

Aus der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Der intravenöse Morphintest
inklusive Gegentestung mit Naloxon
bei Patienten mit chronischen Schmerzen**

- eine retrospektive Analyse von 2005 bis Mai 2007-

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010

vorgelegt von: Michael Becklas
geb. am 24.10.1954 in Ostercappeln

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung / Summary	1
2.	Einleitung und Fragestellung	5
2.1.	<i>Morphin in der Schmerztherapie</i>	8
2.1.1.	Historie und aktueller Stand der Verordnungen von Opioiden.....	8
2.1.2.	Pharmakologische Grundlagen des Morphins.....	13
2.1.3.	Spezielle Auswirkungen der Opioidtherapie auf den Patienten.....	16
2.1.4.	Opioide in der Therapie chronisch Schmerzkranker.....	17
2.1.5.	Indikationen für die Verordnung stark wirkender Opioide.....	20
2.2.	<i>Naloxon in der Schmerztherapie</i>	20
2.2.1.	Pharmakologische Grundlagen des Naloxons.....	20
2.2.2.	Antagonisierung der analgetischen Wirkung des Morphins.....	21
2.3.	<i>Gründe für die Untersuchung</i>	22
2.3.1.	Applikationsweg der oralen, probatorischen Morphingabe (unretardiert, retardiert).....	22
2.3.2.	Applikationsweg der intravenösen Gabe von Morphin.....	22
2.3.3.	Indikation für einen Morphintest in der Literatur.....	23
2.3.3.1.	Morphintest bei speziellen Krankheiten.....	23
2.3.3.2.	Tests zur Morphinwirkung auf die affektive im Vergleich zur sensorischen Schmerzintensität.....	24
2.3.3.3.	Tests zur Morphinwirkung auf neuropathische und nozizeptive Schmerzen... 24	
2.3.3.4.	Tests zur Morphinwirkung in Abhängigkeit von Persönlichkeitsmerkmalen und Geschlechtszugehörigkeit.....	25
2.3.4.	Eignung des Morphintests zur Prüfung der Opioidsensibilität von Schmerzen.....	26
2.3.5.	Tests mit anderen Opioiden, z.B. Fentanyl.....	27
2.3.6.	Indikation für eine Gegentestung mit Naloxon in der Literatur.....	27
3.	Methodik	29
3.1.	<i>Untersuchte Parameter zur Darstellung des Patientenkollektivs</i>	31
3.1.1.	Ermittlung biometrischer Daten und der Komorbiditäten.....	31
3.1.2.	Ermittlung von Chronifizierungsgrad, Schmerztyp und Grad der Depressivität.....	32
3.1.3.	Ermittlung bzgl. Antrags auf Leistungen aus den Sozialversicherungen.....	33
3.1.4.	Ermittlung von Dauer und Dosis einer WHO-III Vormedikation.....	34
3.1.5.	Ermittlung einer vor dem Test abgesetzten WHO-III-Dauermedikation.....	34
3.2.	<i>Ablauf und Untersuchungsaufbau der Wirksamkeitsprüfung</i>	34
3.2.1.	Response im Morphintest, Definition der Grenzwerte.....	34
3.2.2.	Dauer des Morphintests.....	34
3.2.3.	Dosierungen beim Morphintest.....	35
3.2.4.	Response im Gegentest mit Naloxon, Definition der Grenzwerte.....	35
3.2.5.	Dosierungen beim Naloxontest.....	35
3.2.6.	Latenzzeit bis zur Naloxonwirkung.....	35
3.2.7.	Schmerzintensität nach Naloxongabe im zeitlichen Verlauf.....	35
3.2.8.	Ein- und Ausschlusskriterien für den Morphintest.....	36
3.2.9.	Durchführung des Morphintests.....	36
3.2.10.	Abbruchkriterien für den Morphintest.....	37
3.2.11.	Durchführung des Gegentestes mit Naloxon.....	38
3.2.12.	Ein- und Ausschlusskriterien für den Gegentest mit Naloxon.....	38

Inhaltsverzeichnis

3.2.13.	Abbruchkriterien für den Gegentest mit Naloxon.....	38
3.3.	<i>Zusätzliche Fragestellungen und statistische Berechnungen von Abhängigkeiten.....</i>	39
3.3.1.	Abhängigkeit des Morphintests von Einflussfaktoren.....	39
3.3.2.	Abhängigkeit des Naloxontests von Einflussfaktoren.....	39
3.3.3.	Abhängigkeit zwischen Morphin- und Naloxon-Response.....	39
3.3.4.	Abhängigkeit zwischen Morphindosis und Naloxon-Response.....	39
3.4.	<i>Statistische Auswertungsverfahren.....</i>	40
4.	Ergebnisse.....	41
4.1.	<i>Biometrische Daten und Komorbiditäten.....</i>	41
4.2.	<i>Schmerzbezogene Patientendaten.....</i>	43
4.2.1.	Chronifizierungsgrad	43
4.2.2.	Schmerztyp.....	43
4.2.3.	Grad der Depressivität (Allgemeine Depressionsskala nach Hautzinger).....	43
4.2.4.	Anhängiger Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen.....	44
4.2.5.	Anzahl der Patienten mit einer WHO-III-Vormedikation.....	44
4.2.6.	Dauer einer WHO-III-Vormedikation.....	45
4.2.7.	Hohe Dosis einer WHO-III-Vormedikation.....	45
4.2.8.	Fortführen oder Absetzen einer WHO-III-Vormedikation vor dem Test.....	46
4.3.	<i>Auswertung des Morphintests.....</i>	46
4.3.1.	Anteil der Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder nach Morphin...46	
4.3.2.	Dauer des Morphintests.....	47
4.3.3.	Dosisangaben zum Morphintest.....	47
4.3.4.	Morphintest in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren.....	48
4.3.4.1	Lebensalter.....	48
4.3.4.2.	Geschlechtszugehörigkeit.....	49
4.3.4.3	Körpergewicht.....	49
4.3.4.4.	Komorbiditäten.....	50
4.3.4.5.	Chronifizierungsgrad.....	50
4.3.4.6.	Schmerztyp.....	51
4.3.4.7.	Vorhandensein einer Depression bzw. Grad der Depressivität.....	51
4.3.4.8.	Anhängiger Antrag auf Sozialleistungen.....	52
4.3.4.9.	WHO-III-Vormedikation.....	53
4.3.4.10.	Dauer einer WHO-III-Vormedikation.....	53
4.3.4.11.	Dosis einer WHO-III-Vormedikation.....	54
4.3.4.12.	Fortführen oder Absetzen einer WHO-III-Medikation.....	55
4.4.	<i>Auswertung des Naloxontests.....</i>	55
4.4.1.	Anteil der Responder, Teil-Responder, Nicht-Responder und Patienten mit Schmerzreduktion nach Naloxon.....	55
4.4.2.	Naloxontest in Abhängigkeit von Einflussfaktoren.....	56
4.4.2.1.	Geschlechtszugehörigkeit.....	56
4.4.2.2.	Schmerztyp.....	57
4.4.2.3.	Anhängiger Antrag auf Sozialleistungen.....	57
4.4.3.	Latenz zwischen Naloxongabe und Beginn der Schmerzzunahme.....	58
4.4.4.	Naloxon-Dosis.....	58
4.4.5.	Schmerzintensität nach Naloxon im zeitlichen Verlauf.....	58
4.5.	<i>Konstellationen zwischen Morphin- und Naloxontest.....</i>	60
4.5.1.	Anteil eines doppelt positiven Tests (Morphin-Response mit anschließender Naloxon-Response).....	60

Inhaltsverzeichnis

4.5.2.	Anteil eines einfach positiven Tests (Morphin-Response ohne Naloxon-Response).....	61
4.5.3.	Anteil eines einfach negativen Tests (keine Morphin-Response mit anschließender Naloxon-Response).....	61
4.5.4.	Anteil eines doppelt negativen Tests (keine Morphin-Response, keine Naloxon-Response).....	61
4.5.5.	Verteilung der Morphin-Response in der Gruppe der Naloxon-Responder.....	62
4.6.	<i>Beziehung zwischen Morphindosis und Response im Naloxontest</i>	62
5.	Diskussion	63
5.1.	<i>Kritische Betrachtung des Themas</i>	63
5.1.1.	Entwicklung der Opioidverordnung im zeitlichen Verlauf.....	63
5.1.2.	Rechtfertigungen für eine erweiterte Indikation der Verordnung von Opioiden.....	63
5.1.2.1.	Verordnungspraxis von Opioiden und Bedeutung des Morphintests.....	63
5.1.2.2.	Opioidtherapie chronischer Schmerzen in der Literatur.....	64
5.1.2.3.	Neue Opiode und Applikationsformen für Therapie und Verordnungspraxis.....	67
5.1.2.4.	Morphin- bzw. Opioidtherapie in der öffentlichen Meinung.....	69
5.1.2.5.	Auswirkungen der erweiterten Opioidtherapie auf der Schmerztherapie- station.....	69
5.1.3.	Rückblick auf den bisherigen intravenösen Morphintest (ohne Naloxon).....	70
5.1.4.	Indikationen für intravenösen Morphintest und Gegentestung mit Naloxon...	70
5.1.4.1.	Kritische Betrachtung des Morphintests in der bisherigen Durchführungs- form.....	71
5.1.4.2.	Gegentestung mit Naloxon zur Verbesserung des Morphintests.....	73
5.1.4.3.	Eignung des Naloxons als Substanz für den Gegentest.....	73
5.1.5.	Verbesserte Objektivität des Tests durch „Verblindung“.....	73
5.2.	<i>Kritische Betrachtung der Methodik</i>	74
5.2.1.	Die intravenöse und kontinuierliche Gabe (Dosistitration) von Morphin beim Test.....	74
5.2.2.	Morphindosierung während des Tests.....	75
5.2.3.	Observation am Monitor während des Tests.....	76
5.2.4.	Definition von Respondern und Nicht-Respondern.....	76
5.2.5.	Möglichkeiten der Schmerzmessung und ihre Validität.....	77
5.2.6.	Gegentest mit Naloxon.....	77
5.2.7.	Allgemeine Einflüsse auf Schmerzintensität und Schmerzerleben in der Literatur.....	78
5.2.7.1.	Einflussfaktor „Schmerztyp“.....	79
5.2.7.2.	Einflussfaktor „Persönlichkeitsmerkmale“ und „Geschlechtszugehörigkeit“...	79
5.2.7.3.	Einflussfaktor „vorausgegangene Opiodeinnahme“ und „Schmerzintensität“...	80
5.2.7.4.	Einflussfaktor „Sedation“.....	80
5.2.7.5.	Einflussfaktor „Depression“.....	80
5.2.8.	Empirische Auswahl weiterer Einflussfaktoren.....	81
5.2.8.1.	Einflussfaktor „Komorbidität Körpergewicht“.....	81
5.2.8.2.	Einflussfaktor „psychiatrische und psychosomatische Erkrankung bzw. „Depression“.....	81
5.2.8.3.	Einflussfaktor „Chronifizierungsgrad“.....	81
5.2.8.4.	Einflussfaktor „anhängiger Antrag auf Sozialleistungen“.....	82
5.3.	<i>Kritische Betrachtung der Ergebnis</i>	82
5.3.1.	Responderrate im Morphintest.....	82

Inhaltsverzeichnis

5.3.2.	Dosierungen im Morphintest.....	82
5.3.3.	Responderrate im Naloxontest.....	83
5.3.4.	Dosis, Latenz und Wirkungskonstanz im Naloxontest.....	84
5.3.5.	Beurteilung der Ergebnisse im Morphin- und Naloxontest.....	85
5.3.6.	Abhängigkeit zwischen Morphindosis und Naloxon-Response.....	86
5.3.7.	Einfluss ausgewählter Faktoren anhand der Ergebnisse.....	86
5.3.7.1.	Einfluss allgemeiner, patientenseitiger Faktoren.....	86
5.3.7.2.	Einfluss schmerzbezogener Faktoren.....	87
5.3.7.3.	Einfluss einer WHO-III-Dauermedikation auf den Ausgang des Morphintests.....	89
5.3.7.4.	Einfluss patientenseitiger und schmerzbezogener Faktoren auf den Morphintest.....	90
5.4.	<i>Einfluss patientenseitiger und schmerzbezogener Faktoren auf den Naloxontest.....</i>	91
5.5.	<i>Diskussion des Effektes einer Gegentestung mit Naloxon.....</i>	92
5.6.	<i>Verwendung einer gegenüber dem Patienten „verblindeten“ Testsubstanz....</i>	94
5.7.	<i>Schlussbetrachtung und Ausblick.....</i>	95
6.	Literaturverzeichnis.....	97
7.	Dank.....	105
8.	Lebenslauf.....	106
9.	Anhang.....	107
9.1	<i>Abkürzungen.....</i>	107
9.2	<i>Einheiten/Kurzbezeichnungen.....</i>	108
9.3.	<i>Erhebungsbogen.....</i>	109

1. Zusammenfassung / Summary

In einer retrospektiven Studie wurde bei 224 Patienten mit chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen die Response auf intravenös verabreichtes Morphin und die Response auf das im Gegentest injizierte Naloxon geprüft. Der Morphin-Antagonist Naloxon war eingeführt worden, um die Aussagekraft des Morphintests zu verbessern. In der Studie wurden die Methodik des Morphintests und die Eignung von Naloxon als Gegentest-Substanz untersucht. Außerdem wurden allgemeine patientenbezogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Komorbiditäten und schmerzbezogene Faktoren wie Schmerztyp, Chronifizierungsgrad, Depressivität, Patientenbegehren auf Sozialeistungen und eine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden bezüglich ihres Einflusses auf die Morphinwirkung untersucht.

Während des Tests erhielten die Patienten Morphin und anschließend Naloxon als kontinuierliche Infusion mit stündlich gesteigerter Dosierung. Die durchschnittliche Morphindosis zum Testende betrug 161 mg (min./max.: 25/280), die durchschnittliche Testdauer 195 (min./max.: 35/405) Minuten. Die Schmerzintensität wurde anhand einer Verbalen-Schmerz-Nachlass-Skala (VSNS) gemessen. Die Definition der Respondergruppen erfolgte in Analogie zu publizierten Studien.

Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs imponierte insbesondere der hohe Anteil an Patienten mit psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen (40,6 %; n = 91), mit dem höchsten Chronifizierungsgrad III (73,7 %; n = 165) und einer Vormedikation mit WHO-III-Opioiden (57,6 %; n = 129).

Eine Voll-Response (Schmerzreduktion ≥ 50 %) zeigte sich in der vorliegenden Studie bei 54 % (n = 121), eine Teil-Response (Schmerzreduktion ≥ 30 und < 50 %) bei 16,1 % (n = 36). Fehlende Response bzw. eine Schmerzreduktion unterhalb von 30 % wiesen 27,2 % (n = 61) aller Patienten auf. Bei 2,2 % (5 Patienten) wurde eine Schmerzzunahme registriert.

Die Gabe von Naloxon erfolgte, ohne dass der Patient über den Medikamentenwechsel bzw. die Substanzgruppe oder Wirkung der zweiten Testsubstanz informiert wurde. In der Gesamtgruppe ließ sich bei 33 % (n = 74) eine Voll-Response (Schmerzzunahme ≥ 20 %), bei 17,4 % (n = 39) eine Teil-Response (jede Schmerzzunahme unterhalb von 20 %), bei 28,6 % (n = 64) keine Response und bei 17,9 % (n = 40) eine Schmerzreduktion unter Naloxon ermitteln.

Zusätzliche Untersuchungen von Naloxon-Dosierungen (durchschnittlich 1,3 mg; min./max.: 0,4/2,8 mg), der Latenz bis zum Wirkungseintritt (97 Minuten im Durchschnitt; min./max.:

1. Zusammenfassung / Summary

10/360) sowie der variierenden Wirkkonstanz bestätigten den Verdacht einer relativen Naloxon-Unterdosierung.

Die Korrelationsuntersuchungen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Morphin- und Naloxon-Response. Der Anteil von Naloxon-Respondern (Schmerzzunahme) lag in der Gruppe der Morphin-Teil-Responder (Schmerzreduktion $\geq 30 - < 50$ %) bei 55,6 % (n = 20) und in der Gruppe der Morphin-Voll-Responder (Schmerzreduktion ≥ 50 %) bei 71,2 % (n = 84). D.h., mit einer zunehmenden Morphin-Response ging eine zunehmende Naloxon-Response einher.

Die Untersuchung der Einflussfaktoren zeigte, dass Frauen auf Morphin öfter mit einer Schmerzreduktion reagierten als Männer. Depressivität, ein neuropathischer oder psychogener Schmerztyp und ein Patientenbegehren auf Leistungen aus den Sozialversicherungen hatten negative Auswirkungen auf die Morphinwirkung mit geringerer Responderrate.

Vor einer längerfristigen Einstellung mit oralen Opioiden oder bei rasch steigender Dosierung ohne ausreichende Schmerzreduktion und Zunahme der Nebenwirkungen sollte - insbesondere bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen - die Opioidsensibilität geprüft werden.

Durch den Einsatz von Naloxon als zweite, „verblindete“ Testsubstanz, lässt sich die Einflussmöglichkeit auf das Testergebnis durch den Patienten reduzieren und mehr Objektivität in die Gesamttestung einbringen.

Naloxon eignet sich nicht nur auf Grund der signifikanten Korrelation zwischen positivem Morphin- und positivem Naloxontest, sondern auch auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften.

In der Studie wiesen eine lange Wirkungslatenz und eine inkonstante Wirkung des Naloxons mit zwischenzeitlicher Rebound-Wirkung des Morphins bei 45 Patienten sowie die berechnete mittlere Naloxondosis von 1,3 mg auf eine relative Unterdosierung hin. Es stellt sich die Frage, ob bei höherer Naloxon-Dosierung die Response (= positiver Naloxontest bei Schmerzzunahme) höher ausgefallen wäre. Die Methodik des Gegentests sollte durch eine höhere Dosierung des Naloxons verbessert werden.

Ob die Zuverlässigkeit bezüglich der Vorhersage der Effizienz einer oralen OpioidEinstellung durch einen Naloxon-Gegentest erhöht werden kann, sollte durch weitere Studien geklärt werden.

The intravenous morphine-test including a naloxon crosscheck in chronic pain patients. A retrospective analysis from 2005 until may 2007.

In a retrospective study the response to intravenous morphine and subsequently injected naloxone was tested in 224 chronic, non-cancer pain patients. The morphine-antagonist naloxone has been introduced to yield better morphine-test validity. Present study analyzed the morphine-test method as well as the suitability of naloxone as a crosscheck-test substance. In addition, patient-related variables such as age, sex, weight, and co-morbidities as well as pain-related factors such as type of pain, degree of chronification, degree of depression, application for social transfers, and premedication with WHO-III-opioids were analyzed for their influence on morphine-efficacy.

During the test, patients received morphine and subsequently naloxone as a continuous infusion, with an increase of dosage every hour. By the end of test, the average dose of morphine was 161 mg (min. 25, max. 280), and the average duration of test was 195 minutes (min. 35, max. 405). Intensity of pain was measured via visual-pain-relief-scale. Definition of responder groups was done analogous to published studies.

A remarkably high share of the patient population suffered psychiatric and psycho-somatic diseases (40.6 %; n = 91), with the highest degree of chronification III (73.7 %; n = 165), and a premedication with WHO-III-opioids (57.6 %; n = 129).

In the present study, 54 % of patients (n = 121) experienced a full-response (pain reduction \geq 50 %), 16.1 % (n = 36) a part-response (pain reduction \geq 30 and $<$ 50 %), whereas 27.2 % (n = 61) showed no response or pain reduction below 30 %. 2.2 % of the patients (n = 5) experienced pain increase.

Naloxone was administered in a blindly manner. The patient neither was informed about change of medication nor about substance and its effect. In the overall group, 33 % (n = 74) showed full-response (pain increase \geq 20 %), 17.4 % (n = 39) showed part-response (any increase of pain below 20 %), 28.6 % (n = 64) showed no response and 17.9 % (n = 40) experienced reduction of pain from naloxone.

Additional analysis of naloxone dosages (average dose 1.3mg, min. 0.4, max. 2.8 mg), latency until effect (average latency 97 minutes, min. 10, max. 360 min.) as well as steadiness of effect, confirmed presumption of a naloxone-underdose.

There was a significant correlation between morphine- and naloxone-response. The share of

1. Zusammenfassung / Summary

naloxone-responders (pain increase) was 55.6 % (n = 20) in the group of morphine-part-responders (pain reduction ≥ 30 - < 50 %) and 71.2 % (n = 84) in the group of morphine-full-responders. Therefore, increasing morphine-response correlated with increasing naloxone-response.

Analysis of influencing variables showed that, women treated with morphine more often reacted with pain reduction than did men. Depression, neuropathic or psychogenic pain, and application for social transfers, all had negative impact on morphine efficacy, while rate of response was lower.

A priori to long term administration of oral opioids or prior to fast increase of dose, while sufficient pain reduction is lacking (especially in the case of non-cancer pain treatment), sensitivity towards opioids should be checked beforehand.

By introducing naloxone as a second, “blinded” test-substance, it is possible to reduce confounding influence of the patient while a better overall test-objectivity is reached.

Naloxone is not only suitable because of its significant correlation between positive morphine- and positive naloxone-effect, but as well because of its pharmacological properties. In this study a long effect latency and inconsistent effect of naloxone with in-between rebound-effects from prior given morphine in 45 patients and the calculated average naloxone-dose of 1.3 mg indicate a comparatively under dosage of naloxone. Question remains, if a higher naloxone-dosage would have led to greater response (i.e. positive naloxone-test and increase of pain). The method of naloxone-crosscheck should experience improvement by higher dosing of naloxone.

Further studies should clarify, whether prediction of efficacy of oral opioids can be improved through a naloxone-crosscheck.

2. Einleitung und Fragestellung

In der Literatur finden sich bisher keine verlässlichen Angaben dazu, ob sich der Opioidantagonist Naloxon dazu eignet, die Aussagekraft der Morphintestung bei Patienten mit chronischen Schmerzen zu verbessern.

In einer retrospektiven Studie sollte daher der Frage nachgegangen werden, ob sich Naloxon als Testsubstanz eignet und ob die Validität des Morphintests durch die Gegentestung mit Naloxon verbessert werden konnte.

Es sollte überprüft werden, wie oft das erwartete Testergebnis – Schmerzreduktion unter Morphin, Schmerzverstärkung unter Naloxon - auftrat und ob somit mittels Naloxon-Gegentest die Wertigkeit des Morphintests für die Vorhersagbarkeit einer Opioidwirksamkeit insgesamt erhöht werden könnte.

Ferner sollten andere Einflüsse auf die Morphinwirksamkeit untersucht werden, so zum Beispiel allgemeine, patientenseitige Faktoren wie biometrische Daten (Lebensalter, Geschlechtszugehörigkeit und Körpergewicht), Komorbiditäten und schmerzbezogene Faktoren wie Schmerztyp, Chronifizierungsgrad, allgemeiner Depressionsscore und WHO-III-Vormedikation.

Im Bereich der Behandlung chronischer Schmerzen mittels starker Opioide diente der intravenöse Morphintest zur Klärung der Frage, ob Opioide im speziellen Einzelfall geeignet und indiziert sind. Das Testergebnis war häufig wenig eindeutig, so dass die Interpretation schwierig blieb und die Frage nach der Opioidsensibilität der Schmerzen nicht sicher geklärt werden konnte.

In der Annahme einer Testoptimierung wurde daher im Jahre 2003 auf der Schmerztherapiestation der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie eine Gegentestung mit Naloxon eingeführt. Als Antidot hob Naloxon die Morphinwirkung auf, so dass nach einer positiven Morphinwirkung mit Schmerzreduktion eine Schmerzzunahme erwartet werden musste.

Die Suche nach einer Testoptimierung gewann auch dadurch an Bedeutung, weil Morphin bei der Behandlung schwerer Schmerzzustände in den letzten Jahren zunehmend verwendet wurde. Neben der allgemein anerkannten Indikation bei tumorbedingten Schmerzen [World Health Organisation, 1986] innerhalb des WHO-Stufen-Schemas nahm die Verordnung - trotz kontroverser Diskussion [Hardy 1991: Contra, Brena und Sanders 1991: Bedenken] [Portenoy & Foley 1986, Schug, Merry & Acland 1991, Schoffermann 1993, Jamison, Anderson & Peeters-Asdourian 1994, Moulin et al.1996, Dertwinkel et al. 1996, , Portenoy 1996, Maier et al. 2002, Cowan et al. 2003 und 2005] – auch bei chronischen Nicht-Tumorschmerzen stetig

2. Einleitung und Fragestellung

zu. Dies war u.a. damit begründet worden, dass chronische Schmerzen schon für sich betrachtet „maligne Bedeutung“ für den betroffenen Patienten erlangen können. Durch diese Begrifflichkeit sollte auf die schmerzbedingte Belastung und starke Beeinträchtigung der Lebensqualität – vergleichbar mit den Schmerzen bei einer malignen Tumorerkrankung – hingewiesen werden. Um den Einsatz dieses Medikamentes trotz seines Suchtpotentials rechtfertigen zu können, wurden – neben zahlreichen Wirksamkeitsstudien bei unterschiedlichen schmerzbehafteten Krankheitsbildern – unterschiedliche Tests zur Prüfung der Vorhersagbarkeit eines therapeutischen Opioideffektes eingeführt:

Bei unzureichender Schmerzreduktion unter einer Morphinthherapie oder bei rascher Dosissteigerung ohne entsprechende Wirkung kann z.B. mit einem intravenösen Morphintest geprüft werden, ob die Schmerzen überhaupt opioidsensibel sind.

In der Annahme einer ausreichenden Validität könnten Responder (Schmerzreduktion > 50%) von Nicht-Respondern (fehlende Schmerzreduktion bzw. Schmerzreduktion < 30 %) unterschieden und die Indikation für eine Opioidtherapie zuverlässiger gestellt werden. Fehlverordnungen mit den Problemen einer unzulänglichen Schmerztherapie, einer raschen Dosissteigerung bei ausbleibender Schmerzreduktion sowie den begleitenden Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit, Vigilanzstörungen oder Abhängigkeitsentwicklungen ließen sich damit minimieren.

Begriffsdefinition des Morphintests

Der alleinige intravenöse Morphintest soll geeignet sein, alle Nicht-Responder herauszufinden (100 %ige Sensibilität) [Schauberger 1999]. Allerdings profitierten auch einige Nicht-Responder von der Einstellung auf retardiertes Morphin, und die Verabreichung retardierter Opiode führte nicht bei allen Respondern in der i.v.-Testung zur erwarteten Schmerzreduktion [Dertwinkel et al. 1996, Schauburger 1999, Kalman, Osterberg & Sørensen 2002]. Die Testergebnisse beruhten auf subjektiven Angaben des Patienten zur Schmerzintensität, so dass eine „Einflussnahme“ durch den Patienten als Möglichkeit angenommen werden musste. Bedacht werden musste außerdem, inwieweit andere Faktoren wie Geschlechtszugehörigkeit, Schmerzgenese, Depression oder ein Begehren des Patienten auf Leistungen aus den Sozialversicherungen die Testergebnisse beeinflussen könnten.

Hieraus resultierte die Forderung nach einem optimierten, erweiterten Morphintest, um die spätere Wirkung einer oralen Opioidtherapie verlässlicher vorhersagbar zu gestalten.

Dieser Frage war auf o.g. Schmerztherapiestation in folgender Weise nachgegangen worden: Einem intravenösen Morphintest war eine Gegenteilstestung mit der intravenösen Gabe von

2. Einleitung und Fragestellung

Naloxon als Antidot angeschlossen worden. Der Patient war über die Gabe eines „starken Schmerzmittels“ und über die „Testung eines zweiten Medikamentes“ – ohne Nennung von Wirkungsweise oder Substanzgruppe – informiert worden. Durch diese „Verblindung“ hatte der Patient kaum Einfluss auf den Testausgang nehmen können, so dass angenommen werden konnte, dass der Gesamtest mehr Objektivität bekommen hatte.

Begriffsdefinition des Naloxon-Gegentests

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der Naloxon-Gegentestung war, dass die antagonistische Wirkung des Naloxons auf die analgetische Morphinwirkung zu einer Schmerzverstärkung führen und damit das Ergebnis des Morphintests bestätigen müsste. Bei ausbleibender oder inkonsistenter Reaktion läge demnach ein zusätzliches Indiz für nicht-opioidsensible Schmerzen vor.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1. Morphin in der Schmerztherapie

2.1.1. Historie und aktueller Stand der Verordnungen von Opioiden

Morphin wird aus dem Opium des Schlafmohnsaftes gewonnen. Weit vor Entdeckung des alkaliähnlichen Stoffes durch den Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner im Jahre 1806 wussten bereits die Sumerer (4000 vor Chr.) um die schmerzlindernde und schlaffördernde Wirkung des Opiums. Die Schlafgöttin der minoischen Kultur in Kreta wurde 2500 vor Chr. mit Mohnkapseln als Kopfschmuck und der römische Gott des Schlafes „Somnus“ mit einem mit Schlafmohnsaft gefüllten Gefäß dargestellt. Die Folgen eines Missbrauchs fanden im Schrifttum ebenfalls früh ihren Niederschlag (Galen um 100 vor Chr.). Aus den vergangenen Jahrhunderten gibt es sowohl Berichte über einen weit verbreiteten Missbrauch (1770, Bericht von Haller über die Opiumsucht bei Türken, die nach starker Gewöhnung durch Opiumentzug starben; Verbreitung des Opiumrauchens in China, Auslösung der Opiumkriege um 1770) und segensreiche Verwendungen (1861-1865 Verwendung als Analgetikum im amerikanischen Bürgerkrieg und 1870/71 im preußisch-französischen Krieg). Aber auch diese primär nützliche Anwendung hatte ihre Kehrseite. Die aus ihr resultierende Morphinabhängigkeit nannte man „Soldatenkrankheit“ [aus: Schauberger 1999, Larbig, Fallert & de Maddalena 2002, Jurna 2004].

Entscheidend für die heutige Therapie starker Schmerzen mit Opiaten wie Morphin und deren halbsynthetischen und synthetischen Abkömmlingen (Opioide) war die Isolierung des Morphins als Reinsubstanz durch Sertürner. Die Entwicklung der Analgetika in Hinblick auf Galenik und Applikationsformen sowie die Vereinfachung der Verordnungsvorschriften machten eine breite Anwendung möglich. Hierzu die wichtigsten Daten:

1806	Isolierung der Reinsubstanz Morphin (Sertürner)
1853	Verwendung einer Morphin-Spritze durch Alexander Wood für eine zuverlässige Analgesie
1940	Beschreibung des Morphinantagonisten Nalorphan
1975	Erstmalige epidurale Verabreichung von Opioiden beim Menschen durch Wang und Mitarbeiter [Wang, Naus & Thomas 1979, Houweling 1994]
1985	Einführung eines oralen retardierten Morphins
1986	WHO propagiert Dreistufenschema für die schmerztherapeutische Versorgung von Tumorpatienten [WHO 1986]
1995	Einführung einer transdermalen Fentanylapplikation (transdermales therapeutisches System; TTS [Durogesic®]) als nicht invasive und nicht orale Analgetikatherapie

2. Einleitung und Fragestellung

1998 Vereinfachung der betäubungsmittelrechtlichen
Verschreibungsverordnung (BtmVV) [BGBl 1998]

Verordnungszunahme von Opioiden

Die Anwendung einer WHO-III-Medikation wie Morphin für die Behandlung von starken Tumorschmerzen gilt insbesondere auf Grund der Richtlinien der World Health Organisation als allgemein empfohlen und etabliert [WHO 1986, Hankemeier & Krizanits 1989, Grond et al. 1991]. Das dennoch zögerliche Ordnungsverhalten in Deutschland konnte erst nach Vereinfachung der betäubungsmittelrechtlichen Verschreibungsverordnung [BGBl 1998] allmählich verändert werden. Gleichzeitig wurde eine kontroverse Diskussion bezüglich der Verordnung von Morphin oder anderer starker Opioide zur Behandlung von chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen geführt. Befürworter wiesen darauf hin, dass der chronische Schmerz an sich für den Patienten „maligne“ Bedeutung gewinnen kann [Zenz & Jurna 2001, Larbig, Fallert & de Maddalena 2002]. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass – unter Beachtung bestimmter Ordnungsprinzipien und Erfolglosigkeit anderer Therapieverfahren – die längerfristige Therapie mit einer WHO-III-Medikation effektiv und das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung gering ist [Portenoy 1990, Zenz, Stumpf & Willweber-Strumpf 1990, Jamison Anderson & Peeters-Asdourian 1994, Moulin et. al 1996, Maier et al. 1996, Dertwinkel et al. 1996, Cowan et al. 2003 und 2005]. Entscheidende Fortschritte konnten mit der Entwicklung eines retardierten Morphins (1985) sowie transdermaler Applikationsformen (1995) erzielt werden.

Wie die Arzneimittelstatistiken zeigen, hat sich das Ordnungsverhalten grundsätzlich geändert. Insbesondere die Gruppe der neu entwickelten starken Opioide wie Oxycodon, Hydromorphon und Buprenorphin sowie die transdermal zu verabreichenden Medikamente Fentanyl und Buprenorphin werden – insbesondere in Deutschland - in zunehmendem Maße verordnet.

Verbrauchsstatistik von Morphin im zeitlichen Verlauf (Deutschland)

Nach Angaben von Wagner [2007] leiden ca. 8 Millionen Menschen in Deutschland an chronischen Schmerzen. Analgetika belegten unter den ordnungsstärksten Indikationsgruppen mit 2 Mrd. Euro Umsatz im Pharmamarkt den ersten Platz. Allein für das umsatzstärkste Einzelpräparat (Durogesic®) entstanden Kosten von 306 Mio. Euro [Paffrath & Schwabe 2006]. Andererseits wurde von einigen Autoren bei den Tumorschmerzpatienten weiterhin eine Unterversorgung angenommen [Larbig, Fallert & de Maddalena 2002].

2. Einleitung und Fragestellung

Bezogen auf Morphin hatte sich der Verbrauch in Deutschland von 1991 bis 2005 versechsfacht. Während der Verbrauch pro eine Million Einwohner (kg/Mio. E.) 1991 bei 4,2 lag, wurde für 2005 ein Wert von 24,5 ermittelt (Abb. 1).

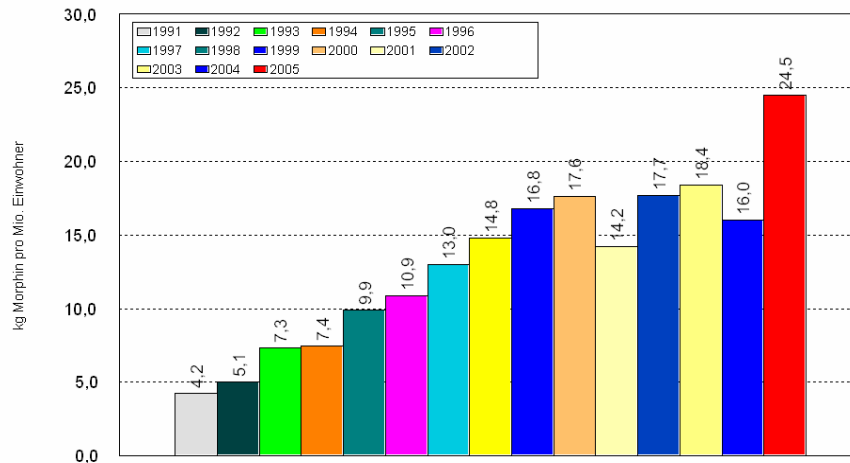


Abb. 1: Morphinverbrauch 1991-2005 in Deutschland: Verbrauchte Kilogramm pro Millionen Einwohner
Quelle: International Narcotics Control Board 2006

Verbrauch von ausgewählten WHO-III-Opioiden im zeitlichen Verlauf

Hinzu kam die Verschreibung anderer WHO-III-Opioide wie Oxycodon, Hydromorphon und Fentanyl. Hier wurde insbesondere eine Zunahme bei Fentanyl (1998: 0,2 → 2005: 1,7) und Oxycodon (1998: 0,4 → 2005: 18,8) registriert (Abb. 2).

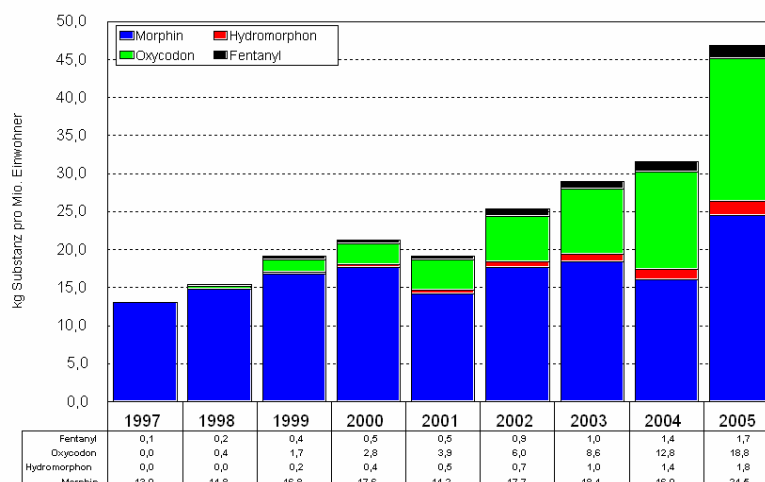


Abb. 2: Deutschland: Verbrauch diverser Substanzen 1997 – 2005 im Vergleich: Verbrauchte Kilogramm pro Millionen Einwohner.

Quelle: International Narcotics Control Board 2006

2. Einleitung und Fragestellung

Verbrauchsstatistik von ausgewählten WHO-III-Opioiden im Ländervergleich

Im Ländervergleich hatte der Morphinverbrauch in Österreich so stark zugenommen wie in keinem anderen Land. Mit einem Morphinverbrauch von 121,0 kg/Mio. E. (2005) lag der Verbrauch deutlich vor dem in Kanada mit dem zweithöchsten Verbrauch von 70,2 kg/Mio. E. In Westeuropa lag der durchschnittliche Verbrauchswert im Jahre 2005 bei 26,4 kg/Mio. E. (Dänemark 56,6; Schweden 24,0; Österreich 121,0; Niederlande 14,7; Norwegen 31,1; Frankreich 41,9; Irland 11,3; Schweiz 30,3; Großbritannien 28,2; Deutschland 24,5; Finnland 5,1; Luxemburg 8,8; Belgien 12,6; Spanien 8,9; Italien 3,1; Griechenland 0,5 kg/Mio. E.

Gesamt: 422,5 kg/Mio. E. / 16 Länder = 26,4 kg/Mio. E.) (Abb. 4).

In Österreich wurde mit 121 kg/Mio. E. Morphin (2005) nahezu ausschließlich Morphin als WHO-III-Opioid verordnet (Abb. 3). Die Verschreibung von Fentanyl (1,1), Oxycodon (3,3) und Hydromorphen (3,8) betrug dagegen zusammengenommen nur 8,2 kg/Mio.E. im Gegensatz zum Verbrauch von 22,3 kg/Mio. E. für Fentanyl (1,7), Oxycodon (18,8) und Hydromorphen (1,8) in Deutschland. Vergleicht man die Äquivalenzdosierungen bezogen auf Morphin (mg Morphin pro 10.000 Einwohner) relativiert sich der vermeintliche Unterschied zwischen den Opioidverbräuchen deutlich (Tab. 1 S. 12).

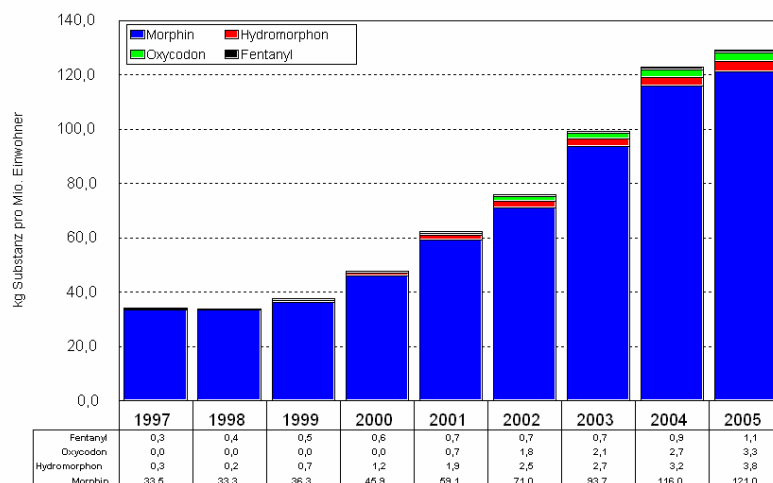


Abb. 3: Österreich: Verbrauch diverser Substanzen 1997 – 2005 im Vergleich: Verbrauchte Kilogramm pro Millionen Einwohner.

Quelle: International Narcotics Control Board 2006

2. Einleitung und Fragestellung

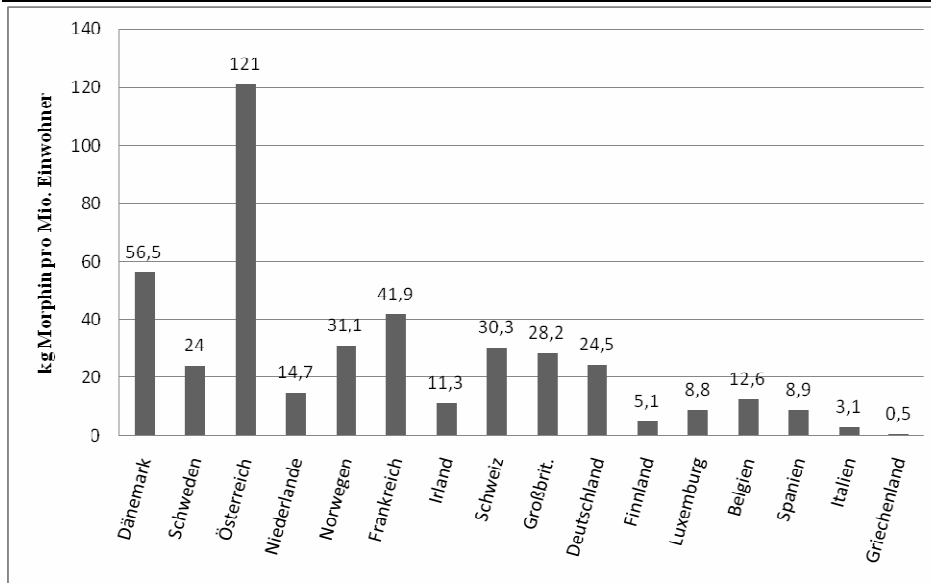


Abb. 4: Morphineverbrauch 2005 in West-Europa: Verbrauchte Kilogramm pro Millionen Einwohner
Quelle: International Narcotics Control Board 2006

Tab.1: Vergleich des Verbrauchs ausgewählter WHO-III-Opioide im Jahre 2005 zwischen Deutschland und Österreich (umgerechnet in g Morphin entsprechend den Äquivalenzen zur Morphinwirkung: Fentanyl 1: 100; Oxycodon 1:2; Hydromorphon 1: 7,5).

	Deutschland	Österreich
Morphin	245	1210
Fentanyl	1722	1100
Oxycodon	377	66
Hydromorphon	136	885
gesamt	2480	2661

Quelle: International Narcotics Control Board 2006

Die Berechnung der Verbräuche unter Berücksichtigung von Äquivalenzen zu Morphin zeigte, dass der Gesamtverbrauch der gewählten vier WHO-III-Opioide sich nur geringfügig unterschied. Umgerechnet auf g Morphin pro 10.000 Einwohner betrug der Gesamtverbrauch in Deutschland 2480 g und in Österreich 2661 g. Die Differenz von 181 g entspricht einem Unterschied von 6,8 % (Tab. 1).

Im weltweiten Vergleich der summierten Äquivalenzdosierungen von Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon lag der Verbrauch in Deutschland (2487,6 g/10.000 E.) deutlich über dem Verbrauch von Frankreich (1201,2 g/10.000 E.) und Großbritannien (1005,1 g/10.000 E.). Die USA (4269 g/10.000 E.) und Kanada (4795,9 g/10.000 E.) wiesen im Vergleich zu Deutschland einen fast doppelt so hohen Verbrauch auf (Abb. 5).

2. Einleitung und Fragestellung

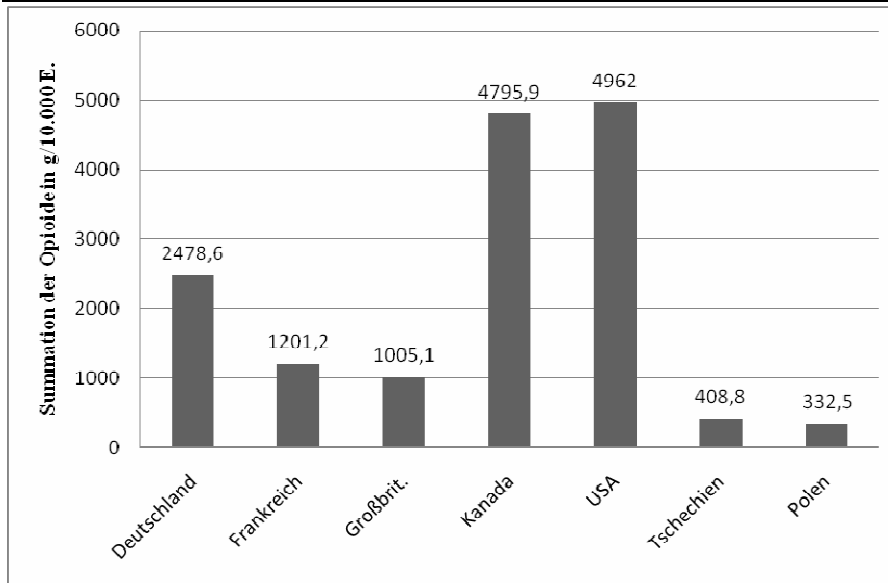


Abb. 5: Verbrauch ausgewählter Opioiden (Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphin) umgerechnet in g Morphin per 10.000 Einwohner im Jahr 2005

Quelle: International Narcotics Control Board 2006;

In der abschließenden Gesamtbetrachtung konnte für den Opioidverbrauch in Deutschland Folgendes festgestellt werden:

- Der Verbrauch an Morphin hatte sich von 1991 bis 2005 versechsfacht.
- Der Verbrauch an anderen starken Opioiden hatte ebenfalls deutlich zugenommen.
- Unter Zugrundelegung von summierten Äquivalenzdosierungen von Morphin, Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon belegte Deutschland im Vergleich zu Frankreich, Großbritannien, den USA und Kanada bezüglich des Verbrauchs einen Mittelplatz.

2.1.2. Pharmakologische Grundlagen des Morphins

Morphin wird, wie Freye [1998], Jage und Jurna [2001] und Larbig, Fallert und de Maddalena [2002] in Lehrbüchern darlegten, als wichtigster Bestandteil von ca. 20 Alkaloiden des Opiums, aus dem getrockneten Milchsaft unreifer Schlafmohnkapseln gewonnen. Es dient in erster Linie der Behandlung starker Schmerzen, insbesondere bei Tumorpatienten. Die aus dem Opium stammenden narkotischen Analgetika wie Morphin und Codein werden als Opiate, die synthetischen Verwandten als Opioiden bezeichnet. Morphin entfaltet seine vielfältige Wirkung über unterschiedliche Rezeptoren, deren Wirkungsort (Rezeptorpopulationen) und Wirkungsausprägungen mit den klinisch feststellbaren Haupt- und Nebenwirkungen weitgehend isoliert und charakterisiert sind. Neben supraspinalen und spinalen Opioidrezeptoren konnten auch periphere Rezeptoren, z.B. an den Nozizeptoren im entzündeten Gewebe, nachgewiesen werden.

2. Einleitung und Fragestellung

Intravenös verabreichtes Morphin hat eine Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden und wirkt durchschnittlich 4 Stunden. Die relativ geringe Eiweißbindung von 30 % führt zu einer rasch einsetzenden Wirkung, da der überwiegende Teil des Morphins als freies Molekül vorliegt und somit die Blut-Hirn-Schranke passieren und wirksam werden kann. Hierdurch wird der durch die geringere Lipophilie des Morphins bedingte „Nachteil“ bzgl. einer verzögerten Schrankengängigkeit wieder ausgeglichen. Die Elimination von Morphin erfolgt zu 5 % über die Niere (renale Clearance von Morphin: 1500 ml/min) und zu 95 % extrarenal, d.h. über die Leber. Als Besonderheit entsteht beim Abbau des Morphins durch Glukuronidierung das Morphin-6-Glukuronid (M-6-G), welches bei hoher Affinität zum μ -Rezeptor eine eigene, analgetische Wirkung mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden entwickelt. Klinische Studien haben bei verschiedenen Opioiden gezeigt, dass die schmerzreduzierende Wirkung sich anhand der Plasmakonzentrationen nicht sicher vorhersagen lässt. Hinzu kommen interindividuelle Unterschiede. Am Beispiel des Methadons (Ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, welches als reiner Agonist am μ -Opioid-Rezeptor eine lang anhaltende schmerzstillende Wirkung entfaltet. Es wird vor allem als Heroin-Ersatzstoff im Rahmen von Substitutionstherapien bei Opioidabhängigkeit verordnet.) wird deutlich, dass die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der mittleren Wirkungsdauer eines Opioids übereinstimmen muss. Die Wirkungsstärke (auch Potenz = Relation von Dosis und Wirkung) des Morphins ist abhängig von der Affinität zum Rezeptor und der intrinsischen Wirkung am Rezeptor. Durch die Bindung des Opioids (=Ligand) am Rezeptor nach dem Schloss/Schlüssel-Prinzip wird der Rezeptor von einer inaktiven in eine aktive Konformation überführt. In der Folge entstehen zusätzliche freie Rezeptoren. Der Grad der Wirkung und die maximal erreichbare Wirkung hängen von der Passform des Liganden und – bei Dosissteigerung – von der Anzahl der freien Rezeptoren (Rezeptorreserve) ab. So ist die Rezeptorreserve für Morphin niedriger als die für Fentanyl. Das bedeutet andererseits, dass - für die Erzielung einer gleichen Wirkung - durch Morphin mehr Rezeptoren besetzt werden müssen als durch Fentanyl. Die Wirkung ist dann voll ausgebildet und nicht mehr steigerbar, wenn alle Rezeptoren besetzt sind. In Abhängigkeit von der Wirkung am Rezeptor (komplette Wirkung, Teilwirkung oder keine Wirkung) unterscheidet man zwischen Agonisten wie Morphin, partiellen Agonisten wie Buprenorphin oder Antagonisten wie Naloxon [nach De Castro 1971 in Freye 1998]. Naloxon ist ein reiner Antagonist und kann am Rezeptor keine intrinsische Aktivität entwickeln. Auf Grund seiner hohen Affinität für inaktive Rezeptoren behindert er die Überführung der Rezeptoren in eine aktive Konformation. Ein Schlüssel zum Verständnis der nachlassenden Morphinwirkung bei chronischen und zunehmenden Schmerzen könnte darin

2. Einleitung und Fragestellung

liegen, dass mit zunehmender Schmerzintensität die Rezeptorreserve abnimmt. Wenn diese nicht mehr ausreicht, wirkt Morphin wie ein partieller Agonist. Es kommt zu einer Verschiebung der Dosiswirkungskurve nach rechts und zu einer Verringerung der maximalen Wirkung.

Je nach Rezeptortyp – es wird unterschieden zwischen μ -, κ - und δ -Rezeptoren – sowie Rezeptorlokalisierung, supraspinal, spinal oder peripher – werden die unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen erzielt. Peripher an Nervenfasern gebracht, unterdrückt Morphin die Erregung von C-Fasern. Auf spinaler Ebene wird die Erregungsübertragung in der ersten Synapse des nozizeptiven Systems direkt gehemmt. Auf supraspinaler Ebene wird die Schmerzempfindung über Rezeptoren in unspezifischen Kernen des Thalamus beeinflusst. Über das limbische System erfolgt eine Dämpfung der emotionalen und affektiven Verarbeitung des Schmerzes. In anderen Hirnarealen wird die sensibel-diskriminatorische und affektivmotorische Verarbeitung moduliert. Impulse aus dem periaquäduktalen Grau und dem Raphekern verursachen eine Hemmung der Erregungsübertragung von den nozizeptiven Afferenzen auf die nachgeschalteten Neurone im Bereich der ersten Synapsen des nozizeptiven Systems im Hinterhorn des Rückenmarks. Schmerzempfindung und Fluchtreflex werden gemindert. Morphinrezeptorgesteuerte Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysenachse dämpfen die schmerzbedingte Stressreaktion. Schließlich lassen sich die Nebenwirkungen wie Sedierung, Atemdepression und Dämpfung des Hustenreflexes auf Opioidrezeptoren von Neuronen der *Formatio reticularis* des Hirnstammes erklären. Weitere Schaltstellen, die auf Grund Ihrer Rezeptorpopulation dem Opioidinfluss unterliegen, finden sich in der *Area postrema* (Übelkeit und Erbrechen in der Frühphase, dämpfende Wirkung auf das Brechzentrum in der Spätphase), dem Sympathikuszentrum (Hypotonie und Bradykardie), den Okulomotoriuskernen (Miosis) und den μ -Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt (Obstipation). Morphin bindet an sämtlichen Rezeptortypen auf allen Ebenen.

Weitere Aufschlüsse über die für die Schmerzverarbeitung wichtigen neuroanatomischen Rezeptorverteilungen, Dichte der Rezeptorpopulationen, Rezeptorinternalisierung (Endozytose von an der Oberfläche exprimierten Rezeptoren), Ligandenbindungen und deren Veränderungen durch Schmerzreize oder Medikamentengabe (z.B. Morphin) erhofft man sich durch den Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronenemissionstomographie (PET, Detektion von Gammastrahlung welche nach intravenöser Applikation von radioaktiv markierten Tracern entsteht) [Sprenger et al. 2007].

2. Einleitung und Fragestellung

Nebenwirkungen

Neben der analgetischen Wirkung werden über die Rezeptortypen – und in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation – die vielfältigen „Nebenwirkungen“ vermittelt wie Sedierung, Atemdepression, Euphorie/Dysphorie, Obstipation, Harnretention, Miosis, Bradykardie oder Abhängigkeit. Gefürchtet ist die Atemdepression, da Morphin die CO₂-getriggerte Atemstimulation dämpft. Schmerzen fungieren allerdings als physiologischer Antagonist, so dass bei einer der Schmerzintensität angepassten Dosierung mit keiner klinisch relevanten Atemdepression zu rechnen ist [Hanks & Twycross 1984, Borgbjerg, Nielsen & Franks 1996]. Eine relative Überdosierung kann auftreten, wenn die Schmerzen durch andere Maßnahmen (Blockaden mit Lokalanästhetika) genommen werden oder gleichzeitig atemantriebsdämpfende Psychopharmaka, insbesondere Benzodiazepine, verabreicht werden. Weitere zentral bedingte Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen mit einer Häufigkeit von 20 % [Freye 1998]. Durch Stimulation der chemosensitiven emetischen Triggerzone in der Area postrema wird als Früheffekt in den ersten beiden Wochen Übelkeit und Erbrechen provoziert. Danach ist das Brechzentrum allerdings deutlich weniger erregbar, so dass Erbrechen kaum noch auslösbar ist. Als Antiemetika haben sich Neuroleptika wie Haloperidol oder Dehydrobenzperidol bewährt [Freye 1998]. Die opioidbedingte Obstipation stellt die häufigste Nebenwirkung dar (in 70 - 100 % der Fälle)[Cherny 1994]. Sie entsteht durch Hemmung der Neurone des Plexus myentericus (Dehnungsreflex) und Neurone im Rückenmark (Kontrolle der Fortbewegung des Darminhaltes) sowie zusätzliche Dämpfung des Defäkationsreflexes und Unterdrückung des Stuhldrangs. Ferner führt Morphin zu Kontraktionen der glatten Muskulatur des Sphincter Oddi, der Gallenblase und der Harnleiter. Durch zusätzliche Unterdrückung des Miktionsreflexes kann es zum Harnverhalt kommen.

2.1.3. Spezielle Auswirkungen der Opioidtherapie auf den Patienten

Insbesondere die wiederholte, parenterale Verabreichung von Morphin führt über den psychotropen Effekt mit Euphorisierung („Kick“ oder „Flash“) zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit mit Toleranzentwicklung (nachlassende Wirkung trotz Dosiserhöhung). Es müssen Dosierungen verabreicht werden, die bei einem opioidnaiven (bisher keine Opioidaufnahme) Menschen tödliche Konsequenzen hätten. Ein Absetzen des Morphins dagegen führt zu schweren vegetativen und psychischen Entzugssymptomen (Tachykardie, Schweißausbruch, Blutdruckkrisen, Bauch- und Blasenkrämpfe, Gliederschmerzen, psychomotorische Unruhe, Angst, Schlaflosigkeit) [Jage & Jurna 2001].

2. Einleitung und Fragestellung

Zu Beginn einer Opioidtherapie tritt eine sedativ-hypnotische Wirkung auf. Mit hohen Dosierungen lässt sich eine narkotische Wirkung mit Toleranz gegenüber chirurgischen Maßnahmen erzeugen. Im Rahmen einer Dauertherapie kann die sedierende Wirkung des Morphins die Vigilanz so weit beeinträchtigen, dass komplexe sensomotorische Handlungen wie die Handhabung von Maschinen oder das Führen eines Fahrzeugs eingeschränkt bzw. zeitweise nicht verantwortbar sind.

2.1.4. Opioide in der Therapie chronisch Schmerzkranker

Opioide unterscheiden sich untereinander durch ihre unterschiedliche Affinität zu den Rezeptorpopulationen und der unterschiedlichen intrinsischen Aktivität. Bezüglich ihrer analgetischen Effektivität (maximal mögliche Wirksamkeit) kann folgende Reihenfolge aufgestellt werden: Pethidin < Piriramid < Morphin < Buprenorphin < Alfentanil < Fentanyl < Sufentanil. (Remifentanyl wird für die Behandlung chronischer Schmerzen bislang weder verwendet noch in der Literatur beschrieben. Da es ausschließlich im Bereich der Anästhesie und der Intensivtherapie eingesetzt wird, erfährt es an dieser Stelle keine Einordnung.)

Neben der unterschiedlichen Wirkungsstärke fallen eine individuelle Ansprechbarkeit und Neigung zu Nebenwirkungen der verschiedenen Opioide auf, die zum Teil substanzabhängig aber auch genetisch [Stamer, Bayerer & Stuber 2006] erklärt werden können. Die unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile und vielfältigen galenischen Zubereitungs- und Applikationsformen erlauben einen differenzierten Einsatz der unterschiedlichen Opioide [Gerbershagen et al 2007, Junker & Freynhagen 2008].

Für Morphin als Agonist mit überwiegender Wirkung auf den μ -Rezeptor wurden unterschiedliche Applikationsformen für die orale, rektale, parenterale oder rückenmarksnahe Gabe entwickelt. Einen entscheidenden Fortschritt für die Behandlung chronisch Schmerzkranker stellte die Entwicklung retardierter Morphintabletten im Jahre 1985 dar. Wie bereits erwähnt, entsteht als Besonderheit beim Abbau des Morphins durch Glukuronidierung das Mophin-6-Glukuronid (M-6-G), mit einer eigenen analgetischen Wirkung und hoher Affinität zum μ -Rezeptor [Christensen & Jorgensen 1987].

Fentanyl wird als Injektionslösung vor allem in der Anästhesie verwendet. Es ist 100mal stärker wirksam als Morphin. Zur Therapie chronisch Schmerzkranker steht es in unterschiedlicher Applikationsform zur Verfügung.

2. Einleitung und Fragestellung

Über ein transdermales System (TDF) hat Fentanyl 1995 Einzug in die Behandlung chronischer Schmerzen gehalten und stellt bei Patienten mit stabilem Opioidbedarf (zu beachten ist die Trägheit des TDF-Systems mit langer An- und Abflutzeit) eine Alternative zu Morphin dar. Der Wechsel des „Fentanylpflasters“ erfolgt alle (2-) 3 Tage. Es ist besonders dann von Vorteil, wenn Opioide – z.B. bei gestörter Funktion des Magen-Darm-Traktes – nicht mehr sinnvoll oral verabreicht werden können. In einer Metaanalyse von acht Studien wurde bei einem Vergleich von transdermalem Fentanyl mit retardiertem Morphin eine signifikant niedrigere Gesamtzahl für alle aufgetretenen Nebenwirkungen (72 % vs. 87 %) sowie für die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate (16 % vs. 23 %) gefunden [Clark et al 2004]. Insbesondere Obstipation trat sowohl bei Tumor- (16 % vs. 37 %) als auch bei Nichttumorpatienten (17 % vs. 48 %) signifikant seltener unter TDF auf. Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse, in der in sieben randomisierten Studien retardiertes Morphin mit anderen Opioiden (Oxycodon, TDF, Hydromorphon) verglichen wurde, zeigte jedoch vergleichbare Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile, bis auf eine geringere Rate an Obstipation und Sedierung unter TDF [Wiffen et al 2006].

In Form eines „Sticks“ kann es oral-transmukosal verabreicht werden. Dabei wird der Wirkstoff über die Mundschleimhaut rasch resorbiert und deutlich schneller als nach oraler/enteraler Gabe wirksam. Wegen des schnellen Wirkungseintritts wird diese Applikationsform insbesondere beim sogenannten Durchbruchschmerz eingesetzt.

Für die postoperative Schmerztherapie wurde inzwischen auch ein iontophoretisches System entwickelt. Die Iontophorese (auch Iontopherese) ist ein medizinisches Verfahren zur Resorption von Arzneistoffen durch die Haut unter Anwendung eines schwachen elektrischen Gleichstromes. Das System kann wie ein Pflaster auf die Haut geklebt und zur patientenkontrollierten Analgesie genutzt werden. Durch Druck auf eine Dosiertaste werden innerhalb von 10 Minuten 40 µg Fentanyl transdermal verabreicht. Weiterführende Ergebnisse für eine evidenzbasierte Beurteilung sind derzeit Gegenstand von Studien.

Hydromorphon, 7,5mal stärker als Morphin, kann oral, rektal und parenteral gegeben werden. Es wird größtenteils als retardiertes Präparat mit einer Wirkzeit von (8-) 12 Stunden eingesetzt. Seit kurzem wird eine Slow-Release-Variante in Form eines oralen osmotischen Systems mit einer 24-Stunden-Wirkungsdauer angeboten [Palangio et al. 2002]. Da die Plasmaeiweißbindung gering ist, die Metabolisierung überwiegend in der Leber erfolgt und kein analgetisch aktiver Metabolit entsteht, besteht – auch bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz – keine Kumulationsgefahr. Das Interaktionsrisiko mit anderen

2. Einleitung und Fragestellung

Arzneistoffen ist dadurch vergleichsweise gering, so dass sich Hydromorphon möglicherweise besonders bei multimorbiden Patienten eignet [Hanna 2006, Junker & Ludwig 2006, Junker & Freynhagen 2008,]. Auf Grund geringerer Nebenwirkungen oder im Rahmen eines Opioidrotatings stellt Hydromorphon eine Alternative zu Morphin dar [Lee, Leng & Tiernan 2001].

Oxycodon, 2mal stärker als Morphin, ein oral zu verabreichendes Retardpräparat, wird in zunehmendem Maße als Alternative zu Morphin verordnet. (Dabei ist auch aus Patientensicht der „Kompliancevorteil“ erwähnenswert, dass es sich nicht um ein Morphinpräparat handelt. Das erklärt u.a. die große Verbreitung und Akzeptanz.) Die Vorteile liegen aufgrund einer biphasischen Resorptionsgalenik in einem relativ raschen Wirkungseintritt – bei höherer oraler Bioverfügbarkeit – gegenüber Morphin (1 Stunde) und in der Langzeitwirkung (8 bis 12 Stunden). Heiskanen und Kalso [1997] fanden eine geringere Erbrechenhäufigkeit im Vergleich zu Morphin. Zwei weitere randomisierte, doppelblinde Studien zeigten bei Oxycodon im Vergleich zu retardiertem Morphin eine geringere Inzidenz von Übelkeit, Halluzinationen und Pruritus, jedoch etwas häufiger auftretende Obstipationen [Mucci-LoRusso et al. 1998]. Zur Prophylaxe einer opioidinduzierten Obstipation wird Oxycodon seit 2006 in einer fixen Kombination mit Naloxon angeboten. Außerdem ist eine parenterale Applikationsform verfügbar.

Buprenorphin ist ein partieller Agonist mit langsamem Wirkungseintritt (bis zu 60 Min) und langer Bindung am Rezeptor (Wirkungsdauer 6 bis 8 Stunden). Daher ist – im Falle einer Überdosierung mit Atemdepression – eine Antagonisierung mit Naloxon kaum, bzw. nur in hoher Dosierung möglich. Vorteilhaft sind die vergleichsweise geringere Nebenwirkungsrate bezüglich Obstipation und Miktionsbehinderungen, die Langzeitwirkung und das geringe Abhängigkeitspotential. Der ausgeprägte first-pass effect erlaubt lediglich eine sublinguale oder parenterale, also subkutane oder intravenöse Gabe. Der first-pass effect beschreibt die Umwandlung eines Arzneistoffes (Metabolisierung) während dessen erster Passage durch die Leber. Das Medikament wird über den Darm in den Blutkreislauf resorbiert und über die Pfortader in die Leber geleitet. Hier kann es durch den enzymatischen Umbau seine Wirkung verlieren bevor es in den Gesamtorganismus gerät. Zu beachten ist, dass Buprenorphin gegenüber reinen Agonisten wie Morphin eine antagonistische Wirkung entfalten kann, so dass bei Umstellung ggf. größere Morphinmengen gegeben werden müssen. Eine Schmerzzunahme ist allerdings nicht zu befürchten, da Buprenorphin nur wenige Rezeptoren

2. Einleitung und Fragestellung

besetzt und somit für Morphin eine ausreichende Anzahl von Rezeptoren verfügbar bleibt [Twycross 1988]. Entsprechend beobachteten Griessinger, Sittl und Likar [2005], dass die retardierten Opioide Morphin und Fentanyl unter Buprenorphin-Therapie einen guten additiven analgetischen Effekt hatten.

2.1.5. Indikationen für die Verordnung stark wirkender Opioide

Morphin gilt als stark wirksames Schmerzmittel. Dennoch können nicht alle Schmerzen damit erfolgreich behandelt werden. Als opioidrefraktäre Schmerzen gelten Muskelschmerzen myofaszialer Natur, Spannungskopfschmerzen oder psychosomatische Krankheitsbilder mit Schmerzsymptomatik. Neurogene oder Deafferenzierungsschmerzen und Schmerzen auf Grund einer sympathischen Fehlsteuerung (z.B. das komplexe regionale Schmerzsyndrom = CRPS) sprechen ebenfalls weniger gut auf eine Opioidtherapie an (siehe 2.3.3.3. S.24). Kolikartige Schmerzen können zwar durch Opioide gelindert werden, allerdings führt deren Einsatz zur Verstärkung der spasmogenen Wirkung an den Hohlorganen wie Darm, Gallengangssystem oder harnableitenden Organen. Der intravenöse Einsatz von Morphin ist besonders indiziert bei akuten operations- oder traumabedingten Schmerzen oder Schmerzen durch Ischämie (z.B. beim Herzinfarkt). Die Therapie von Malignomschmerzen wird – mit Ausnahme von Durchbruchschmerzen – mit oralem Morphin in retardierter Form durchgeführt. Nebenwirkungen und ein erhöhtes Abhängigkeitspotential schränken die Verordnung ein. Daher wird die Behandlung chronischer Nicht-Tumorschmerzen nach besonderen Regeln durchgeführt. Es werden retardierte Opioide nach festem Zeitschema verordnet. Voraussetzung ist, dass mit anderen Methoden oder kombinierten Therapien ohne Gabe von Opioiden keine ausreichende Linderung zu erreichen ist. Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen von Nicht-Opioid-Analgetika können ebenfalls eine Indikation darstellen. Zumindest bei längerfristigem Einsatz von Opioiden muss die Medikation auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden.

2.2. Naloxon in der Schmerztherapie

2.2.1. Pharmakologische Grundlagen des Naloxons

Naloxon wirkt an den Opioidrezeptoren als reiner Antagonist ohne eigene intrinsische Aktivität. Das bedeutet, dass Naloxon keine Konformationsänderung am Rezeptor herbeiführen kann und somit auch keine eigene analgetische Wirkung besitzt. Mit

2. Einleitung und Fragestellung

Bevorzugung der μ -Rezeptoren bezieht sich die Affinität auf alle Opioidrezeptoren. Die Bindungsaffinität ist am höchsten für die μ -Rezeptoren, geringer für die δ - oder κ -Rezeptoren. Dabei hat Naloxon gegenüber Morphin – und mit Ausnahme von Buprenorphin auch gegenüber allen anderen gebräuchlichen Opioiden – die höhere Affinität [Corbett, Paterson & Kosterlitz 1993]. Im Sinne einer kompetitiven Verdrängung kann Naloxon Morphin aus der Rezeptorposition als Ligand verdrängen und deren Übergang in eine inaktive Form begünstigen. Die höhere Affinität und Selektivität für μ -Rezeptoren bedingt, dass bereits niedrige Dosierungen die Morphinwirkung antagonisieren können. Die äußerst geringe Bioverfügbarkeit (bei oraler Gabe Abbau bei erster Leberpassage) erfordert eine intravenöse Verabreichung. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 32 - 45 %. Im Vergleich zu Morphin erfolgt der Eintritt von Naloxon in das ZNS 8 – 10mal schneller. Der Wirkungseintritt ist nach ca. 10 - 20 Minuten zu erwarten, die Halbwertszeit beträgt 20 - 70 Minuten [Freye 1998, Fachinformation Naloxon Delta Select 0,4 mg 2005].

2.2.2. Antagonisierung der analgetischen Wirkung des Morphins

In einem Experiment an Freiwilligen konnten Anderson et al. [2002] zeigen, dass Naloxon auch den Effekt der körpereigenen Endorphine antagonisiert. Er führte Schmerz durch die topische Applikation von Capsaicin zu und erfragte alle 2 Minuten die Schmerzintensität. Nach 26 und 56 Minuten wurde entweder Naloxon oder Placebo verabreicht. Unter Naloxon kam es 12 - 20 Minuten nach der Injektion zu einer um 59 % stärkeren Schmerzzunahme als unter dem Placebo-Einfluss.

In der klinischen Anwendung von Naloxon wird eine titrierende Dosierung empfohlen, um zunächst die opioidbedingte atemdepressive oder sedierende Komponente zu antagonisieren und um die gewünschte analgetische Wirkung zu erhalten bzw. eine Schmerzexazerbation zu vermeiden. Dabei ist die kürzere Halbwertszeit von Naloxon (2 - 70 Min.) im Vergleich zu Morphin (2 - 3 Stunden) zu beachten. Durch die länger anhaltende höhere Konzentration des Morphins kann es zu einer Wirkungsumkehr, also Remorphinisierung, kommen. Dies erfordert Repetitionsgaben oder eine kontinuierliche Infusion von Naloxon. Ferner ist eine vorsichtige, titrierende Dosierung vorzunehmen, um bei Patienten mit einer Opioid-Dauermedikation oder Drogenabhängigkeit Entzugssymptome zu vermeiden. Diese können neben akuten psychotischen Symptomen eine Kreislaufstimulation mit Hypertonie, Tachykardie und anderen Herzrhythmusstörungen infolge eines massiven Anstiegs der Konzentration von körpereigenen Katecholaminen im Blut provozieren [Kienbaum et al. 1998]. Weitere Nebenwirkungen bestehen in Nausea und Erbrechen.

2. Einleitung und Fragestellung

2.3. Gründe für die Untersuchung

Zur Austestung der Wirksamkeit von Morphin hinsichtlich einer Schmerzreduktion gibt es prinzipiell folgende Möglichkeiten. Entweder wird orales Morphin in nicht retardierter oder retardierter Form verabreicht und allmählich die Dosis gesteigert, oder man injiziert Morphin in titrierender Weise intravenös.

2.3.1. Applikationsweg der oralen, probatorischen Morphingabe (unretardiert, retardiert)

Die probatorische Gabe von oralem Morphin in nicht retardierter oder retardierter Form hat den Vorteil, dass sie unter ambulanten Bedingungen durchgeführt werden kann. Bei einem akuten Schmerz durch Trauma oder Ischämie kann in dringenden Fällen nicht retardiertes Morphin in Form von Tabletten oder Tropfen verabreicht werden unter Beachtung der Wirkzeit von ca. 4 Stunden. Patienten mit einer Opioid-Vormedikation erhalten eine entsprechende Äquivalenzdosierung. Patienten ohne Vormedikation erhalten in der Regel zu Beginn 10 - 20 mg Morphin alle 4 Stunden verordnet und die Dosis wird langsam angepasst. Bei der Behandlung chronischer Schmerzen sollten grundsätzlich retardierte Analgetika verordnet werden. Die Vorteile liegen in der längeren Wirkungszeit (je nach Präparat zwischen 8 - 24 Stunden) und dem geringeren Risiko für die Ausbildung einer psychischen Abhängigkeit. Es ist zu beachten, dass der Patient in der Test- bzw. Einstellphase - wegen der möglicherweise auftretenden sedativ-hypnotischen Nebenwirkungen - nicht als verkehrstüchtig gelten kann.

2.3.2. Applikationsweg der intravenösen Gabe von Morphin

Der Test mit der intravenösen Gabe von Morphin erfordert ein Monitoring der Vitalparameter, weil die kumulative Wirkungsverstärkung bis in den toxischen Bereich führen kann. Eine opioidbedingte Atemdepression oder narkotische Sedierung muss rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Die Vorteile des intravenösen Tests liegen in der besseren Steuerbarkeit, der kürzeren Zeit bis zum Ergebnis und der höheren Wirkungsstärke [Jage & Jurna 2001] des intravenös verabreichten Morphins gegenüber dem oralen. Mit der intravenösen Injektion erreicht man einen vergleichsweise verlässlichen und raschen Wirkungseintritt nach ca. 15 Minuten, höhere Wirkstoffkonzentrationen und konstantere Plasmaspiegel. Allerdings treten Nebenwirkungen wie Atemdepression, Sedierung, Erbrechen, Übelkeit und Harnverhalt deutlich früher auf. Im Rahmen eines Morphintests mit

2. Einleitung und Fragestellung

kontinuierlicher Morphininfusion muss beachtet werden, dass zeitgleich Morphin eliminiert wird. Um stetig steigende Wirkungspiegel zu erreichen, sollte die verabreichte Dosis also höher sein als die abbaubedingte Eliminationsmenge.

2.3.3. Indikation für einen Morphintest in der Literatur

Im klinischen Bereich wird die Indikation für einen Morphintest gestellt, um die Opioid-sensitivität bei der Behandlung von Schmerzpatienten zu überprüfen. Im Rahmen wissenschaftlichen Untersuchungen wurden Tests durchgeführt, um Morphineffekte - z.B. bei verschiedenen Schmerztypen - zu belegen, sie gegenüber anderen Einflüssen abzugrenzen oder um sie mit der Wirkung anderer Medikamente zu vergleichen.

2.3.3.1. Morphintest bei speziellen Krankheiten

Hill et al. führten [1991] bei knochenmarkstransplantierten Patienten mit einer Mukositis Studien durch, um die Effizienz und Nebenwirkungen von Morphin zu erforschen. Zunächst fanden sie heraus, dass Patienten, die sich selbst Morphin-Boli verabreichen konnten - bei vergleichsweise geringerem Verbrauch - eine gleich gute Schmerzreduktion erreichten, wie Patienten, die eine vom Pflegepersonal verabreichte kontinuierliche Morphininfusion erhielten. In einer follow-up Studie steuerte die erste Gruppe ihre Analgesie mit konventionellen Bolus-Gaben als „Patienten-kontrollierte Analgesie“ (PCA). Die zweite Gruppe passte eine kontinuierliche Morphin-Infusionsrate selbst an, um die Morphinkonzentration im Plasma zu senken oder zu erhöhen (pharmacokinetically based patient-controlled analgesia PKPCA). Patienten der zweiten Gruppe erreichten eine größere Schmerzreduktion als die Gruppe mit konventioneller patienten-kontrollierter Analgesie. Die zweite Gruppe verbrauchte mehr Morphin, erreichte die Schmerzreduktion aber ohne signifikante Zunahme der Nebenwirkungen. Die Autoren schlossen daraus, dass eine patientenkontrollierte Analgesie auch für andere Patienten mit anhaltenden Schmerzen nützlich sein könnte.

Rowbotham, Reisner-Keller und Fields untersuchten [1991] an 19 Erwachsenen mit post-herpetischer Neuralgie die schmerzlindernde Wirkung von intravenösem Lidocain und Morphin. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie zeigte sich, dass Lidocain und Morphin die Schmerzintensität reduzieren konnten. Eine Korrelation von Schmerzreduktion und Nebenwirkungen bestand nicht. Rowbotham, Reisner-Keller und

2. Einleitung und Fragestellung

Fields interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass Opioide und systemisch verabreichte Lokalanästhetika analgetisch auf neuropathische Schmerzen wirken.

Sorensen et al. [1995] untersuchten den Effekt von intravenösem Morphin, Lidocain und Ketamin auf Schmerzintensität, Muskelkraft, Ausdauer statischer Muskeln, Druckschmerz und Schmerztoleranz an empfindlichen Punkten von 31 Patienten mit Fibromyalgie. Klassifiziert wurden die Patienten als Placebo-Responder, Responder (Schmerzreduktion > 50 %) und Nicht-Responder. Patienten mit i.v.-Morphin zeigten keine signifikanten Veränderungen. Lidocain hatte eine schmerzreduzierende Wirkung und Ketamin verursachte ebenfalls eine signifikante Schmerzreduktion.

2.3.3.2. Tests zur Morphinwirkung auf die affektive im Vergleich zur sensorischen Schmerzintensität

Kupers et al. untersuchten [1991] die Wirkung von Morphin bei verschiedenen chronischen Schmerztypen und unterschieden dabei zwischen einer affektiven und sensorischen Schmerzintensität. In der Gruppe neurogen bedingter Schmerzen (14 Patienten) reduzierte Morphin die affektive, jedoch nicht die sensorische Schmerzintensität. In der Gruppe idiopathischer Schmerzpatienten zeigte Morphin weder eine Wirkung auf den affektiven noch den sensorischen Schmerz (6 Patienten). Laut Kupers et al. hatten weder die vorausgegangene Opioideinnahme noch die Intensität des Ausgangsschmerzes Einfluss auf das Testergebnis.

2.3.3.3. Tests zur Morphinwirkung auf neuropathische und nozizeptive Schmerzen

Andere wissenschaftliche Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, ob die intravenöse Gabe von Morphin sich in ihrer Effektivität bei der Behandlung von neuropathischen gegenüber den nozizeptiven Schmerzen unterschied.

Jadad et al. untersuchten [1992] die Morphinwirkung bei 10 Patienten mit chronischen Schmerzen (Studiendesign: Doppelblind, randomisiert, cross-over, Unterteilung nach nozizeptivem oder neuropathischem Schmerztyp). Mittels patienten-kontrollierter Analgesie wurden in zwei verschiedenen Sitzungen zwei Morphinkonzentrationen verabreicht (10 mg und 30 mg/ml). An neun Patienten konnte eine konsistente Morphinwirkung beobachtet werden, wobei eine größere und schnellere Schmerzreduktion durch höhere Konzentrationen erreicht wurde. Patienten mit nozizeptivem Schmerztyp zeigten im Vergleich zur anderen Hälfte der Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine bessere Schmerzlinderung. Jadad schloss daraus, dass eine patienten-kontrollierte Analgesie mit Morphin ein schneller und effizienter Test ist. In Abhängigkeit von der Konsistenz des Tests lässt sich voraussagen, ob

2. Einleitung und Fragestellung

eine weitergeführte, höher dosierte Opioid-Therapie gute analgetische Ergebnisse liefern wird. Eine unbeständige Wirkung sollte Veranlassung geben, alternative Behandlungskonzepte zu wählen.

McQuay et al. untersuchten [1992] die Wirkung intravenös verabreichten Morphins an 22 Patienten mit chronischen malignen oder nichtmalignen Schmerzen anhand selbstkontrollierter Analgesie. Zuvor wurden die Teilnehmer je nach Schmerztyp (nozizeptiv oder neuropathisch) eingeteilt. Ferner wurden je nach Opioidwirkung und Nebenwirkungen drei Respondergruppen definiert. „Gute“ Responder erreichten eine Schmerzreduktion > 70 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS). Responder mit „moderaten“ Ergebnissen lagen auf der Skala < 70 , aber > 30 mm und hatten mehr problematische Nebenwirkungen. Als „schlechte“ Responder galten die Teilnehmer mit geringer Schmerzreduktion (VAS < 30 mm) und erheblichen Nebenwirkungen. McQuay et al. interpretierten die Ergebnisse ihrer Studie so, dass vom Schmerztyp (nozizeptiv, neuropathisch) nicht auf die Wirkung des Morphins geschlossen werden kann. Einige Patienten mit neuropathischen Schmerzen waren gute Responder (5 von 13) und einige mit nozizeptiven Schmerzen erwiesen sich als schlechte Responder (5 von 14). Dennoch zeigten Patienten mit nozizeptiven Schmerzen tendenziell eine größere Schmerzreduktion nach Morphingabe.

Kalman, Osterberg und Sorensen [2002] testeten die Morphinwirkung bei Patienten mit schwer behandelbaren zentralen Schmerzen im Rahmen einer Erkrankung mit Encephalomyelitis disseminata. In einer nicht-randomisierten, einfachblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde 14 Patienten - ohne vorherige Opioid-Therapie, mit konstanten, nicht fluktuierenden, lang anhaltenden zentralen Schmerzen - Morphin oder Placebo verabreicht. 10 Patienten wiesen nach Morphin bzw. Placebo eine Schmerzreduktion unter 50 % auf. 4 Patienten berichteten eine Schmerzreduktion über 50 % und einen 25 %igen Schmerzanstieg nach der sich anschließenden Gabe von Naloxon. Eine Schmerzreduktion war allerdings nur durch hohe Morphindosen (durchschnittlich 41 mg) zu erreichen. Kalman sah seine Ergebnisse in einer Reihe anderer Studien bestätigt, in denen neuropathische Schmerzen eher schlecht mittels Morphin reduziert werden konnten, Morphin aber nicht gänzlich ohne Wirkung blieb.

2.3.3.4. Tests zur Morphinwirkung in Abhängigkeit von Persönlichkeitsmerkmalen und Geschlechtszugehörigkeit

Hinweise für andere Einflüsse auf die Schmerzempfindung und Wirksamkeit einer Schmerztherapie lieferte die Studie von Pud et al. [2006]. In einer Kälteschmerz-Studie wurde der

2. Einleitung und Fragestellung

Frage nachgegangen, ob die Morphinwirkung von Persönlichkeitsmerkmalen oder der Geschlechtszugehörigkeit abhingen. Sie unterschieden drei Persönlichkeitsdimensionen, die die vorherrschende Motivation für menschliches Handeln beschreiben sollten („Schadens-Vermeidung“, „Gewinn-Abhängigkeit“ und „Reiz des Neuen suchend“) um herauszufinden, ob interpersonale Unterschiede die Empfindlichkeit gegenüber Morphin verändern, nachdem den Probanden experimentell Schmerzen durch Kältereize zugefügt wurden. Die Probanden mit einem stark ausgeprägten Schaden-Vermeidungs-Verhalten und gleichzeitig niedriger Ausprägung der zwei anderen Persönlichkeitsdimensionen wiesen eine bessere Morphinempfindlichkeit auf. Generell reagierten Frauen besser auf Morphin und Placebo als Männer. Die Studie bestätigte, dass es individuelle Unterschiede gibt bezüglich der Wirksamkeit schmerztherapeutischer Maßnahmen.

2.3.4. Eignung des Morphintests zur Prüfung der Opioidsensibilität von Schmerzen

An der Ruhr-Universität Bochum wurden wiederholt Untersuchungen zur Testung der Opioidsensibilität bei chronischen Schmerzen durchgeführt. Thole et al. [1994] berichteten auf der 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes in Dresden über die Untersuchungsergebnisse eines Morphintests (Pilotstudie zur Objektivierung der Opioidsensibilität und Dosisfindung). Bei 19 Patienten mit nicht-malignombedingten Schmerzen verabreichten sie unter Monitorisierung der Vitalparameter alle 20 Minuten 10 mg Morphin intravenös. Eine mittlere Dosis von 36,5 mg Morphin führte bei 14 Patienten zu einer 50 %igen Schmerzreduktion – gemessen mittels visueller Analogskala (VAS).

Eine ähnliche Arbeit stellten Dertwinkel et al. [1996] auf der 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes in Köln vor. 67 Patienten erhielten in 15minütigen Abständen i.v.-Boli von 5 mg Morphin, bei 13 Patienten wurde Morphin mit 20 mg/h i.v. infundiert. Die durchschnittliche Morphindosis betrug 37,8 (min./max.: 5/160) bzw. 38,5 (min./max.: 8/70) mg. Eine Schmerzreduktion $\geq 50\%$ wurde als Response, $< 50\%$ (aber $\geq 25\%$) als Teil-Response und $< 25\%$ als Nicht-Response gewertet. Später wurde die Response bei der oralen Einstellung auf Opioide geprüft. Die Autoren kamen zur folgenden Schlussfolgerung: „Ein Morphintest kann Hinweise auf die Response, die notwendige orale Opioiddosierung und das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen liefern.“

Im Rahmen einer Dissertation überprüfte Schauburger [1999] die „Validität des Morphintests zur Einstellung auf Opioide bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen“. Über die Indikation für einen Morphintest führte sie sinngemäß Folgendes aus. Der Test solle vor Einleitung einer Langzeittherapie mit Opioiden erfolgen, um eine nicht sinnvolle Therapie

2. Einleitung und Fragestellung

mit seinen unerwünschten Nebenwirkungen bei opioidresistenten Schmerzen zu vermeiden. Der Test half somit bei der Detektion von Nicht-Respondern und erlaubte zusätzlich eine Vorhersage bezüglich der notwendigen Dosis und der zu erwartenden Nebenwirkungen.

2.3.5. Tests mit anderen Opioiden, z.B. Fentanyl

In einer vergleichenden Untersuchung über den intrinsischen, analgetischen Effekt von Fentanyl (Fentanyl und Diazepam versus Fentanyl und Kochsalzlösung) schlossen Dellemijn und Vanneste [1997] aus, dass die Schmerzreduktion nach intravenöser Fentanylgabe zum Teil auf den sedierenden Effekt zurückgeführt werden könnte. Durch gleichzeitige Injektion von Diazepam konnte keine Änderung herbeigeführt werden.

2.3.6. Indikation für eine Gegentestung mit Naloxon in der Literatur

In einer nicht-randomisierten, einfach verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie untersuchten Kalman et al. [2002] die Morphinwirkung bei Patienten mit einer Encephalomyelitis disseminata. Im Anschluss an den Morphintest führten sie einen Naloxon-Gegentest durch und werteten ihn bei einer Schmerzzunahme von über 25 % als positiv. Die Indikation für die Gegentestung mit Naloxon wurde in der Studie weder begründet noch diskutiert.

Im Rahmen einer ausführlichen Literaturrecherche konnten bis Juli 2010 darüber hinaus keine Veröffentlichungen gefunden werden, die den Opioidantagonisten Naloxon als Gegentestsubstanz nach Morphingabe beschrieben hätten. Es wurden wohl Studien publiziert, die den gleichzeitigen Einsatz von Naloxon während einer Opioidanwendung beschrieben. Hier wurde geprüft, ob mit dieser Kombinationsbehandlung die Opioid-Nebenwirkungen minimiert und in welchem Ausmaß die analgetische Wirkung reduziert werden könnten.

Beispielsweise untersuchten Sartain et al. [2003] in einer doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie Patientengruppen, die – nach einer Hysterektomie in Narkose – in Form einer patienten-kontrollierten Analgesie Morphin oder Naloxon und Morphin gleichzeitig intravenös erhielten. Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede bzgl. der Inzidenz von Übelkeit oder Juckreiz, der Schmerzintensität, der Morphindosis und dem Sedationsgrad gefunden werden. Die durchschnittliche Naloxondosis betrug 0,38 µg/kg/h über den Beobachtungszeitraum von 24 Stunden.

2. Einleitung und Fragestellung

Koch et al. untersuchten [2008] in einer Pilotstudie die Auswirkung von unterschiedlichen Naloxonkonzentrationen (niedrige Dosis 0,25 µg/kg/h; hohe Dosis 1,0 µg/kg/h) während einer gleichzeitigen Infusion von Morphin und Naloxon, die Kinder mit einer Sichelzellerkrankung während einer schmerzhaften Krise erhalten hatten. Sie stellten fest, dass die Ausprägung der antagonistischen Wirkung von Naloxon – hier Reduktion der morphinbedingten Analgesie – dosisabhängig war. Kinder mit der hochdosierten Naloxonkonzentration hatten stärkere Schmerzen angegeben als die Vergleichsgruppe.

Da sich also keine weiteren Hinweise auf den Einsatz von Naloxon im Zusammenhang mit einem Morphintest fanden, bestätigte sich vorliegend die Notwendigkeit, dieser Frage nachzugehen und die genannten Parameter retrospektiv aus einem bereits klinisch etablierten Setup zu erfassen.

3. Methodik

In einer retrospektiven Studie wurden die Krankenakten der auf der klinikeigenen Schmerztherapiestation (bis August 2007 unter der chefärztlichen Leitung von Herrn Dr. med. U. Hankemeier) behandelten Patienten für den Zeitraum von Januar 2005 bis Mai 2007 hinsichtlich vorliegender Fragestellung ausgewertet.

In diesem Zeitraum war ein intravenöser Morphintest, in Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen oder auf Schmerzkongressen vorgestellten Methoden [Thole et al 1994, Dertwinkel et al. 1996, Schauburger 1999, Zenz & Jurna 2001], bereits über mehrere Jahre durchgeführt worden, ergänzt im Jahre 2003 – zunächst an „gesunden“ Patienten ohne Begleiterkrankungen – mit einem zusätzlichen Gegentest mit dem Opioidantagonisten Naloxon. Als Kontraindikation für den beschriebenen Test galten (ausweislich der Dokumentation) Patienten mit schwerwiegenden kardiozirkulatorischen Erkrankungen, wie zum Beispiel einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung, einer Herzinsuffizienz, einer hochgradigen Stenose hirnversorgender Arterien oder persistierenden Schäden nach Schlaganfall. Patienten mit einer offensichtlichen respiratorischen Insuffizienz bei zum Beispiel fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und ausgeprägtem Asthmaleiden oder Organfunktionsstörungen von Leber oder Nieren, sowie Patienten, die auf Grund neurologischer Erkrankungen (Demenz) oder auf Grund sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten keine verlässlichen Angaben zur Schmerzintensität machen konnten, waren ebenfalls von diesem Test ausgeschlossen.

Ab 2004 war dieser kombinierte Test auch bei Patienten mit Komorbiditäten vorgenommen worden, wenn es sich um Patienten gehandelt hatte, die entweder für den Test nicht relevante, bzw. durch adäquate Therapie stabil eingestellte Erkrankungen (z.B. medikamentös behandelte arterielle Hypertonus) hatten.

Die Datenerfassung für die vorliegende retrospektive Studie erfolgte somit zu einem Zeitpunkt, als der Morphintest mit anschließender Gegentestung mittels Naloxon bereits ein lange etabliertes Verfahren darstellte, mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien und (anzunehmender) umfangreicher klinischer Erfahrung.

In einem ersten Schritt wurden anhand der zur Entlassung aus der stationären Behandlung gefertigten Kurzarztbriefe alle potentiellen Testpatienten ermittelt. Die Sichtung der ersten 100 archivierten, kompletten Krankenakten zeigte, dass die Dokumentation ausreichend vollständig gewesen war, um die für die vorliegende Studie gewünschten Daten erheben zu können. Insgesamt konnten 224 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen werden.

3. Methodik

Neben der Datensammlung zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden die Ergebnisse des Morphintests und der Gegentestung mit Naloxon sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Morphinwirkung untersucht. Die Datenerfassung beinhaltete Lebensalter, Geschlechtszugehörigkeit, Körpergewicht, Zeiten oder Dosierungen und Ziffern als Codierung für ein definiertes Ereignis, welche auf einen zuvor eignes für die vorliegende Untersuchung erstellten Erhebungsbogen (siehe Anhang 9.3.) übertragen wurden. Fehlende Daten oder Daten, für die es in der Teiluntersuchung keine Entsprechung gab, wurden – im Sinne einer fiktiven Verschlüsselung – mit der Zahl 9 symbolisiert.

Sowohl während der Erhebungsphase als auch im Rahmen der statistischen Auswertung wurden wiederholt Plausibilitätsberechnungen durchgeführt. Zur Prüfung der Erhebungsreliabilität erfolgte bei insgesamt 80 Patientenakten eine Zweiterhebung durch einen Studierenden aus dem Bachelor-Studiengang Health Communication der Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld. Identische Ergebnisse belegten eine korrekte und vollständige Datenerhebung.

Die statistischen Analysen wurden studienbegleitend mit den ärztlichen Kollegen und dem Psychologen der Schmerztherapiestation sowie dem Wissenschaftlichen Leiter des Koordinierungszentrums für Studien in der Epileptologie (KSE), (Unterstützer bei den statistischen Berechnungen), diskutiert, um Analysefehler auszuschließen.

Die Literaturrecherche wurde gezielt und ergebnisoffen durchgeführt und beruhte auf themenbezogenen Auszügen maßgeblicher Lehr- und Fachbücher insbesondere der Schmerztherapie und auf Recherchen in medizinischen Online-Datenbanken wie Medline oder PubMed sowie der Chochrane-Datenbank für etwaige Meta-Analysen und systematische Reviews. Zusätzlich wurden aktuelle Leitlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen mit WHO-III-Opioiden gesichtet.

3. Methodik

3.1. Untersuchte Parameter zur Darstellung des Patientenkollektivs

3.1.1. Ermittlung biometrischer Daten und der Komorbiditäten

Neben den biometrischen Daten Alter in Jahren, der Geschlechtszugehörigkeit und dem Körpergewicht (kg) wurden die Komorbiditäten erfasst und folgendermaßen unterteilt:

- keine Komorbidität	0
- Erkrankungen des kardiovaskulären Systems	1
- Erkrankungen des Respirationstraktes	2
- Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	3
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes incl. Erkrankungen der Leber, des Gallensystems und des Pankreas	4
- Erkrankungen des Immunsystems, des Bindegewebes und der Gelenke	5
- Hämatologische Erkrankungen	6
- Endokrinologische und metabolische Erkrankungen	7
- Neurologische Erkrankungen	8
- keine Angaben	9
- Infektionskrankheiten	10
- Psychiatrische u. psychosomatische. Erkrankungen	11

Es wurden maximal 3 Komorbiditäten ermittelt, und zwar in der Reihenfolge ihrer Erwähnung im Arztbericht.

3. Methodik

3.1.2. Ermittlung von Chronifizierungsgrad, Schmerztyp, und Grad der Depressivität

Chronifizierungsgrad

**Das Mainzer Stadienmodell der Schmerz-Chronifizierung (MPSS)
Auswertungsformular**

	Wert	Achsen- summe	Achsen- stadium												
Achse 1: Zeitliche Aspekte															
Auftretenshäufigkeit	1 2 3														
Dauer	1 2 3	3-8	3 = I 4-6 = II 7-9 = III												
Intensitätswechsel	1 2 3														
Achse 2: Räumliche Aspekte															
Schmerzbild	1 2 3	1-3	1 = I 2 = II 3 = III												
Achse 3: Medikamenteneinnahmeverhalten															
Medikamenteneinnahme	1 2 3	2-8	2 = I 3-4 = II 5-6 = III												
Anzahl der Entzugsbehandlungen	1 2 3														
Achse 4: Patientenkarriere															
Wechsel des persönlichen Arztes	1 2 3	4-12	4 = I 5-8 = II 9-12 = III												
Schmerzbedingte Krankenhausaufenthalte	1 2 3														
Schmerzbedingte Operationen	1 2 3														
Schmerzbedingte Rehabilitationsmaßnahmen	1 2 3														
			<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Gesamt-Stadium</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>4-6</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>7-8</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>9-12</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Addition der Achsen-Stadien</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Gesamt-Stadium		I	4-6	II	7-8	III	9-12	Addition der Achsen-Stadien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamt-Stadium															
I	4-6														
II	7-8														
III	9-12														
Addition der Achsen-Stadien															
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														

H.U. Gerbershagen, J. Korb, B. Niggel & P. Niggel

Abb. 6: Die Stadieneinteilung (I, II oder III) der Schmerzchronifizierung nach Gerbershagen

Die Stadieneinteilung (I, II oder III) der Schmerzchronifizierung nach Gerbershagen erfolgte an Hand des hier abgebildeten Auswertungsformulars, welches im Rahmen der stationären Behandlung bearbeitet und in der Krankenakte hinterlegt wurde. [Gerbershagen et al.]

3. Methodik

Schmerztyp

Zur Beurteilung des Schmerztyps wurden 3 Schmerztypen erfasst und dokumentiert:

- neuropathischer Schmerztyp
- nozizeptiver Schmerztyp
- psychogener Schmerztyp

Tab.2: Tabellarische Darstellung der zum Nozizeptorschmerz oder zum neuropathischen Schmerz zugehörigen Schmerzursachen und Schmerzlokalisationen als Unterscheidungshilfe für die Einteilung nach Schmerztypen

Nozizeptorschmerzen	Neuropathische Schmerzen
Schmerzen in tiefen somatischen Geweben (Band-, Bewegungsapparat, Wirbelsäule)	Schmerzen nach mechanischen Traumen mit und ohne größere Nervenläsionen
Schmerzen bei chronischen Entzündungen (z.B. Gelenkrheuma)	Schmerzen nach metabolischen Läsionen von afferenten Neuronen (z.B. bei diabetischer Neuropathie und anderen sensorischen Neuropathien)
Viszerale Schmerzen (z.B. Herz, Gastrointestinaltrakt, Ausführungsorgane)	Schmerzen nach Virusinfektionen (z.B. postherpetische Zosterneuralgie)
Tumorschmerzen (sofern keine Nerven verletzt sind)	Schmerzen mit kausaler Beteiligung des (efferenten) sympathischen Nervensystems (z.B. SMP bei CRPS II)
Kopfschmerzen (Spannungs-KS, zervikogener KS, Migräne)	Phantomschmerzen (nach Amputationen)
	Schmerzen nach zentralen Läsionen (z.B. bei Querschnittsgelähmten, bei Thalamusläsionen)

Quelle: Baron R, Jänig W. (2001)

Immer dann, wenn eine Zuordnung an Hand der Dokumentation in den Krankenakten nicht möglich gewesen war oder ein so genannter Mischtyp mit unterschiedlichen Schmerztypanteilen vorlag, wurde dies mittels einer fiktiven Zahl (hier mit der Zahl 9) codiert (siehe Erhebungsbogen im Anhang unter 9.3.).

3.1.3. Ermittlung bzgl. Antrags auf Leistungen aus den Sozialversicherungen

Es wurde geprüft, ob vom Patienten zum Zeitpunkt der Testung ein Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen (Rentenantrag, laufendes Sozialgerichtsverfahren, Antrag auf Feststellung einer Minderung der Erwerbsfähigkeit, u.s.w.) oder eine Schmerzensgeldforderung anhängig war. Eine auslaufende Zeitberentung wurde wie ein laufender Antrag bewertet.

3. Methodik

3.1.4. Ermittlung von Dauer und Dosis einer WHO-III Vormedikation

Es wurde ermittelt, ob der Patient eine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden erhalten hatte, ob die Verordnung kürzer oder länger als 1 Jahr vorgenommen worden war und ob die verordnete Dosis über einer Morphin-Äquivalenzdosis von 120 mg bzw. 300 mg Morphin lag.

3.1.5. Ermittlung einer vor dem Test abgesetzten WHO-III-Dauermedikation

Diese Ermittlung bezog sich auf die Frage, ob eine zuvor verordnete WHO-III-Dauermedikation in Hinblick auf den geplanten Morphintest abgesetzt wurde. Diesbezüglich gab es keine ausdrückliche Festlegung. Die Entscheidung hierüber oblag dem verantwortlichen Arzt.

3.2. Ablauf und Untersuchungsaufbau der Wirksamkeitsprüfung

Für den Ablauf und Untersuchungsaufbau der Wirksamkeitsprüfung wurde zunächst der Umfang der Ermittlungen bestimmt, gefolgt von der Definition von Grenzwerten. Danach wurden der Ablauf des Morphintests und der Gegentestung mit Naloxon festgelegt sowie die Ein- und Ausschlusskriterien.

3.2.1. Response im Morphintest, Definition der Grenzwerte

Nach Sichtung der Literatur in Hinblick auf Methodenbeschreibungen für den Morphintest (siehe 5.2.4. S. 76) wurden folgende Respondergruppen definiert:

- Patienten mit einer Schmerzreduktion $\geq 50\%$ wurden als Responder gewertet. (Test positiv),
- Patienten mit einer Schmerzreduktion zwischen ≥ 30 aber noch $< 50\%$ wurden als Teil-Responder registriert,
- eine Schmerzreduktion unter 30% wurde als fehlende Response gewertet (Test negativ), und
- eine Schmerzzunahme jeder Größenordnung wurde ebenfalls als Ereignis registriert.

3.2.2. Dauer des Morphintests

Erfasst wurde die Zeit in Minuten vom Start bis zum Stopp der Morphininfusion. Hieran schloss sich unmittelbar die Gegentestung mit Naloxon an.

3. Methodik

3.2.3. Dosierungen beim Morphintest

Die Morphin-Dosierungen wurden zu folgenden Zeitpunkten bzw. Ereignissen berechnet und dokumentiert:

- Dosis bei einer Schmerzreduktion von 50 %,
- Dosis bei Schmerzfreiheit und
- Dosis bei Testende.

3.2.4. Response im Gegenteil mit Naloxon, Definition der Grenzwerte

Die Einteilung bzw. Definition der Respondergruppen im Gegenteil mit dem Opioidantagonisten Naloxon erfolgte in Anlehnung an entsprechende Ausführungen in der Literatur (siehe 5.2.6. S. 77):

- Patienten mit einer Schmerzzunahme ≥ 20 % wurden als Responder gewertet (Test positiv),
- Patienten mit einer Schmerzzunahme zwischen 1 bis < 20 % wurden als Teil-Responder registriert,
- ein Ausbleiben der Schmerzzunahme wurde als fehlende Response gewertet, (Test negativ), und
- eine Schmerzreduktion jeder Größenordnung wurde ebenfalls als Ereignis registriert.

3.2.5. Dosierungen beim Naloxontest

Unmittelbar nach Beendigung der Morphingabe wurde Naloxon kontinuierlich mittels Spritzenpumpe (Perfusor, Fa. Braun) in steigender Dosis infundiert (siehe 3.2.9. S. 36).

Nach Beendigung dieser Infusion wurde die insgesamt verabreichte Naloxon-Dosis berechnet und dokumentiert.

3.2.6. Latenzzeit bis zur Naloxonwirkung

Hierfür wurde die Zeit berechnet vom Start der Naloxongabe bis zur erstmalig dokumentierten Schmerzzunahme.

3.2.7. Schmerzintensität nach Naloxongabe im zeitlichen Verlauf

Hierbei wurde unterschieden zwischen einer konstanten Schmerzzunahme und einer wechselnden Schmerzintensität mit Schmerzzunahme und -reduktion.

3. Methodik

3.2.8. Ein- und Ausschlusskriterien für den Morphintest

Bei folgenden Patienten war ein Morphintest durchgeführt worden:

- Patienten mit einer unzureichenden Schmerzreduktion unter Morphinverordnung,
- Patienten, bei denen eine rasche Steigerung der Opioiddosis ohne wesentliche Schmerzreduktion registriert wurde, und
- Patienten, bei denen die „Opioidsensibilität“ der Schmerzen geprüft werden sollte, um zu klären, ob Opioide überhaupt eine schmerzreduzierende Wirkung entfalten.

Zu den dokumentierten Ausschlusskriterien zählten:

- Suchtverhalten in der Anamnese (Ausnahmen nach eingehender Prüfung),
- Ablehnung des Tests durch den Patienten,
- schwerwiegende Komorbiditäten wie schwere COPD, manifeste Herzinsuffizienz oder aktive Psychose (siehe auch 3. S. 29),
- Minderkontaktfähigkeit wie z.B. bei schwerer Demenz, unüberbrückbare Verständigungsprobleme wie bei Fremdsprachlichkeit,
- Patienten mit intermittierenden Schmerzen im schmerzfreien Intervall.

3.2.9. Durchführung des Morphintests

Die Etablierung des Morphintests basierte auf folgendem Ablaufschema:

Im Rahmen der Anamneseerhebung waren Begleiterkrankungen und die hausärztlich verordnete Dauermedikation erfragt worden. Zur Aufnahmeuntersuchung gehörten EKG-Aufzeichnungen, um Herzerkrankungen erkennen zu können, gegebenenfalls eine Röntgenuntersuchung der Lunge und Blutuntersuchungen zur Detektion von z.B. Bluterkrankungen, Gerinnungsstörungen oder Organfunktionsstörungen.

Vor jedem Test erfolgte eine Aufklärung des Patienten über den Ablauf des Tests mit Kreislaufmonitoring und über mögliche Nebenwirkungen. Der Patient musste sich schriftlich einverstanden erklären. Die Namen der Medikamente wurden nicht genannt, sondern umschrieben mit „ein starkes Schmerzmittel“ und „ein zweites Test-Medikament“. Über die Substanzklasse oder zu erwartenden Wirkungen des zweiten Test-Medikamentes erhielt der Patient keine Information.

Vor Testbeginn wurden regelhaft 10 mg Metoclopramid zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen intravenös verabreicht. Danach wurde Morphin in steigender Dosierung kontinuierlich mittels Spritzenpumpe (Perfusor Compact, Firma B. Braun Melsungen) infundiert. Im Anschluss wurde unmittelbar nach Abbruch der Morphingabe Naloxon in

3. Methodik

steigender Dosis injiziert. Der Patient erhielt keine Informationen über den Wechsel von Morphin auf Naloxon.

Die Dosierungen waren wie folgt:

1. Stunde	50,00 mg Morphin/h
2. Stunde	50,00 mg Morphin/h
3. Stunde	80,00 mg Morphin/h
4. Stunde	100,00 mg Morphin/h
6. Stunde	0,40 mg Naloxon/h
7. Stunde	0,80 mg Naloxon/h
8. Stunde	1,20 mg Naloxon/h

Die Testpatienten lagen während des gesamten Tages (Beginn früh morgens) unter ständiger Anwesenheit von geschultem Pflegepersonal in einem speziellen „Überwachungszimmer“ im Bereich der Schmerztherapiestation. In diesem Zimmer befanden sich 5 Therapieplätze zur Durchführung schmerztherapeutisch invasiver Maßnahmen. Durch zeitgleiche Anwesenheit der Anästhesiologie-Stationsärzte im Überwachungszimmer bzw. in unmittelbarer Nähe waren eventuelle Komplikationen sofort therapierbar (entsprechendes Notfallequipment war jederzeit einsatzbereit).

Während des Tests wurden die Vitalparameter überwacht (EKG, Blutdruck [mmHg], partielle Sauerstoffsättigung [%] und Atemfrequenz [/min] mit dem Monitor Cardiocap II der Firma Datex) und – zur Detektierung einer opioidbedingten Atemdepression – neben der Sauerstoffsättigung die kutan gemessenen Kohlendioxidpartialdruckwerte [mmHg] (Sen Tec Digital).

Im Intervall von ca. ½ Stunde erfolgte die Eruiierung und Dokumentation des Restschmerzes. Bei der zugrunde gelegten Verbalen Schmerz-Nachlass-Skala (VSNS) wurde die Schmerzintensität vor Beginn des Tests mit 100 % gleichgesetzt und der Restschmerz in Prozent zum Ausgangsschmerz registriert. Der Patient sollte Angaben zum Ruhe- und Belastungsschmerz machen.

3.2.10. Abbruchkriterien für den Morphintest

Als Abbruchkriterien galten:

- Atemdepression, bei der trotz Sauerstoffinsufflation (via Nasenonde, 3 L O₂ / min) die Sauerstoffsättigung unter 90 % abfiel oder der normwertige Kohlendioxid-Ausgangswert um 5 mmHg über- oder unterschritten wurde;
- Kreislaufdepression (Hypotonie = Abfall des Blutdrucks unter 90 mmHg systolisch);
- Herzrhythmusstörungen (z.B. Bradykardie mit Abfall der Herzfrequenz unter 60/Min. bei gleichzeitiger Hypotonie, gehäufte ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolie, Tachyarrhythmia absoluta);

3. Methodik

- arterielle Hypertension mit Anstieg der Blutdruckwerte über 180 mmHg systolisch;
- allergische Reaktionen auf das Morphin;
- starke Sedierung und Somnolenz, so dass eine Befragung nicht mehr möglich war;
- psychotische Reaktionen wie zum Beispiel Verwirrtheit und starke Unruhezustände;
- Schmerzfreiheit und
- Erreichen der definierten Gesamtmorphindosis von maximal 280 mg.
-

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz oder Harnverhalt wurden symptomatisch behandelt, sie führten in der Regel also nicht zum Abbruch. Blieb während des Tests eine Schmerzreduktion aus, so wurde der Test bis zum Erreichen der o.g. Abbruchkriterien fortgesetzt.

3.2.11. Durchführung des Gegenteilstests mit Naloxon

Unmittelbar im Anschluss an den Morphintest wurde Naloxon mittels Spritzenpumpe in der o.g. Dosierung (siehe bei 3.2.9. S.36, Morphintest) verabreicht. Die Messung der Schmerzintensität erfolgte in Analogie zur Schmerzmessung im Rahmen des Morphintests.

3.2.12. Ein- und Ausschlusskriterien für den Gegenteilstest mit Naloxon

Einschlusskriterien:

Soweit keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden alle Patienten des Morphintests einer Naloxon-Gegentestung unterzogen.

Ausschlusskriterien:

Lediglich bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurde die Repetitionsdosis des Naloxons nach Ermessen des untersuchenden Arztes angepasst oder nicht gegeben.

3.2.13. Abbruchkriterien für den Gegenteilstest mit Naloxon

Es galten folgende Abbruchkriterien:

- Eindeutige Hinweise für eine Entzugssymptomatik: Tachykardie, Hypertension, Schwitzen, Agitiertheit, Dysphorie, Halluzinationen, Erbrechen, Kopfschmerzen,
- starke Schmerzzunahme mit eindeutigem Leidensdruck des Patienten,
- allergische Reaktionen auf Naloxon,
- Entstehen neuer Schmerzen.

3. Methodik

3.3. Zusätzliche Fragestellungen und statistische Berechnungen von Abhängigkeiten

3.3.1. Abhängigkeit des Morphintests von Einflussfaktoren

Schwerpunktmäßig sollten alle ermittelten patientenseitigen (Alter, Geschlechtszugehörigkeit, Körpergewicht, Komorbiditäten) und schmerzbezogenen Merkmale (Chronifizierungsgrad, Schmerztyp, Grad der Depressivität, Anhängigkeit eines Antrags auf Sozialleistungen, Dosis und Dauer einer WHO-III-Vormedikation, Fortführen oder Absetzen einer WHO-III-Medikation) auf einen möglichen Einfluss auf die Morphinwirkung untersucht und auf Signifikanz geprüft werden. Die Ergebnisse sollten mit den Angaben aus der Literatur verglichen werden.

3.3.2. Abhängigkeit des Naloxontests von Einflussfaktoren

In einer begleitenden Berechnung sollten die o.g. Merkmale bezüglich ihres Einflusses auf den Naloxontest untersucht werden, um die Kongruenz zum Morphintest prüfen zu können. Darüber hinaus war die Frage nach Einflussfaktoren auf den Naloxontest kein Gegenstand dieser Untersuchung.

3.3.3. Abhängigkeit zwischen Morphin- und Naloxon-Response

Als eine der wesentlichsten Fragen sollten anhand der Ergebnisse aus den Morphin- und Naloxontests mit statistischen Methoden die Abhängigkeiten und das Signifikanzniveau zwischen Morphin- und Naloxon-Response geprüft werden.

3.3.4. Abhängigkeit zwischen Morphindosis und Naloxon-Response

Die Morphindosis wurde zum Zeitpunkt einer 50 %igen Schmerzreduktion, bei Schmerzfreiheit und - als Gesamtdosis - zum Testende ermittelt. So sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen Morphindosis und Naloxon-Response bestand.

3. Methodik

3.4. Statistische Auswertungsverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Excel- bzw. SPSS-Programm (Microsoft Office Excel 2003; SPSS-Version 14). Zur Beschreibung des Patientenkollektivs mit patientenseitigen und schmerzbezogenen Merkmalen wurden Häufigkeiten, prozentuale Verteilungen, Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Minimum und Maximum berechnet. Identische Berechnungen erfolgten ebenfalls bei der Ermittlung von Dauer und Dosierungen während des Morphin- bzw. Naloxontests.

Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Morphin- bzw. Naloxonwirkung (Response) und Einflussfaktoren wurden Kreuztabellen mit Darstellung der Häufigkeiten und prozentualen Verteilung der Responderraten erstellt, um bei den nominalskalierten Variablen Signifikanzen mittels nichtparametrischer Testverfahren (Chi-Quadrat-Tests, exakter Test nach Fisher) berechnen zu können. Bei ordinalskalierten Variablen (z.B. Zusammenhang zwischen Dauer und Wirkung des Tests) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,1$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Biometrische Daten und Komorbiditäten

Tab. 3: Fallzahlen stratifiziert nach Geschlechtszugehörigkeit

	n	%
weiblich	113	50,4
männlich	111	49,6
insgesamt	224	100

Insgesamt untersucht wurden 224 Patienten, 111 Männer (49,6 %) und 113 Frauen (50,4 %).

Tab. 4: Alter in Jahren, Körpergewicht in kg, Körpergröße in m

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
<u>Alter (Jahre)</u>	55,5	12,7	21 - 88	224
<u>Körpergewicht (kg)</u>	81,6	17,93	34 - 140	224
<u>Körpergröße (m)</u>	1,71	0,1	1,48 - 1,98	224

Das Durchschnittsalter der insgesamt 224 Patienten betrug 55,5 Jahre, bei durchschnittlich 81,6 kg Körpergewicht und 1,71 m Körpergröße (Tab. 4).

Bezüglich der Komorbiditäten (maximal 3 Komorbiditäten in der Reihenfolge der Nennungen im Arztbrief) wurden bei den 224 Patienten insgesamt 441 Komorbiditäten registriert, wie in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5: Verteilung nach Erkrankungsgruppen, Anzahl der Nennungen und prozentuale Verteilung

Erkrankungsgruppe	Anzahl	bez. auf 224 Patienten [%]	bez. auf 441 Nennungen [%]
Erkrankungen des kardiovaskulären Systems	91	40,6	20,6
Erkrankungen des Respirationstraktes	8	3,6	1,8
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	2	0,9	0,5
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes incl. Erkrankungen der Leber, des Gallensystems und des Pankreas	18	8,0	4,1
Erkrankungen des Immunsystems, des Bindegewebes und der Gelenke	76	33,9	17,2
Hämatologische Erkrankungen	6	2,7	1,4

4. Ergebnisse

Fortsetzung: Tab. 5: Verteilung nach Erkrankungsgruppen, Anzahl der Nennungen, prozentuale Verteilung

Erkrankungsgruppe	Anzahl	bez. auf 224 Patienten [%]	bez. auf 441 Nennungen [%]
Endokrinologische und metabolische Erkrankungen incl. Adipositas	106	47,3	24
Neurologische Erkrankungen	31	13,8	7,0
Infektionskrankheiten	2	0,9	0,5
Psychiatrische u. psychosomatische Erkrankungen	91	40,6	20,6
keine Angaben	10	4,5	2,3
Gesamtzahl der Nennungen	441		

Die Auswertung der Erkrankungsgruppen (Tabelle 5) ergab, dass bei 106 (47,3 %) von 224 Patienten endokrinologische und metabolische Erkrankungen gefunden worden waren. Hier handelte es sich in aller Regel um die Diagnose Adipositas. Gleich häufig fand sich, dass Erkrankungen des kardiovaskulären Systems oder psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen bei je 91 Patienten (40,6 %) genannt worden waren. Bei den kardiovaskulären Erkrankungen handelte es sich um „blande“ bzw. medikamentös stabil eingestellte Erkrankungen, zumal Risikopatienten vom Test ausgeschlossen worden waren (siehe 3.2.8. S. 36).

Tab. 6: Verteilung nach Anzahl der Komorbiditäten pro Patient, prozentuale Verteilung

Anzahl der Komorbiditäten	Anzahl der Patienten	%
Keine Komorbiditäten	16	7,1
Eine (1) Komorbidität	50	22,3
Zwei (2) Komorbiditäten	80	35,7
Drei (3) Komorbiditäten	78	34,8

Die in den Krankenakten festgehaltene Verteilung der Komorbiditäten bezogen auf den einzelnen Patienten ist in Tabelle 6 dargestellt. Insgesamt zeigte die Auswertung, dass etwas mehr als zwei Drittel der Patienten zwei bzw. drei Komorbiditäten aufwiesen (70,5 %) und 22,3 % der Patienten nur eine Komorbidität.

4. Ergebnisse

4.2. Schmerzbezogene Patientendaten

4.2.1. Chronifizierungsgrad

Tab. 7: Anzahl der Patienten mit Chronifizierungsgrad I, II oder III und prozentuale Verteilung

Chronifizierungsgrad	Anzahl	%
Grad I	2	0,9
Grad II	48	21,4
Grad III	165	73,7
keine Angaben	9	4,0

Die Analyse des Chronifizierungsgrades (nach Gerbershagen) zeigte, dass mehr als zwei Drittel der Patienten (73,7 %) den Chronifizierungsgrad III aufwiesen (Grad II: 21,4 %, Grad I: 0,9 %) (Tab. 7)

4.2.2. Schmerztyp

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit neuropathischen, nozizeptiven oder psychogenen Schmerzen und prozentuale Verteilung

Schmerztyp	Anzahl	%
Neuropathischer Schmerztyp	41	18,3
Nozizeptiver Schmerztyp	111	49,6
Psychogener Schmerztyp	33	14,7
Übrige incl. Mischtyp	39	17,4

Tabelle 8 verdeutlicht, dass knapp die Hälfte der Patienten (49,6 %) einem nozizeptiven Schmerztyp zuzuweisen waren. Jeweils weniger als 20 % der Patienten wiesen neuropathische (18,3 %), psychogene (14,7 %) oder andere (17,4 % incl. Mischtypen) Schmerzen auf.

4.2.3. Grad der Depressivität (Allgemeine Depressionsskala nach Hautzinger)

Tab. 9: Angaben zum Allgemeinen Depressionsskala-Punktwert (ADS): Mittelwert, Standardabweichung, Minimum / Maximum, Anzahl

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
ADS-Punktwert	28	10,9	6 - 51	81

4. Ergebnisse

Die retrospektive Erhebung ergab (Tab. 9), dass der Depressionsskala-Punktwert (ADS) bei 81 Patienten ermittelt worden war. Der ADS-Wert lag im Durchschnitt bei 28 Punkten.

Tab. 10: Anzahl der Patienten mit einem ADS-Wert unter- oder oberhalb des cut-off Wertes von 20 und prozentuale Verteilung innerhalb der Gruppe mit ADS-Angaben

	Anzahl	%
ADS-Wert \leq 20	19	23,5
ADS-Wert $>$ 20	62	76,5
gesamt	81	

In der Tabelle 10 wird gezeigt, dass der cut-off Wert der Depressionsskala bei den meisten Patienten (62 von 81 Patienten = 76,5 %) überschritten wurde.

4.2.4. Anhängiger Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen

Tab. 11: Anzahl der Patienten mit anhängigem oder nicht anhängigem Rentenantrag und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Antrag anhängig / Zeitrente	40	17,9
Antrag nicht anhängig	159	71,0
keine Angaben	25	11,2

Tabelle 11 gibt Aufschluss darüber, wie viele (Anzahl und die prozentuale Verteilung) der 224 untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der stationären Behandlung einen Rentenantrag gestellt hatten, der zur Entscheidung anstand.

4.2.5. Anzahl der Patienten mit einer WHO-III-Vormedikation

Tab. 12: Anzahl der Patienten mit und ohne eine Vormedikation mit WHO-III-Opioid und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
keine Vormedikation	92	41,1
Vormedikation	129	57,6
keine Angaben	3	1,3

4. Ergebnisse

4.2.6. Dauer einer WHO-III-Vormedikation

Tab. 13: Anzahl der Patienten mit einer kürzer oder länger als 1 Jahr dauernden Vormedikation mit WHO-III-Opioiden und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Vormedikation < 1 Jahr	61	27,2
Vormedikation > 1 Jahr	39	17,4
Gesamt (Σ)	100	44,6
keine Angaben/ keine Vormed. (Unterscheidung nicht möglich)	124	55,4

Von den 129 Patienten (57,6 %) mit einer WHO-III-Opioid Vormedikation (Tab. 12), erlaubte die retrospektive Analyse bei 100 Patienten eine Unterscheidung bezüglich der Dauer der Vormedikation (Tab. 13). So erfuhren nachweislich 39 (17,4 %) der 224 untersuchten Patienten länger als ein Jahr eine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden, gegenüber 61 Patienten (27,2 %) mit einer Vormedikation von weniger als einem Jahr.

4.2.7. Hohe Dosis einer WHO-III-Vormedikation

Tab. 14: Anzahl der Patienten mit einer Vormedikation mit WHO-III-Opioiden, deren Dosisäquivalent ≥ 120 mg bis < 300 mg oder ≥ 300 mg Morphin (oral) entspricht und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Dosisäquivalent ≥ 120 mg bis < 300 mg Morphin/die (oral)	54	24,1
Dosisäquivalent ≥ 300 mg Morphin/die (oral)	21	9,4
Dosisäquivalent > 120 mg (alle)	75	33,5
keine Angaben bzw. keine Vormedikation/Dosis < 120 mg	149	66,5

Wie in Tabelle 14 verdeutlicht wird, entsprach die Dosis einer WHO-III-Opioid Vormedikation bei 75 oder 33,5 % der Patienten dem Dosisäquivalent von 120 mg oder mehr oralen Morphins. Bei knapp einem Zehntel dieser Patienten (9,4 %) entsprach die Dosisäquivalenz ≥ 300 mg Morphin.

4. Ergebnisse

4.2.8. Fortführen oder Absetzen einer WHO-III-Vormedikation vor dem Test

Tab. 15: Anzahl der Patienten bei denen eine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden vor dem Morphintest abgesetzt bzw. nicht abgesetzt wurde und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
WHO-III-Opioide abgesetzt	14	6,3
WHO-III-Opioide nicht abgesetzt	108	48,2
keine Angabe / keine Vormedikation (Unterscheidung nicht möglich)	102	45,5

Ermittelt wurde an Hand der Aktenlage, ob vor Testdurchführung ein WHO-III-Opioid abgesetzt worden war. In 45,5 % der Fälle lag entweder keine Vormedikation vor, oder es konnten keine Angaben eruiert werden. Bei knapp der Hälfte der Patienten (102 Patienten = 48,2 %) wurde die Opioid-Vormedikation fortgesetzt und bei 14 Patienten (6,3 %) war diese vor der Durchführung des Morphintests abgesetzt worden.

4.3. Auswertung des Morphintests

4.3.1. Anteil der Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder nach Morphin

Tab. 16: Anzahl der Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder nach Morphin und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Responder (Schmerzreduktion ≥ 50 %)	121	54,0
Teil-Responder (Schmerzreduktion ≥ 30 - < 50 %)	36	16,1
Summe der Responder (Σ)	157	70,1
kein Responder, keine Schmerzreduktion o. SR < 30 %	61	27,2
Schmerzzunahme	5	2,2
keine Angabe	1	0,4

Tabelle 16 gibt Auskunft über die Verteilung der Responder gegenüber den Nicht-, bzw. Teil-Respondern. Insgesamt reagierten 70,1 % der Patienten mit einer Schmerzreduktion, wobei die Zahl der Responder (54,0 %) die der Teil-Responder (16,1 %) überstieg. 27,2 % der getesteten Patienten berichteten keine Schmerzreduktion, 2,2 % erfuhren eine Schmerzzunahme.

4. Ergebnisse

4.3.2. Dauer des Morphintests

Tab. 17: Angaben zur Testdauer in Minuten (Anfang bis Ende der Morphingabe)

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
Testdauer in Minuten	195,1	80,1	35 - 405	222

Die durchschnittliche Dauer der durchgeführten Morphintests betrug 195,1 Minuten. Die Tests dauerten zwischen 35 bis 405 Minuten (Tabelle 17).

Tab. 18: Testdauer (Minuten) in Abhängigkeit von der Morphin-Response

	Anzahl	Testdauer Mittelwert
Responder (Schmerzreduktion ≥ 50 %)	121	180,5
Teil-Responder (Schmerzreduktion ≥ 30 - < 50 %)	36	219,2
kein Responder, keine Schmerzreduktion o. SR < 30 %	60	208,7
Schmerzzunahme	5	210,0

Wie in Tabelle 18 deutlich wird, unterschied sich die durchschnittliche Testdauer in Abhängigkeit von der Morphin-Response. Die durchschnittliche Testdauer der Responder betrug 180,5 Minuten und war damit durchschnittlich 38,7 Minuten kürzer als die Testdauer der Teil-Responder, bzw. 28,2 Minuten gegenüber den Nicht-Respondern und 29,5 Minuten kürzer gegenüber den Patienten, die während des Tests eine Schmerzzunahme verzeichneten. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Testdauer in Abhängigkeit von der Morphinwirkung (p 0,036; Kruskal-Wallis-Test). Die Testdauer war bei den Respondern kürzer als in den anderen Gruppen.

4.3.3. Dosisangaben zum Morphintest

Tab. 19: Angaben zur Morphindosis (mg) bei Erreichen einer Schmerzreduktion ≥ 50 %, bei Erreichen von Schmerzfreiheit oder bei Beendigung der Gabe

Morphindosis mg	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
bei Erreichen einer Schmerzreduktion ≥ 50 %	83,7	63,6	10 - 280	121
bei Erreichen von Schmerzfreiheit	102,3	71,9	25 - 280	39
bei Beendigung der Gabe (= Gesamtdosis)	161	90,18	25 - 280	223

4. Ergebnisse

Die durchschnittliche Morphindosis, die bis zum Erreichen einer Schmerzreduktion von mindestens 50 % bzw. bis zum Erreichen der Schmerzfreiheit verabreicht wurde, sowie die durchschnittliche Gesamtdosis bei Beendigung des Tests, sind in Tabelle 19 dargestellt. Bezüglich der 39 Patienten, die Schmerzfreiheit erlangten, betrug die durchschnittliche Morphindosis 102,3 mg und damit 18,6 mg mehr gegenüber der benötigten Morphindosis zur Erlangung einer Schmerzreduktion von mindestens 50 % (bei n = 121 durchschnittlich 83,7 mg).

4.3.4. Morphintest in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren

(zum Vergleich siehe Tab. 16: Verteilung der Morphinwirksamkeit im Morphintest)

4.3.4.1. Lebensalter

Tab. 20: Mittleres Alter je Respondergruppe

Gruppe	Fallzahl	mittleres Alter je Gruppe
Responder (SR \geq 50 %)	121	55,4
Teil-Responder (30 – 50 %)	36	53,4
Nicht-Responder (SR <30 %)	61	56,7
Schmerzzunahme	5	49,8
Gesamtgruppe	224	55,5

einmal (1) fehlende Angaben

Tabelle 20 zeigt das mittlere Alter der untersuchten Patienten stratifiziert nach den jeweiligen Respondergruppen. Die Morphinwirksamkeit hing demnach nicht vom Alter ab. Lediglich die Gruppe der Patienten mit Schmerzzunahme wiesen ein niedrigeres Alter auf.

4. Ergebnisse

4.3.4.2. Geschlechtszugehörigkeit

Tab. 21: Geschlechterverteilung innerhalb der Respondergruppen

Gruppe	männlich	weiblich	Gesamt	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Verteilung in % männl. / weibl.	Anzahl / %
SR \geq 50 %	53 (47,7)	68 (60,7)	43,8 / 56,2	121 / 100
SR \geq 30- < 50 %	19 (17,1)	17 (15,2)	52,8 / 47,2	36 / 100
Σ Resp	72 (64,9)	85 (75,9)	45,9 / 54,1	157 / 100
SR < 30 %	36 (32,4)	25 (22,3)	59,0 / 41,0	61 / 100
SZ	3 (2,7)	2 (1,8)	60,0 / 40,0	5 / 100
Gesamt	111 (100)	112 (100)	49,8 / 50,2	223 / 100

einmal (1) fehlende Angaben

Insgesamt waren Frauen in den Respondergruppen häufiger anzutreffen, sowohl bezogen auf alle 224 untersuchten Patienten, als auch auf die Geschlechterverteilungen in den zwei Respondergruppen (Tab. 21).

Der Test auf Trend deutet darauf hin, dass es einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,026$) zwischen Geschlecht und Morphinwirkung gab, derart, dass bei Frauen eine ausgeprägtere Morphinwirkung zu beobachten war.

4.3.4.3. Körpergewicht

Tab. 22: Mittleres Körpergewicht je Respondergruppe

Gruppe	Fallzahl	mittleres Gewicht je Gruppe kg
Responder (SR \geq 50 %)	121	81,6
Teil-Responder (30 - < 50 %)	36	81,6
Kein Responder (SR < 30 %)	61	81,6
Schmerzzunahme	5	81,9
Gesamtgruppe	224	81,6

einmal (1) fehlende Angaben

Wie Tabelle 22 zu entnehmen ist, war das Durchschnittsgewicht der Patienten respondergruppenübergreifend nahezu gleich. Hinweise für eine Abhängigkeit der Morphinwirkung vom Körpergewicht fanden sich nicht.

4. Ergebnisse

4.3.4.4. Komorbiditäten

Untersucht wurden Patienten mit psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen.

Bei 91 Patienten, d.h. bei 40,6 % aller Patienten, wurde eine psychiatrische bzw. psychosomatische Erkrankung beschrieben.

Tab. 23: Verteilung der Responderraten in der Gruppe mit der o.g. Komorbidität im Vergleich zur übrigen Gruppe und im Vergleich zur Gesamtgruppe.

Gruppe	Verteilung innerhalb der Gruppe mit Komorb.11 (N=91)		übrige Gruppe (N=133)		Gesamtgruppe (N=224)
	Anzahl	%	Anzahl	%	%
Responder (SR \geq 50 %)	50	54,9	71	53,4	54
Teil-Responder (SR \geq 30 - < 50 %)	15	16,5	21	15,8	16,1
Kein Responder (SR < 30 %)	21	23,1	40	30,1	27,2
Schmerzzunahme	5	4,4	0	0	0,4
Gesamtgruppe	91	100	133	100	100

Die Responderrate war in der Gruppe der Patienten mit der Komorbidität aus dem Bereich der „psychiatrischen bzw. psychosomatischen Erkrankungen“ identisch mit den Responderraten der Gesamtgruppe bzw. der übrigen Gruppe ohne diese Komorbidität. Der Test auf Trend ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den o.g. Gruppen ($p=0,446$) (Tab. 23).

4.3.4.5. Chronifizierungsgrad

Tab. 24: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit einer Chronifizierung ersten (I.), zweiten (II.) oder dritten (III.) Grades im Vergleich untereinander und zur Gesamtgr.

Gruppe	Grad I		Grad II		Grad III		Ges. Gr.
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR \geq 50	2	100	25	52,1	89	53,9	54
30-<50%	0	0	8	16,7	27	16,4	16,1
Σ Resp	2	100	33	68,8	116	70,3	70,1
SR<30 %	0	0	15	31,2	44	26,7	27,2
SZ	0	0	0	0	5	3,0	0,4
gesamt	2	100	48	100	165	100	100

4. Ergebnisse

165 (73,7 %, siehe Tab. 7) aller Patienten wiesen eine Chronifizierung dritten Grades auf. Die Morphinwirkung in den Gruppen mit der Chronifizierung dritten und zweiten Grades unterschied sich nicht (Tab. 24). Die vermeintlich hohe Responderrate in der Gruppe mit dem niedrigsten Chronifizierungsgrad war auf Grund der kleinen Fallzahl (2) statistisch nicht verwertbar.

4.3.4.6. Schmerztyp

Tab. 25: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit einem neuropathischen, nozizeptiven, psychogenen oder sonstigen Schmerztyp im Vergleich untereinander und zur Gesamtgruppe

Gruppe	neuropath. Schmerztyp		nozizeptiver Schmerztyp		psychogener Schmerztyp		Sonstige bzw. fehl. Angab.		Ges. Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR \geq 50	21	51,2	70	63,1	17	51,5	13	49,4	54
30-<50 %	6	14,6	19	17,1	4	12,1	6	15,8	16,1
Σ Resp	27	65,9	89	80,2	21	63,6	19	50	70,1
SR<30 %	14	34,1	19	17,1	9	27,3	19	50	27,2
SZ	0	0	2	1,8	3	9,1	0	0	0,4
Gesamt	41	100	111	100	33	100	38	100	100

Die Responderrate lag in der Gruppe der nozizeptiven Schmerzen (n = 70 / 63,1 %) höher gegenüber den Gruppen mit neuropathischen (n = 21 / 51,2 %) bzw. psychogenen Schmerzen (n = 17 / 51,5 %). Auffällig war dieser Unterschied auch im Vergleich zur Gruppe mit sonstigem Schmerztyp oder fehlenden Angaben (n = 13 / 49,4 %) (Tab 25).

Der exakte Fischer-Test wies darauf hin, dass in Abhängigkeit vom Schmerztyp die Morphinwirkung unterschiedlich war. Der Effekt war allerdings nur marginal signifikant (p=0,093).

4.3.4.7. Vorhandensein einer Depression bzw. Grad der Depressivität

Wie Tabelle 10 (S. 44) zeigt, fanden sich in 81 von 224 Fällen (36,2 %) Angaben zum allgemeinen Depressionsscore. Von den 81 Patienten wiesen 19 (23,5 %) einen Scorewert kleiner 20 Punkte auf, gegenüber 62 Patienten (76,5 %) mit einem Scorewert von \geq 20.

4. Ergebnisse

Tab. 26: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit einem Punktwert ober- oder unterhalb von 20 im allgemeinen Depressionsscore im Vergleich untereinander, zu der übrigen Gruppe (fehlende Angaben) und zur Gesamtgruppe.

Gruppe	ADS-Punkte 1-19		ADS-Punkte ≥ 20		fehlende Angaben		Ges. Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR ≥ 50	13	68,4	37	59,7	71	50	54
30-<50 %	2	10,5	7	11,3	27	19	16,1
Σ Resp	15	78,9	44	71	98	69	70,1
SR<30 %	4	21,1	15	24,2	42	29,6	27,2
SZ	0	0	3	4,8	2	1,4	0,4
Gesamt	19	100	62	100	142	100	100

Die Responderrate lag in der 1. ADS-Gruppe (Punktwert 1-19) höher als in der 2. Gruppe (Punktwert ≥ 20). Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich nicht ($p = 0,808$; exakter Fischer Test.)

4.3.4.8. Anhängiger Antrag auf Sozialleistungen

Tab. 27: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit und ohne anhängigem Renten-antrag im Vergleich untereinander und zur Gesamtgruppe.

Gruppe	Antrag anhängig / Zeitrente		Antrag nicht anhängig		Ges. Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR ≥ 50	19	47,5	87	55,1	54
30-<50 %	6	15	29	18,4	16,1
Σ Resp	25	62,5	116	73,4	70,1
SR<30 %	14	35	39	24,7	27,2
SZ	1	2,5	2	1,3	0,4
Gesamt	40	100	158	100	100

Im Vergleich war die Responderrate in der Gruppe mit anhängigem Rentenanspruch bzw. Zeitrente ($n = 19 / 47,5 \%$) niedriger als in der übrigen Gruppe ($n = 87 / 55,1 \%$) bzw. in der Gesamtgruppe (54%), ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde ($p=0,44$; exakter Fischer Test)(Tab. 27).

4. Ergebnisse

4.3.4.9. WHO-III-Vormedikation

Tab.28: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit und ohne WHO-III-Vormedikation im Vergleich untereinander und zur Gesamtgruppe.

Gruppe	mit WHO-III-Vormedikation		ohne WHO-III-Vormedikation		Ges. Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR \geq 50	69	53,9	51	55,4	54
30-<50 %	22	17,2	14	15,2	16,1
Σ Resp	91	71,1	65	70,6	70,1
SR<30 %	34	26,6	26	28,3	27,2
SZ	3	2,3	1	1,1	0,4
Gesamt	128	100	92	100	100

In 4 Fällen fehlten die Angaben

Tabelle 28 zeigt die Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit und ohne WHO-III-Vormedikation im Vergleich untereinander und zur Gesamtgruppe. Die Morphinwirkung war unabhängig von einer WHO-III-Vormedikation. Die Gruppen unterschieden sich bzgl. ihrer Responderraten nicht ($p=0,921$; exakter Fischer-Test)

4.3.4.10. Dauer einer WHO-III-Vormedikation

Tab.29: Verteilung der Responderraten in den Gruppen, die kürzer oder länger als 1 Jahr eine WHO-III-Vormedikation erhielten im Vergleich untereinander und zur Gesamtgr.

Gruppe	Dauer < 1 Jahr		Dauer \geq 1 Jahr		Keine Angaben/ keine Vormedik.		gesamte Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR \geq 50	34	55,7	20	52,6	67	54	54
30-<50%	5	8,2	10	26,3	21	16,9	16,1
Σ Resp	39	63,9	30	78,9	88	71	70,1
SR<30 %	21	34,4	7	18,4	33	26,6	27,2
SZ	1	1,6	1	2,6	3	2,4	0,4
Gesamt	61	100	38	100	124	100	100

Eine (1) fehlende Angabe

Bei den Patienten mit der kürzeren Dauer einer Opioidaufnahme war der Anteil der Voll-Responder (SR \geq 50) im Morphintest geringfügig höher (34 Patienten = 55,7 % gegenüber 20 = 52,6 %). Bei den Patienten mit längerfristiger Vormedikation fanden sich vergleichsweise

4. Ergebnisse

mehr Teil-Responder. Dieser Zusammenhang war rechnerisch signifikant ($p= 0,042$; exakter Fischer Test). Bei Betrachtung der Gesamt-Responderrate (Voll- und Teil-Responder) fiel dagegen auf, dass sich in der Gruppe der Patienten mit einer Opioidaufnahme > 1 Jahr mehr Responder finden ließen als in den Vergleichsgruppen [78,9 % gegenüber 63,9 % (Gruppe < 1 Jahr Vormed.) bzw. 71 % (Gruppe ohne Vormedik.)]. Insofern ergaben sich Zweifel an einem eindeutigen Zusammenhang zwischen Dauer der Opioidaufnahme und Morphinwirkung (Tab. 29).

4.3.4.11. Dosis einer WHO-III-Vormedikation

Tab. 30: Verteilung der Responderraten in den Gruppen mit unterschiedlich hohen Dosierungen einer WHO-III-Vormedikation. Vergleich untereinander, zur Gruppe mit fehlenden Angaben bzw. zur Gruppe mit einer Äquivalenzdosis < 120 mg Morphin und zur Gesamtgruppe.

Gruppe	Dosis ≥ 120 mg - < 300 mg Morphin		Dosis ≥ 300 mg M.		Keine Angaben/ Dosis < 120 mg M.		gesamte Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR ≥ 50	29	53,7	8	38,1	84	56,8	54
30- $<50\%$	9	16,7	7	33,3	20	13,5	16,1
Σ Resp	38	70,4	15	71,4	104	70,3	70,1
SR <30 %	15	27,8	5	23,8	41	27,7	27,2
SZ	1	1,8	1	4,8	3	2,0	0,4
Gesamt	54	100	21	100	148	100	100

In der Dosisgruppe „ ≥ 120 mg Morphin“ lag die Anzahl der Voll-Responder höher als in der Vergleichsgruppe (29 gegenüber 8 Patienten). Die Morphinwirkung im Morphintest hing tendenziell von der Dosis der WHO-III-Vormedikation ab. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis der Vormedikation und Mophinwirkung ließ sich im Test nicht nachweisen ($p = 0,285$; exakter Test nach Fisher) (Tab. 30).

4. Ergebnisse

4.3.4.12. Fortführen oder Absetzen einer WHO-III-Medikation

Tab. 31: Vergleich der Responderraten in den Gruppen „WHO-III-Vormedikation abgesetzt“ bzw. „nicht abgesetzt“. Ferner Vergleich mit der Gruppe von Patienten ohne eine WHO-III-Vormedikation und der Gesamtgruppe.

Gruppe	WHO-III-Vormedik. abgesetzt		WHO-III-Vormedik. nicht abgesetzt		keine WHO-III-Vor- medik. / keine Angaben		gesamte Gruppe
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR \geq 50	6	42,9	59	54,6	56	55,4	54
30-<50%	1	7,1	20	18,5	15	14,9	16,1
Σ Resp	7	50	79	73,1	71	70,3	70,1
SR<30 %	7	50	27	25	27	26,7	27,2
SZ	0	0	2	1,9	3	3	0,4
Gesamt	14	100	108	100	101	100	100

Einmal (1) fehlende Angaben

Wie Tabelle 31 verdeutlicht, ergab der Vergleich der Gruppe mit fortgesetzter WHO-III-Vormedikation keine veränderte Responderrate gegenüber der Gruppe ohne eine entsprechende Vormedikation. In der Gruppe mit abgesetzter Vormedikation zeigte sich eine geringere Responderrate. Die Fallzahl in dieser Gruppe war klein.

4.4. Auswertung des Naloxontests

4.4.1. Anteil der Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder und Patienten mit Schmerzreduktion nach Naloxon

Tab. 32: Anzahl der Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder nach Naloxon und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Responder (Schmerzzunahme \geq 20 %)	74	33,0
Teil-Responder (Schmerzzunahme 1- < 20 %)	39	17,4
Gesamtzahl der Responder und Teil-Responder (Σ)	113	50,4
kein Responder	64	28,6
Schmerzreduktion	40	17,9
keine Angaben	7	3,1

4. Ergebnisse

Tabelle 32 behandelt die Responder, bzw. Nicht-Responder nach Verabreichung des Morphin-Antagonisten Naloxon. 50,4 % aller getesteten Patienten (n = 102) zeigten im Naloxontest eine Schmerzzunahme (Voll- und Teil-Responder). 40 Patienten (n = 17,9 %) reagierten mit einer Schmerzreduktion.

4.4.2. Naloxontest in Abhängigkeit von Einflussfaktoren

Tab. 33: Naloxonwirkung in Abhängigkeit von Einflussfaktoren;
Darstellung der statistischen Testergebnisse im Überblick

Einflussfaktor	statistischer Test	Ergebnis p	signifikant
Geschlechtszugehörigkeit	Test auf Trend	0,054	+
Chronifizierungsgrad	exakter Test nach Fischer	0,448	
Schmerztyp	exakter Test nach Fischer	0,099	+
Depressionsgrad (ADS)	exakter Test nach Fischer	0,726	
Antrag auf Sozialleistung	exakter Test nach Fischer	0,014	+
WHO-III-Vormedik. (ja/nein)	exakter Test nach Fischer	0,968	
Dauer WHO-III-Vormedik.	exakter Test nach Fischer	0,761	
Dosis WHO-III-Vormedik.	Test auf Trend	0,381	

+ : Hier wurde das Signifikanzniveau erreicht

Die folgenden Tabellen (Tab. 34, 35 und 36) beziehen sich auf Einflussfaktoren mit signifikanten Zusammenhängen zwischen Naloxonwirkung und Einflussfaktor.

4.4.2.1. Geschlechtszugehörigkeit

Tabelle 34 listet die Responderraten nach Naloxongabe nach Anzahl und Geschlechtszugehörigkeit. Korrespondierend zum Morphintest zeigte sich auch im Naloxon-Gegentest ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlechtszugehörigkeit und Morphinwirkung (Test auf Trend; $p=0,054$). Die Responderrate war bei Frauen größer.

Tab. 34: Responderraten nach Naloxon in Abhängigkeit von Geschlechtszugehörigkeit

Gruppe	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
SZ \geq 20 %	34	45,9	40	54,1	74	100
SZ 1-<20 %	15	38,5	24	61,5	39	100
keine SZ	37	57,8	27	42,2	64	100
SR	23	57,5	17	42,5	40	100
Gesamt	109	50,2	108	49,8	217	100

4. Ergebnisse

4.4.2.2. Schmerztyp

Tab. 35: Responderraten nach Naloxon in Abhängigkeit vom Schmerztyp

Gruppe	neuropath. Schmerztyp		nozizeptiver Schmerztyp		psychogener Schmerztyp		gesamt.	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
SZ \geq 20 %	10	15,4	44	67,7	11	16,9	65	100
SZ 1 - < 20	8	24,2	22	66,7	3	9,1	33	100
keine SZ	17	33,3	24	47,1	10	19,6	51	100
SR	6	20,0	15	50,0	9	30,0	30	100
Gesamt	41	22,9	105	58,7	33	18,4	179	100

Die Analyse der Responderraten nach Naloxongabe innerhalb der Schmerztypgruppen ergab, wie in Tabelle 35 dargestellt, zusammengefasst folgendes Ergebnis: Der Trend zu höheren Responderraten bei nozizeptiven Schmerzen wurde im Naloxontest noch deutlicher als beim Morphintest (exakter Test nach Fischer; $p=0,099$).

4.4.2.3. Anhängiger Antrag auf Sozialleistungen

Tab. 36: Responderraten nach Naloxon in Abhängigkeit von einem anhängigen Antrag auf Sozialleistungen

Gruppe	Antrag anhängig		Antrag nicht anhängig		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
SZ \geq 20 %	15	22,4	52	77,6	67	100
SZ 1-< 20 %	1	3,1	31	96,9	32	100
keine SZ	17	30,4	39	69,6	56	100
SR	7	19,4	29	80,6	36	100
Gesamt	40	20,9	151	79,1	191	100

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten mit einem Antrag auf Sozialleistungen und der Naloxonwirkung (exakter Test nach Fischer; $p=0,014$). In der Gruppe der Patienten, die keinen Antrag gestellt hatten, waren die Naloxon-Responderraten höher als in der Vergleichsgruppe der Antragssteller (Tab. 36).

4. Ergebnisse

4.4.3. Latenz zwischen Naloxongabe und Beginn der Schmerzzunahme

Untersucht wurden nur die Patienten mit einer Response (Schmerzzunahme) nach Naloxon. Tabelle 37 zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne Angabe zur Latenz der Naloxon-Wirkung.

Tab. 37: Anzahl der Patienten mit und ohne Angabe zur Latenz der Naloxonwirkung und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Gesamtzahl der Responder und Teil-Responder (Σ)	113	100
Anzahl der Pat mit Angaben zur Latenz	97	85,8
Keine Angaben	16	14,2

Tab. 38: Angaben zur Latenz zwischen Naloxongabe und Wirkungseintritt (Schmerzzunahme) in Minuten

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
Latenz in Minuten	95	60	10 - 360	97

Die Auswertung der Zeiten zwischen Naloxongabe und Wirkungseintritt (Latenz) ergab sehr unterschiedliche Werte. Schnellstens wurde eine Schmerzzunahme nach 10 Minuten, im langsamsten Fall nach 360 Minuten registriert. Die durchschnittliche Latenzzeit betrug 95 Minuten (Tab. 38).

4.4.4. Naloxon-Dosis

Tab. 39: Angaben zur Naloxon-Dosis in mg

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum/Maximum	n
Naloxon-Dosis	1,3	0,4	0,4 – 2,8	107

Die mittlere Gesamtdosis des Naloxontests betrug 1,3 mg (Tab. 39).

4.4.5. Schmerzintensität nach Naloxon im zeitlichen Verlauf

Bezüglich der Zunahme bzw. Reduktion der Schmerzintensität nach Naloxon im zeitlichen Verlauf, wurden nur die Patienten mit einer Response (Schmerzzunahme) nach Naloxon untersucht.

4. Ergebnisse

Tab. 40: Anzahl der Patienten mit und ohne Angabe zur Schmerzintensität nach Naloxon im zeitlichen Verlauf und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
Gesamtzahl der Responder und Teil-Responder (Σ)	113	100
Anzahl der Pat mit Angaben zur Schmerzintensität	98	86,7
Keine Angaben	15	13,3

Bei den 113 Respondern nach Naloxongabe waren bei 98 Patienten (86,7 % aller Responder) Angaben zur Schmerzintensität im zeitlichen Verlauf dokumentiert worden. In einigen Fällen (n = 15) fehlten entsprechende Dokumentationen (Tab. 40).

Tab. 41: Anzahl der Patienten mit inkonstanter bzw. konstanter Schmerzzunahme nach Naloxon und prozentuale Verteilung

	Anzahl	%
inkonstant (zunehmende u. abnehmende Schmerzen)	45	45,9
konstant zunehmende Schmerzen	53	54,1

Von den 98 Patienten mit Angaben zur Schmerzintensität nach Naloxon (Tab. 40), berichteten 45,9 % von inkonstanten, also zunehmenden und abnehmenden Schmerzen, und 54,1 % verzeichneten konstant zunehmende Schmerzen (Tab. 41).

4. Ergebnisse

4.5. Konstellationen zwischen Morphin- und Naloxontest

4.5.1. Anteil eines doppelt positiven Tests (Morphin-Response mit anschließender Naloxon-Response)

Tab. 42: Verteilung der Naloxon-Response in den Voll- und Teil-Respondergruppen des Morphintestes. Vergleich untereinander und zur Gesamtgruppe

Gruppe	Morph.-Resp. ≥ 50		Morph.-Resp. $30 < 50$ %		Morph.-Resp. gesamt		Ges.Gr.
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SZ ≥ 20 %	64	54,2	5	13,9	69	44,8	33,0
SZ 1-20 %	20	16,9	15	41,7	35	22,7	17,4
Σ Resp	84	71,2	20	55,6	104	67,5	50,4
keine SZ	22	18,6	10	27,8	32	20,8	28,6
SR	12	10,2	6	16,7	18	11,7	17,9
$\Sigma \emptyset$ SZ+SR	34	28,8	16	44,5	50	32,5	46,5
gesamt	118		36		154		

Zweimal (2) fehlende Angaben

Wie in Tabelle 42 deutlich wird, zeigten 54,2 % (64 Patienten) der Voll-Responder im Morphintest (SR ≥ 50 %) eine eindeutige Schmerzzunahme unter Naloxon. Weitere 16,9 % (20 Patienten) zeigten eine Teil-Response (SZ). 18,6 % (22 Patienten) reagierten nicht auf Naloxon, bei 10,2 % (12 Patienten) wurde eine Schmerzreduktion beobachtet.

Die Gruppe der Teil-Responder (Schmerzreduktion $\geq 30 - < 50$ % im Morphintest) zeigte im Vergleich zur Gruppe der Voll-Responder (SR ≥ 50) eine geringere Reaktion (geringere Schmerzzunahme) im Gegentest mit Naloxon. Dies deutete auf eine gute Korrelation zwischen Morphinwirkung (Schmerzreduktion) mit anschließender positiver Reaktion im Gegentest mit Naloxon (Schmerzzunahme) hin.

Insgesamt lag ein doppelt positiver Test (Voll-Responder im Morphintest und im Naloxontest) in 54,2 % der Fälle vor. Nimmt man die Teil-Responder im Gegentest noch hinzu, so reagierten 71,2 % (84 Patienten) der Morphin-Voll-Responder im Gegentest mit einer Schmerzzunahme.

4. Ergebnisse

4.5.2. Anteil eines einfach positiven Tests (Morphin-Response ohne Naloxon-Response)

Bei 32,5 % (50 Patienten) aller Morphin-Responder (Voll- und Teil-Responder) ist der Test nur einfach positiv ausgefallen. Das heißt, es konnte im Gegenteil mit Naloxon keine Schmerzzunahme registriert werden (Tab. 42).

In 11,7 % der Fälle (18 Patienten) wurde in der Gesamtgruppe der Responder (Voll- und Teil-Responder) eine Schmerzreduktion beobachtet.

4.5.3. Anteil eines einfach negativen Tests (keine Morphin-Response mit anschließender Naloxon-Response)

Tab. 43: Verteilung der Naloxon-Response in der Gruppe der Nicht-Responder und Gruppe der Patienten mit Schmerzzunahme unter Morphin.

Gruppe	Morphin-Response < 30 % (*)		Schmerzzunahme unter Morphin (**)	
	Anzahl	%	Anzahl	%
SZ ≥ 20 %	7	11,5	0	/
SZ 1- < 20 %	27	44,3	2	/
∑ Resp	34	55,7	2	/
keine SZ	0	/	0	/
SR	0	/	0	/
gesamt	61		2	

(*) 27mal fehlende Angaben

(**) dreimal (3) fehlende Angaben

In der Gruppe der Nicht-Responder im Morphintest (SR < 30 %) zeigten 55,7 % (34 Patienten) eine Schmerzzunahme im Naloxon-Gegentest (Tab. 43).

4.5.4. Anteil eines doppelt negativen Tests (keine Morphin-Response, keine Naloxon-Response)

Für keinen der Nicht-Responder im Morphintest wurde eine ausbleibende Reaktion auf Naloxon dokumentiert. D.h., ein doppelt negativer Test wurde nicht gefunden (siehe Tab. 43). In 27 Fällen von insgesamt 61 Patienten mit ausbleibender Morphinwirkung (= Nicht-Responder) fehlen die Angaben für die Naloxon-Wirkung.

Kommentar: Auffällig war die hohe Anzahl fehlender Angaben in diesem Testbereich. Hier liegt die Vermutung nahe, dass die Dokumentation versäumt bzw. vernachlässigt wurde, weil sich keine Veränderung ergaben, weder eine Schmerzzunahme noch eine Schmerzreduktion.

4. Ergebnisse

4.5.5. Verteilung der Morphin-Response in der Gruppe der Naloxon-Responder

Tab. 44: Verteilung der Morphin-Responder in der Gruppe der Naloxon-Voll-Responder und Teil-Responder im Vergleich untereinander, zur gesamten Naloxon-Respondergruppe und zur Gesamtgruppe

Gruppe	Naloxon-Resp. ≥ 20 %		Naloxon-Resp. < 20 %		Naloxon-Resp. ges.		Ges.Gr.
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	%
SR ≥ 50	64	86,5	21	53,8	85	75,2	54
30- <50 %	5	6,8	15	38,5	20	17,6	16,1
Σ Resp	69	93,2	36	92,3	105	92,9	70,1
SR <30 %	5	6,8	3	7,7	8	7,1	27,2
SZ	0	0	0	0	0	0	0,4
Gesamt	74		39		113		

93,2 % (69 Patienten) der Naloxon-Voll-Responder (Schmerzzunahme ≥ 20 %) zeigten auch im Morphintest eine Voll- (86,5 % = 64 Patienten) oder Teil-Response (6,8 % = 5 Patienten). Ähnliche Relationen zeigen sich auch in der Gruppe der Naloxon-Teil-Responder, bei denen in 92,3 % (36 Pat.) der Fälle eine positive Morphinwirkung vorausgegangen war (Tab. 44).

4.6. Beziehung zwischen Morphindosis und Response im Naloxontest

Tab. 45: Morphindosis (mg) der drei untersuchten Gruppen innerhalb der Naloxon-Respondergruppen (1. Gruppe: Dosis bei Erreichen einer Schmerzreduktion ≥ 50 %; 2. Gruppe: Dosis bei Schmerzfremheit; 3. Gruppe: Dosis am Ende des Tests)

	M-Dosis SR ≥ 50 %	M-Dosis schmerzfrem	M-Dosis gesamt
Responder (Schmerzzunahme ≥ 20 %)	84	108,3	158,7
Teil-Responder (Schmerzzunahme 1- < 20 %)	90	125,7	147,4
kein Responder	78,3	49	159,1
Schmerzreduktion	83,3	40	185,2

Die Morphindosis zum Erreichen einer Schmerzfremheit lag höher als zum Erreichen einer Schmerzhalfierung. In der Gruppe der Patienten mit Schmerzfremheit bestand eine signifikante Beziehung zwischen Morphindosis und Naloxon-Response ($p= 0,073$; Kruskal-Wallis-Test). Teil-Responder im Naloxontest hatten zuvor eine höhere Morphindosis benötigt, um schmerzfrem zu werden (125,7 mg vs. 108,3 mg Morphin) als Voll-Responder. Die Gruppe der Patienten, die unter Naloxon eine (unerwartete!) Schmerzreduktion bot, fiel durch eine deutlich überdurchschnittliche Morphindosis am Testende auf.

5. Diskussion

5.1. Kritische Betrachtung des Themas

5.1.1. Entwicklung der Opioidverordnung im zeitlichen Verlauf

Vorbehalte gegenüber der Verordnung eines Analgetikums mit Suchtpotential und restriktive Vorschriften des Gesetzgebers, die bei der Rezeptierung von Opioiden zu beachten waren, bedingten über viele Jahrzehnte eine zurückhaltende Verschreibungspraxis. Hieraus resultierte eine Unterversorgung von Patienten mit starken chronischen Schmerzen wie z.B. Tumorschmerzen. Erst die Entwicklung eines retardierten Morphins im Jahre 1985 (langsamer Wirkungseintritt, Wirkungsdauer über 8 - 12 Stunden) sowie die Neufassung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung im Jahre 1998 [BGBL] vereinfachte die Verschreibungspraxis und erfüllte die Voraussetzungen für eine verbesserte Patientenversorgung. Bezogen auf Morphin hatte sich der Verbrauch in Deutschland von 1991 bis 2005 versechsfacht. Während der Verbrauch (siehe 2.1.1.) pro eine Millionen Einwohner (kg/Mio. E.) 1991 bei 4,2 lag, wurde für 2005 ein Wert von 24,5 ermittelt. (Abb.1, S.10). Hinzu kam die Verschreibung anderer WHO-III-Opioide wie Oxycodon, Hydromorphon und Fentanyl. Hier wurde insbesondere eine Zunahme bei Fentanyl (1998: 0,2 → 2005: 1,7 kg/Mio. E.) und Oxycodon (1998: 0,4 → 2005: 18,8 kg/Mio. E.) registriert (Abb. 2, S.10). Analgetika gehören zu den umsatzstärksten Medikamenten überhaupt. Sie belegten in Deutschland 2005 unter den verordnungstärksten Indikationsgruppen mit 2 Mrd. Euro Umsatz den ersten Platz. Allein für das umsatzstärkste Einzelpräparat (Durogesic[®]) entstanden Kosten von 306 Mio. Euro [Pfaffrath & Schwabe 2006]. Andererseits wird von einigen Autoren bei den Tumorschmerzpatienten weiterhin eine Unterversorgung angenommen [Larbig et al. 2002, Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2007].

5.1.2. Rechtfertigung für eine erweiterte Indikation der Verordnung von Opioiden

5.1.2.1. Verordnungspraxis von Opioiden und Bedeutung des Morphintests

Bei der Betrachtung der aktuellen Entwicklungen mit rascher Ausweitung der Opioidverordnung müssen verschiedene Fragen kritisch diskutiert werden. Gab oder gibt es eine Über- oder Unterversorgung? Gab es einen Nachholbedarf, und ist somit die veränderte Verschreibungspraxis diesem Bedarf nachgekommen? Ist die Verordnung von WHO-III-Opioiden bei chronischen Schmerzen nichtmaligner Genese – trotz des Abhängigkeitspotentials – zu rechtfertigen? Wird die Indikation für die Verordnung starker Opioide bei

5. Diskussion

einigen Patienten falsch gestellt und könnten hier Ressourcen geschöpft werden für die Versorgung von unzureichend behandelten Patienten?

Zu erheblichen Diskussionen hat die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“ geführt [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2009]. Deutlicher als in den amerikanischen Leitlinien [Trescot A, Helm St, Hansen H et al. 2008 American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP)] konnte für die Daueranwendung von Opioiden (länger als drei Monate bis mehrere Jahre) mangels wissenschaftlicher Belege für eine analgetische Wirksamkeit keine Empfehlung ausgesprochen werden. Eine Langzeitanwendung (drei Wochen bis drei Monate) sollte „nur bei Inanspruchnahme zusätzlicher schmerzlindernder Maßnahmen“ versucht werden. Eine Daueranwendung sollte „erst nach einer erfolgreichen Langzeitanwendung“ und „in besonders geprägten Einzelfällen“ erwogen werden. Mit Nachdruck wurde empfohlen, („starke Empfehlung“) bereits nach sechs Wochen die Opioidwirkung sowie die Indikation/Begründung dieser Behandlung zu überprüfen. Kritiker dieser Leitlinie wiesen auf die ungezählten Patienten mit chronischen Schmerzen hin, die schon von der dauerhaften Opioidanwendung profitiert hätten [Wandtner 2010].

Vorliegend von besonderem Interesse ist daher die Frage, ob der Morphintest zur Klärung der richtigen Indikationsstellung durch Überprüfung der Opioidsensibilität beitragen kann, und ob er in ausreichendem Maß eingesetzt wird. Ferner steht die Frage im Raum, ob der Morphintest in der bisher praktizierten Form ausreichend valide ist.

5.1.2.2. Opioidtherapie chronischer Schmerzen in der Literatur

Die oben genannten Fragen spiegeln sich in der Literatur und in den – hier aufgezeichneten – Entwicklungen der Therapieempfehlungen wieder:

Zunächst entwickelte die World Health Organisation Richtlinien zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Tumorschmerzen [WHO-Stufenschema 1986]. Danach war die Behandlung von Tumorschmerzen mit Morphin oder anderen starken Opioiden (WHO-III-Opioiden) allgemein anerkannt [WHO 1986, Hankemeier, Bowdler & Zech 1989, Grond et al. 1991]. Kurze Zeit später wurden zahlreiche Studien durchgeführt zur Klärung der Effektivität und Verantwortbarkeit einer Therapie mit WHO-III-Opioiden bei Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen. Hardy [1991] bezog klar Stellung gegen den Einsatz von Langzeit-

5. Diskussion

opioiden bei Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. Er führte an, dass Narkotika bewiesenermaßen einen toxischen Effekt auf die kognitive Funktion hätten, Langzeitanalgetika demnach unangemessen wären und dem Patienten schaden würden. Ebenso sah er eine zu große Gefahr, als Patient mit normaler Lebenserwartung in eine Medikamentenabhängigkeit zu geraten bzw. die Gefahr einer Problemverlagerung von chronischen Schmerzen zur Abhängigkeit. Brena und Sanders [1991] warnten, dass zunächst durch validierte Untersuchungen der Nutzen von Opioiden bei der Behandlung von nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen geklärt werden müsste. Später vertraten andere Autoren die Meinung, dass - unter Beachtung bestimmter Verordnungsprinzipien und Erfolglosigkeit anderer Therapieverfahren – die längerfristige Therapie mit einer WHO-III-Medikation effektiv und das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung gering wäre [Portenoy 1990, Jamison, Anderson & Peeters-Asdourian 1994, Moulin et al. 1996, Dertwinkel et al. 1996, Maier et al. 2002, Sorgatz et al. 2002, Cowan et al. 2003 und 2005].

Im Einzelnen haben Brena und Sanders [1991] den Stand der Diskussion zu Langzeitanalgetika bei chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten zusammengefasst und sind zu dem Schluss gekommen, dass, bevor nicht elementare Fragen durch validierte empirische Forschungen beantwortet werden können, der Gebrauch von Opioiden bei nichtmalignen Schmerzen im klinischen Bereich eher vermieden und nur sehr limitiert eingesetzt werden sollte. Forschungsbedarf sah Brena in folgenden Fragesellungen: Werden Patienten mit Opioidanalgetika in der Rehabilitation größere Verbesserungen aufweisen als Patienten ohne solche Analgetika? Wird die verbleibende funktionale Kapazität des chronischen Schmerzpatienten soweit durch Opioid-Medikation beeinflusst, dass die Fähigkeit zur entlohnten Erwerbstätigkeit steigt? Wird eine Langzeit-Medikation mit Opioiden die natürlichen Abwehrkräfte gegen Schmerz und Stress senken und sie anfälliger hierfür machen?

Jamison, Anderson und Peeters-Asdourian [1994] führten eine Befragung an 217 chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten durch, die Opioide zur Schmerzbehandlung einnahmen. 112 von ihnen nahmen orale Opioide ein. Die Erhebung befasste sich mit Fragen nach Verbesserungen, Nebenwirkungen, Angst vor Abhängigkeit, Toleranz und Effizienz bezüglich der Therapie mit Opioiden. Für 83 % wirkten die Opioide mäßig schmerzreduzierend. 35 % mussten ihre Morphindosis nicht erhöhen. 36 % gaben an, keine Angst vor einer Abhängigkeit zu haben. 56 % verneinten unerwünschte Nebeneffekte erlebt zu haben. Einige Patienten stufte die Opioidtherapie als sehr gewinnbringend ein. Andere berichteten

5. Diskussion

über leichte Toleranzentwicklungen oder Angst vor Abhängigkeit und Nebeneffekte während ihrer Opioid -Therapie.

Moulin et al. [1996] überprüften in einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie die Hypothese, ob Patienten mit chronischen, regionalen Bindegeweibsschmerzen oder Schmerzen muskuloskelettalen Ursprungs mit oralem Morphin eine Schmerzlinderung erfuhren, die zuvor weder durch Codeine, antiinflammatorische Medikamente noch durch Antidepressiva erreicht werden konnte. Bei 46 Patienten betrug - über einen Zeitraum von 9 Wochen - die durchschnittliche Dosis für Morphin 83,5 mg. Moulin et. al führten aus, dass Morphin in einer Tagesdosis bis zu 120 mg einen schmerzlindernden Nutzen aufwies, bei gleichzeitig geringem Abhängigkeitsrisiko, dass dies aber sehr wahrscheinlich nicht mit psychologischen oder funktionalen Verbesserungen einherging.

Dertwinkel et al. [1996] fassten in ihrem Artikel zusammen, dass bisher an 850 chronischen, Nicht-Tumorschmerz-Patienten Erfahrungen zur Opioid-Therapie veröffentlicht wurden. Von diesen 850 mit Opioiden behandelten Patienten konnten 85 % einen gewinnbringenden Effekt verzeichnen. 67 % der Patienten mit neuropathischen Schmerzen reagierten mit Schmerzlinderung. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine Opioidtherapie nach genau festgelegten Standards erfolgen muss, und diese Therapie eine Alternative für die Schmerzpatienten darstellen kann, die keine ausreichende Schmerzreduktion mit anderen Therapiemaßnahmen erfahren haben.

Maier et al. [2002] wiesen in ihrer MONTAS-Studie Effizienz und Sicherheit von Morphin bei chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten nach. In dieser randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie zeigten die Ergebnisse, dass eine Schmerzreduktion mit einer Verbesserung der physischen Funktionalität korreliert. Des Weiteren nahmen gastrointestinale Beschwerden zu und Beschwerden, die das Zentrale Nervensystem betrafen, ab. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war für die 49 Teilnehmer, ausgewählt aus 997 Patienten, dass vorhergehende spezifisch definierte Behandlungen in ihrer schmerzreduzierenden Wirkung unzureichend waren. Die Morphindosis reichte von 20 mg pro Tag bis zu einem Maximum von 180 mg pro Tag. Je nach Wirkung des Morphins wurden die Teilnehmer definiert als Voll-Responder, Teil-Responder und Nicht-Responder. Definitionskriterien für einen Voll-Responder war erstens, dass unter Morphin eine Schmerzreduktion von über 50 % im Vergleich zum Ausgangsschmerz erreicht wurde, zweitens, dass der Schmerz als tolerabel empfunden und drittens, dass Nebenwirkungen als tolerabel eingestuft wurden. Fand eine geringere Schmerzreduktion statt, bei gleichzeitig

5. Diskussion

tolerablen Nebeneffekten, galt ein Patient als Teil-Responder. Nach diesen Kriterien waren 35,4 % Voll-Responder, 35,4 % Teil-Responder und 29,2 % Nicht-Responder.

2003 führten Cowan et al. eine Befragung an 104 chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten durch. Voraussetzung war eine vorausgegangene Opioidtherapie. 90 (86,5 %) hatten bereits einmal die Opioidtherapie abgesetzt. 59 von 90 (65 %) hatten die Opioidtherapie dauerhaft abgesetzt. 13 berichteten von Entzugsserscheinungen, zwei mit schweren und zwei mit sehr schweren Symptomen. Insgesamt gaben 72,5 % an, von der Opioid-Therapie profitiert zu haben, obwohl 77 % der Befragten Nebenwirkungen anführten. Die Abhängigkeitsrate lag bei 2,02 %. Cowan schloss aus seinen Ergebnissen, dass die Opioidtherapie nicht automatisch zu einem problematischen Medikamentengebrauch führen muss.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Pilotstudie, erforschten Cowan et al. [2005] die Langzeiteffekte einer Opioid-Medikation an 10 chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten. Die durchschnittliche Tagesdosis über durchschnittlich zwei Jahre betrug 40 mg retardiertes Morphin. Die Autoren gingen von der Annahme aus, dass eine abrupte Einstellung der Opioidverordnung am ehesten zeigen würde, wie problematisch der Gebrauch sei, bzw. dass ein übergangsloses Absetzen gar nicht möglich wäre. Nach Einstellung und Abstinenz gab es keine Anzeichen für eine psychische Abhängigkeit oder Drogensucht. Es gab jedoch Nachteile bezogen auf Schmerzintensität, Aktivität, Gemütszustand, Beziehungen, Schlaf und allgemeine Lebensfreude. Drei Patienten boten Entzugssymptome. Das Fazit der Arbeit lautete, dass bei chronischen Nicht-Tumorschmerz-Patienten eine Langzeit Opioidtherapie hilfreich und angemessen wäre, ohne dass die Patienten unter den opioidbedingten Nebenwirkungen zu sehr litten.

In der Zusammenfassung dieser Studienergebnisse kann festgestellt werden, dass der überwiegende Teil der Autoren den Einsatz von starken Opioiden – in Abwägung der Responderraten und Nebenwirkungsprofile sowie des geringen Abhängigkeitsrisikos – dann empfiehlt, wenn alternative Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft sind und definierte Verordnungsregeln eingehalten werden.

5.1.2.3. Neue Opiode und Applikationsformen für Therapie und Verordnungspraxis

Die Entwicklung neuer Opiode und ihrer Galenik (z.B. Retardpräparate) sowie die Herstellung verschiedener Applikationsformen (Tabletten, Tropfen, Injektionslösungen, Suppositorien, transdermale Systeme, osmotische, iontophoretische Systeme) haben ebenfalls zu einer Weiterverbreitung der WHO-III-Opiode geführt:

5. Diskussion

Neben transdermalen Therapiesystemen (TTS) zur Verabreichung von Fentanyl (1995) oder Buprenorphin (2001) wurden andere starke Opioide wie das Oxycodon, Hydromorphon und Buprenorphin neu entwickelt bzw. erneut vermarktet. Sie bieten die Option eines Opioidrotatings zur Auswahl eines individuell angepassten Analgetikums. Vergleichsstudien zeigten zudem punktuell geringere Nebenwirkungsraten. Allan et al. [2001] und Kornick et al. [2003] hatten die Vorteile des transdermalen Fentanyls z.B. gegenüber Morphin bei der Behandlung chronischer Schmerzen aufgezeichnet. Sie wiesen auf Indizien für eine bessere Schmerzreduktion, einen höheren Patientenkomfort mit verbesserter Lebensqualität und weniger Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen hin. In einer Metaanalyse von acht Studien [Clark et al. 2004] wurde nachgewiesen, dass Obstipation bei einem Vergleich von transdermalem Fentanyl mit retardiertem Morphin sowohl bei Tumor- (16 % vs. 37 %) als auch bei Nichttumorpatienten (17 % vs. 48 %) signifikant seltener auftrat. Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse, in der in sieben randomisierten Studien lang retardiertes Morphin mit anderen Opioiden (Oxycodon, transdermales Fentanyl = TDF, Hydromorphon) verglichen wurde, zeigte vergleichbare Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile, bis auf eine geringere Rate an Obstipation und Sedierung unter TDF [Wiffen et al. 2006].

Greiner et al. [2006] und Wagner [2007] stellten dar, dass die Behandlung mit Fentanylpflastern kosteneffektiv und gegenüber Morphin oder Oxycodon sogar kostengünstiger sei. Dieser Vorteil entstünde auch dadurch, dass auf Grund der geringeren Nebenwirkungsrate weniger Mittel für die Behandlung der Nebenwirkungen aufgebracht werden müssten.

Für die postoperative Schmerztherapie wurde vor wenigen Jahren ein iontophoretisches System entwickelt, bei dem Fentanyl patienten-kontrolliert transdermal verabreicht wird (siehe auch 2.1.4., S. 18).

Zuletzt erhielt eine Fixkombination von retardiertem Oxycodon und retardiertem Naloxon die Zulassung für die Behandlung von chronischen Schmerzen. Nolte und Schmidt [2009] zeigten in einer nicht interventionellen Multicenterstudie an Tumorpatienten eine gegenüber anderen WHO-I und WHO-II-Analgetika bessere Schmerzreduktion und deutlich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation. Die gesteigerte Lebensqualität konnte auch in der Gruppe beobachtet werden, die zuvor ein WHO-III-Opioid erhalten hatte.

Diese Erkenntnisse und Verbesserungen insgesamt haben sicherlich mit dazu beigetragen, dass sich die Verschreibungspraxis völlig veränderte und der Opioidverbrauch kontinuierlich zunahm (siehe 2.1.1 S. 9).

5. Diskussion

5.1.2.4. Morphin- bzw. Opioidtherapie in der öffentlichen Meinung

In den allgemein veröffentlichten Meinungen sind die Vorbehalte gegenüber Morphin und anderen Opioiden offensichtlich geringer geworden. In Internet-Foren von Pharmafirmen oder von Selbsthilfegruppen schmerzgeplagter Patienten finden sich zahlreiche Hinweise auf die Möglichkeiten einer Therapie mit Opioiden. Interessanterweise tauchen hier mehr Empfehlungen zur Durchführung eines Morphintests auf, als in den Lehrbüchern der Schmerztherapie. Die Vorzeichen einer derartigen Empfehlung waren aber andere. Während der Morphintest im Klinikalltag vor allem genutzt wird, um die Opioidsensibilität zu testen und unnötige Opioidverordnungen zu vermeiden, geht es in den Internetportalen eher um die Opioidtherapie als noch nicht genutzte - vielleicht sogar vorenthaltene - Option für den Schmerzpatienten.

Ärzte werden durch zahlreiche Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen auf die Möglichkeiten einer „modernen“ Schmerztherapie aufmerksam gemacht. Vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung des Opioidverbrauchs und den sich schnell verändernden Verschreibungsgewohnheiten kann man sich fragen, ob nicht die Pharmaindustrie - trotz eines allgemeinen Werbeverbotes außerhalb medizinischer Publikationen - Einfluss auf das ärztliche Verschreibungsverhalten und die Leitlinienentwicklung hat nehmen können.

5.1.2.5. Auswirkungen der erweiterten Opioidtherapie auf der Schmerztherapiestation

Parallel zur Entwicklung der Opioidverordnung hat die Anzahl der Patienten mit einer Opioidgewöhnung oder sogar eines Opioidmissbrauchs stetig zugenommen. Immer mehr Patienten mussten einer Entzugsbehandlung unterzogen werden.

Auf der genannten Schmerztherapiestation wurden 2005 und 2006 insgesamt 794 Patienten stationär behandelt. Die Diagnose Opioidgewöhnung bzw. -abhängigkeit wurde bei 281, also bei 35,4 % aller behandelten Patienten gestellt. Es gehörte zum Therapiestandard, dass diese Patienten - nach Einholung eines Einverständnisses und Prüfung der „Opioidsensibilität“ mittels Morphintest und Feststellung einer mangelnden Wirksamkeit - vom Opioid entzogen wurden.

5. Diskussion

5.1.3. Rückblick auf den bisherigen intravenösen Morphintests (ohne Naloxon)

Obwohl mit Morphin oder anderen stark wirksamen Opioiden hochpotente Analgetika verordnet wurden, ließen sich zahlreiche chronische Schmerzzustände damit nur unzureichend beherrschen. Versuche der Dosissteigerung führten lediglich zu einer Zunahme der Nebenwirkungen und zur unzumutbaren Belastung des Patienten. In nur wenigen Fällen konnte mittels Opioidrotating ein Ausweg gefunden werden.

Auf der vorliegenden Schmerztherapiestation wurde in folgenden Situationen, nachdem alternative Behandlungsmethoden weitestgehend ausgeschöpft waren, ein Morphintest durchgeführt:

- Eine bei zunehmender Schmerzintensität vorgenommene Dosissteigerung führte zu keiner Schmerzreduktion.
- Eine Erhöhung der Morphindosis bewirkte zwar eine Schmerzreduktion, aber auf Kosten zunehmender Nebenwirkungen.

Der Effekt des intravenösen Morphintests mit kontinuierlicher Infusion in stetig gesteigerter Dosierung war bisweilen unbefriedigend und die Interpretation schwierig. Wie sollte zum Beispiel eine mäßige, aber insgesamt unzulängliche Schmerzreduktion gewertet werden? War die Dosis zu niedrig gewählt oder das Nachlassen der Schmerzen nur auf die sedierenden oder euphorisierenden Nebeneffekte zurückzuführen? Hatte der Patient die Erklärungen zur Angabe der Schmerzintensität mittels Schmerz-Nachlass-Skala falsch verstanden, hatte er durch seine subjektiven Angaben das Testergebnis unbewusst verfälscht oder vielleicht sogar bewusst manipuliert?

Ab 2003 wurde daher ein Gegentest mit Naloxon eingeführt, um - über die Zusatzinformation „Schmerzzunahme unter Naloxon“ - ein weiteres Indiz für die Eignung einer Opioidtherapie zu gewinnen. Ferner sollte durch die Einführung einer zweiten Testsubstanz, deren Wirkung bzw. Substanzklasse dem Patienten nicht genannt wurden, die Einflussnahme durch den Patienten deutlich reduziert und somit mehr Objektivität hergestellt werden.

5.1.4. Indikationen für intravenösen Morphintest und Gegentestung mit Naloxon

Aus den bisherigen Erörterungen leiteten sich folgende Gründe für die Durchführung eines Morphintests ab. Die Vereinfachung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, die erweiterten Indikationen für eine Opioidtherapie, die Entwicklung neuer Opioide bzw. Applikationsformen und die Streuung von entsprechenden Informationen an Ärzte und

5. Diskussion

Patienten über die Möglichkeiten einer Opioidtherapie hatten zu steigenden Verbrauchszahlen mit zunehmenden Kosten durch die Opioidverordnung geführt. Hieraus resultierten immer häufiger Situationen, in denen die Indikation für die Opioidtherapie überprüft werden musste, weil die Verordnung nicht den gewünschten Effekt erzielte, die Dosis ständig gesteigert werden musste oder Nebenwirkungen überwogen. Mit einem intravenösen Morphintest konnte die Wirksamkeit überprüft, die Dosis einer Einstellung auf orale Opioide kalkuliert und Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Bei negativem Test konnte vermieden werden, dass ein Patient eine unwirksame und - bedingt durch die Nebenwirkungen - belastende Therapie erhielt. Bedeutsam war der Test ferner vor dem Hintergrund der vielfältigen biopsychosozialen Einflussfaktoren auf das Schmerzerleben und des Abhängigkeitspotentials von Opioiden. Bevor Nicht-Tumorschmerz-Patienten mit stark wirkenden oralen Opioiden langfristig behandelt wurden, sollten zunächst alle anderen denkbaren therapeutischen Maßnahmen bzgl. ihrer Effektivität geprüft und ein Morphintest durchgeführt worden sein. Der Morphintest wurde dabei als intravenöser Test durchgeführt, um die Vorteile gegenüber der probatorischen Gabe von oralem Morphin zu nutzen. Die Vorteile lagen in der besseren Steuerbarkeit, dem Erzielen eines zeitnahen Ergebnisses und der höheren Wirkungsstärke des intravenös verabreichten Morphins.

Zusammengefasst ergaben sich folgende Gründe für die Durchführung eines intravenösen Morphintests.

Er diene zum einen der Prüfung der Opioidsensibilität unter laufender Therapie, wenn trotz rasch gesteigerter Opioiddosis eine adäquate Schmerzreduktion ausblieb oder aber im Rahmen einer Opioidbehandlung starke Nebenwirkungen auftraten, die wohlmöglich den schmerzreduzierenden Effekt überwogen.

Zum anderen sollte der Morphintest bei Nicht-Tumorschmerz-Patienten obligat vor Einstellung auf eine orale Opioidtherapie veranlasst werden. Neben der Wirksamkeitsprüfung konnte der Test zusätzlich zur Kalkulation der Dosis und zur Abschätzung der Nebenwirkungen genutzt werden.

5.1.4.1. Kritische Betrachtung des Morphintests in der bisherigen Durchführungsform

Im Rahmen einer Dissertation überprüfte Schauburger [1999] die „Validität des Morphintests zur Einstellung auf Opioide bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen“ (siehe 2.3.4. S. 26). Die in kleiner Fallzahl durchgeführte Studie zeigte, dass eine valide

5. Diskussion

Vorhersage über die Wirksamkeit einer späteren Einstellung auf orale WHO-III-Opiode nur bedingt möglich war.

Mit dem i.v.-Morphintest konnten zwar Nicht-Responder ermittelt werden, aber einige Nicht-Responder zeigten später eine Schmerzreduktion unter oralem Morphin. Andersherum konnten Responder des i.v.-Tests nicht mit einer sicheren Wirkung einer oralen Opioid-Therapie rechnen.

Das folgende Organigramm soll den Verlauf der Schauberger-Studie [1999] und die wesentlichen Ergebnisse veranschaulichen.

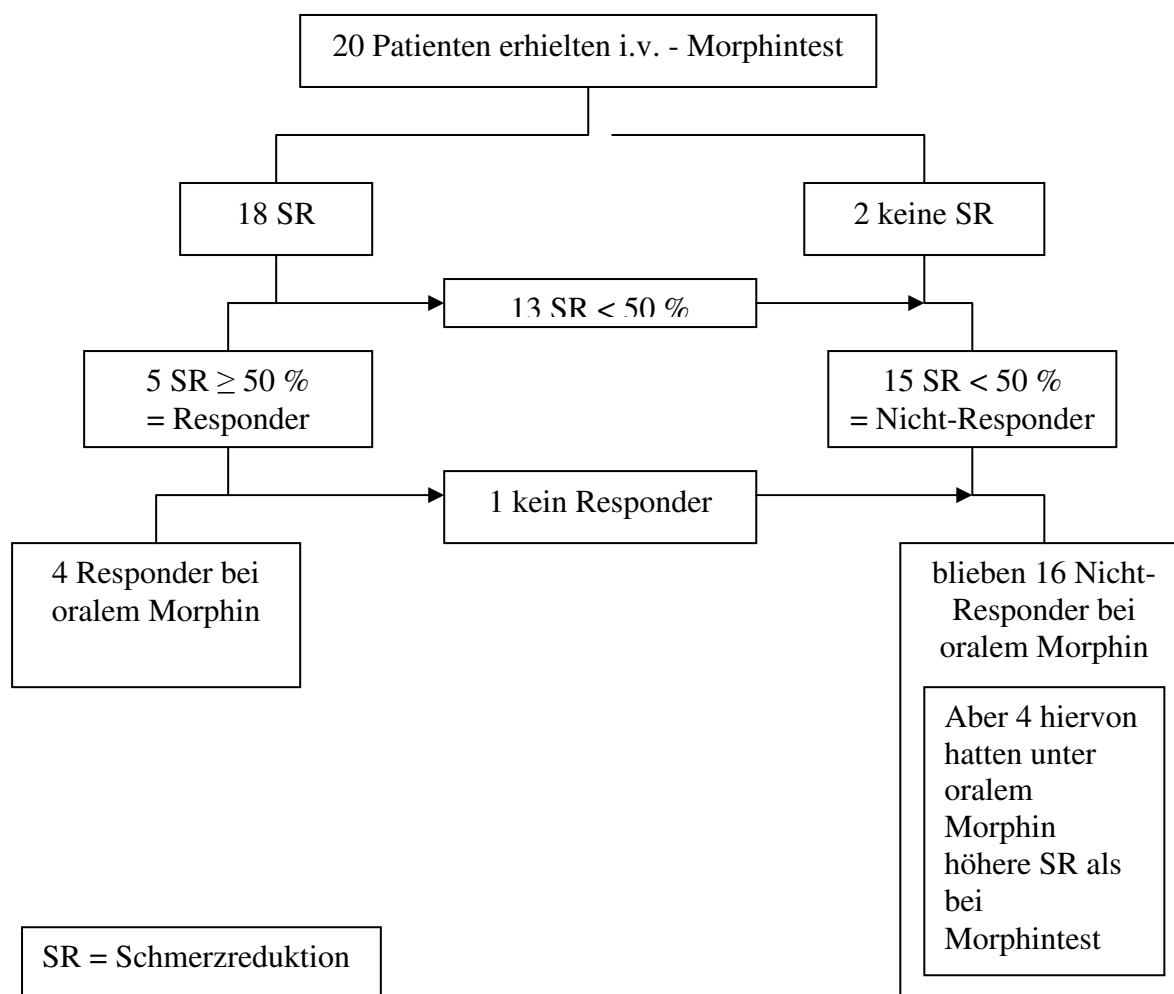


Abb.7: Organigramm der Schauberger-Studie [1999], eigene Darstellung

4 von 16 Nicht-Respondern (SR < 50 %) mit einer signifikanten Schmerzreduktion, die allerdings zu keiner Halbierung der Schmerzen geführt hatte, gehörten zu der Gruppe von Patienten, die später von einer Langzeittherapie mit oralem Morphin/Opioid profitieren konnten. Die Studie hatte gezeigt, dass eine sichere Vorhersage bezüglich einer späteren oralen Opioidtherapie mittels alleinigen intravenösen Morphintests nicht möglich war.

5. Diskussion

Den in den Krankenakten zu entnehmenden Verläufen ist zu entnehmen, dass die auf der vorliegenden Schmerztherapiestation tätigen Ärzte – in Analogie zu den Ergebnissen der oben angeführten Studie – über die in Einzelfällen unzulängliche Verwertbarkeit des Morphintests berichtet hatten. Responder im Test profitierten danach nicht immer von der Einstellung auf retardierte Opioide, andere hatten nach Verordnung von Opioiden eine reduzierte Schmerzintensität trotz fehlender Morphin-Response im Test gezeigt. Hieraus resultierte offenbar die Suche nach einem verbesserten oder erweiterten Morhintest mit höherer Verlässlichkeit in der Vorhersage des Effekts einer späteren oralen Opioidtherapie.

5.1.4.2. Gegentestung mit Naloxon zur Verbesserung des Morphintests

In der vorliegenden retrospektiven Studie ist der Frage nachgegangen worden, ob sich Naloxon als Gegentest nach einem Morhintest eignet. Dabei wurde geprüft, wie oft die erwartete Konstellation eines doppelt positiven Tests (Morphin-Response = Schmerzreduktion und Naloxon-Response = Schmerzzunahme) auftrat. Im Falle eines ausbleibenden Morphin-Effektes (keine Schmerzreduktion während der Morphininfusion) würde man von einer fehlenden Opioidsensibilität ausgehen können. Wäre dann auch der Gegentest mit Naloxon negativ (keine Schmerzzunahme), läge ein doppelt negativer Test vor. In Abhängigkeit von der Auftretenshäufigkeit eines doppelt positiven Testergebnisses, d.h. der Korrelation der beiden Tests, könnten Rückschlüsse auf die Validität des erweiterten Tests in der Beurteilung der Morphinsensibilität des zu behandelnden Schmerzes gezogen werden.

5.1.4.3. Eignung des Naloxons als Substanz für den Gegentest

Mit einer Naloxon-Infusion, unmittelbar im Anschluss an den Morhintest verabreicht, wurde ein Gegentest eingeführt, der die positive Morphinwirkung antagonisieren konnte und durch einen Anstieg der Schmerzintensität die Beeinflussung des Schmerzes durch Morphin bestätigte (doppelt positiver Test).

Das intravenös verabreichte Naloxon als spezifischer kompetitiver Opioidantagonist ohne intrinsische Aktivität eignete sich auf Grund der hohen Affinität zu den Opioidrezeptoren, des raschen Wirkeintritts, der guten Steuerbarkeit und großen therapeutischen Breite.

5.1.5. Verbesserte Objektivität des Tests durch „Verblindung“

Durch die Einführung einer zweiten, dem Patienten gegenüber „verblindeten“ Substanz sollte dem Morhintest mehr Objektivität verliehen werden.

5. Diskussion

Zuvor hatte sich der verantwortliche Leiter der Schmerztherapiestation die Frage nach der Zulässigkeit einer „Verblindung“ gestellt. Die Patientenautonomie beinhaltet ein primäres Recht auf vollständige Aufklärung. Voraussetzungen für eine Einwilligung des Patienten in medizinische Maßnahmen sind eine umfassende Informiertheit bzgl. Vorgehen und möglicher Risiken, und er muss die Erklärungen verstanden haben. Ausnahmen von dieser Regel sind nur in engen Grenzen möglich. Andererseits profitierte der Patient vom Testergebnis, indem die Indikation einer Opioidtherapie gesichert oder eine falsche Therapie vermieden wurde. Die Abweichung von einer vollständigen Aufklärung wurde in Analogie zum Einverständnis mit Studien gesehen, in denen – je nach Studiendesign – weder Patient noch Arzt die Testsubstanzen kannten [Kobert 2007].

Für den Morphintest war der Patient über den Ablauf des Tests mit Kreislaufmonitoring und über mögliche Nebenwirkungen informiert worden. Die Namen der Medikamente waren nicht genannt worden, sondern umschrieben mit „ein starkes Schmerzmittel“ und „ein zweites Test-Medikament“. Über die Substanzklasse oder zu erwartenden Wirkungen des zweiten Test-Medikamentes hatte der Patient keine Information erhalten. Der Wechsel vom Morphin auf Naloxon war ebenfalls nicht kundgetan worden. Hiermit hatte der Patient sich schriftlich einverstanden erklären müssen. Ihm war zusätzlich mitgeteilt worden, dass durch die Anwesenheit von medizinischem Personal und einer fortlaufenden Monitorüberwachung eine ausreichende Sicherheit hergestellt worden war, so dass er keinen Schaden nehmen können.

5.2. Kritische Betrachtung der Methodik

Wie bereits dargestellt, wird der intravenöse Morphintest in diversen wissenschaftlichen Studien zur Überprüfung des Morphineffektes eingesetzt. [Hardy 1991, Hill et al. 1991, Kupers et al. 1991, Rowbotham, Reisner-Keller & Fields 1991, Jadad et al. 1992, Mc Quay et al. 1992, Tohle et al. 1994, Sörensen et al. 1995, Derwinkel et al. 1996, Schauburger 1999, Kalman, Osterberg & Sorensen 2002, Pud et al. 2006]

5.2.1. Die intravenöse, kontinuierliche Gabe (Dosistitration) von Morphin beim Test

Wie bereits (unter 2.3.2.) dargestellt, bedingt die intravenöse und kontinuierliche Gabe (Dosistitration) einen schnelleren Wirkungseintritt, eine bessere Steuerbarkeit und führt schneller zu einem verwertbaren Ergebnis. Außerdem können gegenüber der oralen Gabe höhere Wirkungsspiegel erreicht werden. Bei der oralen Gabe führt der first-pass effect zu

5. Diskussion

einer vergleichsweise geringeren Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt, und das langsamer aufgenommene Morphin wird gleichzeitig bereits wieder abgebaut [Freye 1998, Jage & Jurna 2001].

Damit bei dem Morphintest stetig steigende Wirkungsspiegel erreicht werden konnten, war darauf geachtet worden, dass die verabreichte Dosis höher gelegen hatte als die abbaubedingte Eliminationsrate. Daher war während der Testphase die zugeführte Morphinmenge von Stunde zu Stunde erhöht worden, so dass die Elimination durch die Zufuhr rate deutlich übertroffen worden war. Die kontinuierliche Infusion war gegenüber der Bolus-Applikation aus folgenden Gründen bevorzugt worden: aus Gründen der Praktikabilität, der besseren Verträglichkeit, der geringeren Nebenwirkungsrate und zur Vermeidung eines „Flash“ mit euphorisierender/dysphorisierender Wirkung und subjektiver Wahrnehmung des Wirkungsverlaufs mit raschem Eintritt und schnellem Abfall der Wirkung [Handbuch für Drogenkranke in Wien. Ärztekammer für Wien: S 27].

5.2.2. Morphindosierung während des Tests

Es waren vergleichsweise hohe Dosierungen gewählt worden, um der Toleranzentwicklung bei den mit Opioiden vorbehandelten Patienten Rechnung zu tragen und um zu verlässlichen Ergebnissen zu kommen. In der postoperativen Schmerztherapie gilt die Bolusgabe von 10 – 20 mg Morphin als effektiv. Jadad et al. [1992] wählten in einer Dosisvergleichsstudie 10 bzw. 30 mg Morphin. Kupers et al. [1991] untersuchten den Effekt von Morphin bei Patienten mit unterschiedlichen Schmerztypen mit einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht (Bsp.: 70 kg X 0,3 mg = 21 mg Morphin). Beide verwendeten für die Applikation die Methode der patienten-kontrollierten Analgesie (PCA). In einer Studie von Kalmann, Osterberg und Sorensen [2002] wurde die Wirksamkeit von Morphin bei Schmerzpatienten mit einer Encephalomyelitis disseminata untersucht. Dabei galt die durchschnittliche Dosis von 41 mg als Hochdosis. Rowbotham, Reisner-Keller und Fields [1991] fanden heraus, dass eine mittlere Dosis von 19,2 mg Morphin bei der postherpetischen Neuralgie zu einer Schmerzreduktion von 35 % (auf der VAS) führte. Dellemy und Vanneste [1997] erreichten mit Fentanyl - in einer Äquivalenzdosis von 70 mg Morphin über 8 Stunden - bei neuropathischen Schmerzen eine mehr als 50 %ige Schmerzreduktion bei mehr als 50 % der Patienten. Auch hier bezeichnete man dies als eine sehr hohe Dosis. Thole et al. verabreichten [1994] bei 19 Patienten mit nicht-malignombedingten Schmerzen alle 20 Minuten 10 mg Morphin intravenös. Eine mittlere Dosis von 36,5 mg Morphin führte bei 14 Patienten zu einer 50 %igen

5. Diskussion

Schmerzreduktion – gemessen mittels visueller Analogskala (VAS). In einer ähnlichen Untersuchung von Dertwinkel et al. [1996] erhielten 67 Patienten in 15 min. Abständen i.v.-Boli von 5 mg Morphin, bei 13 Patienten wurde Morphin mit 20 mg/h i.v. infundiert. Die durchschnittliche Morphindosis betrug 37,8 (min./max.: 5/160) bzw. 38,5 (min./max.: 8/70) mg. Die Responderrate (Schmerzreduktion $\geq 50\%$) lag bei 44,1 bzw. 38,9 %.

Schauberger prüfte [1999] mit einem intravenösen Morphintest, ob eine Vorhersage zur Wirksamkeit einer oralen OpioidEinstellung möglich ist. Die mittlere Dosis des dabei verwendeten, intravenös verabreichten Morphins betrug 51,8 mg (min./max.: 20/100).

Vor dem Hintergrund dieser Mitteilungen darf man die für den Morphintest vorliegend gewählte maximale Gesamtmenge von 280 mg Morphin innerhalb von 4 Stunden als sicher ausreichend für die Beurteilung einer Opioidsensibilität betrachten.

5.2.3. Observation am Monitor während des Tests

Wie die Auswertung der Krankenakten belegte, war, um verlässliche Aussagen über die schmerzreduzierende Wirksamkeit von Morphin bei der Behandlung des Patienten zu erzielen, der Test bewusst im Hochdosisbereich fortgeführt worden, bis bedenkliche Nebenwirkungen wie tiefe Sedierung oder Zeichen einer beginnenden Atemdepression zum Abbruch gezwungen hatten. Durch die Anwesenheit von medizinischem Personal und ein kontinuierliches Kreislaufmonitoring incl. Überwachung der Sauerstoffsättigung und des kutan gemessenen Kohlendioxids waren sich anbahnende vital bedrohliche oder sofort behandlungsbedürftige Symptome offenbar immer rechtzeitig erkannt und behandelt worden (Abbruchkriterien siehe 3.2.10. S. 37).

Dies ist die Erklärung dafür, dass aus den vorliegenden Dokumentationen in den Krankenakten keine Situationen gefunden werden konnte, bei denen die vorgegebenen Grenzwerte über- oder unterschritten worden wären.

5.2.4. Definition von Respondern und Nicht-Respondern

Bezüglich der Festlegung, ab welchem Grad der Schmerzreduktion von einer gesicherten Morphinwirkung ausgegangen werden kann, wurde sowohl in der Studie von Dellemy und Vanneste [1997] als auch in der von Schauburger [1999] eine 50 % ige Schmerzreduktion als Grenze genannt. Maier et al. [1996] legten in der so genannten MONTAS-Studie (Prüfung der Effizienz von oralem Morphin bei Nicht-Tumorschmerzen) für Responder ebenfalls eine 50%ige Schmerzreduktion zu Grunde. Dertwinkel et al. definierten [1996] folgende Grenz-

5. Diskussion

bereiche: Eine Schmerzreduktion $\geq 50\%$ wurde als Response, $< 50\%$ aber $\geq 25\%$ als Teil-Response und $< 25\%$ als Nicht-Response gewertet.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten mit einer Schmerzreduktion oberhalb 50% als Responder, und die mit einer mindestens 30% igen Schmerzreduktion als Teil-Responder eingruppiert.

5.2.5. Möglichkeiten der Schmerzmessung und ihre Validität

Die klinische Schmerzmessung beruht ausschließlich auf der Befragung bzw. Selbstauskunft der Patienten. Als Hilfsmittel werden nichtparametrische (verbale) oder parametrische Skalen verwendet. Diese sind bezüglich ihrer Validität wiederholt geprüft und für geeignet erklärt worden. Am besten ist die visuelle Analogskala (VAS) untersucht (10 cm lange horizontale Linie mit den Begrenzungen „kein Schmerz“ und „maximal vorstellbarer Schmerz“) [Wallenstein 1991, Donner, Willweber-Strumpf & Zenz 2001].

Littmann, Walker und Schneider [1985] bestätigten die gute Übereinstimmung der Skalen in der korrekten Reflexion der Response auf Analgetika. Sie stellten ferner fest, dass für die einzelne Messung die verbale Schmerznachlass-Skala die sensitivste war. Wie auch in der Dissertation von Schauberger [1999] beschrieben, wurde auch vorliegend zur Messung der Schmerzintensität die Verbale Schmerz-Nachlass-Skala (VSNS) verwendet. Vor Beginn des Tests wurde die empfundene Schmerzintensität mit 100% gleichgesetzt und im Verlauf des Morphintests der Restschmerz in Prozent zum Ausgangsschmerz erfragt und registriert.

5.2.6. Gegentest mit Naloxon:

Naloxon ist ein reiner Antagonist am Morphinrezeptor, ohne intrinsische, d.h. eigene schmerzreduzierende Aktivität. Es besitzt gegenüber Morphin eine höhere Affinität am Rezeptor und kann daher bereits in geringen Dosierungen die Morphinwirkung antagonisieren. Im Bereich der klinischen Medizin wird es in erster Linie bei Opioidüberdosierungen eingesetzt, um opioidbedingte Nebenwirkungen wie tiefe Sedierung oder Atemdepression mit Hypoventilation und Hyperkapnie zu beheben. Dafür werden Dosierungen von $0,1 - 0,2$ mg Naloxon i.v. empfohlen. Im Sinne einer Dosistitration kann die Injektion alle 2 - 3 Minuten wiederholt werden. Bei höheren Dosierungen wird auch der analgetische Effekt des Morphins beeinflusst. Hieraus resultiert nach Gabe von Naloxon - im Anschluss an eine zur Schmerzreduktion eingesetzten Morphingabe - eine Schmerzzunahme. Zu berücksichtigen ist die deutlich kürzere Halbwertszeit des Naloxon ($20 - 70$ Min), so dass - je nach vorausgegangenem Morphindosis - ein Rebound/eine Remorphinisierung mit erneuter Vigilanz- und

5. Diskussion

Schmerzminderung resultieren kann. Vorteilhaft sind der schnelle Wirkungseintritt innerhalb von 1 - 2 Minuten und die sehr große therapeutische Breite. Bei schneller Injektion kann Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Um dies zu vermeiden, war vorliegend auch im Naloxontest eine kontinuierliche Infusion verwendet worden (Dosierungsschema siehe 3.2.9. S. 36). Die Dosis hatte sich nach den Dosierungsempfehlungen für die Behandlung einer Opioid-Überdosierung (Titration von 0,1 – 0,2 mg), nicht für die Behandlung einer Intoxikation (Bolus von 0,4 - 2mg, maximale Gesamtdosis von 10 mg) gerichtet. Durch dieses Vorgehen hatten sich Entzugssymptome rechtzeitig erkennen und behandeln und somit vermeiden lassen.

In der Literatur finden sich kaum Hinweise darauf, dass Naloxon im Rahmen einer Morphinaustestung als Gegentest verwendet worden wäre. Anderson et al. [2002] setzte Naloxon ein, um die Wirkung von Endorphinen nachzuweisen. Kalman, Osterberg & Sorensen [2001] untersuchten die Wirkung von Morphin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Encephalomyelitis disseminata. Im Gegentest verwendeten sie Naloxon als Bolusinjektionen von 0,4 mg 20 Minuten nach Beendigung der Morphininfusion. Bei unzulänglicher Response (Schmerzintensität noch unterhalb des Ausgangsniveaus vor dem Test) wurden 15 Minuten später nochmals 0,4 mg Naloxon verabreicht. Als Naloxon-Response wurde eine Schmerzzunahme von 25 % gewertet.

5.2.7. Allgemeine Einflüsse auf Schmerzintensität und Schmerzerleben in der Literatur

Für den Bereich der postoperativen Schmerztherapie fanden Yen et al. [2010] Abhängigkeiten zwischen der Morphindosis und unterschiedlichen Einflussgrößen wie der Geschlechtszugehörigkeit, dem Alter, dem Körpergewicht, dem Vorliegen eines Karzinomleidens und der Art der Operation.

Im Verlauf der Chronifizierung wird das Schmerzerleben von vielen Faktoren beeinflusst. Es sind zu nennen die biologischen Bedingungen und Prozesse, die sich auf den Ursprungsort eines organisch bedingten Schmerzes oder den Schmerztyp (nozizeptiv oder neurogen) beziehen, seine Fortleitung über Nervenbahnen und Modulation oder Kontrolle durch zentralnervöse Einflüsse. Patientenbezogene Dinge wie Alter, Geschlecht, Aufmerksamkeit in der Wahrnehmung der Schmerzintensität, psychische Grundstruktur und Lebensbedingungen führen zu einer sehr unterschiedlichen Wahrnehmung eines vermeintlich gleichen Schmerzes.

5. Diskussion

Durch die Persistenz des Schmerzes gewinnt das Schmerzerleben immer mehr an Bedeutung, schiebt sich in den Mittelpunkt des Lebens und wird zur eigenständigen Schmerzkrankheit. Umso wichtiger sind die Auswahl geeigneter Schmerztherapieverfahren und eine gesicherte Indikationsstellung für die Verordnung von Opioiden. Katz [1996] fasste zusammen, dass das Schmerzerleben vielfältigen Ursachen unterliegt und es keine zwei Patienten gibt, bei denen der Schmerz auf dieselbe Weise behandelt werden könnte. Er plädierte für eine interdisziplinäre, multimodale Schmerztherapie.

In der Literatur wird auf die zahlreichen Einflüsse auf die Schmerzintensität, das Schmerzempfinden und die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen hingewiesen. Diese müssen bei der Beurteilung eines Morphintests berücksichtigt werden. Daher wurden in der vorliegenden Studie – in Anlehnung an die Hinweise aus der Literatur – ausgewählte Einflussfaktoren untersucht.

5.2.7.1. Einflussfaktor „Schmerztyp“

Folgende Autoren befassten sich u.a. mit der Untersuchung der Effizienz einer Opioidtherapie in der Behandlung unterschiedlicher Schmerztypen (nozizeptiv, neuropathisch, psychogen, Mischtyp): [Arner & Meyerson 1988, Portenoy 1990, Arner et al. 1990, Kupers et al. 1991, Rowbotham et al. 1991, Dubner 1991, Mc Quay et al. 1992, Cherny et al. 1994, Benedetti et al. 1998] (siehe auch 2.3.3.3 S. 24).

Kalman, Osterberg & Sorensen [2002] untersuchten beispielsweise die Morphinwirkung bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata. Sie stellten fest, dass die schwer zu behandelnden neuropathischen Schmerzen im Vergleich zu nozizeptiven Schmerzen nur selten – und dann bei relativ hohen Dosierungen – mit Morphin reduziert werden konnten.

Andere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Opioidresponse von der Schmerzgenese (nozizeptiver oder neuropathischer Schmerz) zeigten tendenziell ebenfalls die vergleichsweise geringere Wirksamkeit bei der Therapie neuropathischer Schmerzen. Oder sie stellten fest, dass sich die Opioideffizienz nicht sicher vorhersagen ließ und manche Patienten mit neuropathischen Schmerzen von einer Opioidtherapie profitierten [Portenoy, Foley & Inturrisi 1990].

5.2.7.2. Einflussfaktor „Persönlichkeitsmerkmale“ und „Geschlechtszugehörigkeit“

Hinweise für andere Einflüsse auf die Schmerzempfindung und Wirksamkeit einer Schmerztherapie lieferte die Studie von Pud et al. [2006]. In einer Kälteschmerz-Studie wurde der

5. Diskussion

Frage nachgegangen, ob die Morphinwirkung von Persönlichkeitsmerkmalen oder der Geschlechtszugehörigkeit abhingen. Die Studie bestätigte, dass es individuelle Unterschiede gibt bezüglich der Wirksamkeit schmerztherapeutischer Maßnahmen. Ferner konnte sie zeigen, dass Frauen generell besser auf Morphin und Placebo reagierten als Männer.

Niesters et al. [2010] bestätigten das Ergebnis einer signifikant ausgeprägteren Morphinwirkung bei Frauen durch eine aktuell veröffentlichte Metaanalyse. Der Geschlechter-Unterschied konnte sowohl in klinischen als auch in experimentellen Untersuchungen gezeigt werden. Mit zunehmender Dauer der Morphingabe stieg der Wirkungsunterschied zwischen den Geschlechtern sogar an. Bei Verwendung anderer Opioide war die Datenlage weniger eindeutig.

Ursächlich für diesen Unterschied dürfte die höhere μ -opioiderge Rezeptordichte bei Frauen sein, welche mittels Liganden-Positronenemissionstomographie (PET) von Zubieta, Dannals und Forst [1999] in einigen kortikalen und subkortikalen Regionen nachgewiesen werden konnte.

5.2.7.3. Einflussfaktor „vorausgegangene Opioideinnahme“ und „Schmerzintensität“

Kupers et al. untersuchten [1991] die Wirkung von Morphin bei verschiedenen chronischen Schmerztypen. Sie fanden, dass weder die vorausgegangene Opioideinnahme noch die Intensität des Ausgangsschmerzes Einfluss auf das Testergebnis hatten (siehe 2.3.3.2. S. 24).

5.2.7.4. Einflussfaktor „Sedation“

Dellemijn und Vanneste [1997] befassten sich mit der Frage, ob ein Teil der opioidbedingten Analgesie auf die sedierende Nebenwirkung zurückgeführt werden müsste. Sie wiesen einen intrinsischen analgetischen Effekt für Fentanyl nach und zeigten, dass durch die gleichzeitige Injektion von Diazepam keine Änderung herbeigeführt werden konnte.

5.2.7.5. Einflussfaktor „Depression“

Pfingsten et al. [2000] stellten in einer retrospektiven Untersuchung Zusammenhänge zum allgemeinen Depressionsscore und zur Arbeitsunfähigkeit dar. Bezüglich Behandlungsfrequenz und der Entwicklung der Schmerzintensität im Verlauf konnten keine Abhängigkeiten vom Schweregrad der Depression gefunden werden.

5. Diskussion

5.2.8. Empirische Auswahl weiterer Einflussfaktoren

Bei der Betrachtung der auf der genannten Schmerztherapiestation behandelten Patienten fielen bestimmte Begleitumstände oder Komorbiditäten immer wieder auf (siehe 4.1. S. 41). In interkollegialen Diskussionen wurden daraufhin weitere mögliche Einflussfaktoren auf den Ausgang eines Morphintests hinterfragt und in die vorliegende Untersuchung einbezogen.

5.2.8.1. Einflussfaktor „Komorbidität Körpergewicht“

Das im untersuchten Patientenkollektiv ermittelte Durchschnittsgewicht mit 81,6 kg und die mittlere Größe von 1,71m und der daraus berechnete theoretische mittlere BMI (body mass index) von 28 wiesen bereits auf einen hohen Anteil übergewichtiger Patienten hin. Bei Männern gilt ein BMI von 25 - 30 und bei Frauen ein BMI von 24 - 30 als übergewichtig. Von einer Adipositas wird bei einem BMI von 30 - 40 ausgegangen. Die Komorbidität „endokrinologische und metabolische Erkrankung“, hinter der sich meistens eine Adipositas verbarg, wurde in der Studie bei 47,3 % (106 Patienten) angegeben (siehe 4.1. Tab. 4, S.41).

5.2.8.2. Einflussfaktor „psychiatrische und psychosomatische Erkrankung bzw. „Depression“

Die häufige Feststellung einer Erkrankung aus dem psychiatrischen und psychosomatischen Bereich bei 40,6 % aller Patienten (91) (siehe 4.1. Tab. 5, S. 41/42) spiegelte sich im erhöhten allgemeinen Depressionsscore mit einem mittleren Punktwert von 28 (min./max.: 6/51) wieder. In der untersuchten Patientengruppe (n = 224) fanden sich bei 36,2 % (81 Patienten) Angaben zur Allgemeinen Depressionsskala nach Hautzinger (ADS). Hiervon wiesen 76,5 % (n = 62) einen Summenwert ≥ 20 auf. Ein Summenwert von ≥ 20 in der ADS verweist auf eine für chronische Schmerzpatienten erhöhte Depressivität (siehe 4.2.3. Tab. 9 u. 10, S. 43/44). Nach Daten des DRK-Schmerzzentrums Mainz berichten ca. ein Viertel der Patienten mit chronischen Schmerzen einen ADS-Score von mindestens 26 [Pfungsten et al. 2000]. Wie oben bereits dargestellt, konnten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen Depressionsgrad und Behandlungsfrequenz bzw. Schmerzintensität im Verlauf finden.

5.2.8.3. Einflussfaktor „Chronifizierungsgrad“

Weiterhin fiel in der vorliegenden Untersuchung auf, dass nahezu $\frac{3}{4}$ aller Patienten den höchsten Chronifizierungsgrad III nach Gerbershagen aufwiesen (siehe 4.2.1. Tab. 7, S. 43). Der Chronifizierungsgrad wurde durch Fragen zum zeitlichen Verlauf von Schmerzen (Auf-

5. Diskussion

tretenshäufigkeit, Dauer, Intensitätswechsel) und Fragen zu räumlichen Aspekten und Medikamenteneinnahmeverhalten ermittelt.

5.2.8.4. Einflussfaktor „anhängiger Antrag auf Sozialleistungen“

Die Behandlung chronischer Schmerzpatienten mit einer in naher Zukunft ablaufenden Zeitberentung oder einem anhängigen Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen wie z.B. bei einem Rentenantrag wird als sehr problematisch bzw. aussichtslos betrachtet. Bei 17,9 % (n = 40) der untersuchten Patienten lag ein anhängiger Antrag bzw. eine befristete Berentung vor (siehe 4.2.4. Tab. 11, S. 44). Eine zusätzliche Dunkelziffer zu dieser Problematik ist wahrscheinlich.

5.3. Kritische Betrachtung der Ergebnisse

5.3.1. Responderrate im Morphintest

In einem vergleichsweise zeitaufwendigen Test mit einer durchschnittlichen Testdauer von 195 Minuten (von 35 bis 405) wurden insgesamt 224 Patienten auf ihre Morphinsensibilität untersucht (siehe 4.3.1. Tab. 16, S. 46). Der Anteil der Responder betrug 70,1 % (157 Patienten), wobei 54 % (121 Patienten) eine Voll- und 16,1 % (36 Patienten) eine Teil-Response zeigten. 27,2 % (61 Patienten) wurden der Gruppe der Nicht-Responder zugeordnet, da sie entweder keine oder eine Schmerzreduktion unterhalb von 30 % boten. Die fünf Patienten mit einer – unerwarteten - Schmerzzunahme zeigten im Gegenteil mit Naloxon keine Response bzw. in 3 Fällen sogar eine Schmerzreduktion. Diese 3 Patienten wiesen eine Komorbidität im Bereich der psychiatrischen oder psychosomatischen Erkrankungen auf.

Die Responderrate in der hier vorliegenden Studie korrespondierte gut mit den in der Literatur genannten Zahlen. Dellemy & Vanneste [1997] erreichten mittels Morphin bei mehr als 50 % der Patienten eine mehr als 50 %ige Reduktion neuropathischer Schmerzen. Dertwinkel et al. beschrieben [1996] eine Responderrate (Schmerzreduktion > 50 %) von 44 %.

5.3.2. Dosierungen im Morphintest

Die mittlere Morphindosis betrug 161 mg (min./max.: 25/280). Beim Erreichen einer Schmerzreduktion von ≥ 50 % lag die bis dahin verabreichte durchschnittliche Morphindosis

5. Diskussion

bei 83,7 mg (min./max.: 10/280 mg), 17,4 % (39 Patienten) waren nach einer mittleren Morphingabe von 102 mg schmerzfrei (siehe 4.3.3. Tab. 19, S. 47).

In den bereits dargestellten Studien [Kupers et al. 1991, Rowbotham, Reisner-Keller & Fields 1991, Jadad et al. 1992, Thole, Zorn & Strumpf 1994, Dertwinkel et al. 1996, Dellemyne & Vanneste 1997, Schauburger 1999, Kalman, Osterberg & Sorensen 2002] wurden Dosierungen zwischen 5 bis 160 mg und eine mittlere Dosierung von maximal 70 mg Morphin verwendet. Insofern lagen die in dieser Studie ermittelten Dosierungen (mittlere Morphindosis von 161 mg) deutlich oberhalb der in den publizierten Studien (maximale mittlere Dosis von 70 mg). Dies wird begründet sein in dem überwiegenden Anteil besonders hoch chronifizierter Patienten auf der vorliegenden Schmerztherapiestation.

5.3.3. Responderrate im Naloxontest

Auffällig war, dass die Gesamtrate der Naloxon-Responder mit 50,4 % (n = 113) niedriger lag, als die Responderrate beim Morphin (70,1 %, 157 Patienten). 33 % (74 Patienten) zeigten eine Schmerzzunahme über 20 % und wurden als Voll-Responder gewertet. Weitere 17,4 % (n = 39) konnten den Teil-Respondern zugeordnet werden (Schmerzzunahme von 1 – < 20 %). 28,6 % (n = 64) waren Nicht-Responder.

17,9 % (n = 40) boten sogar eine Schmerzreduktion (siehe 4.4.1. Tab. 32, S 55). Ob die „Verblindung“ der „2.Substanz“ – also die Annahme der Patienten auf eine weitere Schmerzreduktion durch dieses Medikament zusammen mit der nur subjektiv möglichen Schmerzmessung – in der vorliegenden Untersuchung zu diesem Ergebnis geführt hat, kann allenfalls spekuliert werden.

Betrachtet man die Untergruppen, so zeichnete sich in der Gruppe der Morphin-Responder eine deutlich höhere Rate von Naloxon-Responder ab als in der Gesamtgruppe. Der Anteil von Naloxon-Responder lag in der Gruppe der Morphin-Teil-Respondern bei 55,6 (n = 20) und in der Gruppe der Morphin-Voll-Responder bei 71,2 (n = 84). Also ging mit einer zunehmenden Morphin-Response eine zunehmende Naloxon-Response einher.

In diesem Zusammenhang fand sich in der Literatur lediglich die von Kalman, Osterberg und Sørensen [2002] beschriebene Beobachtung, dass sich – bei Patienten mit zentralen Schmerzen bei Encephalomyelitis disseminata – eine morphininduzierte Schmerzreduktion nach Naloxongabe reversibel zeigte.

5. Diskussion

5.3.4. Dosis, Latenz und Wirkungskonstanz im Naloxontest

Während der Datenerhebung fiel auf, dass die Latenz bis zum Wirkungseintritt von Naloxon - im Sinne einer Schmerzzunahme - relativ lange war und manche Patienten im Verlauf wechselnde Schmerzintensitäten angaben. Daher wurde der Frage der Latenz und der Wirkungskonstanz gesondert nachgegangen. Ferner wurde die Naloxon-Dosis berechnet.

Die mittlere Naloxon-Dosis betrug 1,3 mg (min./max.: 0,4/2,8) (siehe 4.4.4. Tab. 39, S. 58). Somit sind die Dosierungen relativ niedrig gewählt gewesen, um unangenehme und riskante Nebenwirkungen z.B. durch kardiovaskuläre Stimulation infolge einer Adrenalin-Ausschüttung nach Wegfall der opioidbedingten Blockade [Kienbaum et al. 1998] oder im Rahmen eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Zumindest sind die empfohlenen Dosisgrenzen von 10 mg Naloxon für die Behandlung der Intoxikation bei weitem nicht erreicht worden (maximale Dosierung innerhalb der Studie: 2,8 mg).

Die Latenz bis zum Wirkungseintritt betrug im Mittel 95 Minuten (min./max: 10/360 min) (siehe 4.4.3. Tab. 37 u. 38; S. 58). Unter Zugrundelegung der höheren Affinität des Naloxons zum Opioid-Rezeptor gegenüber Morphin [Corbett, Paterson & Kosterlitz 1993] und der daraus resultierenden niedrigen Dosis für eine effektive Antagonisierung sowie des pharmakologisch gesicherten schnellen Wirkungseintritts (nach 10 – 20 Minuten laut Freye [1998] siehe auch 2.2.1. S. 20) ist die hier registrierte Latenz unerwartet lang. Dieses Ergebnis ist offensichtlich ein weiteres Indiz für die (zu?) moderate Dosierung des Naloxons. Einschränkend muss bedacht werden, dass die Dokumentation der Schmerzintensität während der Naloxon-Phase mehr Lücken aufwies als während der Morphin-Phase. Eventuell wurde z.B. nach einem Morphintest mit eindeutiger Response oder Nicht-Response das Ergebnis des Naloxon-Gegentests nicht mehr mit voller Aufmerksamkeit verfolgt. Hieraus könnte ein Teil der aus der Dokumentation abgeleiteten und berechneten Latenzen resultieren.

Ein drittes Indiz für eine vermutlich zu niedrig gewählte Dosierung ist die Inkonstanz der Naloxon-Wirkung. Bei 45,9 % (n = 45) der Patienten konnten wechselnde Schmerzintensitäten mit zu- und abnehmenden Schmerzen beobachtet werden (siehe 4.4.5. Tab. 40 u. 41, S. 58). Dies muss gewertet werden als ein Rebound der Morphinwirkung. Naloxon weist mit 20 - 70 Minuten eine kürzere Halbwertszeit als Morphin (2 - 3 Stunden) auf. Bei einer grenzwertig niedrigen Dosierung des Naloxons konnte es somit zu einem Rebound mit überwiegender Morphinwirkung (Remorphinisierung) kommen.

5. Diskussion

5.3.5. Beurteilung der Ergebnisse im Morphin- und Naloxontest

Der Anteil der Morphin-Responder (Voll- und Teil-Responder: 70,1 % = 157 Patienten) imponierte angesichts des Patientenguts als relativ hoch.

73,7 % = 165 Patienten hatten den Chronifizierungsgrad III, der durchschnittliche allgemeine Depressionsscore war erhöht (Mittelwert von 28 Punkten bei einem cut-off Wert von 20 Punkten), für 40,6 % (n = 91) der Patienten wurde eine Komorbidität im Bereich der psychiatrischen oder psychosomatischen Erkrankungen diagnostiziert und viele Patienten gaben eine WHO-III-Vormedikation an (57,6 % = 129 Patienten), von denen 33,5 % (35 Patienten) eine Tagesdosis oberhalb einer Äquivalenzdosis von 120 mg Morphin einnahmen. Vermutlich hatte die vergleichsweise hohe Dosierung des Morphins in einer mittleren Dosis von 161 mg (min./max.: 25/280) mit zu diesem Ergebnis beigetragen.

Die Responderrate von Naloxon lag in der Gesamtgruppe mit 50,4 % (n = 113) vermeintlich niedrig. Bei der Betrachtung der Morphin-Voll-Responder ergab sich folgendes Bild: Hier reagierten 71,2 % (84 Patienten) im Gegenteil mit einer Schmerzzunahme (Naloxon-Voll-response bei 54,2 % (n = 64) und Naloxon-Teil-Response bei 16,9 % (n = 20).

Die zusätzliche Auswertung von Naloxon-Dosis, -Wirklatenz und -Wirkkonstanz ergab deutliche Hinweise für eine – angesichts der hohen Morphindosierungen – verhältnismäßig zu niedrig gewählte Naloxon-Dosis.

Eine Reihe von Patienten zeigte eine unerwartete (!) Schmerzreduktion unter Naloxon (17,9 %, 40 Patienten). Ursächlich muss hier ein Überhang bzw. Überwiegen des Morphins diskutiert werden, zumal – wie die berechneten Dosierungen zeigten – Morphin (durchschnittlich 161 mg; siehe 4.3.3. S. 47) vergleichsweise hoch und Naloxon (durchschnittlich 1,3 mg; siehe 4.4.4. S. 58) niedrig dosiert wurden. Hierin lag mit hoher Wahrscheinlichkeit die Erklärung dafür, dass nicht mehr Morphin-Responder in der Gegenteilung mit Naloxon die erwartete Reaktion/Response/Schmerzzunahme gezeigt hatten. Der zusätzlich mögliche Einfluss bei subjektiver Schmerzmessung und Annahme der Patienten einer Gabe eines weiteren Schmerzmedikamentes, wurde schon (spekulativ) genannt.

Die statistischen Tests ergaben einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Morphin- und Naloxonwirkung ($p < 0,005$; Chi-Quadrat-Test; Kontingenzkoeffizient = 0,52). In der Gruppe der Mophin-Voll-Responder (118 Patienten) fanden sich mehr Naloxon-Voll-

5. Diskussion

Responder (54,2 % = 64 Patienten) als z.B. in der Gruppe der Teil-Responder (13,9 % = 5 Patienten von 36). Der Anteil der Patienten ohne Naloxon-Response betrug in der Gruppe der Morphin-Voll-Responder 18,6 % (22 Patienten), 10,2 % (12 Patienten) boten unter Naloxon eine Schmerzreduktion (siehe 4.5.1. Tab. 42, S. 60; siehe 4.5.3. Tab. 43, S. 61).

Bei der Gegenbetrachtung der hohen Anzahl von Morphin-Respondern in der Gruppe von Naloxon-Respondern wird dieser Zusammenhang noch deutlicher. 93,2 % (n = 69) aller Patienten mit einem Schmerzanstieg unter Naloxon (Naloxon-Voll- und Teil-Responder) wiesen eine vorangegangene positive Reaktion auf Morphin (Morphin-Responder) auf (siehe 4.5.5. Tab. 44, S. 62).

5.3.6. Abhängigkeit zwischen Morphindosis und Naloxon-Response

Da die Morphindosis zum Zeitpunkt einer Schmerzhalbierung (Schmerzreduktion von 50 %) bei Schmerzfreiheit bzw. bei Beendigung des Morphintests ermittelt worden war, konnte der Zusammenhang zwischen Morphindosis und Naloxon-Response berechnet werden. Wie erwartet, lag die zum Erreichen einer Schmerzfreiheit notwendige Morphindosis höher als die zum Erreichen einer Schmerzhalbierung. In der Gruppe der Patienten mit Schmerzfreiheit bestand eine signifikante Beziehung zwischen Morphindosis und Naloxon-Response ($p = 0,073$; Kruskal-Wallis-Test). Teil-Responder im Naloxontest hatten zuvor eine höhere Morphindosis benötigt, um schmerzfrei zu werden (125,7 mg vs. 108,3 mg Morphin) als Voll-Responder.

Die Gruppe der Patienten, die unter Naloxon eine (unerwartete) Schmerzreduktion bot (11,7 %; n = 18; siehe 4.5.1. Tab. 42, S. 60), viel durch eine deutlich überdurchschnittliche Morphindosis am Testende auf (185,2 mg gegenüber 158,7 mg in der Gruppe der Naloxon-Voll-Responder) (siehe 4.6. Tab. 45, S. 62). Diese Untersuchungsergebnisse bestätigten den Zusammenhang zwischen Morphin- und Naloxonwirkung und erneut die o.g. Vermutung, dass Naloxon mit durchschnittlich 1,3 mg vergleichsweise zu niedrig dosiert worden war.

5.3.7. Einfluss ausgewählter Faktoren anhand der Ergebnisse

5.3.7.1. Einfluss allgemeiner, patientenseitiger Faktoren

Vorliegend gab es keinen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen dem Lebensalter der Patienten und dem Ausgang des Morphintests. Das liegt am ehesten darin begründet, dass das Durchschnittsalter (55,5 Jahre für die Gesamtgruppe, siehe 4.3.4.1. Tab. 20, S. 48) innerhalb der Respondergruppen nicht unterschiedlich war.

5. Diskussion

Pud, Foley und Inturrisi [2006] hatten herausgefunden, dass Frauen generell besser auf Morphin und Placebo reagierten als Männer. Dies konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet werden (siehe 4.3.4.2. Tab. 21, S. 49). Der Anteil der Morphin-Responder lag bei Frauen mit 60,7 % (n = 68) signifikant höher als bei Männern mit 47,7 % (n = 53) (p = 0,026; Test auf Trend).

Bei gleicher Gewichtsverteilung in allen Morphin-Respondergruppen (siehe 4.3.4.3. Tab. 22, S. 49) gab es keinen Hinweis für eine Abhängigkeit der Morphinwirkung vom Körpergewicht.

Untersucht wurde vorliegend die Gruppe der Patienten mit einer Komorbidität im Bereich der psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen (91, d.h. 40,6 % aller Patienten). Entgegen der Erwartung konnte hier keine Abhängigkeit zwischen dieser ausgesuchten Gruppe und dem Ausgang des Morphintests gefunden werden. Die Rate der Voll-Responder war in der Gruppe mit einer psychiatrischen und psychosomatischen Komorbidität gleich hoch wie in der übrigen oder der gesamten Gruppe (siehe 4.3.4.4. Tab. 23, S. 50).

In der Untersuchung der Frage, ob Alter, Geschlechtszugehörigkeit, Gewicht und Komorbiditäten Einfluss auf den Ausgang des intravenösen Morphintests nehmen, konnte insgesamt lediglich eine Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit gefunden werden. In Übereinstimmung mit der Literatur reagierten Frauen besser auf Morphin als Männer.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von Beobachtungen, die Yen et al. [2010] bei der Untersuchung unterschiedlicher Einflussgrößen auf die Morphindosis einer patienten-kontrollierten Analgesie für den Bereich der postoperativen Schmerztherapie gemacht hatten. Sie fanden, dass die Morphindosis nicht nur von der Geschlechtszugehörigkeit sondern auch vom Alter, dem Körpergewicht, vom Vorliegen eines Karzinomleidens und der Art der Operation abhingen. Am stärksten war der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der angeforderten Morphindosis.

5.3.7.2. Einfluss schmerzbezogener Faktoren

Schmerztyp

Die Einteilung nach Schmerztypen erfolgte in Anlehnung an eine im Lehrbuch der Schmerztherapie von Zenz und Jurna [2001] vorgegebenen Tabelle. Trotzdem war die Zuordnung

5. Diskussion

schwierig. In 17,4 % der Fälle (33 Patienten) lag entweder ein Mischtyp vor bzw. war eine Zuordnung nicht möglich (siehe 4.2.2. Tab 8, S. 43). 73,7 % (n = 165) aller Patienten mit dem höchsten Chronifizierungsgrad III (siehe 4.2.1. Tab. 7, S. 43) wiesen eine lange Schmerzkariere auf, bei der z.B. ein primär nozizeptiver Schmerz im Rahmen der Chronifizierung „psychisch überlagert“ wurde. Insofern erfolgte die Einteilung nicht nach eindeutig nachvollziehbaren Kriterien, sondern auf Grund ärztlicher Einschätzung. Trotzdem korreliert das Ergebnis mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die die Morphineffekte bei verschiedenen Schmerztypen untersucht hatten [Kupers et al. 1991, Jadad et al. 1992, Mc Quay 1992, Kalman, Osterberg & Sorensen 2002].

So lag die Responderrate in der hier untersuchten Gruppe mit nozizeptiven Schmerzen (63,1 % / n = 70) höher gegenüber den Gruppen mit neuropathischen (51,2 % / n = 21) bzw. psychogenen Schmerzen (51,5 % / n = 17). Auffällig war dieser Unterschied auch in der Gruppe mit sonstigem Schmerztyp, Mischtyp oder fehlenden Angaben (49,4 % / n = 13) (siehe 4.3.4.6. Tab. 25, S. 51). Der Test nach Fisher ergab ein marginales Signifikanzniveau ($p = 0,093$).

Chronifizierungsgrad

Pfingsten et al. [2000] hatten keine Zusammenhänge zwischen Chronifizierungsgrad und der Entwicklung der Schmerzintensität im Verlauf finden können. Hierzu passte das Ergebnis dieser Studie, in der kein Zusammenhang zwischen Chronifizierungsgrad und Morphinwirkung gefunden werden konnte (siehe 4.3.4.5. Tab. 24, S. 50). 73,7 % (n = 165) aller Patienten wiesen eine Chronifizierung dritten Grades auf. Die Morphinwirkung in den Gruppen mit der Chronifizierung dritten und zweiten Grades unterschied sich nicht. Die hohe Responderrate in der Gruppe mit dem niedrigsten Chronifizierungsgrad ist auf Grund der kleinen Fallzahl (n = 2) statistisch nicht verwertbar.

Allgemeiner Depressionsscore

Seemann & Nilges [2001] führten zur Bedeutung einer Depressivität aus, dass die Prognose von Schmerzbehandlungen beeinflusst wird und somit die Reduktion von Depressivität ein Ziel in der Schmerztherapie sei. Depressionen seien in aller Regel eine Reaktion auf chronische Schmerzen und weniger ursächlich. Sie trügen aber wesentlich zur Chronifizierung bei. Insofern interessierte, ob der Ausgang des Morphintests vom Vorliegen einer Depression abhing. Die Auswertung zeigte, dass die Responderrate in der 1. ADS-Gruppe (Punktwert 1 - 19) höchstens tendenziell höher lag (13 von 19 Patienten = 68,4 %)

5. Diskussion

als in der 2. Gruppe (Punktwert ≥ 20) (37 von 62 Patienten = 59,7 %) (siehe 4.3.4.7. Tab. 26, S. 51).

Anhängiger Antrag auf Leistungen aus Sozialversicherungen

Aus Sicht der betroffenen Patientengruppe mit anhängigem Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen wäre es verständlich, wenn sie an einem negativen Ausgang des Morphintests interessiert wäre, um Ansprüche leichter durchsetzen zu können. Die Untersuchung sollte zeigen, ob diese Vermutung zutrifft, oder eher einer unerlaubten Unterstellung entsprach.

Im Vergleich zeigte die Gruppe der Antragssteller tatsächlich eine geringere Responderrate als die übrige Gruppe (62,5 % vs. 73,4 %) (siehe 4.3.4.8. Tab. 27, S. 52). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,435$; exakter Test nach Fisher).

Zusammenfassend zeigte sich bezüglich des Einflusses schmerzbezogener Faktoren auf den Ausgang des Morphintests – wie in vielen vorausgegangenen Studien –, dass neuropathische Schmerzen schlechter mit Morphin zu behandeln waren als nozizeptive. Ähnlich niedrige Responderraten konnten auch bei Patienten mit psychogen bedingten oder gemischten Schmerzen gefunden werden. Patienten mit einem Antrag auf Leistungen aus den Sozialversicherungen reagierten tendenziell schlechter auf Morphin als die übrige Gruppe. Bei der Untersuchung der Morphinwirkung in Abhängigkeit vom Depressionsgrad war kein signifikanter Einfluss ablesbar. Die Frage nach dem Einfluss des Chronifizierungsgrades auf die Morphinwirksamkeit ließ sich bei der sehr unterschiedlichen Gruppengröße und der kleinen Fallzahl in der Gruppe 1 allerdings nicht sinnvoll untersuchen. Die statistische Berechnung zeigte keine Unterschiede.

Mit Ausnahme des Schmerztyps zeigten die übrigen schmerzbezogenen Merkmale wie Depressivität, Chronifizierungsgrad und ein Patientenbegehren auf Leistungen aus den Sozialversicherungen keine signifikanten Auswirkungen auf den Morphintest.

5.3.7.3. Einfluss einer WHO-III-Dauermedikation auf den Ausgang des Morphintests

Es war in Betracht zu ziehen, ob nicht durch eine vorausgegangene Opioidaufnahme und der damit verbundenen Toleranzentwicklung die Morphinwirksamkeit negativ beeinflusst würde. Bei der Toleranzentwicklung verändert sich die Dosis-Wirkungs-Beziehung dahingehend, dass durch eine Aktivitätsminderung am Rezeptor eine gleich hohe Morphindosis zu einer immer geringeren Wirkung führt. Ein Schlüssel zum Verständnis der nachlassenden

5. Diskussion

Morphinwirkung bei chronischen und zunehmenden Schmerzen kann darin liegen, dass mit zunehmender Schmerzintensität die Rezeptorreserve abnimmt. Wenn diese nicht mehr ausreicht, wirkt Morphin wie ein partieller Agonist. Es kommt zu einer Verschiebung der Dosiswirkungskurve nach rechts und zu einer Verringerung der maximalen Wirkung. [Handbuch für Drogenkranke in Wien, Ärztekammer in Wien, Freye 1989].

Bei den untersuchten Patienten lag bei 57,6 % (n = 129) aller Patienten eine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden vor (siehe 4.2.5. Tab. 12, S. 44). Viele andere Patienten waren mit weniger stark wirkenden Opioiden vorbehandelt worden. 33,5 % (n = 75) aller Patienten war eine Tagesdosis verordnet worden, die über einem Morphin-Dosisäquivalent von 120 mg lag (siehe 4.2.7. Tab. 14, S. 45).

Laut Kupers et al. [1991] hatten weder die vorausgegangene Opioidaufnahme noch die Intensität des Ausgangsschmerzes Einfluss auf das Testergebnis. Auch in der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich die Responderraten zwischen den Gruppen mit und ohne einer WHO-III-Vormedikation nicht (siehe 4.3.4.9. Tab. 28, S. 53).

Die Ergebnisse bzgl. der Dauer einer vorherigen Opioid-Vormedikation waren nicht eindeutig. Es imponierte zwar in der Gruppe mit der kürzeren Dauer einer Opioidaufnahme (61 Pat.) ein geringfügig höherer Anteil an Voll-Respondern [34 = 55,7 % (Gruppe < 1 Jahr Vormed.) gegenüber 20 = 52,6 % (Gruppe > 1 Jahr Vormed.)] nicht aber in der Gesamtgruppe der Voll- und Teil-Responder [39 = 63,9 % (Gruppe < 1 Jahr Vormed.); 30 Patienten = 78,9 % (Gruppe > 1 Jahr Vormed.)] (siehe 4.3.4.10. Tab. 29, S. 53). Hier zeigte die Gruppe der Patienten mit einer längerfristigen Vormedikation höhere Responderraten. Ein rechnerisch signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer einer WHO-III-Vormedikation und Morphintest musste daher angezweifelt werden.

Die Vermutung, dass auf Grund der Toleranzentwicklung die Dauer, die Dosis oder das vorherige Absetzen von Opioiden Einfluss auf das Testergebnis hätten nehmen können, wurde nicht bestätigt (4.3.4.10 Tab. 29, S. 53; 4.3.4.11 Tab. 30, S. 54; 4.3.4.12. Tab. 31, S. 55).

5.3.7.4. Einfluss patientenseitiger und schmerzbezogener Faktoren auf den Morphintest

Die folgende Tabelle soll die Ergebnisse der untersuchten Einflussfaktoren auf die Morphinwirkung zusammenfassend darstellen.

5. Diskussion

Tab. 46 : Einflussfaktoren auf die Morphinwirkung in der Übersicht

Einflussfaktor	signifikanter Einfluss	tendenzieller Einfluss	kein Einfluss
Alter			X
Geschlecht	X ⁽¹⁾		
Gewicht			X
Psychiatr./psychosom. Komorbidität			X
Chronifizierungsgrad	(2)		
Schmerztyp	X ⁽³⁾		
Allgemeiner Depressionsscore			X
Antrag auf Sozialleistungen		X	
WHO-III-Vormedikation			X
Dosis der WHO-III-Vormedikation			X
Absetzen der WHO-III-Vormedikation	(2)		

- (1) Frauen reagierten besser auf Morphin.
- (2) Nicht zu klären, Fallzahl der Untergruppen zu unterschiedlich oder zu gering.
- (3) Nozizeptiver Schmerz war besser mit Morphin behandelbar.

5.4. Einfluss patientenseitiger und schmerzbezogener Faktoren auf den Naloxontest

Die Frage nach Einflussfaktoren auf den Naloxontest war kein primärer Gegenstand dieser Untersuchung, zumal Vergleichsmöglichkeiten mangels Hinweise aus der Literatur fehlten. Es sollte mittels statistischer Berechnungen stichprobenartig die Kongruenz zum Morphintest geprüft werden.

Insgesamt ergaben sich bei der Überprüfung von Einflussfaktoren auf die Naloxonwirkung im Vergleich zur Morphinwirkung keine Widersprüche. In beiden Tests zeigten sich signifikante Abhängigkeiten für die Geschlechtszugehörigkeit (siehe 4.3.4.2. Tab. 21, S. 49 und 4.4.2.1. Tab. 34, S 57) und den Schmerztyp (siehe 4.3.4.6. Tab. 25, S. 51 und 4.4.2.2. Tab. 35, S. 57). Im Gegensatz zum Morphin konnte im Naloxontest für die Anhängigkeit eines Antrags auf Sozialleistungen ein weiterer signifikanter Zusammenhang gefunden werden (siehe 4.4.2.3. Tab. 36, S. 57). Im Morphintest lag hier ein gleichsinniger, nicht signifikanter Trend in dem

5. Diskussion

Sinne vor, dass die Responderrate bei Antragstellern niedriger lag (siehe 4.3.4.8. Tab. 27, S. 52).

Die Untersuchungen von Einflussfaktoren (Geschlechtszugehörigkeit, Chronifizierungsgrad, Schmerztyp, Depressionsgrad, anhängiger Antrag auf Sozialleistung, WHO-III-Vormedikation sowie Dauer und Dosis einer WHO-III-Vormedikation) zeigten sowohl im Morphintest als auch im Naloxontest gleichsinnige Ergebnisse (siehe 4.4.2. Tab. 33, S. 56 und 5.3.7.4. Tab. 46, S. 90/91).

5.5. Diskussion des Effektes einer Gegentestung mit Naloxon

Der Morphintest dient der Überprüfung einer Opioidsensibilität bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen. Er sollte nach Möglichkeit vor einer längerfristigen Einstellung mit starken Opioiden durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Patienten mit Nicht-Tumorschmerzen. Vor dem Hintergrund der vielfältigen bio-psycho-sozialen Einflussfaktoren auf das Schmerzerleben, des Abhängigkeitspotentials von Opioiden sowie der steigenden Verbrauchszahlen und den damit verbundenen zunehmenden Kosten durch die Opioidverordnungen wird der intravenöse Morphintest immer häufiger als indiziert angesehen werden müssen. An Hand der Reaktionen auf diesen Test lassen sich Dosierungen annähernd kalkulieren und Nebenwirkungen voraussagen. Darüber hinaus kann bei ausbleibender Wirkung dem Patienten eine ineffektive und häufig – auf Grund der Nebenwirkungen – belastende Therapie erspart bleiben. Kritiker einer WHO-III-Medikation warnten vor toxischen Effekten auf die kognitive Funktion und wiesen auf die Gefahr einer Problemverlagerung von chronischen Schmerzen zur Medikamentenabhängigkeit hin. Ferner wurde die Relation zwischen Vorteilen einer Opioidtherapie und nachteiligen Nebenwirkungen kritisch hinterfragt [Hardy 1991, Brena & Sanders 1991]. Diesen Vorbehalten wurde Rechnung getragen, indem man die längerfristige Therapie mit einer WHO-III-Medikation an die Beachtung bestimmter Ordnungsprinzipien und Erfolglosigkeit anderer Therapieverfahren knüpfte [Sorgatz et al. 2002].

Der Morphintest sollte der Entscheidung für die Einstellung auf orale Opioide mehr Sicherheit und Zuverlässigkeit verleihen. Studien [Dertwinkel et al. 1996, Schauburger 1999] zeigten, dass nicht alle Patienten mit einem positivem Morphintest (Opioid-Responder) von einer oralen Opioid-Therapie profitierten. Zudem wiesen einige wenige Patienten trotz negativen Morphintests eine Response in der anschließenden oralen Opioid-Einstellung auf. Insofern erlaubte der Morphintest nur bedingt eine Vorhersagbarkeit bezüglich einer späteren

5. Diskussion

Wirksamkeit von oralen Opioiden. Hieraus resultierte die Forderung nach einem optimierten Test mit größerer Vorhersagekraft.

Naloxon eignet sich für den Gegentest insbesondere auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften (reiner Antagonist ohne intrinsische Aktivität am Morphin-Rezeptor, hohe Rezeptoraffinität, gute Steuerbarkeit, schneller Wirkungseintritt, große therapeutische Breite).

Ein weiterer - wesentlicher - Aspekt bei dem Einsatz einer zweiten Testsubstanz liegt darin, dass allein durch die Einführung einer weiteren Testsubstanz mehr Objektivität in die Gesamttestung eingebracht wird. Der Patient erhält vor dem Test lediglich die Information, dass ein „starkes Schmerzmittel“ und „ein zweites Medikament“ getestet werden. Die Wirkung bzw. Substanzgruppe des 2. Medikamentes werden dem Patient nicht mitgeteilt. Dadurch ist die Einflussnahme des Patienten auf das Testergebnis eingeschränkt. Allein durch diese „Verblindung“ dem Patienten gegenüber wird dem Test eine höhere Objektivität und Aussagekraft verliehen.

Um die Eignung von Naloxon für die Gegentestung zu klären, wurde in der vorliegenden Studie die Korrelation zwischen dem Morphin- und dem Naloxon-Gegentest überprüft. Bei Betrachtung der Untergruppen zeichnete sich in der Gruppe der Morphin-Responder eine deutlich höhere Rate von Naloxon-Respondern ab als in der Gesamtgruppe. Der Anteil von Naloxon-Respondern lag in der Gruppe der Morphin-Teil-Responder bei 55,6 % (n = 20) und in der Gruppe der Morphin-Voll-Responder bei 71,2 % (n = 84). Also ging mit einer zunehmenden Morphin-Response eine zunehmende Naloxon-Response einher (siehe 4.5.1. Tab. 42, S. 60).

Die Hinweise für eine gute Korrelation zwischen Morphin- und Naloxontest wurden zudem folgendermaßen bestätigt: In einer Gegenbetrachtung der Gruppe der Naloxon-Responder fällt der ausgesprochen hohe Anteil von Patienten auf, bei denen zuvor eine gute Schmerzreduktion im Morphintest registriert worden war. 93,2 % aller Patienten mit einem Schmerzanstieg unter Naloxon (= Naloxon-Responder) hatten zuvor im Morphintest eine gute Schmerzreduktion (= Morphin-Response) gezeigt. Der Test war doppelt positiv, es bestand eine hoch signifikante Korrelation zwischen Morphin- und Naloxonwirkung ($p < 0,005$; Chi-Quadrat Test; Kontingenzkoeffizient = 0,52) (siehe 4.5.5. Tab. 44, S. 62).

Anhand der Daten der unten genannten Folgeuntersuchungen darf angenommen werden, dass der Anteil der positiven Naloxontests (= Naloxon-Responder) höher ausgefallen wäre, wenn

5. Diskussion

eine höhere Naloxondosis gewählt worden wäre. Bei der Auswertung der Naloxondosis, -Wirkungslatenz und -Wirkungskonstanz sowie bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Morphindosis und Naloxon-Response ergaben sich deutliche Hinweise für eine relative Unterdosierung des Naloxons. Angesichts der im Vergleich zu anderen Studien, in denen maximale mittlere Dosierungen von 70 mg Morphin verabreicht wurden, und den hohen Morphindosierungen in der hier untersuchten Patientengruppe (durchschnittlich 161 mg) wurde Naloxon vorliegend wohl zu niedrig dosiert (mittlere Dosis von 1,3 und maximale Dosis von 2,8 mg). Hierfür spricht die lange Wirkungslatenz von im Mittel 97 Minuten und die Beobachtung eines Morphin-Rebounds bei 45,9 % (n = 45) aller Patienten.

5.6. Verwendung einer gegenüber dem Patienten „verblindeten“ Testsubstanz

Gemäß Aktenlage war festzustellen, dass vor Einführung der „verblindeten“ Testsubstanz Naloxon erörtert worden war, ob die Gabe ohne vorherige umfassende Information des Patienten zur applizierten Substanz, zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken („Informed consent“) zulässig gewesen war.

Schließlich gilt, dass bei der Aufklärung über medizinische Maßnahmen die Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes, der Autonomie und der Entscheidungsfreiheit des Patienten zu berücksichtigen sind [Parzeller et al. 2007].

In Analogie zu Wirksamkeitsprüfungen von Testsubstanzen in verblindeten Studien müssen für eine Rechtfertigung bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein [Schwager]: Der Patient unterzieht sich dem Test freiwillig und erklärt sich schriftlich einverstanden, nachdem die Begleitumstände (Durchführungsmodalitäten, mögliche Risiken und Nebenwirkungen) beschrieben wurden.

Auch aus heutiger Betrachtung kann davon ausgegangen werden, dass im vorliegenden Fall ein individuelles Interesse des Patienten vorgelegen hatte. Es war überprüft worden, ob ein Medikament mit einem Abhängigkeitspotential für die Therapie geeignet gewesen war oder ob dem Patienten unangenehme Nebenwirkungen hätten erspart werden können. Der Test hatte maßgeblich die Entscheidung über die Einleitung bzw. Fortführung einer Therapie mit starken Opioiden unterstützt. Während des Tests war durch die Observation des Patienten incl. Monitoring von Vitalparametern die Patientensicherheit garantiert worden. Ferner war vor Erweiterung des Tests eine mehrjährige Erprobungsphase vorausgegangen, so dass bezüglich Patientenauswahl und Risiken der Durchführung ausreichende Erfahrungen

5. Diskussion

vorgelegen hatten. Insofern war dem verantwortlichen Leiter der Abteilung das Vorgehen sowohl in der Nutzen-Risiko-Abwägung als auch aus medizinethischen und legalen Aspekten als vertretbar erschienen [Kobert 2007].

5.7. Schlussbetrachtung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnten in einer retrospektiven Untersuchung eines seit Jahren etablierten Verfahrens, nämlich des intravenösen Morphintests, der durch eine anschließende Naloxon-Gegentestung erweitert worden war, für die Klinik und für weitere wissenschaftliche Fragen neue Ergebnisse gefunden werden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich Naloxon als Gegenteil und zur Optimierung des Morphintests in mehrfacher Hinsicht eignet.

Dies ist zunächst zurückzuführen auf die gut geeigneten pharmakologischen Eigenschaften des Naloxons.

Vor allem aber verleiht die Testerweiterung mit Naloxon dem etablierten Morphintest aufgrund der gefundenen signifikanten Korrelation zwischen positiver Morphinwirkung (Schmerzreduktion) und positiver Naloxonwirkung im sich anschließenden Gegenteil (Schmerzzunahme) eine höhere Aussagekraft und Zuverlässigkeit.

Außerdem wird mehr Objektivität dadurch erreicht, dass mit Einführung einer zweiten - dem Patienten gegenüber - „verblindeten“ Testsubstanz die Gefahr einer bewussten Einflussnahme durch den Patienten eingeschränkt wird.

Verschiedene in der Studie untersuchte patientenseitige bzw. schmerzbezogene Einflussfaktoren zeigten sowohl für den Morphin- als auch für den Naloxontest identische Abhängigkeiten. Der Naloxontest ist auch vor diesem Hintergrund geeignet, die Ergebnisse des Morphintests zu bestätigen.

Schließlich kann festgestellt werden, dass das Vorgehen sowohl in der Nutzen-Risiko-Abwägung als auch aus medizinethischen und legalen Aspekten vertretbar ist.

Zusatzuntersuchungen ergaben vorliegend Hinweise darauf, dass die Methodik des Gegenteiltests durch eine höhere Dosierung des Naloxons verbessert werden sollte. In der Studie wiesen eine lange Wirkungslatenz von im Mittel 97 Minuten und eine inkonstante Wirkung des Naloxons mit zwischenzeitlicher Rebound-Wirkung des Morphins bei 45,9 % (n = 45) aller Patienten sowie die berechnete mittlere Naloxondosis von 1,3 mg auf eine relative Unterdosierung hin.

5. Diskussion

Ob die Zuverlässigkeit bezüglich der Vorhersage der Effizienz einer oralen OpioidEinstellung durch einen Naloxon-Gegentest erhöht werden kann, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Vor dem Hintergrund der Testergebnisse empfiehlt sich zunächst eine Untersuchung dazu, ob sich der Gesamttest durch eine höhere Naloxon-Dosis verbessern lässt. Eine weitere Untersuchung könnte der Fragestellung dienen, ob es eventuell psychogene Faktoren bei Patienten gibt, dass nach positivem Morphintest der positive Naloxontest weniger häufig positiv ausfällt als man unter pharmakokinetischen Aspekten erwartet hätte.

Darüber hinaus könnte im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht werden, ob Patienten mit doppelt positivem Test (Responder im Morphin- und Naloxontest) häufiger von einer Einstellung auf orale Opiode profitieren als Patienten aus der Gruppe mit einfach positivem Test (Responder bzw. Teil-Responder im Morphintest).

6. Literaturverzeichnis

1. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, Kalso E (2001) Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 322: 1154-8
2. Anderson WS, Sheth RN, Bencherif B, Frost JJ, Campbell JN (2002) Naloxone increases pain induced by topical capsaicin in healthy human volunteers. *Pain* 99 (1-2): 207-16
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) (2009) Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). AWMF online
4. Arnér S, Lindblom U, Meyerson BA, Molander C (1990) Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for further experimental and systematic clinical studies. *Pain* 43: 287-97
5. Arnér S, Meyerson BA (1988) Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33 (1): 11-23
6. Baron R, Jänig W (2001) Neuropathische Schmerzen. In: Zenz M, Jurna I (eds) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart: 66
7. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G (1998) Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 74: 205-11
8. Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J (1996) Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain* 64: 123-28
9. Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 4. Ausgegeben zu Bonn am 23. Januar (1998) Zehnte Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (Zehnte Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung – 10.BtMÄndV)
10. Brena SF, Sanders SH (1991) Opioids in non-malignant pain: questions in search of answers. *Clin J Pain* 7: 342-5
11. Cherny NI, Thaler HAT, Friedlander-Klar H, Lapin J (1994) Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 44 (5): 857-61
12. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. (2004) Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 20:1419-28
13. Christensen CB, Jorgensen LN (1987) Morphine-6-glucuronide has high affinity for the opioid receptors. *Pharmacol Toxicol* 60: 75-6

6. Literaturverzeichnis

14. Corbett D, Paterson SJ, Kosterlitz HW (1993) Selectivity of ligands for opioid receptors. In: Herz A (ed) Opioids I. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio. Handbook of experimental pharmacology, vol 104/I, 645-80
15. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG (2003) A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med* 4:340-51
16. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Vaughan DJ, Gondhia A, Allan LG (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study to assess the effects of long-term opioid drug consumption and subsequent abstinence in chronic noncancer pain patients receiving controlled-release morphine. *Pain Med* 6: 113-21
17. Dertwinkel R, Strumpf M, Donner B, Tryba M, Zens M (1996) Long term opioid therapy in 302 patients with chronic non-cancer pain. Abstract IASP Congress, Vancouver :52
18. Dertwinkel R, Strumpf M, Donner B (1996) Testung der Schmerzsensibilität auf Opiode bei Patienten mit chronischen Nicht-Tumorschmerzen. Abstracts Schmerzkongress Köln. *Der Schmerz*, (10) Supplement 1: 44
19. DelleMijn PLI, Vanneste JAL (1997) Randomised double blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 349: 753-58
20. Donner B, Willweber-Strumpf A, Zenz M (2001) Schmerzmessung. In: Zenz M, Jurna I. (eds) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 109-25
21. Dubner R (1991) A call for more science, not more rethoric, regarding opioids and neuropathic pain. *Pain* 47: 1-2
22. Fachinformation Naloxon Delta Select 0,4 mg (2005) Rote Liste, Fachinfo-Service
23. Freye E (1998) *Opioide in der Medizin*. Springer, Berlin Heidelberg New York
24. Gehling M, Tryba M. Unterschiede zwischen akutem und chronischem Schmerz. In: Zenz M, Jurna I. (eds) *Lehrbuch der Schmerztherapie* (2001). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 565-75
25. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Sabatowski R (2007) Opioide – wann welche Applikationsform? *Arzneimitteltherapie* 25:374-82
26. Gerbershagen HU (1986) Organisierte Schmerzbehandlung – eine Standortbestimmung. *Internist* 27: 459-469
27. Gerbershagen HU, Korb J, Nagel B, Nilges P. Das Mainzer Stadiensystem der Schmerzchronifizierung (MPSS)

6. Literaturverzeichnis

28. Griessinger N, Sittl R, Likar R. (2005) Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 21:1147-56
29. Greiner W, Lehmann K, Earnshaw S, Bug C, Sabatowski R (2006) Economic evaluation of Durogesic in moderate to severe, nonmalignant, chronic pain in Germany. *Eur J Health Econ* 7: 290-6
30. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. (1991) Validation of World Health Organisation guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Sympt Manage* 6: 411-22.
31. Handbuch für Drogenkranke in Wien. Ärztekammer für Wien
32. Hanna M (2006) Quality of life benefits of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Pain* 7:36
33. Hankemeier U, Bowdler I, Zech D (1989), Tumorschmerztherapie. Springer, Berlin Heidelberg New-York
34. Hankemeier U, Krizanits F (2004), Tumorschmerztherapie. Springer, Berlin Heidelberg New-York
35. Hanks GW, Twycross RG (1984) Pain, the physiological antagonist of opioid analgesics. *Lancet* 1: 1477
36. Hardy PA, (1991) Use of opiates in treating chronic benign pain. *Br J Hosp Med.* 45: 257
37. Heiskanen T, Kalso E. (1997) Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 73: 37-45
38. Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson K, Chapman CR (1991) Patient-controlled analgesic administration. A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. *Cancer* 67: 873-82
39. Houweling P (1994) Rückenmarksnahe Opioidanwendung für die intraoperative Analgesie. In: Henschel WF (ed) II. Europäisches Analgesieforum. Opioide in der Anästhesie und Tumorschmerztherapie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, pp 111-16
40. International Narcotics Control Board (2006) Consumption of the principal narcotic drugs
41. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ (1992) Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet* 339: 1367-71
42. Jage J, Jurna I (2001) Opioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I. (eds) Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 255-80

6. Literaturverzeichnis

43. Jamison RN, Anderson KO, Peeters-Asdourian C (1994) Survey of Opioid Use in Chronic Nonmalignant Pain Patients. *Regional Anesthesia* 19: 225-30
44. Junker U, Freynhagen R (2008) Hoch differenzierte Opioidtherapie. *Dtsch Ärztebl* 105: A 344-6.
45. Junker U, Ludwig H (2006) Sustained release (sr) hydromorphone in the treatment of elderly patients: Excellent efficacy and tolerability, Poster. European Association of Palliative Care, Venice, 2006-10-23
46. Junker U, Ludwig H (2006) Wirksamkeit und Verträglichkeit von retardiertem Hydromorphon zur Behandlung älterer Schmerzpatienten – Multizentrische Beobachtungsstudie mit 1 419 Tumorpatienten mit starken Schmerzen, Poster. Deutscher Schmerzkongress 2006, Berlin
47. Jurna I (2004) Sertürner und Morphin – eine historische Vignette. *Der Schmerz* 17: 280-3
48. Kalman S, Osterberg A, Sorensen J (2002) Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with i.v. morphine. *Eur J Pain* 6: 69-80
49. Katz WA (1996) Approach to the management of nonmalignant pain. *American Journal of Medicine* 101: 54-63
50. Kienbaum P, Thürauf N, Michel MC, Scherbaum N, Gastpar M, Peters J (1998) Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after μ -opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. *Anesthesiology* 88: 1154-61
51. Kobert K (2007) Klinischer Ethiker am Evangelischen Krankenhaus Bielefeld (persönliche Mitteilung)
52. Koch J, Manworren R, Clark L, Quinn CT, Buchanan GR, Rogers ZR (2008) Pilot study of continuous co-infusion of morphine and naloxone in children with sickle cell pain crisis. *Am J Hematol* 83: 728-31
53. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA (2003) Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 26: 951-73
54. Kupers PJ, Konings H, Adriaensen H, Gybels JM (1991) Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 47: 5-12
55. Larbig W, Fallert B, de Maddalena H (2002) Tumorschmerz. Schattauer, Stuttgart New York

6. Literaturverzeichnis

56. Lee MA, Leng ME, Tiernan EJ (2001) Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 15: 26-34
57. Littman GS, Walker BR, Schneider BE (1985) Reassessment of verbal and visual analog ratings in analgesic studies. *Clin Pharmacol Ther* 38: 16-23
58. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G (2002) Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain – results of a double blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 97: 223-33
59. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Lindena G. (1996) Efficacy of oral morphine in chronic non-malignant pain (MONTAS). Abstract IASP Congress, Vancouver; 50. In: Larbig W, Fallert B, de Maddalena H (eds) Tumorschmerz. Schattauer, Stuttgart New York, 2002
60. Mc Quay HJ, Jadad AR, Carroll D, Faura C, Glynn CJ (1992) Opioid sensitivity of chronic pain: a patient-controlled analgesia method. *Anaesthesia* 47 (9): 757-67
61. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF (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* 2:239-49
62. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D (1996) Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347: 143-7
63. Müller H (1994) Spinale Opioide in der Therapie chronischer Schmerzen. In: Henschel WF (ed) II. Europäisches Analgesieforum. Opioide in der Anästhesie und Tumorschmerztherapie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 178-92
64. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. (2010) Do sex differences exist in opioid analgesia? A systemic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 151: 61-8
65. Nolte T, Schmidt T (2009) Prolonged-release oxycodone/naloxone is very effective and tolerable in treatment of cancer pain. *Eur. J. Palliative Care* (Abstracts 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC), 184)
66. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, et al. (2002) Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 23:355-68
67. Paffrath D/ Schwabe U (Hrsg.) (2007): AVR (Arzneiverordnungs-Report) 2006 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer, Berlin Heidelberg.

6. Literaturverzeichnis

68. Parzeller M, Wenk M, Zedler B, Rothschild M (2007) Aufklärung und Einwilligung bei ärztlichen Eingriffen. Dtsch Ärztebl 104, Ausgabe 9, Seite A – 576 / B – 507 / C - 488
69. Pfingsten M, Schöps P, Wille Th, Terp L, Hildebrandt J (2000) Chronifizierungsmaß von Schmerzerkrankungen. Der Schmerz 14: 10-7
70. Portenoy RK (1996) Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symptom Manag 11: 203-17
71. Portenoy RK (1990) Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. J Pain Sympt Manage 5: 46-62
72. Portenoy RK, Foley KM (1986) Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain. Report of 38 cases. Pain 25: 171-86
73. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE (1990) The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 43: 273-86
74. Pud D, Yarnitsky D, Sprecher E, Rogowski Z, Adler R, Eisenberg E (2006) Can personality traits and gender predict the response to morphine? An experimental cold pain study. Europ J Pain 10: 103-12
75. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL (1991) Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 41: 1024-8
76. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht_01/Kurzf-de.pdf 2001;Band III
77. Schauburger C (1999) Klinische Studie zur Prüfung der Validität des Morphintests zur Einstellung auf Opioide bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
78. Schofferman J (1993) Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. J of Pain Sympt Manage 8:279-88
79. Schug SA, Merry AF, Acland RH (1991) Treatment principles for the use of opioids in pain of nonmalignant origin. Drugs 42: 228-39
80. Schwager H-J. Der Nürnberger Prozess in amerikanischer Sicht – Zur Geschichte der „Patienteneinwilligung“ (Informed consent) -
81. Seemann H, Nilges P (2001) Schmerzdokumentation. In: Zenz M, Jurna I. (eds) Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 159-74

6. Literaturverzeichnis

82. Sprenger T, Henriksen G, Valet M, Platzer S, Berthele A, Tölle TR (2007) Positronenemissionstomographie (PET) in der Schmerzforschung. *Der Schmerz* 21: 503-13
83. Stamer U, Bayerer B, Stuber F. (2006) Genetik, Schmerz und Analgesie. *Anaesthesist* 55: 746-52
84. Sorgatz H, Hege-Scheuning G, Kopf A, Maier C, Sabatowski R, Schäfer M, Stein C, Tölle TR, Willweber-Strumpf A (2002) Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Z.Ärztl Fortbild Qualitätssich* 96: 317-23
85. Sorensen J, Bengtsson AM, Backman E, Henriksson KG (1995) Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scand J Rheumatol* 24: 360-5
86. Thole H, Zorn A, Strumpf M, Tryba M, Zenz M (1994) Morphintest - Pilotstudie zur Objektivierung der Opioidsensibilität und Dosisfindung. Abstracts Schmerzkongress Dresden. *Der Schmerz*: 28
87. Trescot A, Helm St, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, Patel S, Manchikanti K (2008) Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Intervertional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 11: 5-62
88. Twycross RG (1988) Opioid analgesic in cancer pain: current practice and controversies. *Cancer Surv* 7: 29-53
89. Wagner T (2007) Wirtschaftliche Aspekte der Opioidtherapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 5: 386-9
90. Wallenstein, SL, (1991) Commentary: The VAS Relief Scale and other analgesic measures. *Advances in Pain Research and Therapy*.18: 97-103
91. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJM (2006) Oral morphine for cancer pain (Cochrane Review). *Cochrane Library*; Issue 4
92. Wandtner R (2010) Streit um Opioid FAZ.Net Medizin 29.03.2010
93. Wang J, Naus LA, Thomas JE (1979) Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anaesthesiology* 50: 149-50
94. World Health Organisation (1986) *Cancer Pain Relief*, Office of Puplications, WHO, Geneva
95. World Health Organisation (1996) *Cancer Pain Relief: With a guide to opioid availability* (2ed). Word Health Organisation. WHO, Geneva
96. Yen CR, Tsou MY, Mandell MS, Chan CT, Chan KH, Chen TH, Chang KY (2010) An analysis of patient variables that influence intravenous patient-controlled analgesic use of morphine with quantile regression. *Anesthesiology* 112(3): 688-95

6. Literaturverzeichnis

97. Zenz M, Jurna I (eds) (2001) Lehrbuch der Schmerztherapie. 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
98. Zenz M, Stumpf M, Willweber-Strumpf A (1990) Orale Opiattherapie bei Patienten mit „nicht-malignen“ Schmerzen. Der Schmerz 4: 14-21
99. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ (1999) Gender and age influences on human brain μ -opioid receptor binding measured by PET. Am J Psychiatry 156: 842-8

7. Dank

Herrn Prof. Dr. med. R. Larsen, dem früheren Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg/Saar, danke ich für die Erlaubnis, aus dem Fachbereich Medizin aus seiner Klinik zu promovieren.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Fritz Mertzluft, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie am Evangelischen Krankenhaus Bielefeld. Er hat mir die Dissertation ermöglicht und mich mit kompetentem und wohlwollend-kritischem Rat unterstützt.

Zu großem Dank bin ich verpflichtet meinem ehemaligen Chef Herrn Dr. med. Ulrich B. Hankemeier, bei dem ich Einblick in die Therapie von Patienten mit chronischen Schmerzen nehmen konnte, der mich ermunterte, eine Doktorarbeit in Angriff zu nehmen und mir das Thema der vorliegenden Arbeit überlassen hat.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Wolfgang Richter, Dipl. Psychologe unserer Klinik, und Herrn Privatdozent Dr. Theodor May, Leiter des Koordinierungszentrums für Studien in der Epileptologie in Bielefeld, die mir in Fragen der Statistik mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen Oberarztkollegen Dr. med. Markus Klein und Dr. med. Thilo Wagner danke ich für die kritische Beratung und Unterstützung.

Schließlich möchte ich mich von Herzen bei meiner Frau und meinen beiden Söhnen für deren rückhaltlose Unterstützung bedanken.

8. Lebenslauf

Zur Person

Name	Michael Konrad Becklas
Anschrift	Münzstraße 6, 33602 Bielefeld
Geburtstag und Ort	24.10.1954 in Ostercappeln
Familienstand	verheiratet, zwei Söhne (28 und 22 Jahre)
Ehefrau	Marie-Theres Becklas, Ärztin für Allgemeinmedizin

Schulbildung

1961 – 1965	Katholische Volksschule Bohnte
1965 – 1973	Gymnasium Carolinum Osnabrück
Abschluss	Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

1973 – 1976	Krankenpflegeschule der Universitätskliniken Münster (Uni MS)
Abschluss	Krankenpfleger

Fachausbildung/ Berufstätigkeit

1976 – 1978	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivtherapie (Uni MS) - berufsbegleitende Fachausbildung für Anästhesie- und Intensivpflege
-------------	---

Zivildienst

1976 – 1977	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivtherapie (Uni MS) - Tätigkeit als Krankenpfleger in der Anästhesie, Beginn der Fachausbildung
-------------	---

Studium

1979 – 1986	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Sommer 1986	Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt

Berufstätigkeit als Assistenzarzt

1986 – 1990	Josephs-Hospital Warendorf, Abt. für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Dr. med. A. Iserloh / Dr. med. W. Wisdorf)
1990 – 1995	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Prof. Dr. med. P. Lawin)

Facharztprüfung

April 1995	Facharzt für Anästhesiologie
------------	------------------------------

Berufstätigkeit als Oberarzt

seit Mai 1995	Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie im Ev. Johannes-Krankenhaus Bielefeld (Dr. med. U. Hankemeier)
seit Sep. 2007	Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie Ev. Krankenhaus Bielefeld (Prof. Dr. med. F. Mertzlufft)

9. Anhang

9.1. Abkürzungen

- Abb. Abbildung
- ADS allgemeine Depressionsskala
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- ASIPP American Society of the Interventional Pain Physicians
- bez. bezogen
- BGBL Bundesgesetzblatt
- BMI body mass index
- BtmVV betäubungsmittelrechtliche Verordnungsvorschriften
- bzgl.: bezüglich
- bzw. beziehungsweise
- COPD Chronic obstructive pulmonay disease
- CRPS Complex regional pain syndrome
- DGSS Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
- d.h. das heißt
- die Tag
- DRK Deutsches Rote Kreuz
- E Einheit
- EKG Elektrokardiogramm
- et al. und andere
- EvKB: Evangelisches Krankenhaus Bielefeld
- f MRT funktionellen Magnetresonanztomographie
- h Stunde
- i.v. intravenös
- KS Kopfschmerzen
- KSE Koordinierungszentrums für Studien in der Epileptologie
- LONTS S3-Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
- MONTAS Studie: Morphin responsiveness in patients with chronic non-tumor associated pain
- M-6-G Morphin-6-Glukuronid
- n Anzahl
- PKPCA pharmacokinetically based patient-controlled analgesia
- PCA patienten-kontrollierte Analgesie
- PET Positronenemissionstomographie
- SMP sympathetically maintained pain
- SPSS Statistiksoftware
- SR Schmerzreduktion
- SZ Schmerzzunahme
- Tab. Tabelle
- TDF transdermales Fentanyl
- TTS transdermales Therapiesystem
- VAS visuelle Analogskala
- VSNS verbale Schmerz-Nachlass-Skala
- WHO: World Health Organisation
- z.B. zum Beispiel
- ZNS zentrales Nervensystem

9. Anhang

9.2. Einheiten/Kurzbezeichnungen

g	Gramm
h	Stunde/n
kg	Kilogramm
kg/mio.E.	Kilogramm pro eine Millionen Einwohner
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Min.	Minute/n
Mio.	Million/en
Mrd.	Millarde/n
%	Prozent
<	kleiner
>	größer
≥	größer o. gleich
≤	kleiner o. gleich
∑	Summe

9. Anhang

9.3. Erhebungsbogen Morphintest und Naloxon-Gegentest

Position	Gegenstand der Erhebung	Erklärung	Symbol	Seite 1
1	Initialien	2 Buchstaben	NN	
2	Alter	Jahre (Zahl)	XX	
	Keine Angabe		9	
3	Geschlecht			
	- männlich		1	
	- weiblich		2	
	- keine Angabe		9	
4	Körper-Gewicht	kg (Zahl)	XX	
	- keine Angabe		9	
5	Körper-Größe	m (Zahl)	XXX	
	- keine Angabe		9	
6	Komorbidität 1	Gruppenzuordnung		
7	Komorbidität 2	maximal 3 Komorb.		
8	Komorbidität 3			
	- keine Komorbidität		0	
	- Erkrankungen des kardiovaskulären Systems		1	
	- Erkrankungen des Respirationstraktes		2	
	- Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		3	
	- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes incl. Erkrankungen der Leber, des Gallensystems und des Pankreas		4	
	- Erkrankungen des Immunsystems, des Bindegewebes und der Gelenke		5	
	- Hämatologische u. onkologische Erkrankungen		6	
	- Endokrinologische und metabolische Erkrankg.		7	
	- Neurologische Erkrankungen		8	
	- keine Angaben		9	
	- Infektionskrankheiten		10	
	- Psychiatrische u. psychosomat. Erkrankungen		11	
9	Schmerztyp			
	- neuropathisch		1	
	- nozizeptiv		2	
	- psychogen		3	
	- keine Angaben / keine Zuordnung / Mischtyp		9	
10	Chronifizierungsgrad			
	- Grad I		1	
	- Grad II		2	
	- Grad III		3	
	- keine Angaben / keine Zuordnung		9	
11	ADS	Punktwert (Zahl)	XX	
	- keine Angaben		9	
12	- ADS-Punktwert kleiner oder gleich 20		1	
	- ADS-Punktwert größer 21		2	
	- keine Angaben		9	

9. Anhang

Position	Gegenstand der Erhebung	Erklärung	Symbol	Seite 2
13	Rentenantrag / Sozialgerichtsverfahren			
	- Antrag anhängig / Zeitrente		1	
	- Antrag nicht anhängig		2	
	- keine Angaben		9	
14	Vormedikation mit WHO-III-Opioiden			
	- keine Vormedikation mit WHO-III-Opioiden		1	
	- Vormedikation mit WHO-III-Opioiden		2	
	- keine Angaben		9	
15	Dauer der Vormedikation mit WHO-III-Opioiden			
	- Vormedikation mit WHO-III-Opioiden kürzer als 1 Jahr		1	
	- Vormedikation mit WHO-III-Opioiden länger als 1 Jahr		2	
	- keine Angaben bzw. keine Vormedikation		9	
16	Dosis der Vormedikation mit WHO-III-Opioiden (hohe Dosis)			
	- Dosisäquivalent > 120 mg Morphin/die (oral)		1	
	- Dosisäquivalent > 300 mg Morphin/die (oral)		2	
	- keine Angaben bzw. keine Vormedikation / Dosis < 120mg		9	
17	Patientenwunsch			
	- Wunsch nach Beendigung der Morphintherapie		1	
	- keine Angaben / kein Wunsch		9	
18	Morphinresponse (SR = Schmerzreduktion)			
	- Responder	SR > 50 %	1	
	- Teil-Responder	SR 30 -50 %	2	
	- kein Responder	keine SR o.< 30 %	3	
	- Schmerzzunahme		4	
19	Testdauer			
	bis Ende der Morphingabe	Min. (Zahl)	XXX	
20	Morphindosis			
	- bei SR > 50 %	mg (Zahl)	XXX	
	- keine Angabe / keine SR > 50 % erreicht		9	
21	Morphindosis			
	- bei Schmerzfreiheit (SF)	mg (Zahl)	XXX	
	- keine Angabe bzw. keine SF		9	
22	Morphindosis			
	- bei Beendigung der Gabe	mg (Zahl)	XXX	
	- keine Angabe		9	
23	Naloxon-Gegentest (SZ = Schmerzzunahme)			
	- Responder	SZ > 20 %	1	
	- Teil-Responder	SZ 1-19 %	2	
	- kein Responder	keine SZ	3	
	- Schmerzreduktion		4	
	- keine Angabe		9	
24	WHO-III-Opioid vor geplanten Rest abgesetzt			
	- abgesetzt		1	
	- nicht abgesetzt		2	
	- keine Angabe / keine Vormedikation		9	

9. Anhang

Position	Gegenstand der Erhebung	Erklärung	Symbol	Seite 3
25	Dauer von Naloxangabe bis Beginn Schmerzzunahme (Min.) - keine Angaben, keine Schmerzzunahme		XXX 9	
26	Naloxon Dosis - keine Angaben, keine Naloxongabe	mg	XXX 9	
27	Schmerzintensität nach Naloxongabe - inkonstant (zunehmende u. abnehmende Schmerzen) - konstant zunehmende Schmerzen - keine Angaben		1 2 9	