-vollständig wiederhergestellt, 3-wiederhergestellt mit Folgen, 4-tot, 5-nicht bekannt

Schwerwiegendes Ereignis: 0-Keine SUE, 1-UE führt zum Tod, 2-UE ist lebensbedrohlich, 3-wegen Hospitalisierung, 4-wegen durchfallten Schäden

Projekt Code: HDM9004

19

**Berichtsbogen für schwerwiegende „Unerwünschte Ereignisse“ (SUE)**

**1. Allgemeine Informationen:**

Berichtstyp:  Initial Meldung     Follow-up Meldung  1.  2.  3.

Datum des Berichtes: \_\_\_\_\_  
 Tag Monat Jahr

**Stempel des Arztes**

Unterschrift des Arztes

**2. Informationen zum Patienten:**

Patienten Initialen: \_\_\_\_\_ Va/Nn    Größe: \_\_\_\_\_ cm    Geschlecht:    
 1=männlich 2=weiblich


Patienten Nummer: \_\_\_\_\_    Ethnische Zugehörigkeit:    
 1=kaucasisch 2=afrikanisch 3=asiatisch 9=sonstiger: \_\_\_\_\_


Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Tag Monat Jahr    Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Projekt Code: HDM9004

20

**3. Informationen zum UE:**  
 Art des Ereignisses (Bitte einzelnes Symptom auflisten oder Ereignis beschreiben): \_\_\_\_\_


Beginn des Ereignisses  Tag Monat Jahr

Ende des Ereignisses  Tag Monat Jahr  
 .....oder andauernd

Schwerwiegend, weil (Zutreffendes ankreuzen):

Letaler Ausgang  
 Lebensbedrohlich (Zum Zeitpunkt des Auftretens)  
 Stationäre Behandlung erforderlich oder Verlangern stationärer Behandlung  
 Bleibende oder erhebliche Beeinträchtigung/ Invaliddität resultiert  
 Angeborene Missbildung oder Geburtsschaden  
 Medizinisch signifikant, Begründung \_\_\_\_\_

Ausgang des Ereignisses (zum Zeitpunkt des Berichtes):

Wiederhergestellt ohne Folgen  
 Auf dem Weg der Besserung  
 Nicht wiederhergestellt  
 Wiederhergestellt mit Folgen, welche: \_\_\_\_\_  
 Letal, Todesdatum:  Tag Monat Jahr

Falls zutreffend: Beschreiben Sie die Behandlung und evtl. mit dem UE verbundene Symptome, steht das Ereignis im Zusammenhang mit einer anderen Medikation (nicht Studienmedikation), spezifizieren Sie diese sowie deren Dosierung und beurteilen Sie den Kausalzusammenhang zwischen der Medikation und dem UE: \_\_\_\_\_

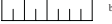
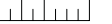
Anlagen (Zutreffendes ankreuzen):  Krankenhaus-entlassungsbericht  Autopsiebericht  Labor- oder andere Testergebnisse

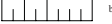
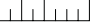
**Berichtsbogen für schwerwiegende „Unerwünschte Ereignisse“ (SUE)**

**4. Informationen zum angewendeten Präparat:**  
 (Andere Medikation in Abschnitt 8 eintragen)  
 Medikation:  Palladon®  anderes Opioid

Kausalitätsbeurteilung:  Kein Zusammenhang  möglich  wahrscheinlich  gesichert

Dosis (mg) beim 1. Auftreten des SUE: Palladon® \_\_\_\_\_ anderes Opioid: \_\_\_\_\_

Beginn und Ende: Palladon®: von  Tag Monat Jahr bis  Tag Monat Jahr  fortgesetzt


Anderes Opioid: von  Tag Monat Jahr bis  Tag Monat Jahr  fortgesetzt

Dosis verändert? (wenn nicht, bitte mit Abschnitt 5 fortfahren)  
 Palladon®:  Nein  unterbrochen  reduziert  erhöht  
 anderes Opioid:  Nein  unterbrochen  reduziert  erhöht



SUE gebessert nach Dosisänderung?  Ja  Nein  nicht zutreffend

SUE wieder aufgetreten nach Reexposition:  Ja  Nein  nicht zutreffend

**5. Weitere Maßnahmen:**

Keine weiteren Maßnahmen  Abbruch der AWB:  Tag Monat Jahr

Labor/ andere Tests (Abschnitt 7 ausfüllen) Krankenhaus-einweisung:  Wegen des SUEs  aus anderen Gründen




Medikamentöse Behandlung des SUEs (in Abschnitt 3 beschrieben) Aufnahme-tag:  Tag Monat Jahr Entlassung-tag:  Tag Monat Jahr  andauernd

Andere Behandlung des SUEs (in Abschnitt 3 beschrieben)

























**6. Relevante Anamnese:**  
 Gibt es anamnestisch Hinweise auf Ereignisse dieser oder ähnlicher Art?  Nein  Ja, Spezifikation: \_\_\_\_\_

Andere anamnestisch relevante Angaben bezüglich dieses SUE: \_\_\_\_\_

**7. Für dieses SUE relevante Labor- und diagnostische Tests:**

Testdatum	Art des Tests	Testergebnis und -bewertung
 Tag Monat Jahr	_____	_____
 Tag Monat Jahr	_____	_____
 Tag Monat Jahr	_____	_____

**8. Andere Medikation im Zusammenhang mit diesem SUE (außer Palladon®/ anderes Opioid):**

Handelsname	Beginn			Ende			oder fortgesetzt
	Tag	Monat	Jahr	Tag	Monat	Jahr	
_____							<input type="checkbox"/>
_____							<input type="checkbox"/>
_____							<input type="checkbox"/>
_____							<input type="checkbox"/>

# Schmerztagebuch

Zentrums Nummer:

Patienten Nummer:

Projekt Code: HDM9004

1

## Schmerztagebuch

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie leiden an starken Tumorschmerzen und Ihr Arzt hat die Medikation verändert. Mit Hilfe dieses Tagebuches soll der Erfolg Ihrer neuen Schmerzbehandlung beurteilt werden.

Bitte füllen Sie hierzu von jetzt ab täglich – beginnend morgens – das Tagebuch über einen Zeitraum von 10 Tagen aus. Dokumentieren Sie **täglich** das Datum, Ihre Schmerzstärke morgens und abends und, ob sie zusätzlich Medikamente für den Stuhlgang oder gegen Übelkeit eingenommen haben (siehe Beispiel S. 4-6).

Auf den Folgeseiten finden Sie ein Beispiel, wie das Tagebuch ausgefüllt werden soll. Zu Anfang und am Ende Ihres Tagebuches finden Sie einen Bogen, der Auskunft über Ihre Erschöpfung geben soll. Bitte füllen Sie ihn an Tag 1 (Seite 7) und Tag 10 (Seite 40) aus.

Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wichtig ist, dass Sie das Tagebuch selbstständig ausfüllen. Bringen Sie es bitte erst zum letzten Arztbesuch in einem **verschlossenen** Umschlag mit.

Wir wünschen Ihnen alles Gute.

Ihr Behandlungsteam

Projekt Code: HDM9004

2

## Beispiel

Datum:

Tag Monat Jahr

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

**Bitte einmal pro Tag angeben:**

Ich hatte Stuhlgang  Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

Projekt Code: HDM9004

3

## Beispiel

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? Bifera<sup>®</sup>

Welche Dosis? 1 Messbecher

Wie oft? 1 x pro Tag

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? MCP

Welche Dosis? 20 gtt

Wie oft? 3 x pro Tag

Projekt Code: HDM9004

4

## Beispiel

Mit war heute übel

Ja  Nein

Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut ☺  ☹  ☹  ☹  ☹ sehr schlecht

Bitte geben Sie an, wie sich Ihre Situation seit dem 1. Tag, an dem Sie das Tagebuch ausgefüllt haben einschätzen.

Mein Befinden hat sich insgesamt:

- sehr stark verbessert
- stark verbessert
- gering verbessert
- nicht verändert
- gering verschlechtert
- stark verschlechtert
- sehr stark verschlechtert

Projekt Code: HDM9004

5

## Tag 1

Tag Monat Jahr

Bitte beantworten Sie uns zunächst einige Fragen zu Ihrem Befinden:

Bitte beurteilen Sie, inwieweit die folgenden Aussagen in der **letzten Woche** für Sie zutrafen:

	1 = ja, das trifft zu ... 5 = nein, das trifft nicht zu				
	1	2	3	4	5
1. Ich fühle mich leistungsfähig					
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun					
3. Ich fühle mich sehr aktiv					
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen					
5. Ich fühle mich müde					
6. Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige					
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich darauf konzentrieren					
8. Körperlich traue ich mir viel zu					
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen					

Fortsetzung nächste Seite

Projekt Code: HDM9004

6

## Tag 1

1 = ja, das trifft zu ... 5 = nein, das trifft nicht zu

	1	2	3	4	5
10. Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue					
11. Ich kann mich gut konzentrieren					
12. Ich fühle mich ausgeruht					
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren					
14. Körperlich fühle ich mich in schlechter Verfassung					
15. Ich habe eine Menge Pläne					
16. Ich ermüde sehr schnell					
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen					
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun					
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab					
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung					

Projekt Code: HDM9004

7

## Tag 1

Datum: Tag Monat Jahr

Morgens

Ruhschmerzen  
keine

stärkste

Schmerzen unter Belastung

keine

stärkste

Abends

Ruhschmerzen  
keine

stärkste

Schmerzen unter Belastung

keine

stärkste

Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang

Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs

keine

stärkste

Projekt Code: HDM9004

8

## Tag 1

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

9

## Tag 1

Mit war heute übel  Ja  Nein

Ich habe erbrochen  Ja  Nein

Ich hatte Alpträume  Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt  
sehr gut 😊 😐 😓 😞 😡 sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

10

## Tag 2

Datum:   
Tag Monat Jahr

Morgens  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

Abends  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang  Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

Projekt Code: HDM9004

11

## Tag 2

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

12

## Tag 2

Mit war heute übel

Ja  Nein

Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut  sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

13

## Tag 3

Datum: 

Tag	Monat	Jahr							

### Morgens

Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

### Abends

Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

### Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang  Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004

14

## Tag 3

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert

nicht entleert

---

Ich hatte Verstopfung

keine sehr starke

---

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

15

## Tag 3

Mit war heute übel

Ja  Nein

Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut  sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

16

## Tag 4

Datum: 

Tag	Monat	Jahr							

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Bitte einmal pro Tag angeben:**

Ich hatte Stuhlgang      
Nein 1 2 >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004 17

## Tag 4

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

---

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

---

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)    
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
   
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
   
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004 18

## Tag 4

Mit war heute übel    
Ja Nein

Ich habe erbrochen    
Ja Nein

Ich hatte Alpträume    
Ja Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt  
sehr gut 😊 😊 😐 😐 😞 sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004 19

## Tag 5

Datum: 

Tag	Monat	Jahr							

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Bitte einmal pro Tag angeben:**

Ich hatte Stuhlgang      
Nein 1 2 >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004 20



## Tag 5

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

---

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

---

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

21

## Tag 5

Mit war heute übel  Ja  Nein

Ich habe erbrochen  Ja  Nein

Ich hatte Alpträume  Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt  
sehr gut       sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

22

## Tag 6

Datum:   
Tag Monat Jahr

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang  Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004

23

## Tag 6

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

---

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

---

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

24

## Tag 6

Mit war heute übel

Ja  Nein





Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut       sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

25

## Tag 7

Datum:   
Tag Monat Jahr

### Morgens

Ruhschmerzen  
keine

stärkste

Schmerzen unter Belastung

keine

stärkste

### Abends

Ruhschmerzen  
keine

stärkste

Schmerzen unter Belastung

keine

stärkste

### Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang

Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs

keine

stärkste

Projekt Code: HDM9004

26

## Tag 7

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert

nicht entleert

Ich hatte Verstopfung

keine

sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen

Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

27

## Tag 7

Mit war heute übel

Ja  Nein

Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut       sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

28

## Tag 8

Datum: 

Tag	Monat	Jahr							

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Bitte einmal pro Tag angeben:**

Ich hatte Stuhlgang      
Nein 1 2 >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004 29

## Tag 8

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

---

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

---

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)    
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
   
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
   
Ja Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004 30

## Tag 8

Mit war heute übel    
Ja Nein

Ich habe erbrochen    
Ja Nein

Ich hatte Alpträume    
Ja Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt  
sehr gut 😄 😊 😐 😞 😡 sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004 31

## Tag 9

Datum: 

Tag	Monat	Jahr							

**Morgens**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Abends**  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

---

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

---

**Bitte einmal pro Tag angeben:**

Ich hatte Stuhlgang      
Nein 1 2 >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

---

Projekt Code: HDM9004 32

## Tag 9

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

33

## Tag 9

Mit war heute übel  Ja  Nein

Ich habe erbrochen  Ja  Nein

Ich hatte Alpträume  Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt  
sehr gut 😊 😊 😐 😐 😐 sehr schlecht

Projekt Code: HDM9004

34

## Tag 10

Datum: 

Tag	Monat	Jahr									

Morgens  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

Abends  
Ruheschmerzen  
keine stärkste

Schmerzen unter Belastung  
keine stärkste

Bitte einmal pro Tag angeben:

Ich hatte Stuhlgang  Nein  1  2  >2

Probleme beim Absetzen des Stuhlgangs  
keine stärkste

Projekt Code: HDM9004

35

## Tag 10

Ich fühlte mich nach dem Stuhlgang  
vollständig entleert nicht entleert

Ich hatte Verstopfung  
keine sehr starke

Ich habe zusätzlich Schmerzmittel eingenommen  
(Bedarfsmedikation)  Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente für den Stuhlgang eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Ich habe Medikamente gegen Übelkeit eingenommen  
 Ja  Nein

Welches? \_\_\_\_\_

Welche Dosis? \_\_\_\_\_

Wie oft? \_\_\_\_\_

Projekt Code: HDM9004

36

## Tag 10

Mit war heute übel

Ja  Nein

Ich habe erbrochen

Ja  Nein

Ich hatte Alpträume

Ja  Nein

Ich fühlte mich heute insgesamt

sehr gut 😊 😐 😞 😡 😠 sehr schlecht

### Mein Befinden hat sich insgesamt:

sehr stark verbessert

stark verbessert

gering verbessert

nicht verändert

gering verschlechtert

stark verschlechtert

sehr stark verschlechtert

Projekt Code: HDM9004

37

## Tag 10



Bitte beantworten Sie uns zunächst **einige** Fragen zu Ihrem Befinden:

Bitte beurteilen Sie, inwieweit die folgenden Aussagen in der **letzten Woche** für Sie zutrafen:

	1 = ja, das trifft zu ... 5 = nein, das trifft nicht zu				
	1	2	3	4	5
1. Ich fühle mich leistungsfähig					
3. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun					
3. Ich fühle mich sehr aktiv					
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen					
5. Ich fühle mich müde					
6. Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige					
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich darauf konzentrieren					
8. Körperlich traue ich mir viel zu					
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen					

Fortsetzung nächste Seite

Projekt Code: HDM9004

38

## Tag 10

1 = ja, das trifft zu ... 5 = nein, das trifft nicht zu

	1	2	3	4	5
10. Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue					
11. Ich kann mich gut konzentrieren					
12. Ich fühle mich ausgeruht					
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren					
14. Körperlich fühle ich mich in schlechter Verfassung					
15. Ich habe eine Menge Pläne					
16. Ich ermüde sehr schnell					
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen					
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun					
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab					
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung					

Projekt Code: HDM9004

39

Liebe Patientin, lieber Patient,

herzlichen Dank für Ihre Mühe. Bitte stecken Sie das Tagebuch in den vorbereiteten Umschlag und geben Sie diesen **verschlossen** bei Ihrem Behandlungsteam ab.

Danke.

Ihr Behandlungsteam

Projekt Code: HDM9004

40

# Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Erklärung**

„Ich, Peggy Wilke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hydromorphon im Vergleich zu anderen Stufe III Opioiden bei Tumorschmerzen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

28.02.2014