

**Symptomkontrolle in der Tumorschmerztherapie:  
Opioidrotation zu oralem retardiertem Hydromorphon**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Christian Peter Elsen

aus Trier

2007

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Joachim Nadstawek
2. Gutachter: Herr PD Dr. med. Andreas Türler

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. Juli 2007

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Bonn  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Meinen Eltern, meiner Schwester Anne und Nadine gewidmet



## 1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	5
2. Einleitung und Ziel der Untersuchung	7
3. Patientengut und Methodik	10
3.1 Studiendesign	10
3.2 Patientengut	11
3.3 Medikation	12
3.4 Rotationsprotokoll	13
3.5 Dokumentation und Statistik	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Demographische und allgemeine medizinische Daten	14
4.2 Rotation	15
4.2.1 Rotationsgründe und Vormedikation	15
4.2.2 Hydromorphon und einstellender Arzt	16
4.2.3 Weitere Analgetika	17
4.3 Schmerz	18
4.4 Zufriedenheit mit der Schmerztherapie	19
4.5 Nebenwirkungen	21
4.5.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen	21
4.5.1.1 Übelkeit und Erbrechen	21
4.5.1.2 Symptomorientierte Medikation – Antiemetika	23
4.5.1.3 Stuhlgangsfrequenz und Obstipation	25
4.5.1.4 Symptomorientierte Medikation – Laxanzien	28
4.5.2 Zentrale Nebenwirkungen	32
4.5.2.1 Schlafstörungen	32
4.5.2.1.1 Einschlafstörungen	32
4.5.2.1.2 Durchschlafstörungen	33
4.5.2.1.3 Albträume	33
4.5.2.2 Sedation	34
4.5.2.3 Schwindel	35
4.5.2.4 Myoklonien	36

4.5.3	Sonstige Nebenwirkungen	37
4.5.3.1	Juckreiz	37
4.5.3.2	Mundtrockenheit	38
4.5.4	Effektivität der Rotation	38
4.5.5	Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ)	39
4.5.5.1	Selbsteinschätzung	39
4.5.5.2	Fremdeinschätzung	43
4.5.5.3	Vergleich	48
4.5.6	EORTC QLQ-C30	49
4.5.7	Allgemeiner Gesundheitszustand	65
5.	Diskussion	67
6.	Zusammenfassung	75
7.	Literaturverzeichnis	77
8.	Danksagung	85

## 2. Einleitung und Ziel der Untersuchung

Jährlich erkranken 330.000 Menschen in Deutschland an einem malignen Tumor. In den nächsten 15 Jahren ist in den westeuropäischen Ländern mit einem Anstieg der Krebsprävalenz um 30-40% zu rechnen [28]. Gründe dafür sind eine gestiegene allgemeine Lebenserwartung, verbesserte Behandlung von Krebspatienten und die Abnahme von Todesfällen durch Herz- und Kreislauferkrankungen [17]. An den Folgen einer Tumorerkrankung sterben jedes Jahr in Deutschland 220.000 Menschen, das sind 25% aller Todesfälle insgesamt [10]. Weltweit liegt der Anteil der Krebstoten an allen Verstorbenen in einer von der Weltgesundheitsorganisation WHO im Jahr 2006 veröffentlichten Statistik für das Jahr 2005 bei 13 % (7,6 Millionen) [60].

Bis zu 75-90% aller Tumorpatienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an zum Teil unerträglichen Schmerzen, wobei diese oftmals das erste Symptom der Erkrankung darstellen [11]. Die Ursachen von Tumorschmerzen teilt man ein in tumorbedingt (60-90%), therapiebedingt (10-25%) und tumorassoziiert (paraneoplastisch, radikulär) (10-20%). In 3-10% der Fälle sieht man tumorunabhängige Schmerzen (z.B. eine vorbestehende Migräne) [4]. Das Auftreten von Schmerzen korreliert häufig zum Tumorstadium. Hierbei kommen Schmerzen zu 37% in frühen Stadien, zu 70% in fortgeschrittenen Stadien und bis zu 73% in terminalen Stadien der Tumorerkrankung vor [61].

Das von der WHO entwickelte Stufenschema zur Schmerztherapie ermöglicht in 75-90% der Fälle eine ausreichende Linderung der Schmerzen [29,54,58,59]. Die am häufigsten verfolgte Strategie zur Verabreichung von Opioiden wurde von Twycross im Jahre 1988 mit dem Schema „by the ladder, by the mouth, by the clock“ beschrieben [55]. Andererseits weisen Studien darauf hin, dass trotz einer solchen Therapie eine normale Lebensqualität nicht zu erreichen ist, da es durch die Behandlung selbst zu gravierenden Beeinträchtigungen kommt [40]. So leiden Tumorpatienten häufig unter schmerztherapiebedingten gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation oder anderen Symptomen sowie unter Störungen der psychomotorischen und kognitiven Funktionen [2,30,34]. Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Obstipation bedürfen einer konsequenten Behandlung, da unter anderem das Auftreten einer Obstipation bei Tumorpatienten häufig eine gravierende Einschränkung

ihrer Lebensqualität darstellt [8,15]. So tritt zum Beispiel eine Obstipation bei bis zu 90% der palliativ therapierten Patienten auf, wobei die Angaben je nach Literaturangabe von 0-90% schwanken [21,57]. Dabei kann sich die Therapie der opioidinduzierten Obstipation sehr schwierig gestalten, zum Teil sogar schwieriger als die schmerztherapeutische Versorgung des Tumorpatienten selbst, der eventuell wegen dieser Obstipation seine Schmerzmedikation absetzt und somit analgetisch unterversorgt ist [53].

Oral verabreichtes Morphin ist Goldstandard der Opioidtherapie bei Tumorschmerzen, an welcher alle anderen Optionen gemessen werden [18,44]. Bei Patienten, bei denen sich mit Morphin keine ausreichende Analgesie erreichen lässt oder die unter starken Nebenwirkungen der Morphintherapie leiden, können alternativ andere Opioide der WHO-Stufe III verordnet werden, wie z.B. Oxycodon, Fentanyl, Methadon oder Hydromorphon [23]. Hydromorphon ist ein semisynthetisches Opioid, welches in den 1920er Jahren erstmals von Knoll in Deutschland synthetisiert wurde. Seit 1990 sieht die Expertenkommission der WHO Hydromorphon als eine der Alternativen zu Morphin [46]. Sowohl die retardierte Form als auch die sofort-freisetzende Form des Hydromorphons wurden bei Patienten mit schweren Tumorschmerzen als sicher und effektiv dargestellt und haben sich als vorteilhafte Alternative bewiesen [13,24,53].

Durch die Technik der Opioid-Rotation kann eine Reduktion opioidbedingter Nebenwirkungen erreicht werden [13]. Die Äquipotenzdosis von Hydromorphon wurde von mehreren Autoren mit 1:5 gegenüber Morphin bei oraler Applikation ermittelt [6,30,47].

Bisher wurden nur wenige prospektive Studien veröffentlicht, die sich mit der Rotation zu oralem retardiertem Hydromorphon bei Tumorschmerzpatienten beschäftigen.



**Ziel**

Der Stellenwert des Hydromorphons in der Tumorschmerztherapie ist bisher unklar, insbesondere im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil und eine eventuelle Beeinträchtigung oder Verbesserung der Lebensqualität [27,57].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluation der Technik der Opioidrotation zu Hydromorphon bei ambulanten Tumorschmerzpatienten nach Auftreten opioidbedingter Nebenwirkungen unter einer Schmerztherapie gemäß WHO-Stufenschema. Ein weiteres Ziel war die Erfassung der Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten nach einer Opioidrotation zu Hydromorphon.

### **3. Patientengut und Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Untersuchung wurde als kontrollierte, prospektive Observationsstudie konzipiert. Vor und nach Rotation zu Hydromorphon wurden die Daten jeweils an fünf aufeinanderfolgenden Tagen erhoben, unterbrochen von einer Anpassungsphase von 14 Tagen.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl demographische Daten wie Alter und Geschlecht als auch die medizinische Anamnese betreffende Fragen wie zum Beispiel Tumorart und Schmerzdauer, Vormedikation, Co-Analgetika und symptomorientierte Medikation, Hydromorphondosis, weitere Erkrankungen und deren Medikation erfasst.

Es folgte eine Befragung über den subjektiven allgemeinen Gesundheitszustand, welcher per visueller 100 mm - Analog-Skala (VAS, Skala 0 - 100, 0 = schlechteste erdenkliche Gesundheit, 100 = vollkommene Gesundheit) angegeben wurde.

In einem speziell für diese Untersuchung entworfenen Fragebogen wurden Schmerz und Zufriedenheit mit der Schmerztherapie an jedem Untersuchungstag zu jeweils vier verschiedenen Zeitpunkten (morgens, mittags, abends, nachts) ermittelt. Die Erfassung von Nebenwirkungen wurde in numerisch erhebbare und kategoriale Symptome gegliedert. Zur Dokumentation der numerisch ermittelten Werte wurde die numerische Rating - Skala (NRS) (Skala 0 – 10, 0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz bzw. 0 = größte Zufriedenheit mit der Schmerztherapie, 10 = größte Unzufriedenheit mit der Schmerztherapie) eingesetzt. Die Patienten bewerteten Übelkeit, Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Juckreiz und Obstipationsgefühl anhand der numerischen Rating-Skala (NRS, Skala 0 – 10, 0 = keine Wahrnehmung, 10 = schlimmste vorstellbare subjektive Wahrnehmung). Als kategorial erfassbare Kriterien wurden Erbrechen, Stuhlgang, Myoklonien und Alpträume/Schlafstörungen täglich in ihrer Anzahl dokumentiert.

In Modifikation der Rom-Kriterien wurde Obstipation definiert als ein stuhlgangsfreies Intervall von mehr als 72 Stunden und einem subjektiv erhobenen NRS-Wert für das Gefühl der Obstipiertheit von mehr als 4.

Nach Rotation zu Hydromorphon kamen weitere validierte Erfassungsinstrumente zum Einsatz. Wegen der uneinheitlichen Opioidgabe in der Rotationspopulation wurden diese Fragebögen erst nach Umstellung angewandt, um Symptomparameter und Lebensqualität unter Hydromorphon observativ zu erfassen.

Zur detaillierten Beobachtung der Aspekte Energie, Nervosität, Entspanntheit, Müdigkeit, Übelkeit, Trunkenheits- oder Benommenheitsgefühl, Unruhe, Schwitzen, Verwirrtheit und Sprechbedürfnis unter Hydromorphon-Therapie wurde der Modified Specific Drug Questionnaire (MSDEQ) eingesetzt. Der MSDEQ ist ein validiertes Instrument zur Symptomerfassung bei Tumorschmerzen. Er enthält Items, die gleichermaßen sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher jeweils auf einer Skala (NRS, Skala 0 – 10, 0 = nicht vorhanden, 10 = äußerst stark ausgeprägt) eingeschätzt werden.

Die Lebensqualität erfasste der Untersucher einmalig mit dem standardisierten Fragebogen EORTC-QLQ C30 Version 3 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer, in welchem 28 verschiedene die Lebensqualität betreffende Aspekte (Skala 1 - 4, 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) bzw. zwei den allgemeinen Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität betreffende Fragen auf einer NRS (NRS-Skala 1 – 7, 1 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet) dokumentiert werden [1,16,50].

### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und schriftlicher Einwilligung wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Ruheschmerz mit NRS > 4, eine NRS > 4 für numerisch erfassbare Nebenwirkungen, ein stuhlgangsfreies Intervall von mehr als 72 Stunden in den letzten sieben Tagen und für kategorial erfassbare Nebenwirkungen ein mehr als zweimaliges Auftreten pro Tag von zum Beispiel Übelkeit, Myoklonien oder Alpträumen.

Grundlegende Kriterien zum Einschluss in diese Untersuchung waren ein Alter > 18 Jahre, schriftliche Einwilligung, tumorassoziierter nozizeptiver Schmerz und dessen

ambulante Behandlung, ein stabiler Allgemeinzustand (gefähiger Patient) und eine laufende Opioidtherapie gemäß WHO-Stufe II oder III mit einem anderen Wirkstoff als Hydromorphon.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit neuropathischem Schmerz, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Bettlägerigkeit, Infektionen, laufender Chemo- oder Strahlentherapie, Beginn der Terminalphase der Malignomkrankung, früherer Medikamenten- oder Substanzenabusus, Behandlung mit mehr als einem Opioid und mutmaßlichen Resorptions- oder Absorptionsstörungen im Verdauungstrakt oder unmöglicher oraler Medikamenteneinnahme.

### **3.3 Medikation**

Die teilnehmenden Probanden erhielten nach Einschluss in die Untersuchung orales retardiertes Hydromorphon in Kapselform. Hydromorphon, ein semi-synthetisches starkes Opioid der WHO-Stufe III, besitzt  $\mu$ -agonistische Eigenschaften, einen hohen first-pass-Metabolismus und eine nur geringe Plasmaproteinbindung. Die Bioverfügbarkeit ist ähnlich der von Morphin. Die meisten Autoren schätzen die Äquipotenzdosis von Hydromorphon zu Morphin zwischen 1:5 bis 1:7,5 ein [8,30,36,38,41,43,47].

Im Verlauf der Untersuchung war die Gabe von weiteren Opioiden obsolet. Zur Therapie von Durchbruchsschmerzen erhielten die Patienten eine zusätzliche Dosis des oralen, retardierten Hydromorphons. Zum Zeitpunkt der Studie war in Deutschland kein orales Hydromorphon mit kurzem Wirkungseintritt zugelassen.

Bereits vorhandene Co-Medikationen mit zum Beispiel nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Laxanzien oder Benzodiazepinen wurden in gleicher Dosis beibehalten.

### **3.4 Rotationsprotokoll**

Schmerzen und Symptome der Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zunächst unter der Ursprungsmedikation an fünf aufeinander folgenden Tagen beobachtet. Die Morphinäquivalenzdosis der ursprünglichen Opioidtherapie wurde berechnet. Als Äquipotenzfaktor wurde ein Verhältnis von Morphin zu Hydromorphon von 5:1 zu Grunde gelegt. Die Anfangsdosis von Hydromorphon wurde mit 66% der letzten Morphin-Äquivalenzdosis festgelegt. Das ursprünglich verordnete Opioid wurde abgesetzt und durch Hydromorphon in der errechneten Dosis ersetzt.

Es folgte eine Adaptationsphase von zwei Wochen, in der die Patienten sorgfältig von ihrem betreuenden Schmerztherapeuten überwacht wurden. Dabei wurde eine Dosisanpassung gemäß dem Schmerzniveau vorgenommen. Schmerzen und Nebenwirkungen dieser Patienten wurden nach der Adaptationsphase an fünf aufeinander folgenden Tagen detailliert dokumentiert. Die gesamte weitere Medikation einschließlich der Nicht-Opioide und der Koanalgetika wurde beibehalten, um ausschließlich den Rotationseffekt zu erfassen. Eine erfolgreiche Rotation wurde definiert als Verbesserung der NRS-Werte für Schmerz oder die zur Rotation führende Nebenwirkung um mindestens 2 Punkte.

### **3.5 Dokumentation und Statistik**

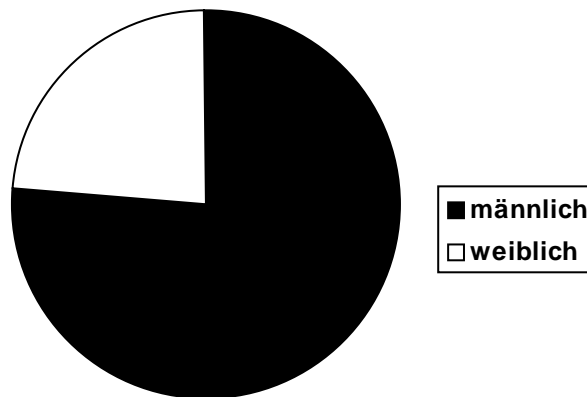
Alle erfassten Daten wurden in einer eigens für diese Studie konzipierten SPSS-Datenbank dokumentiert. Demographische Daten, eingenommene Medikamente und Dosierungen, NRS-Werte für Schmerz und verschiedene Symptome an allen Untersuchungszeitpunkten wurden deskriptiv-statistisch mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Median (MED), Maximum (MAX), Minimum (MIN), Prozentanteil, als Absolutwerte und konfirmatorisch durch Korrelation oder mittels Wilcoxon-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben ausgewertet. Für numerische Parameter wurden die Mittelwerte von Schmerz oder Symptomen an den fünf aufeinander folgenden Untersuchungstagen berechnet, sowohl vor als auch nach der Rotation zu Hydromorphon und mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demographische und allgemein medizinische Daten

50 Patienten wurden in die Untersuchung einbezogen, davon 38 Männer (76%) und zwölf Frauen (24%). Kein Patient musste vorzeitig die Untersuchung beenden. Es wurden keine Beeinträchtigungen der vitalen Funktionen beobachtet. Alle Patienten litten an nozizeptiven Schmerzen, welche bei 31 Patienten als viszerale und bei 19 Patienten als somatische Schmerzen erfasst wurden.

Abb. 1: Geschlechtsverteilung der Patienten



Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 60,38 Jahre (SA 11,26 Jahre; MIN 31 Jahre; MAX 79 Jahre; MED 62,00 Jahre). 16 Patienten (32%) litten an Tumoren des Urogenitalsystems, gefolgt von zwölf Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen (24%) und sieben Patienten mit Bronchialkarzinom (14%).

Die genaue Verteilung der Tumorarten zeigte sich wie folgt:

Abb. 2: Tumorart

	Häufigkeit	Prozent
Bronchial-Karzinom	7	14,0
Larynx-Karzinom	2	4,0
hepatozelluläres Karzinom	1	2,0
Cervix-Karzinom	2	4,0
malignes Histiozytom	1	2,0
Lymphom	1	2,0
Ovarial-Karzinom	1	2,0
Nierenzellkarzinom	4	8,0
Prostata-Karzinom	8	16,0
kolorektales Karzinom	7	14,0
Ösophagus-Karzinom	2	4,0
Mamma-Karzinom	4	8,0
Pankreas-Karzinom	2	4,0
Blasen-Karzinom	3	6,0
Hoden-Karzinom	1	2,0
malignes Melanom	4	8,0

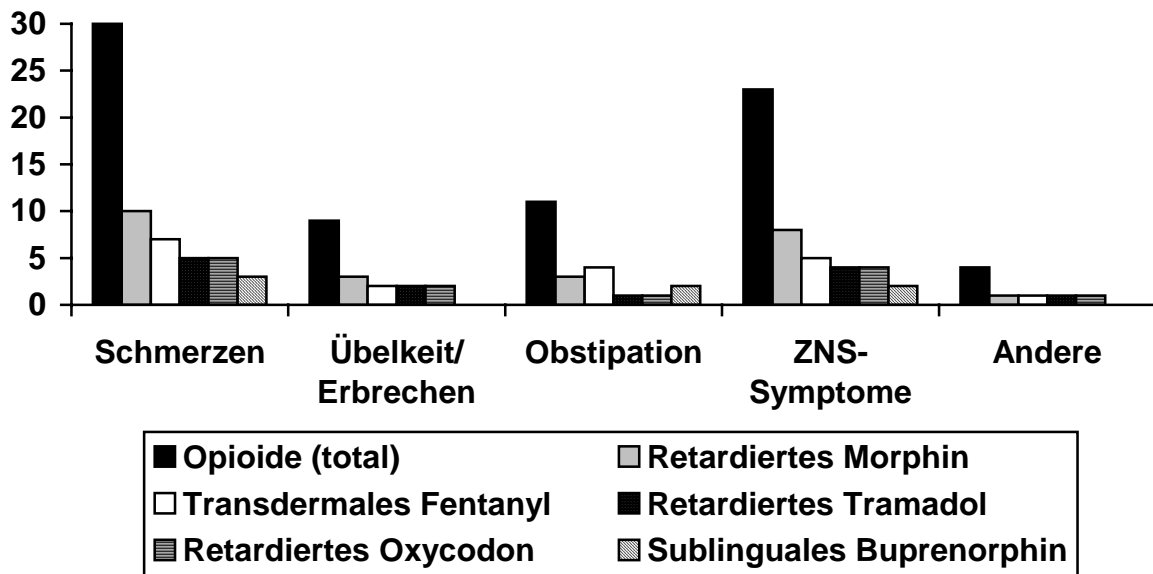
## 4.2 Rotation

### 4.2.1 Rotationsgründe und Vormedikation

Hauptindikationen für eine Opioidrotation waren persistierende Schmerzen in Ruhe (n=30), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit/Erbrechen oder Obstipation (n=20) und zentralnervöse Symptome (n=23). Mehrfachnennungen waren zugelassen. Vier Probanden klagten über mehr als drei gleichzeitig auftretende Nebenwirkungen.

Vor der Rotation zu Hydromorphon erhielten 19 Patienten orales retardiertes Morphin (38%), zehn Patienten Tramadol (20%) und sechs Patienten Oxycodon (12%). Bei vier Patienten wurden die Schmerzen mit sublingualem Buprenorphin behandelt und elf Probanden benutzten transdermales Fentanyl (22%).

Abb. 3: Indikationen zur Opioid-Rotation und Vormedikation



#### 4.2.2 Hydromorphon und einstellender Arzt

15 Patienten (30%) wurden von einem niedergelassenen Arzt auf Hydromorphon eingestellt, 35 (70%) erhielten das Medikament durch die Schmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn.

Die der Rotation vorangegangene Opioidtherapie dauerte durchschnittlich 25,80 Wochen (SA 30,70; MIN 1,00; MAX 104,00; MED 12,00 Wochen). Zu Beginn der Rotation betrug die mittlere Morphin-Äquivalenzdosis 108,9 mg pro Tag (SA 115,8; MIN 10; MAX 600; MED 60 mg/Tag). Diese erhöhte sich nach Rotation auf 137,6 mg pro Tag (SA 117,20; MIN 20; MAX 480; MED 80 mg/Tag) ( $p=0,07$ ).

Die untersuchten Studienteilnehmer nahmen eine durchschnittliche Tagesdosis von 27,52 mg Hydromorphon ein (SA 23,44; MIN 4,00; MAX 96,00; MED 16,00 mg/Tag), die mittlere Einzeldosis lag bei 12,40 mg Hydromorphon (SA 9,01; MIN 4,00; MAX 48,00; MED 8,00 mg).

Hydromorphon wurde von 45 Patienten (90%) zweimal täglich eingenommen. Drei Patienten (6%) erhielten eine zusätzliche Dosis von 8 mg einmal täglich zur Behandlung



bewegungsinduzierter Schmerzen. Ein Patient erhielt täglich 20 mg als Einmaldosis am Tag zusätzlich. Trotz der Kenntnis der langsamen Pharmakokinetik bekam ein Patient auf eigenen Wunsch die Tagesdosis verteilt auf vier Einzeldosen, da er diese Einnahmeintervalle von der Vormedikation gewohnt war. Dieser Patient beschrieb diese Verteilung als äußerst wirksam hinsichtlich seiner Schmerzen. Weitere Opiate wurden von keinem Patienten eingenommen. Ebenso kam es zu keiner Steigerung der Dosis im Untersuchungszeitraum.

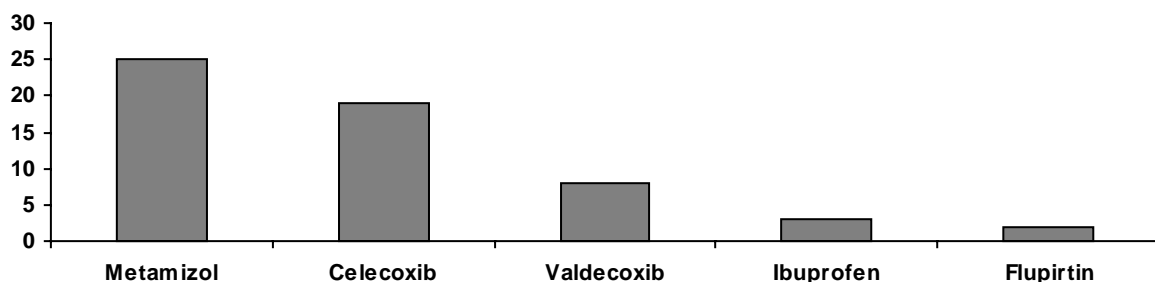
Zwischen den Patientengruppen „Bronchialkarzinom“, „Prostata-Karzinom“ und „Kolorektales Karzinom“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Hydromorphoneinzel- und Tagesdosis ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.3 Nicht-Opioide

Zusätzlich zu ihrer Opioid-Medikation erhielten 25 Patienten (50%) Metamizol mit einer mittleren Tagesdosis von 3,90 g (SA 1,10; MIN 2,00; MAX 6,00; MED 4,20 g/Tag), zwei Patienten wurden mit Flupirtin behandelt (MW 250,00; MIN 200,00; MAX 300,00; MED 250,00 mg/Tag).

An nicht-steroidalen Antiphlogistika wurde 19 Patienten (38%) der COX-II-Inhibitor Celecoxib mit einer durchschnittlichen Dosis von 389,50 mg gegeben (SA 45,90; MIN 200,00; MAX 400,00; MED 400,00 mg/Tag), gefolgt von im Mittel 23,40 mg Valdecoxib bei acht Probanden (16%) (SA 4,40; MIN 12,50; MAX 25,00; MED 25,00 mg/Tag). Der Wirkstoff Ibuprofen wurde drei Patienten (6%) verordnet, welche im Durchschnitt 1,16 g erhielten (SA 0,35; MIN 0,80; MAX 1,50; MED 1,20 g/Tag).

Abb. 4: Häufigkeit der Nicht-Opioide

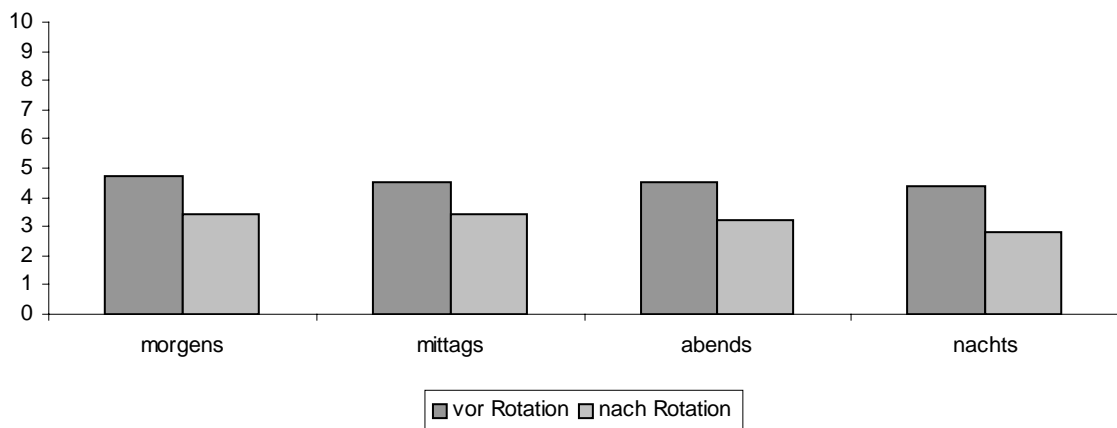


### 4.3 Schmerz

Die subjektive Schmerzstärke in Ruhe vor und nach der Rotation wurde an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils morgens, mittags, abends und nachts mittels der numerischen Rating-Skala (NRS 0 - 10) erfasst. Hierbei zeigte sich, dass die NRS-Werte sich sowohl vor als auch nach Rotation nicht signifikant zwischen dem ersten und dem fünften Untersuchungstag unterschieden (vor Rotation  $p=0,66$ , nach Rotation  $p=0,34$ ).

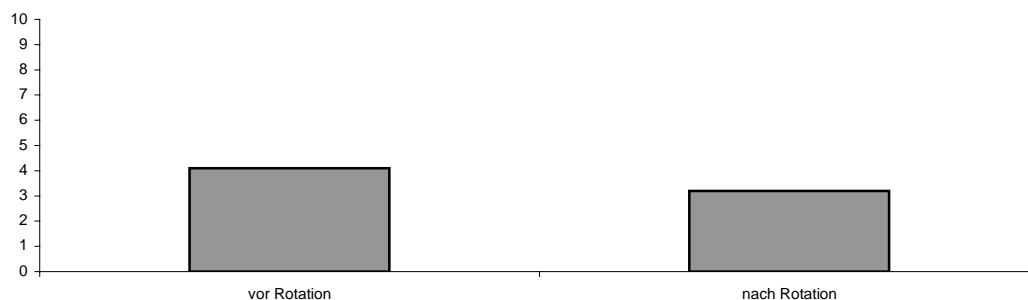
Auch die zu verschiedenen Tageszeiten erhobenen NRS-Werte für Schmerz wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ( $p>0,05$ ).

Abb. 5: Mittleres Schmerzempfinden an den Untersuchungszeitpunkten vor und nach Rotation



Nach Opioidrotation zu Hydromorphon wurde ein signifikanter Rückgang der NRS für Schmerz von im Mittel 4,12 vor Rotation auf 3,21 nach Rotation festgestellt ( $p=0,015$ ).

Abb. 6: Mittelwerte der NRS für Schmerz an den Untersuchungszeitpunkten



Korreliert man den Mittelwert über alle Messpunkte nach der Umstellung auf Hydromorphon mit der einmalig erfragten Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf der VAS von 0 - 100, so ergibt sich ein Koeffizient von 0,451.

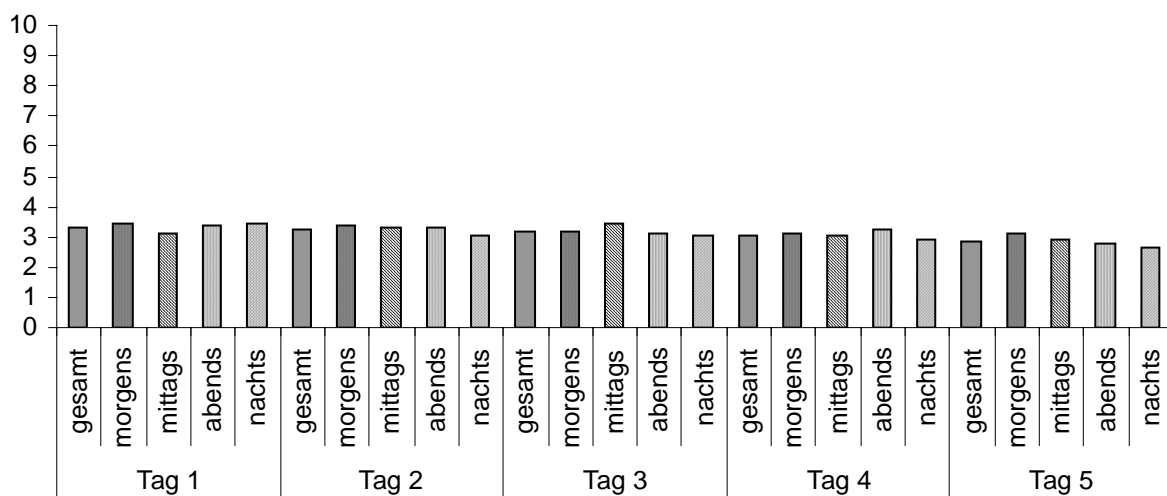
#### 4.4 Zufriedenheit mit der Schmerztherapie

Gleichzeitig mit dem Schmerzempfinden nach Rotation wurde die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie anhand der NRS erfragt.

Der gemittelte Wert der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie aller Patienten betrug 3,14 (SA 1,86; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,13), wobei der Wert 0 die größte Zufriedenheit bedeutete. Der Korrelationskoeffizient mit der erfragten Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands auf der VAS von 0 - 100 betrug 0,453.

Die subjektive Zufriedenheit wurde am ersten Untersuchungstag durchschnittlich mit 3,34 (SA 2,14; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,00), am zweiten Tag mit 3,24 (SA 2,09; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,00), am dritten Tag mit 3,20 (SA 1,93; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,00), am vierten Tag mit 3,06 (SA 2,11; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,00) und am fünften Untersuchungstag mit 2,87 (SA 1,87; MIN 0,00; MAX 8,00; MED 3,00) angegeben.

Abb. 7: Verlauf der NRS-Werte der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie nach Rotation zu Hydromorphon



Im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich hierbei weder für den Vergleich der durchschnittlichen Zufriedenheit an Tag eins und Tag fünf noch für den Vergleich der Mittelwerte für die morgendliche und abendliche Zufriedenheit ein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Der Korrelationskoeffizient der durchschnittlichen Zufriedenheit mit der Schmerztherapie und dem mittleren NRS-Score der Schmerzen nach Umstellung des Opioids betrug 0,90.

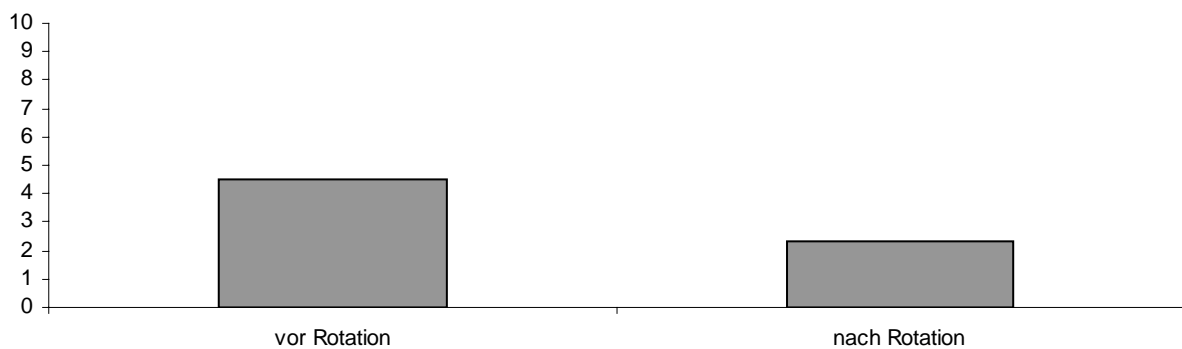
## 4.5 Nebenwirkungen und Symptomkontrolle

### 4.5.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen

#### 4.5.1.1 Übelkeit und Erbrechen

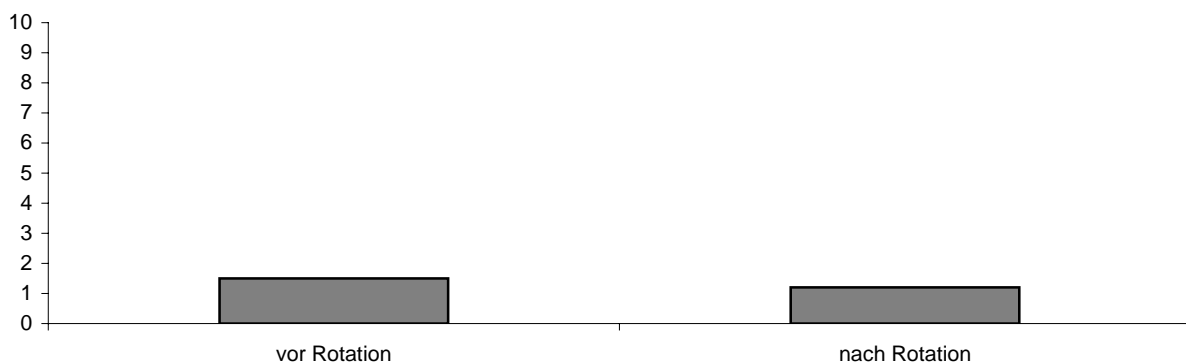
Neun Patienten wurden wegen des Symptoms Erbrechen zu Hydromorphon rotiert. Nach Rotation reduzierte sich diese Anzahl auf vier ( $p=0,3$ ). Der von den Patienten selbst eingeschätzte mittlere NRS-Wert für Übelkeit sank von 4,49 (SA 3,51) auf 2,27 (SA 2,86); ( $p=0,07$ ).

Abb. 8: Mittelwerte der NRS für Übelkeit der Patienten mit Rotationsgrund Übelkeit



Die durchschnittlichen NRS-Werte aller Untersuchten änderten sich ebenfalls nicht signifikant von 1,54 (SA 2,13) auf 1,21 (SA 1,62); ( $p=0,2$ ).

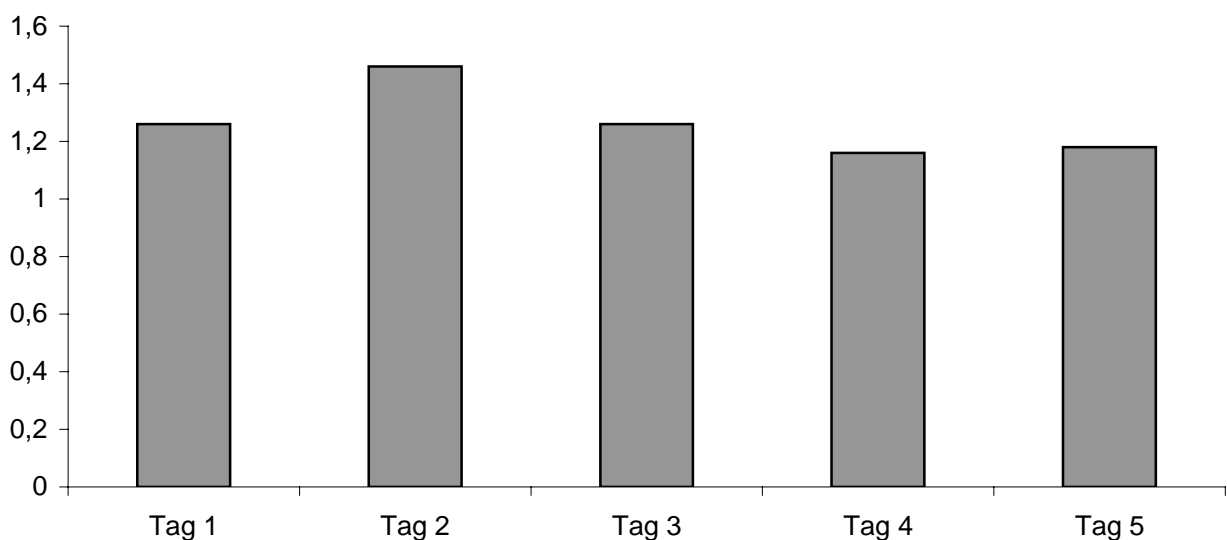
Abb. 9: Mittelwerte der NRS für Übelkeit aller Patienten



52% aller untersuchten Tumorpatienten klagten an mindestens einem der Tage des zweiten Beobachtungszeitraumes über Übelkeit. Die Übelkeit wurde aber in mindestens 60 % der Fälle mit einem NRS-Wert von 1-3 belegt. Über Nausea mit NRS-Werten von 8-10 klagten an einem Tag drei Patienten (12% der Patienten mit Übelkeit), ansonsten maximal ein Patient. Bei 24 Patienten (48%) wurde keine Übelkeit beobachtet.

Im Mittel fand sich ein Wert von 1,21 auf der NRS-Skala (SA 1,62; MIN 0; MAX 7,80; MED 0). Die Werte der einzelnen Probanden bewegten sich nur unwesentlich um diesen Mittelwert. Im Vergleich des ersten mit dem letzten Beobachtungstag fand sich keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung ( $p > 0,05$ ).

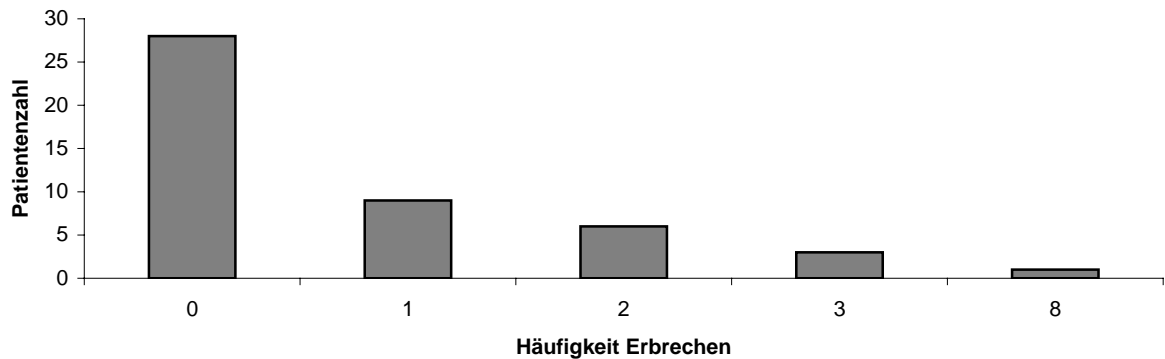
Abb. 10: Verlauf der Mittelwerte für Übelkeit im zweiten Untersuchungszeitraum



Unter allen erfassten Patienten wurden eventuelle Episoden von Erbrechen nach der Adaptationsphase beobachtet. 28 Patienten (56%) mussten sich überhaupt nicht übergeben, neun Patienten (18%) erbrachen einmal im untersuchten Zeitraum und sechs zweimal (12%). Häufiger als zweimal mussten vier Probanden erbrechen (8%). Im Mittel übergab sich jeder 0,54 mal an den fünf untersuchten Tagen (SA 1,32; MIN 0; MAX 8; MED 0).

An den einzelnen Tagen zeigten die Patienten maximal zweimalig Erbrechen.

Abb. 11: Häufigkeit von Erbrechen bei allen Patienten

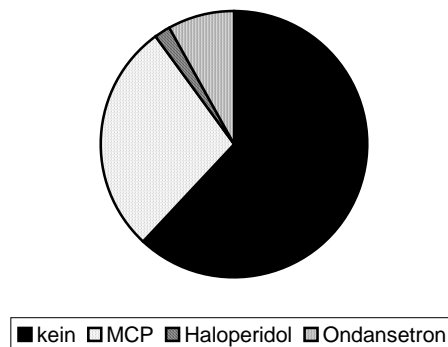


Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich weder ein signifikanter Anstieg der Inzidenz von Erbrechen noch ein signifikanter Rückgang der Häufigkeit ( $p=0,3$ ).

#### 4.5.1.2 Symptomorientierte Medikation - Antiemetika

Bei keinem Patienten änderte sich vor oder nach Rotation die antiemetische Medikation. Mit einer antiemetischen Therapie wurden 19 Patienten (38%) behandelt, 31 (62%) erhielten keine Emesis-Prophylaxe. Metoclopramid (mittlere Dosis 8mg/d) wurde bei 14 Patienten (73,7% der Behandelten) entweder als Tablette oder in Tropfenform verabreicht, gefolgt von Ondansetron (4mg/d) bei vier Patienten (21,0% der Behandelten). Ein Patient (5,2%) erhielt Haloperidol (2mg/d).

Abb. 12: Häufigkeit der Antiemetika



Von den Patienten, die kein Antiemetikum erhielten, mussten neun Patienten (29,1%) bis zu dreimal an den fünf Tagen erbrechen, bei 22 (70,9%) kam es nicht zu Emesis. Zehn Untersuchte (71,4%) aus der Gruppe mit Metoclopramid mussten sich ein- bis zweimal übergeben, der Patient, welcher mit Haloperidol behandelt wurde, und ein Patient (25,0%), der Ondansetron erhielt, erbrachen zweimal während des Zeitraumes. Ein weiterer Patient musste sich trotz einer antiemetischen Therapie mit Ondansetron achtmal übergeben und zeigte im Verlauf der Untersuchung keine Verbesserung dieser Episoden.

Hinsichtlich der Häufigkeit von Erbrechen während der Schmerztherapie mit Hydromorphon zeigen die einzelnen Antiemetikagruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ), weder vor noch nach der Rotation.



#### 4.5.1.3 Stuhlgangsfrequenz und Obstipation

Eine Obstipation war bei elf Patienten die Indikation zur Opioidrotation. Diese führte in dieser Subgruppe zur Verbesserung der durchschnittlichen NRS-Werte für das Obstipationsgefühl von 5,94 (SA 1,84) auf 4,33 (SA 2,92); ( $p=0,09$ ). Die tägliche Defäkationsrate nahm unter diesen Patienten von 0,1 auf 0,5 signifikant zu ( $p=0,04$ ). Die Anzahl der Patienten mit einem stuhlgangsfreien Intervall von mehr als 72 Stunden reduzierte sich in dieser Gruppe von vier auf zwei.

Abb. 13: Mittleres Obstipationsgefühl der Patienten mit Rotationsgrund Obstipation (NRS)

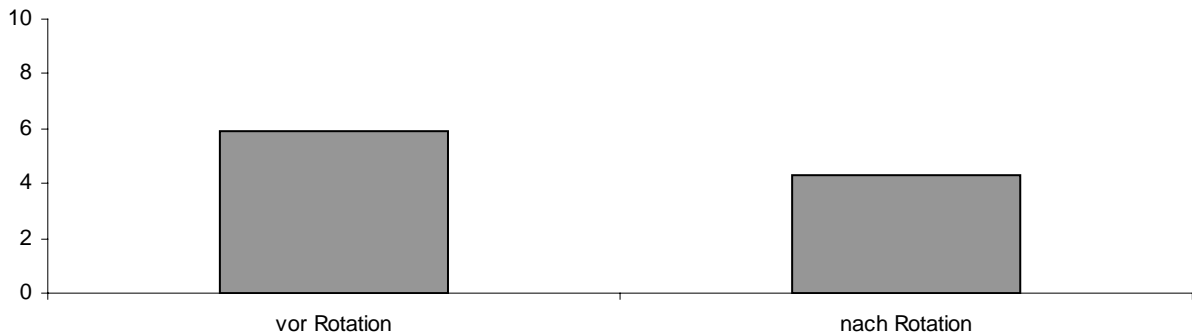
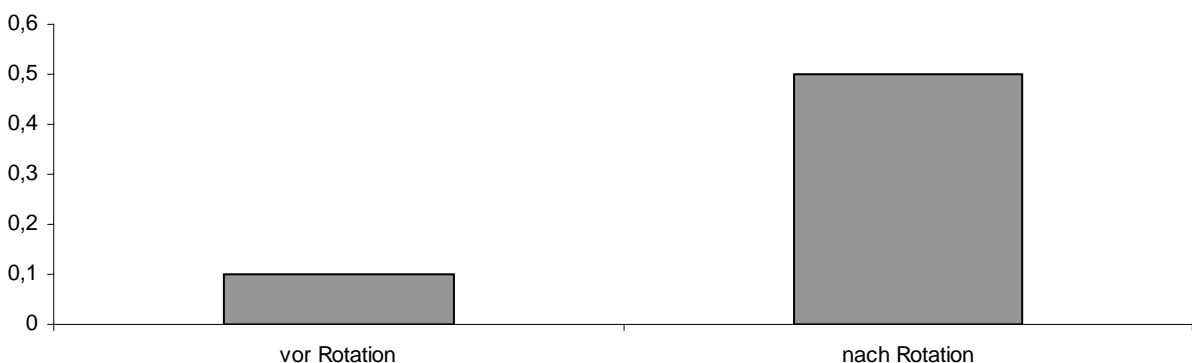


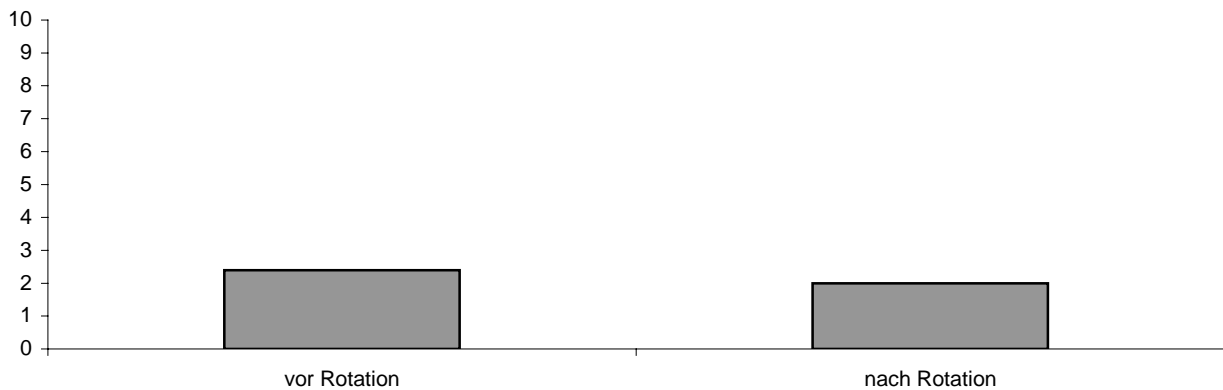
Abb. 14: Mittlere Stuhlgangsfrequenz pro Tag der Patienten mit Rotationsgrund Obstipation



Betrachtet man die gesamte Patientenpopulation, so verbesserte sich die NRS-Angabe für Verstopfungsgefühl im Mittel von 2,42 (SA 2,50) auf 2,01 (SA 2,53); ( $p=0,1$ ).

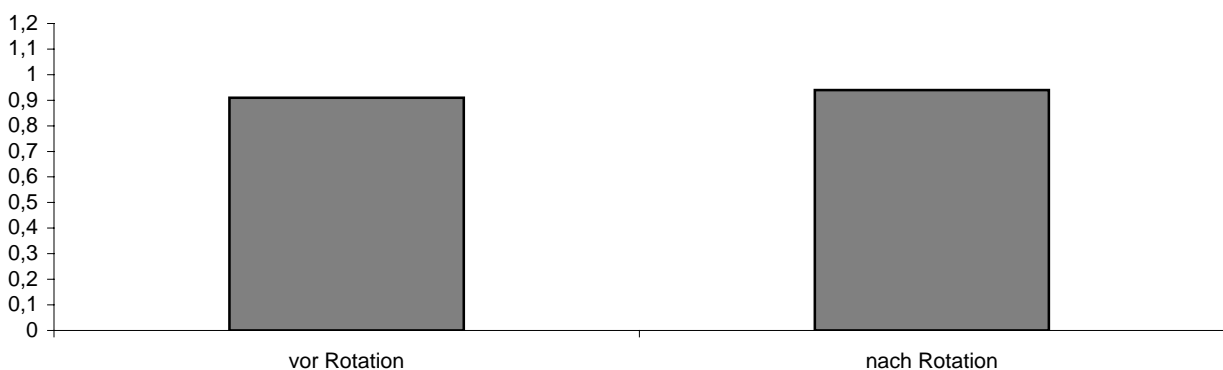
21 Probanden (42%) gaben ihr subjektives Obstipationsgefühl jeden Tag mit 0 an. Mit 1-3 auf der NRS schätzten 14 Probanden (48,2% der Patienten mit Obstipationsgefühl) ihre Obstipation ein. Zwischen 8 und 10 bewerteten lediglich fünf Patienten ihre Obstipation (17,2 % der Patienten mit Obstipationsgefühl).

Abb. 15: Mittleres Obstipationsgefühl aller Patienten (NRS)



Bezogen auf die gesamte Patientenpopulation änderte sich die mittlere Stuhlgangshäufigkeit pro Tag kaum (Ausgangswert 0,91, Wert nach Rotation 0,96;  $p=0,7$ ).

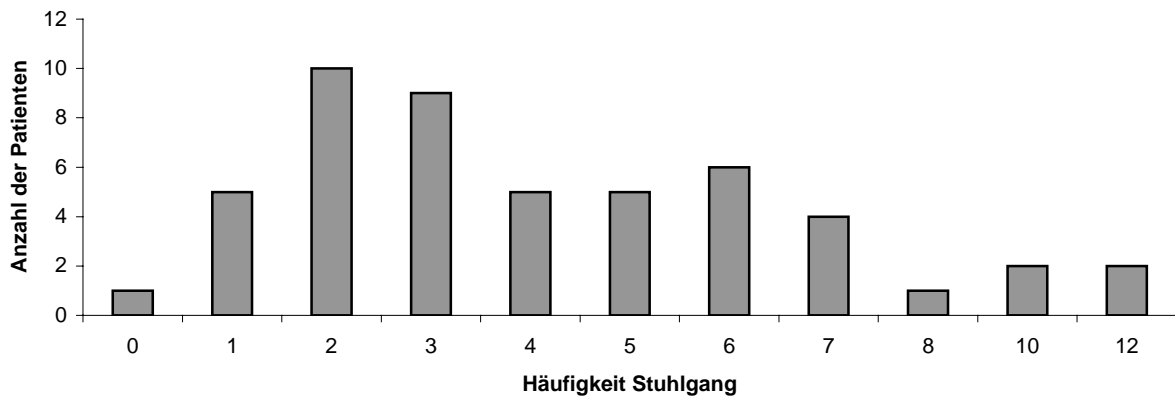
Abb. 16: Mittlere Stuhlgangsfrequenz pro Tag aller Patienten



Die Defäkationsfrequenz an den fünf untersuchten Tagen des zweiten Zeitraums war individuell sehr unterschiedlich und variierte zwischen keinem Stuhlgang bei einem Patienten (2%) und zwölf Stuhlgängen in fünf Tagen bei zwei Patienten (4%). Die große

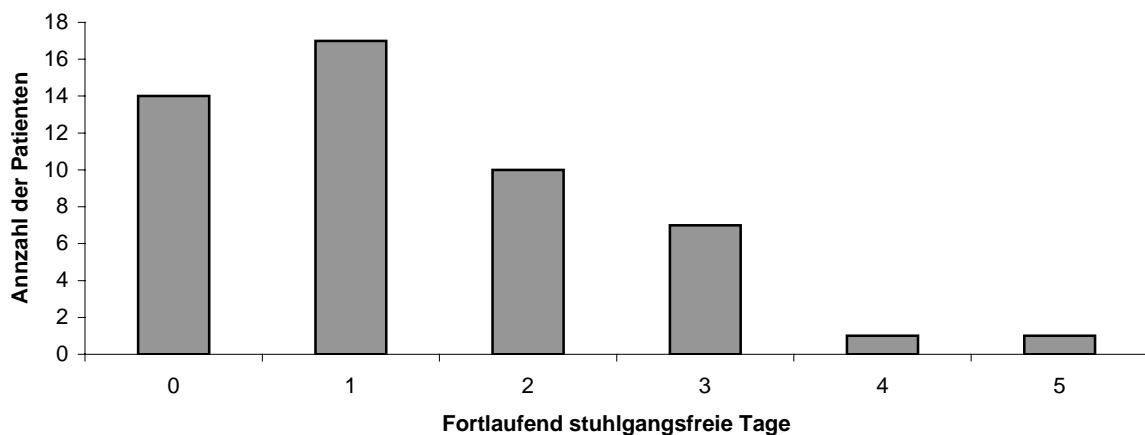
Mehrheit der Probanden (70%) hatte zwischen zweimal und sechsmal Stuhlgang. Im Mittel erfolgten 4,46 Defäkationen (SA 2,83; MIN 0; MAX 12; MED 4) im Beobachtungsintervall. An den einzelnen Tagen wurde Stuhlgang maximal dreimal beobachtet.

Abb. 17: Häufigkeit der Defäkation in den fünf Untersuchungstagen bei allen Patienten nach Rotation



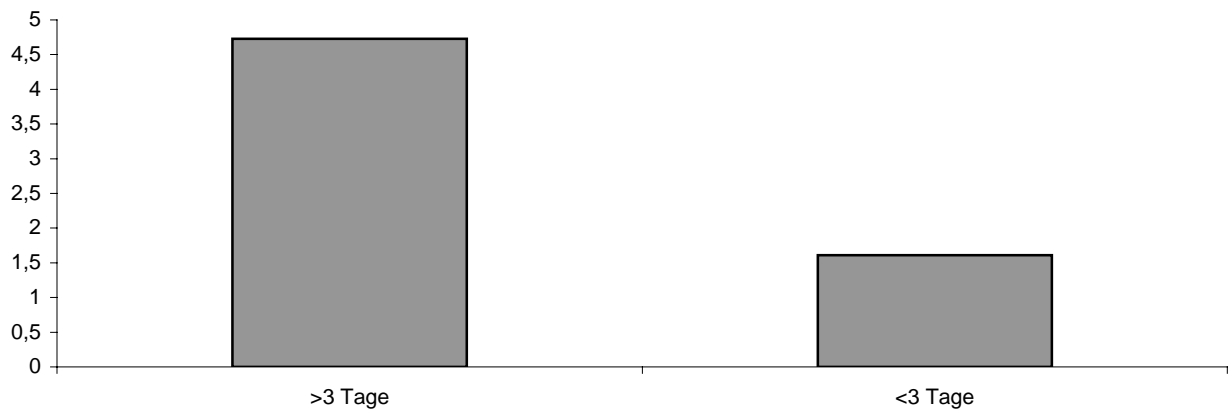
Nach der Definition einer Obstipation als eine Folge von mindestens drei fortlaufenden stuhlgangsfreien Tagen zeigten neun Patienten der Gesamtpopulation (18%) nach Rotation zu Hydromorphon dieses Symptom, darunter sieben mit drei defäkationsfreien Tagen (14%) und jeweils ein Proband mit vier und fünf Tagen ohne Stuhlgang (je 2%).

Abb. 18: Fortlaufend stuhlgangsfreie Tage nach Rotation



Selektioniert man das Patientengut in Patienten mit mindestens drei fortlaufend stuhlgangsfreien Tagen und Patienten mit weniger als drei Tagen ohne Stuhlgang, so zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied im Obstipationsgefühl ( $p=0,009$ ). Probanden der ersten Gruppe gaben durchschnittlich einen Wert für ihr Obstipationsgefühl von 4,73 an (SA 2,72; MIN 0; MAX 8,20; MED 5,80), während die Patienten aus der nicht obstipierten Gruppe dieses Gefühl nur mit 1,61 (SA 1,87; MIN 0; MAX 7,20; MED 0,80) einschätzten.

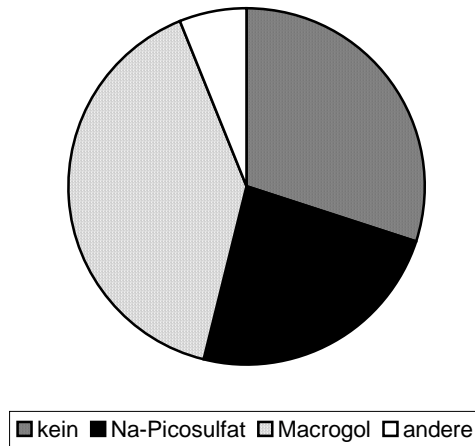
Abb. 19: Mittelwert des Obstipationsgefühls bei mindestens drei fortlaufend stuhlgangsfreien Tagen



#### 4.5.1.4 Symptomorientierte Medikation – Laxanzien

Die vorbestehende symptomorientierte Medikation wurde nach Rotation nicht verändert. Zur Prophylaxe oder Therapie einer Obstipation kamen bei den Patienten verschiedene Laxanzien zum Einsatz. Macrogol wurde bei 20 Patienten (40%) mit einer mittleren Dosis von 18,6 g pro Tag eingesetzt und Natriumpicosulfat bei zwölf Patienten (24%) mit einer Dosis von 18,2 mg pro Tag. 15 Patienten (30%) lehnten eine Laxanzientherapie ab oder nahmen verordnete Laxanzien nicht ein. Bei drei Probanden (6%) wurden andere Laxanzien angeordnet. Diese Gruppen werden aufgrund der geringen Größe hier nicht näher analysiert.

Abb. 20: Verteilung der Laxanzien



Die Patienten ohne Laxanzientherapie hatten alle mindestens einmal Stuhlgang in den fünf Tagen nach Rotation, allerdings hatten sechs Patienten dieser Gruppe (40%) mindestens drei stuhlgangsfreie Tage in Folge und damit per definitionem eine Obstipation. Die maximale Defäkationsfrequenz lag bei fünf, die mittlere Frequenz bei 2,33 Defäkationen in fünf Tagen (SA 1,05; MIN 1; MAX 5; MED 3).

Der mittlere Wert für das Obstipationsgefühl lag bei 3,15 (SA 2,26; MIN 0; MAX 7,20; MED 2,20). Es war kein signifikanter Unterschied des Obstipationsgefühls im Vergleich des ersten mit dem letzten Untersuchungstag im Zeitraum nach Opioidrotation nachzuweisen ( $p > 0,05$ ).

In der Macrogol-Gruppe befand sich ein Patient ohne Stuhlgang, drei Probanden (15,0%) hatten mindestens drei stuhlgangsfreie Tage in Folge. Im Mittel hatten die Probanden dieser Gruppe 4,53 Stuhlgänge mit einem Maximum von zwölf Stuhlgängen bei einem Patienten in fünf Tagen (SA 3,12; MIN 0; MAX 12; MED 6).

Das mittlere Empfinden einer Obstipation wurde in dieser Gruppe im Mittel mit 2,03 auf der NRS-Skala bewertet (SA 2,58; MIN 0; MAX 8,20; MED 0,80). Auch hier zeigte sich im Verlauf der Beobachtung keine wesentliche Änderung dieser Bewertung ( $p > 0,05$ ).

In der drittgrößten Gruppe mit Natriumpicosulfat hatten die Untersuchten mindestens zweimal Stuhlgang, es gab keinen Patienten mit mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen ohne Defäkation. Der Mittelwert der Frequenz lag bei 5,38 Stuhlgängen (SA 2,66; MIN 2; MAX 12; MED 7).

Ein Obstipationsgefühl wurde hier eher weniger empfunden und im Mittel mit 1,54 bewertet (SA 2,06; MIN 0,00; MAX 5,80; MED 0,40) bei nicht signifikanten Veränderungen im Verlauf der Beobachtung unter Hydromorphon-Therapie ( $p > 0,05$ ).

Bezüglich der Stuhlgangsfrequenz war zwischen der Gruppe ohne Laxans und der Gruppe mit Macrogol ( $p = 0,01$ ) sowie zwischen der Gruppe ohne Laxans und der Gruppe mit Natriumpicosulfat ( $p = 0,007$ ) ein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Zwischen den einzelnen Gruppen der Laxanzien war der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,4$ ).

Bei Betrachtung des durchschnittlichen Obstipationsgefühls der Patienten der einzelnen Laxanzengruppen zeigte sich bei dem festgelegten Signifikanzniveau kein Unterschied ( $p > 0,05$ ), obwohl die Patienten ohne Laxans im Mittel einen höheren Wert auf der numerischen Ratingskala angaben.

Abb. 21: Mittelwerte der Defäkationsfrequenz an fünf Tagen nach Rotation aufgeteilt nach Laxanzengruppen

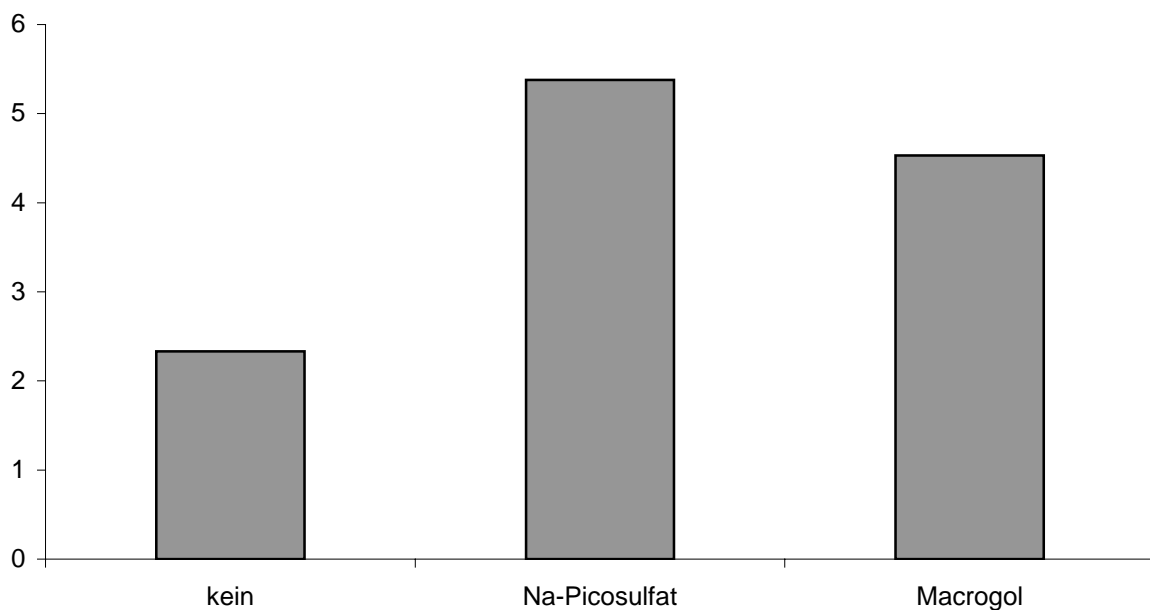
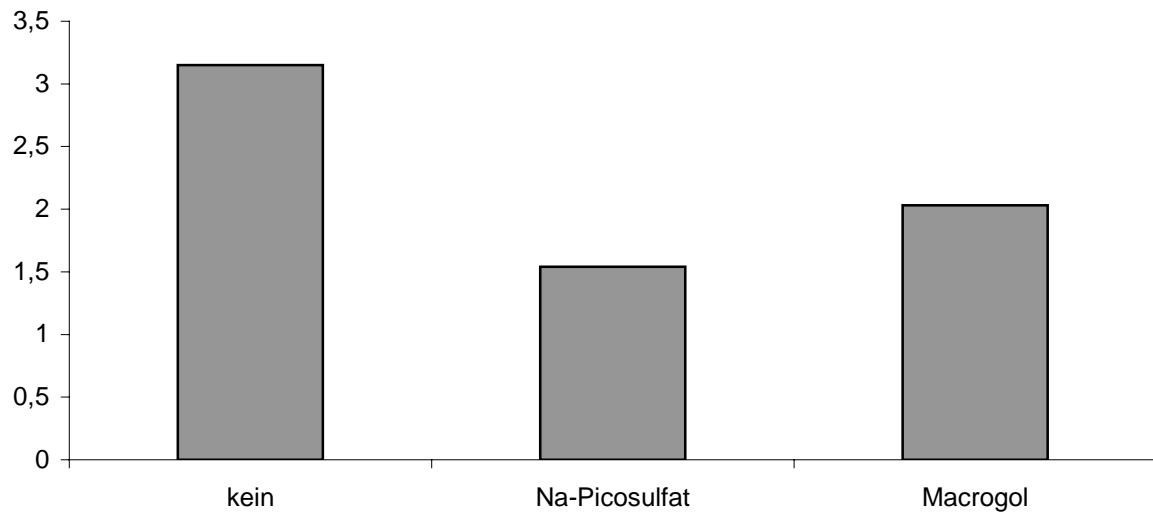


Abb. 22: Mittelwerte des Obstipationsgefühls nach Rotation aufgeteilt nach Laxanzengruppen



## 4.5.2 Zentrale Nebenwirkungen

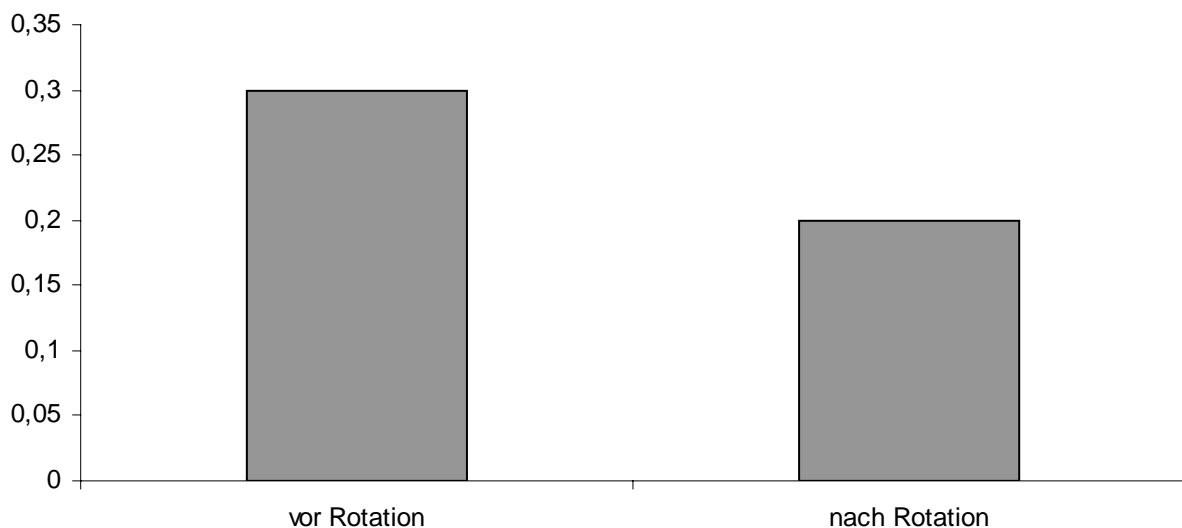
23 Patienten wurden wegen zentraler Symptome, meist Schlafstörungen, zu Hydromorphon rotiert.

### 4.5.2.1 Schlafstörungen

#### 4.5.2.1.1 Einschlafstörungen

16 Patienten litten vor der Rotation an Einschlafstörungen. Diese Zahl verringerte sich nach Rotation auf acht ( $p=0,1$ ). Hinsichtlich des Symptoms Einschlafstörungen zeigte sich ein signifikanter Rückgang dieser Problematik im gesamten Patientenkollektiv. Die durchschnittliche Häufigkeit von Einschlafstörungen sank von 0,34 vor Rotation auf 0,21 nach Rotation ( $p=0,02$ ).

Abb. 23: Häufigkeit von Einschlafstörungen im gesamten Patientenkollektiv



Unter den wegen Einschlafstörungen zu Hydromorphon rotierten Patienten verbesserte sich diese Symptomatik ebenfalls, wenn auch nicht signifikant ( $p=0,1$ ).

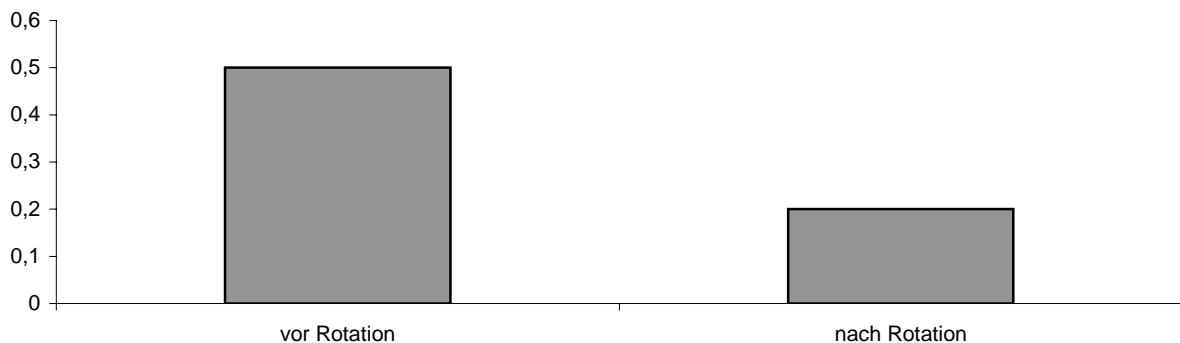


#### 4.5.2.1.2 Durchschlafstörungen

Die Subgruppe der Patienten mit Durchschlafstörungen verkleinerte sich nach Umstellung der Opioidtherapie von 23 auf zwölf ( $p=0,1$ ).

Im gesamten Patientenkollektiv waren Durchschlafstörungen signifikant rückläufig. So verbesserte sich die mittlere Häufigkeit von Durchschlafstörungen pro Untersuchungszeitraum von 0,51 auf 0,22 ( $p=0,003$ ).

Abb. 24: Häufigkeit von Durchschlafstörungen im gesamten Patientenkollektiv



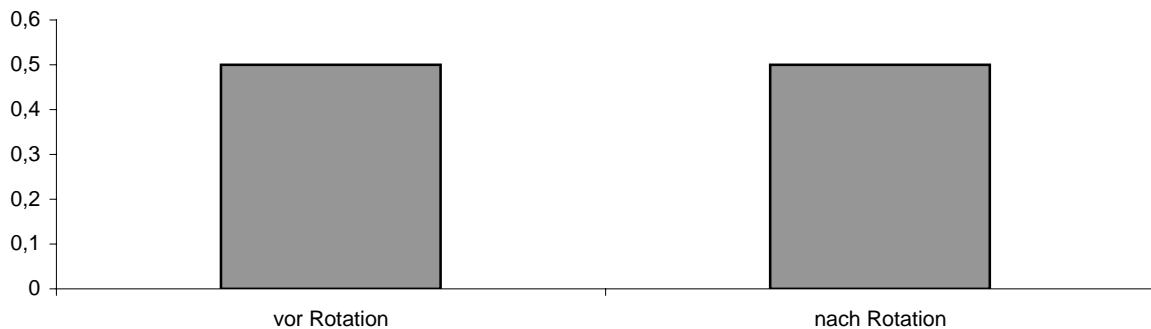
Bei gesonderter Betrachtung der wegen Durchschlafstörungen unter der Opioidtherapie umgestellten Patienten zeigte sich keine signifikante Verbesserung ( $p=0,1$ ).

#### 4.5.2.1.3 Albträume

Insgesamt litten nur fünf Patienten vor Rotation unter Episoden von Albträumen. Diese Anzahl verringerte sich auf drei Patienten nach der Rotation ( $p>0,05$ ).

Das Symptom Albträume war sehr gering ausgeprägt und veränderte sich weder in der gesamten Gruppe noch in einer der untersuchten Subgruppen signifikant ( $p=0,5$ ).

Abb. 25: Häufigkeit von Albträumen im gesamten Patientenkollektiv



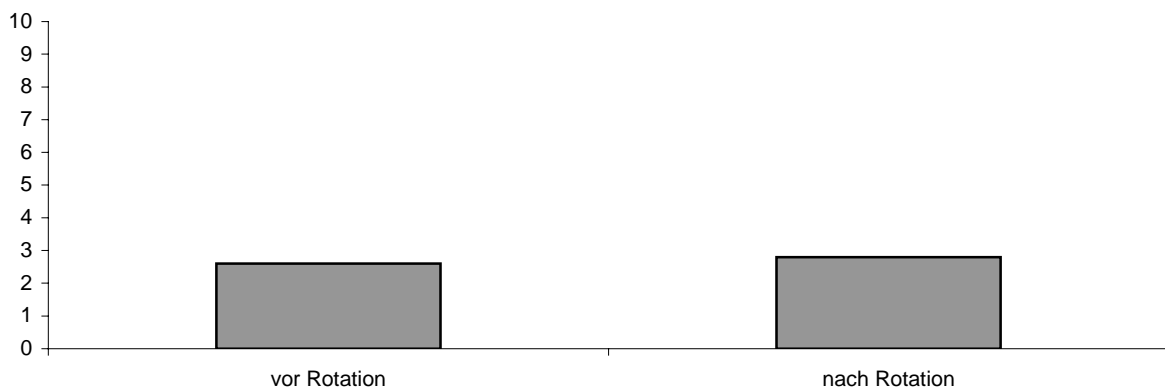
#### 4.5.2.2 Sedation

Zwei Patienten wurden wegen Tagessedation zu Hydromorphon rotiert. Hier kam es zu keinerlei Veränderungen der NRS-Werte nach Rotation.

Bezogen auf die gesamte Patientengruppe war Müdigkeit beziehungsweise Sedierung vor und nach Rotation ein häufiger beobachtetes Symptom. Nach Rotation klagten maximal 30% der Befragten über eine Müdigkeit mit einem NRS von 1 - 3, Müdigkeit mit einem NRS größer als 6 kam in zwei Fällen vor.

Die mittleren NRS-Werte für Sedation veränderten sich kaum nach Rotation (vor Rotation 2,67 (SA 1,52), nach Rotation 2,81 (SA 1,72)); ( $p=0,5$ ).

Abb. 26: Mittlere NRS-Werte für Sedierung vor und nach Rotation im gesamten Patientenkollektiv

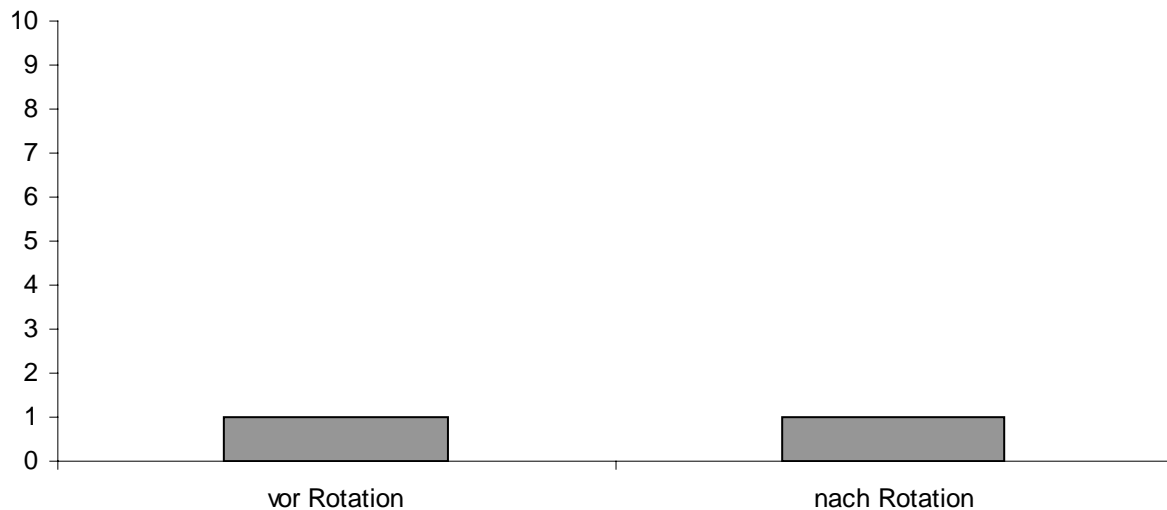


#### 4.5.2.3 Schwindel

Dieses Symptom trat bei 23 Patienten (46%) auf. Deren durchschnittliche NRS-Werte betrugen 1 - 3. 27 Patienten (54%) hatten in dieser Hinsicht keine Beschwerden.

Die NRS-Mittelwerte der untersuchten Probanden schwankten sowohl vor als auch nach Umstellung der Opioidtherapie nur wenig um den Durchschnittswert von 1,00 (SA 1,4); somit hatte eine Rotation zu Hydromorphon keinen Einfluss auf das Symptom Schwindel ( $p=0,6$ ).

Abb. 27: Mittlere NRS-Werte für Schwindel vor und nach Rotation im gesamten Patientenkollektiv

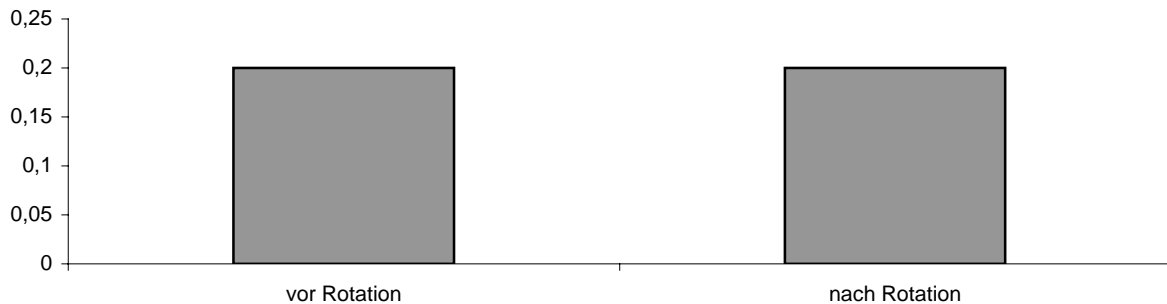


#### 4.5.2.4 Myoklonien

Sechs Patienten klagten vor Rotation zu Hydromorphon über Episoden von Myoklonien. Nach Rotation verringerte sich die Anzahl auf vier.

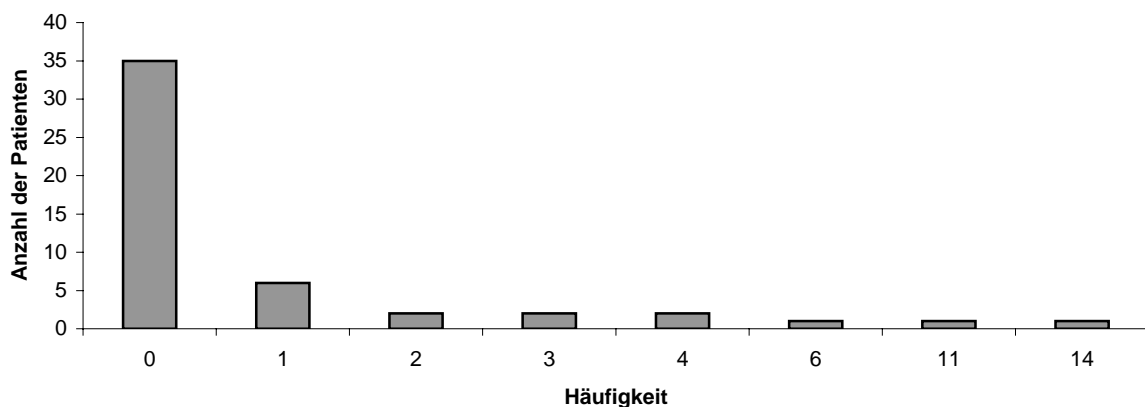
Die Häufigkeit unwillkürlicher Muskelzuckungen in der Gesamtpopulation änderte sich im Verlauf der Untersuchung nicht. Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit pro Untersuchungstag betrug 0,22, sowohl vor als auch nach Umstellung auf Hydromorphon ( $p=0,5$ ).

Abb. 28: Mittlere Häufigkeit von Myoklonien vor und nach Rotation im gesamten Patientenkollektiv



Die Spannweite der Anfallshäufigkeit im zweiten Untersuchungszeitraum reichte hierbei von 0 bis 14 Myoklonien an den fünf untersuchten Tagen und bis zu maximal drei Myoklonien pro Tag.

Abb. 29: Gesamthäufigkeit der Myoklonien im zweiten Untersuchungszeitraum



### 4.5.3 Sonstige Nebenwirkungen

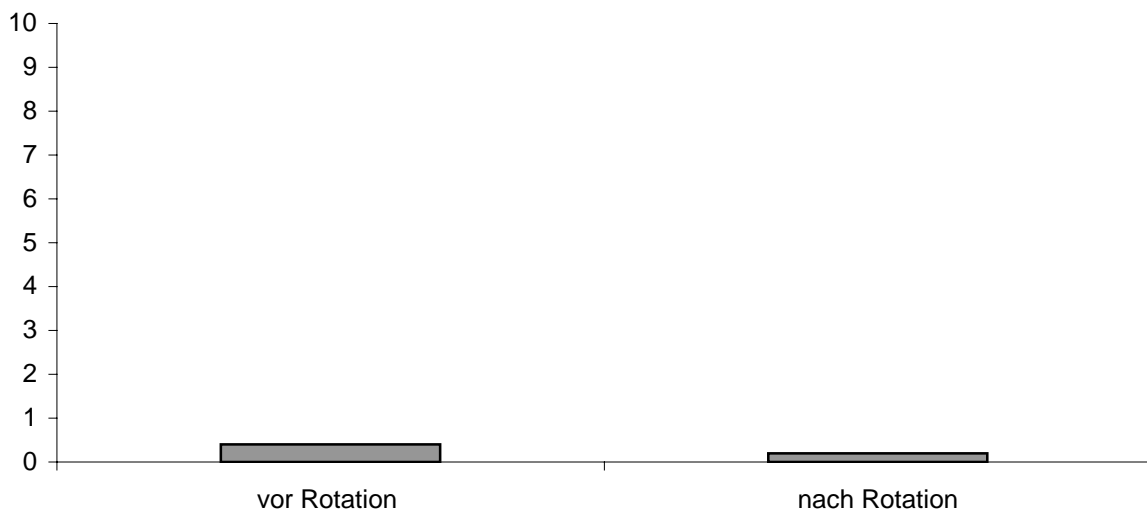
#### 4.5.3.1 Juckreiz

Nur einer der 50 untersuchten Patienten wurde wegen starken Juckreizes zu Hydromorphon rotiert. Dessen mittlerer NRS-Wert sank von 5,00 vor Rotation auf 3,00 nach Rotation.

Juckreiz war insgesamt ein selten beobachtetes Symptom. Maximal elf Patienten (22%) klagten über Juckreiz, wobei die Intensität auf der VAS von 0 bis 10 maximal mit 3, einmalig auch mit 4 eingeschätzt wurde.

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv reduzierte sich der Mittelwert für Juckreiz von 0,42 (SA 1,34) auf 0,26 (SA 0,72); ( $p=0,6$ ).

Abb. 30: Mittlerer NRS-Wert für Juckreiz vor und nach Rotation

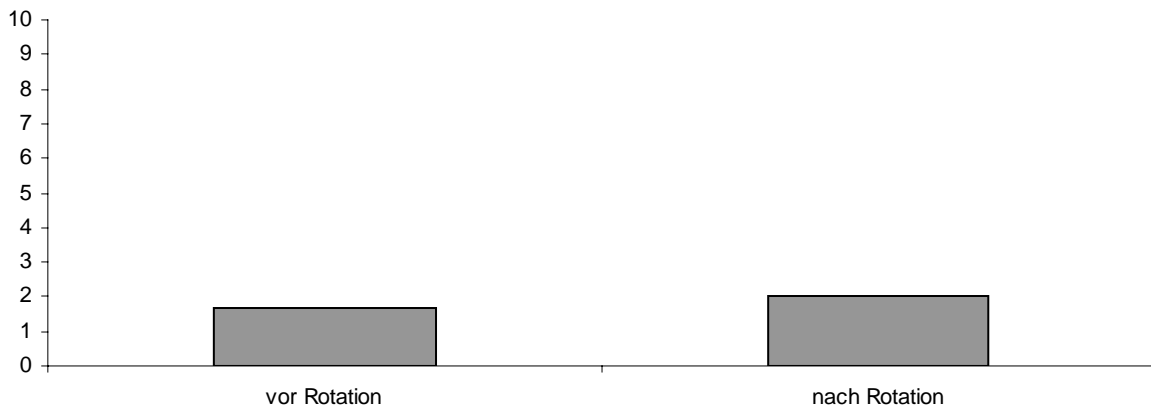


#### 4.5.3.2 Mundtrockenheit

Mundtrockenheit war kein Grund für eine Opioidrotation.

Eine Mundtrockenheit wurde von 38 Patienten (76%) mit einem NRS von 1 - 3 eingeschätzt. Die Spannweite der ermittelten Werte reichte auf der NRS von 1 - 8. Der NRS-Wert lag im Mittel vor Rotation bei 1,72 (SA 1,94) und nach Rotation bei 2,02 (SA 2,07); ( $p=0,4$ ).

Abb. 31: Mittlerer NRS-Wert für Mundtrockenheit vor und nach Rotation



#### 4.5.4 Effektivität der Rotation

Die Technik der Opioidrotation zu Hydromorphon war bei 32 Patienten (64%) erfolgreich. Die Schmerzen oder Nebenwirkungen besserten sich nach Rotation von sublingualem Buprenorphin (3 von 4 behandelten Patienten), transdermalem Fentanyl (8 von 11 Patienten), Morphin (11 von 19 Patienten), Oxycodon (3 von 6 Patienten) und oralem Tramadol (7 von 10 Patienten).

Keinen Nutzen aus der Rotation zogen 18 Probanden (36%).

#### 4.5.5 Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ)

Dieser standardisierte Test wurde zur Erfassung sowohl von subjektiven als auch von objektiv zu beobachtenden Symptomausprägungen benutzt und im Untersuchungszeitraum nach der Rotation durchgeführt. Einige der in diesem Test erfragten Symptome wurden schon unter einem eigenen Unterpunkt dargestellt. Es handelt sich um die Symptome Juckreiz (4.5.3.1), Müdigkeit (4.5.2.2) und Übelkeit (4.5.1.1).

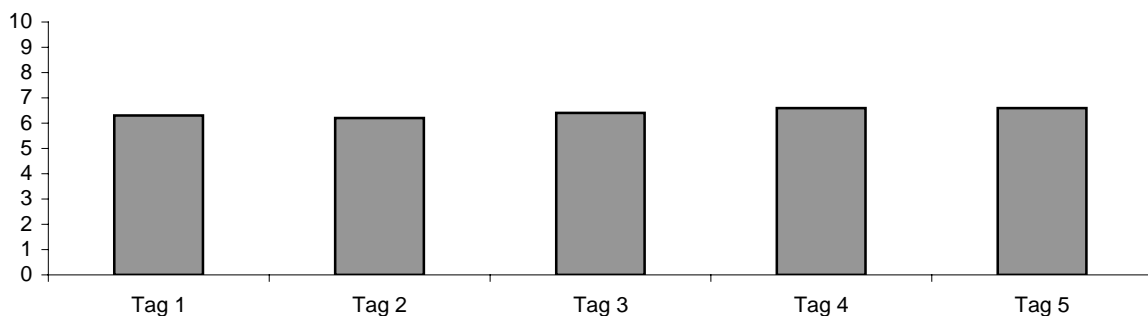
##### 4.5.5.1 Selbsteinschätzung

Die Ausprägungen von subjektiven Wahrnehmungen wie „Medikamenteneffekt“, Juckreiz, Entspanntheit, Trunkenheitsgefühl, Müdigkeit, Nervosität, „Energiegeladenheit“, „Sprechbedürfnis“, Übelkeit und Benommenheit wurden jeden Tag mit einer numerischen Skala von 0 bis 10 erfasst.

##### Medikamenteneffekt

38 % der Befragten (n=19) bewerteten den Medikamenteneffekt auf der NRS zwischen 8 - 10, welcher meistens als deutliche Schmerzlinderung empfunden wurde. Zwischen 1 - 3 auf der NRS beschrieben höchstens 16% der Patienten (n=8) pro Tag den Effekt des Hydromorphons. Der Mittelwert aller Werte war 6,4 (SA 2,3; MIN 2,2; MAX 10,0; MED 6,9).

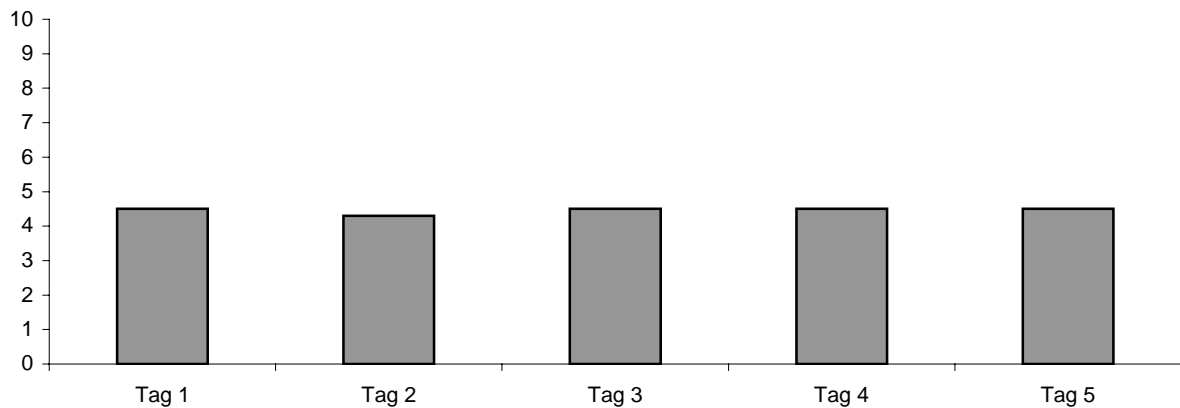
Abb. 32: Mittlere NRS-Werte für den Medikamenteneffekt



## Entspanntheit

Nur sechs Probanden (12%) gaben einen NRS-Wert von 8 - 10 an, die deutliche Mehrheit fühlte sich angespannt bei einem Mittelwert von 4,5 (SA 2,4; MIN 0,0; MAX 8,8; MED 4,2).

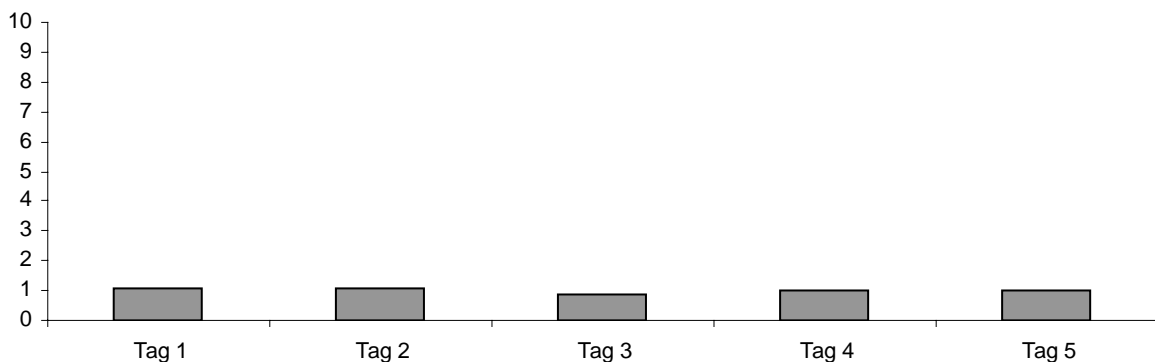
Abb. 33: Mittlere NRS-Werte für die Entspanntheit



## „Trunkenheitsgefühl“

Das Gefühl des „Trunkenseins“ war bei einem Mittelwert von 1,0 (SA 1,6; MIN 0,0; MAX 6,2; MED 0,0) sehr gering ausgeprägt und wurde in der großen Mehrzahl der Fälle täglich mit einem Wert von 0 belegt.

Abb. 34: Mittlere NRS-Werte für das Trunkenheitsgefühl

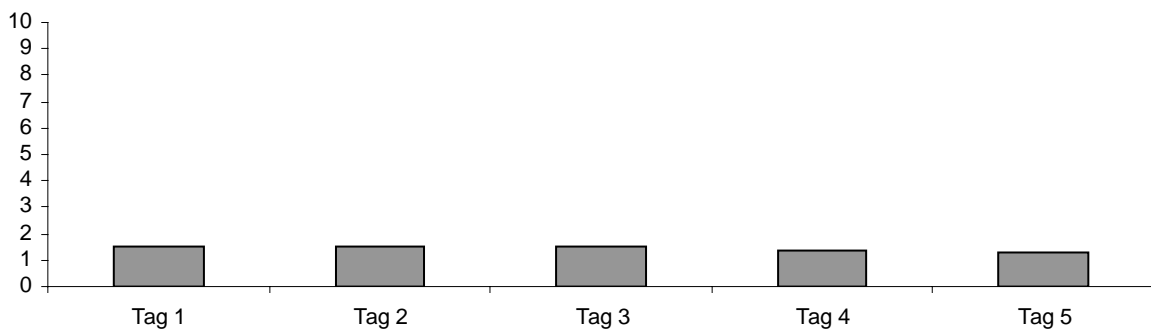




## Nervosität

Nahezu drei Viertel der Malignom-Patienten gaben täglich einen NRS-Score zwischen 0 und 3 an, eine Nervosität wurde überhaupt nur von einem Patienten zwischen 8 und 10 angegeben und dies auch nur an einem Untersuchungstag (MW 1,4; SA 1,8; MIN 0,0; MAX 6,8; MED 0,6).

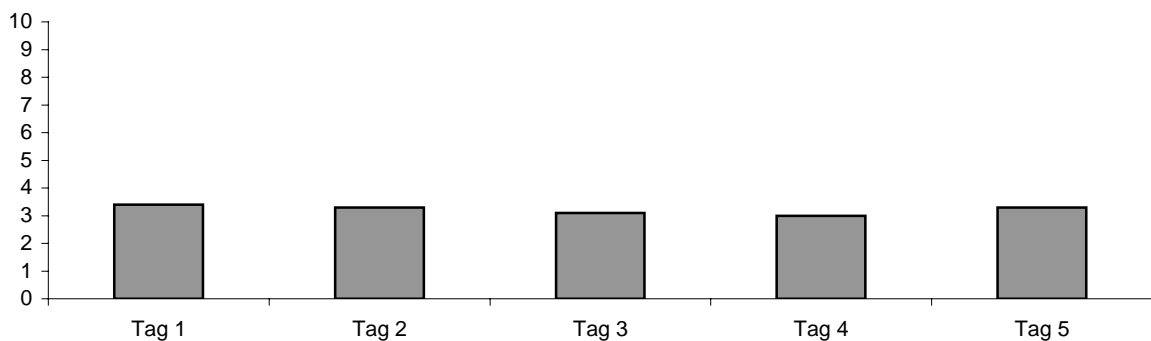
Abb. 35: Mittlere NRS-Werte für die Nervosität



## „Energie“

60% der Untersuchten (n=30) gaben an, unter „mangelnder Energie“ zu leiden und klassifizierten dies mit einem NRS-Score von 0 bis 3. Ein Wert zwischen 8 und 10 wurde höchstens von 6% der Patienten (n=3) angegeben. Der Mittelwert lag bei 3,2 (SA 2,0; MIN 0,0; MAX 7,4; MED 3,2).

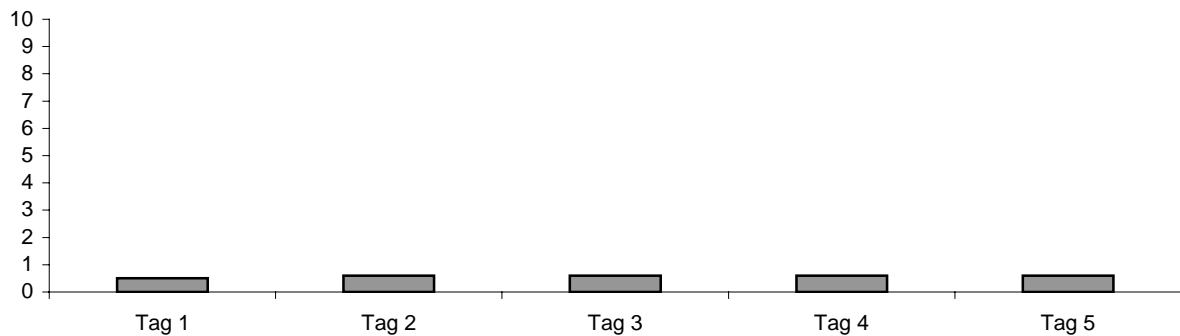
Abb. 36: Mittlere NRS-Werte für die Energie



## Sprechbedürfnis

Über ein verstärktes Sprechbedürfnis berichteten zwei Patienten (4%), über 90 % (n>45) gaben keine Veränderung ihres Redeverhaltens an. Im Mittel wurde das Sprechbedürfnis mit 0,6 bewertet (SA 1,6; MIN 0,0; MAX 7,8; MED 0,0).

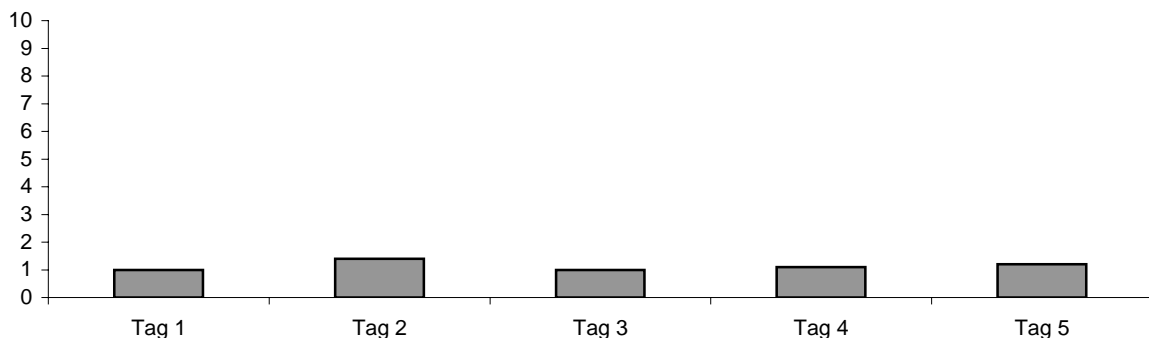
Abb. 37: Mittlere NRS-Werte für das Sprechbedürfnis



## Benommenheit

Ein NRS-Wert zwischen 8 und 10 wurde nur von einem Patienten berichtet. An den einzelnen Untersuchungstagen gaben mindestens 76% der Patienten (n=38) keine oder nur eine Benommenheit mit NRS-Score von 1 - 3 an. Fasst man alle Patienten zusammen, so lag die mittlere Einschätzung der Benommenheit bei 1,1 (SA 1,5; MIN 0,0; MAX 5,2; MED 0,6).

Abb. 38: Mittlere NRS-Werte für die Benommenheit



Alle untersuchten subjektiven Parameter änderten sich über die beobachteten Tage nur wenig und nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

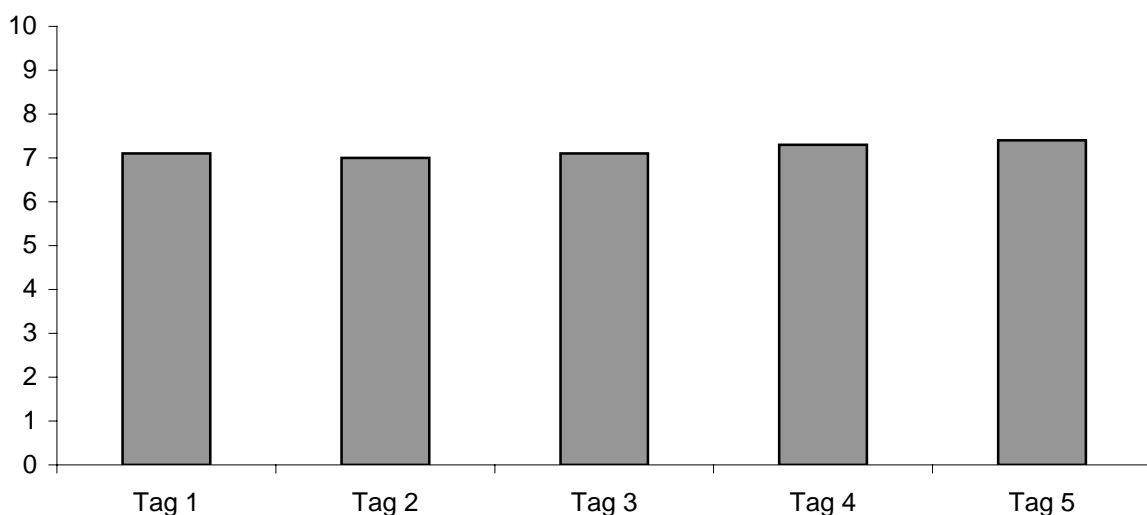
#### 4.5.5.2 Fremdeinschätzung

Die im Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ) durch den Beobachter erfassten Parameter werden im Folgenden dargelegt.

##### Medikamenteneffekt

Bei 44 % aller befragten Patienten ( $n=22$ ) wurde ein Medikamenteneffekt mit NRS-Werten von 8 bis 10 beobachtet. NRS-Werte von 4 - 7 bezüglich der Wirkung des Hydromorphons wurden bei durchschnittlich 42 % der Probanden ( $n=21$ ) festgestellt, ein Effekt des Medikaments wurde im Mittel in sieben Fällen auf der NRS zwischen 1 und 3 attestiert. Der Mittelwert des objektiv eingeschätzten Medikamenteneffekts auf der NRS betrug 7,2 (SA 2,0; MIN 2,8; MAX 10,0; MED 7,4).

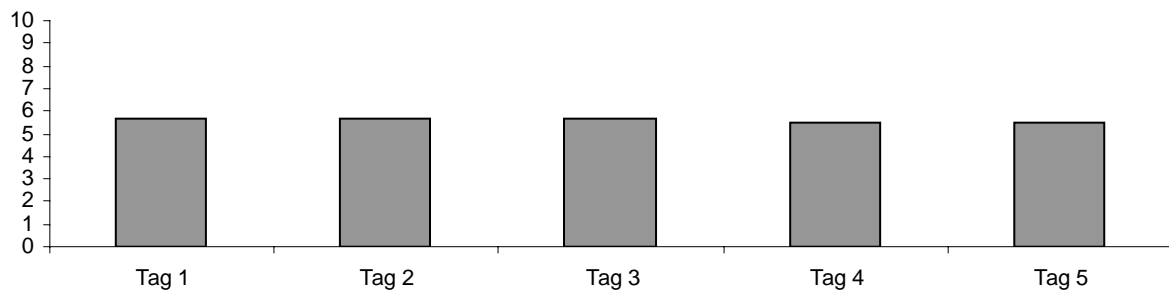
Abb. 39: Mittlere NRS-Werte für den Medikamenteneffekt



## „Entspanntheit“

Eine Entspanntheit mit einem NRS-Wert von 8 - 10 war bei 14 Probanden (28%) zu beobachten, die Mehrheit der Patienten wurde mit NRS-Werten von 4 - 7 eingeschätzt (56%). Niedrige NRS-Werte von 1 - 3 erhielten im Verlauf der Untersuchung acht Patienten (16%). Für die Entspanntheit wurde ein Mittelwert von 5,6 (SA 2,3; MIN 1,2; MAX 10,0; MED 5,6) ermittelt.

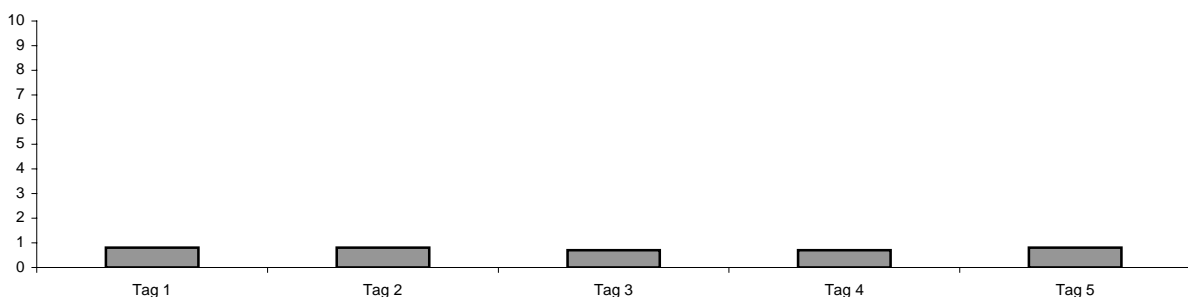
Abb. 40: Mittlere NRS-Werte für die Entspanntheit



## „Trunkenheitswirkung“

Der äußere Eindruck, durch die Opioidgabe „betrunken“ zu wirken, wurde bei 90 % aller Untersuchten mit NRS-Werten von 0 - 3 belegt. In einem Fall (2%) wurde von einer Trunkenheitswirkung mit einem NRS-Score von 8 berichtet. So fiel der Durchschnittswert auf der NRS mit 0,76 (SA 1,5; MIN 0,0; MAX 7,6; MED 0,0) sehr gering aus.

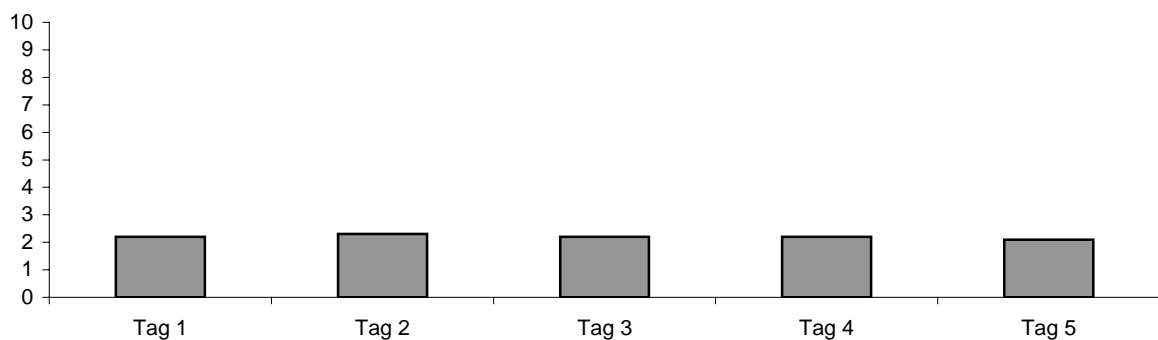
Abb. 41: Mittlere NRS-Werte für die Trunkenheitswirkung



## Nervosität

Nervosität mit NRS-Werten von 8 - 10 wurde bei keinem Probanden festgestellt, in der großen Mehrzahl der Fälle (n=36) wurde der Grad der Nervosität mit 1 - 3 eingeschätzt. Bei 14 Untersuchten war der angegebene NRS-Wert 4 - 7. Der durchschnittliche Wert aller Patienten auf der NRS lag bei 2,2 (SA 1,8; MIN 0,0; MAX 6,6; MED 1,9).

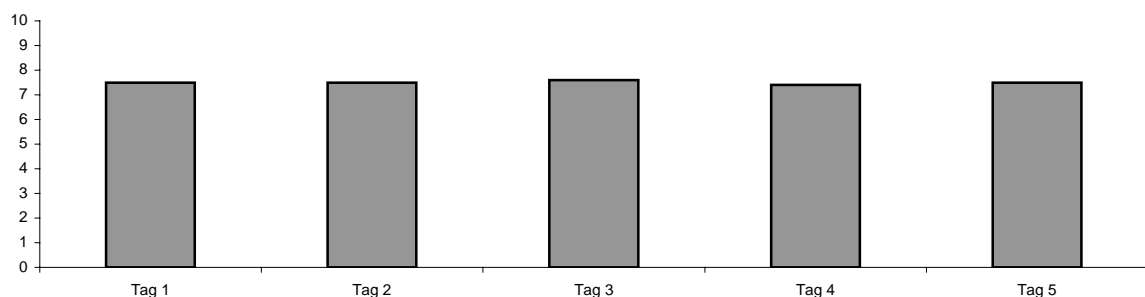
Abb. 42: Mittlere NRS-Werte für die Nervosität



## „Sprechbedürfnis“

Im Gegensatz zu den eher niedrigen subjektiven Werten für das Sprechbedürfnis befand sich der Durchschnittswert für das objektive Sprechbedürfnis der Patienten bei 7,5 (SA 2,5; MIN 3,0; MAX 10,0; MED 8,3). Mehr als der Hälfte aller Untersuchten wurde ein Sprechbedürfnis mit NRS-Score 8 - 10 bescheinigt (n=27), ein niedrigerer Wert von 4 - 7 war bei 18 Patienten (36%) vorhanden. Als ablehnend gegenüber einem Gesprächsangebot wurden fünf Probanden (10%) eingeschätzt.

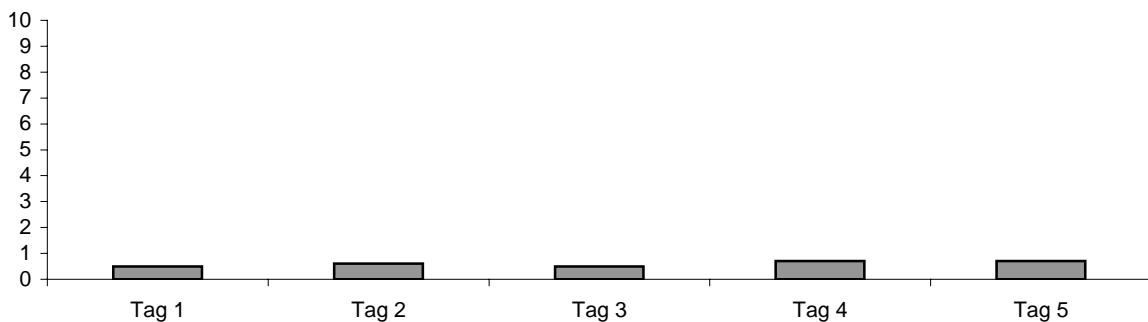
Abb. 43: Mittlere NRS-Werte für das Sprechbedürfnis



## Verwirrtheit

Keiner der Patienten wurde auf der NRS mit Werten größer als 7 bewertet, bei drei Patienten (6%) war eine Verwirrtheit (NRS 4 - 7) zu beobachten. 94 % der Untersuchten wurden als gar nicht verwirrt oder auf der NRS mit 1 - 3 klassifiziert. Für alle Patienten lag der Mittelwert auf der NRS bei 0,6 (SA 1,3; MIN 0,0; MAX 6,8; MED 0,0).

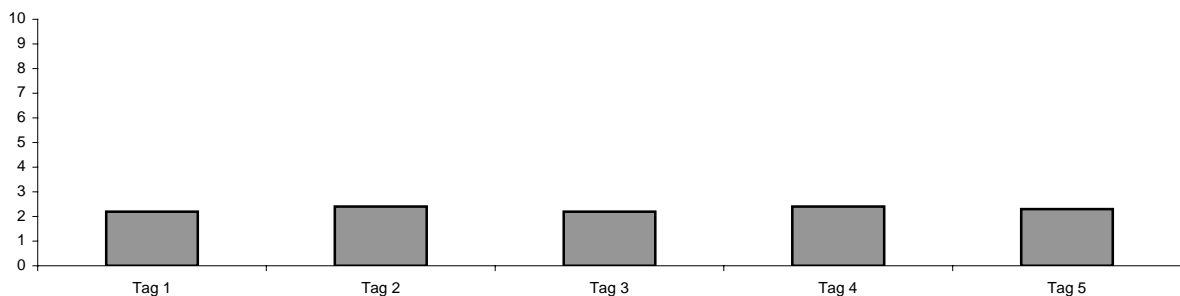
Abb. 44: Mittlere NRS-Werte für die Verwirrtheit



## Unruhe

Eine Unruhe mit einem NRS-Score von 8 - 10 wurde insgesamt nur bei zwei Patienten (4%) beobachtet, in 76 % der Fälle (n=38) wurde die beobachtete Unruhe mit NRS-Werten von 0 – 3 beschrieben. Die übrigen Probanden (n=10) wurden mit NRS 4 - 7 klassifiziert. Im Mittel wurde ein Unruhegefühl mit 2,3 bewertet (SA 2,0; MIN 0,0; MAX 8,0; MED 1,6).

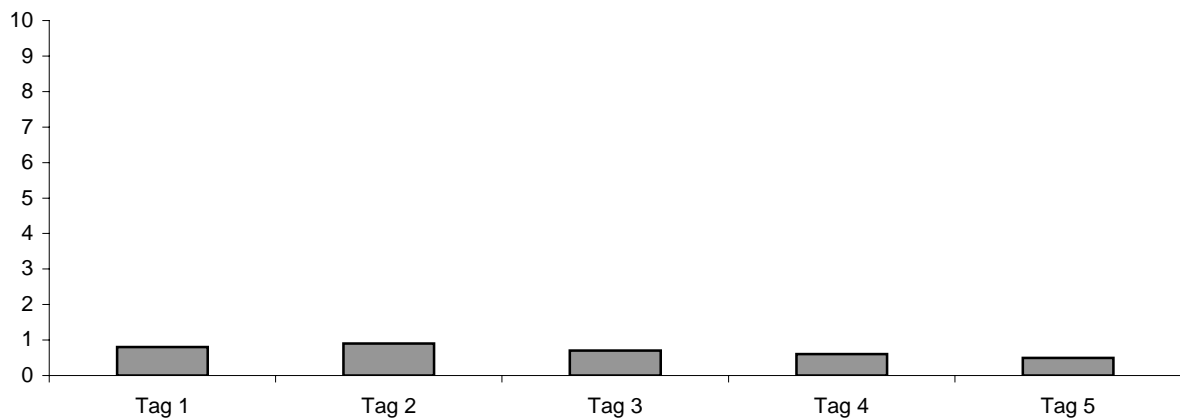
Abb. 45: Mittlere NRS-Werte für die Unruhe



## Beobachtetes Schwitzen

Dieses Symptom war bei den Patienten nur sehr gering ausgeprägt. Jeweils ein Patient wurde mit einem NRS-Score von 8 - 10 bzw. 4 - 7 klassifiziert (je 2%), bei den anderen Patienten wurde meist kein (84%) oder nur ein Schwitzen mit Werten von 1 - 3 beobachtet. Der Durchschnittswert auf der NRS betrug 0,7 (SA 1,5; MIN 0,0; MAX 7,8; MED 0,0).

Abb. 46: Mittlere NRS-Werte für das Schwitzen



Bei diesen beobachteten Symptomen wurden ebenfalls die objektiv ermittelten Werte für den ersten und den letzten Untersuchungstag verglichen. Es wurde kein signifikanter Unterschied gefunden ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5.5.3 Vergleich der patientenseitig und untersucherseitig ermittelten Werte des MSDEQ**

Die Werte der Selbsteinschätzung durch den Patienten wurden mit den korrespondierenden Parametern der Fremdeinschätzung des Beobachters korreliert. Hierbei zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,91 eine weitestgehende Übereinstimmung des subjektiv empfundenen mit dem objektiv beobachteten Medikamenteneffekt, gefolgt von einer ebenfalls hervorragenden Korrelation der Werte für die Entspanntheit des Patienten (Koeffizient 0,89) sowie einer mittleren Korrelation der Parameter für die Nervosität des Patienten (0,60) und dessen Benommenheit (0,44). Bezüglich des Sprechbedürfnisses ließ sich mit einem Koeffizienten von 0,05 keine Korrelation nachweisen.

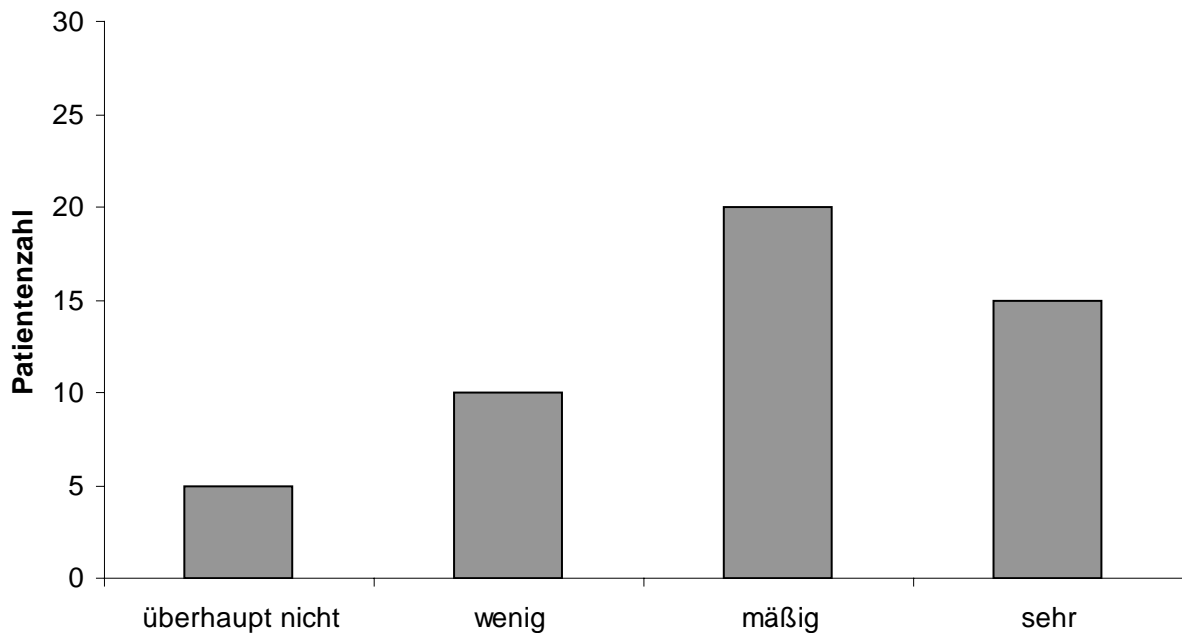


#### 4.5.6 EORTC QLQ-C 30, Version 3.0

Zum Ende der fünf Untersuchungstage des zweiten Beobachtungszeitraums wurden die Patienten gebeten, anhand des standardisierten Fragebogens der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) die Lebensqualität der vergangenen Tage einzuschätzen. 28 Symptome und Aspekte der Lebensqualität sollten mit den Merkmalen „überhaupt nicht vorhanden“, „wenig“, „mäßig“ oder „sehr ausgeprägt“ belegt werden. Die ersten 18 Fragen beschäftigen sich eher mit Symptomen der Schmerztherapie, während die letzten zwölf Fragen eher auf die Einschätzung der Lebensqualität abzielen. Zum Schluss wurden die Probanden gebeten, ihren Gesundheitszustand sowie ihre Lebensqualität mit den Werten 1 - 7 (sehr schlecht bis ausgezeichnet) einzuschätzen.

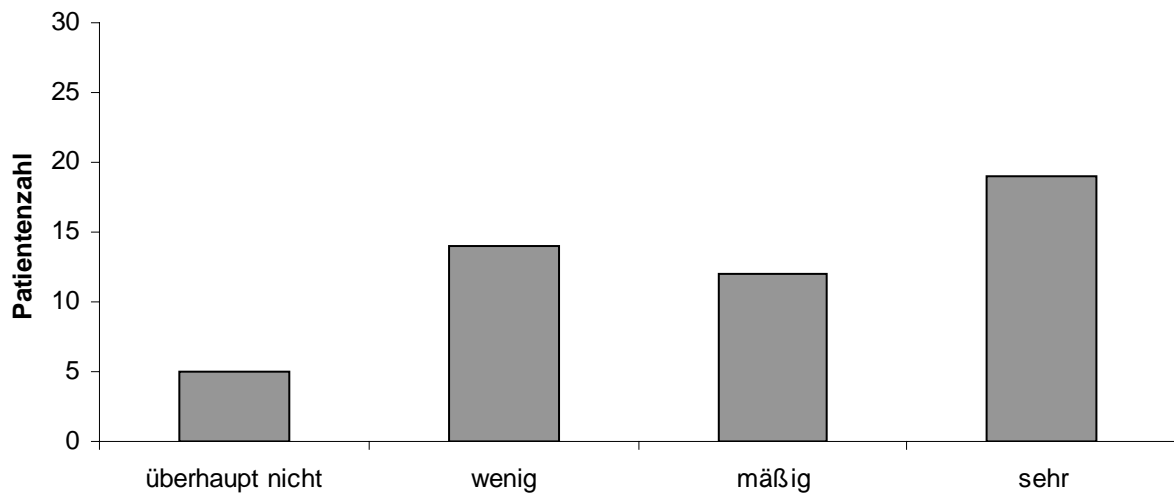
#### Frage 1: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?

70 % der Befragten (35 Probanden) beantworteten diese Frage maximal mit „mäßig“, nur 15 Patienten hatten große Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen.

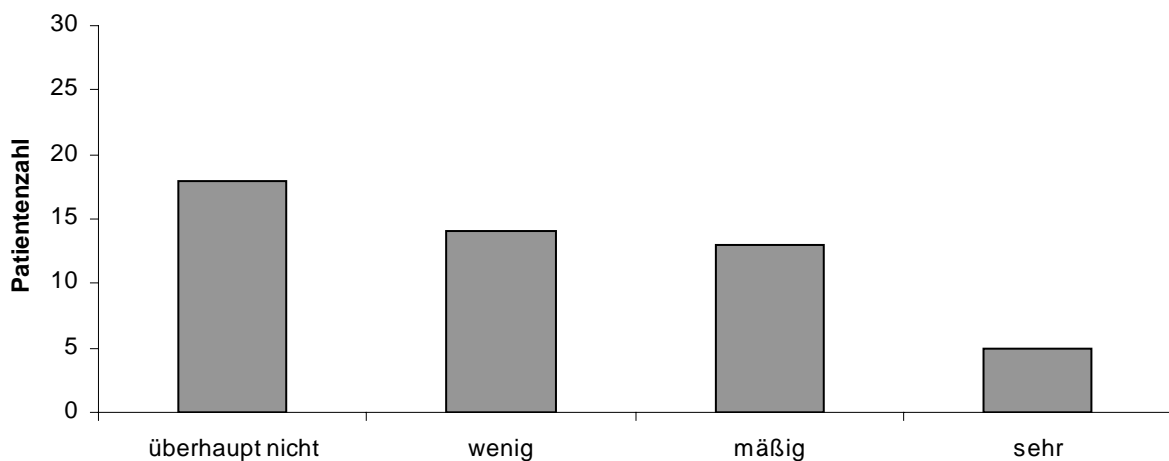


**Frage 2: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?**

Die meisten Patienten (62%) gaben bezüglich dieser Fähigkeit eine stärkere Einschränkung an, die sie mit den Prädikaten „mäßig“ oder „stark“ belegten.

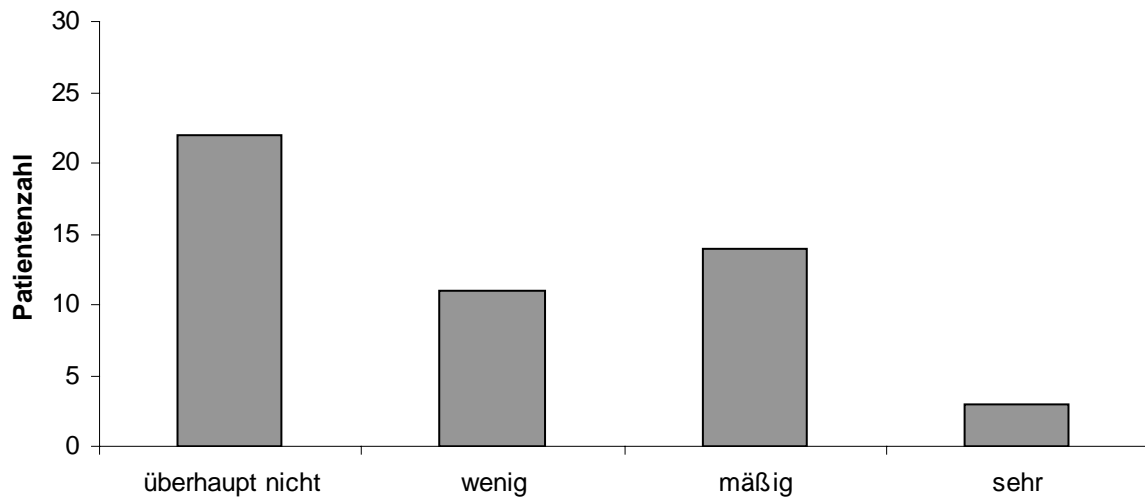
**Frage 3: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?**

Hier wiederum war die Mehrheit der Befragten nur wenig eingeschränkt (64% mit „überhaupt nicht“ oder „wenig“). Nur fünf Probanden (10%) hatten große Probleme, sich außer Haus zu bewegen.



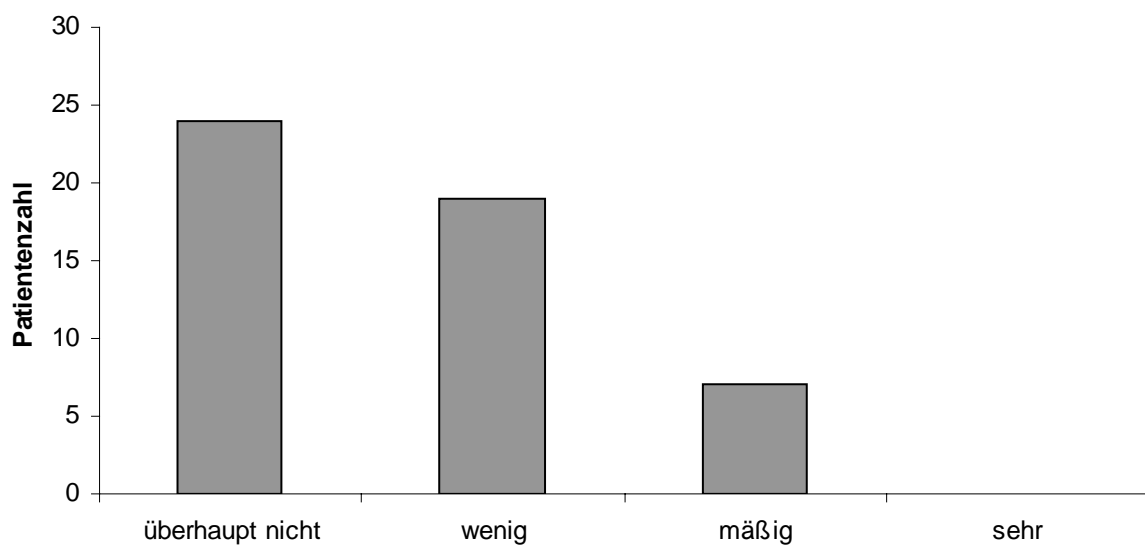
#### Frage 4: Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

66% der Untersuchten brauchten am Tage keine oder nur wenig Bettruhe, nur drei Patienten konnten objektiv als bettlägerig bezeichnet werden.



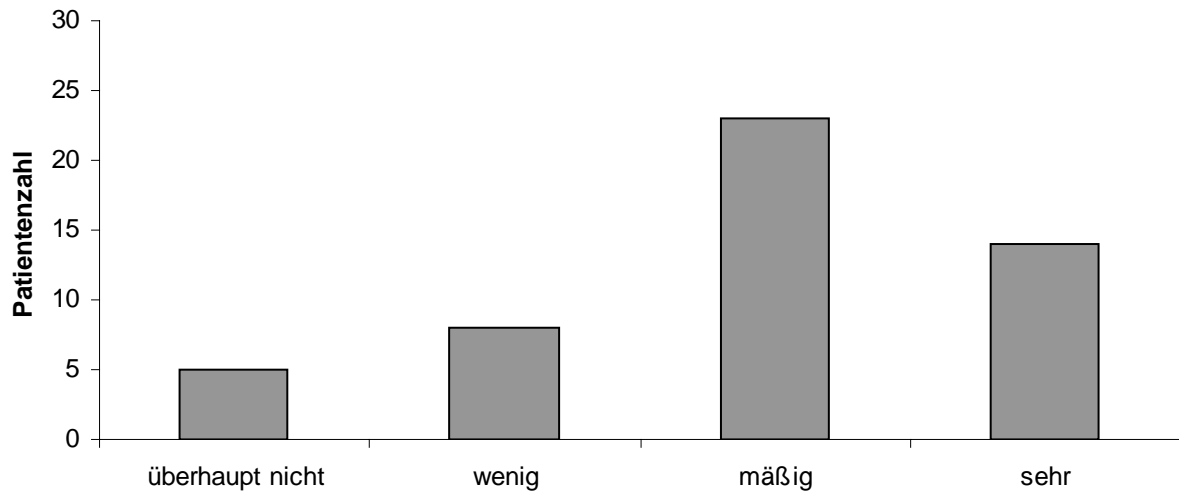
#### Frage 5: Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

Diese Frage wurde in 86% der Fälle verneint oder mit „wenig“ eingeschätzt. Sieben Befragte waren häufiger am Tage auf fremde Hilfe angewiesen.

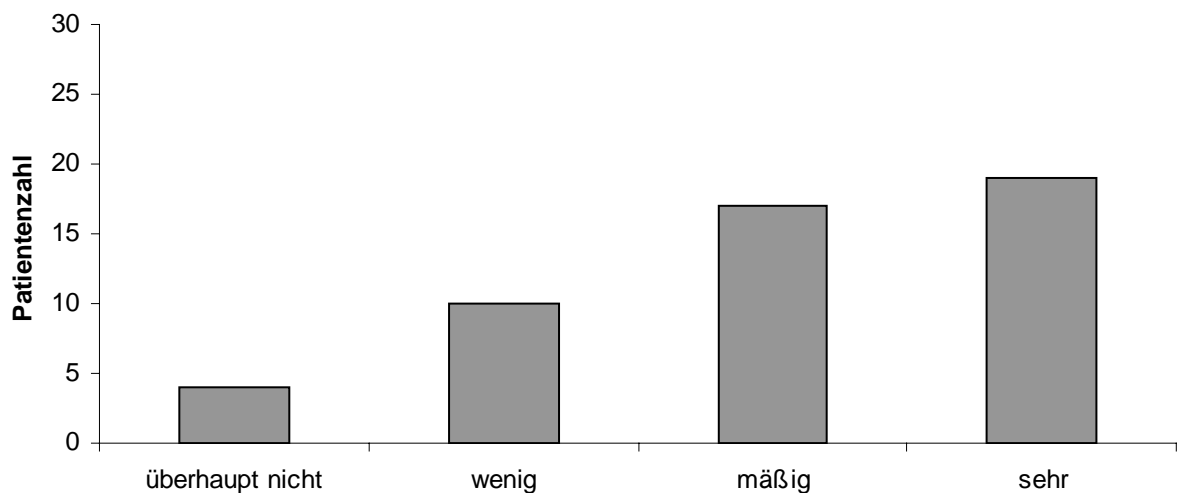


**Frage 6: Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?**

Bei dieser Frage gaben 37 Probanden eine mäßige oder starke Einschränkung zu, nur fünf Probanden bezeichneten sich als überhaupt nicht eingeschränkt.

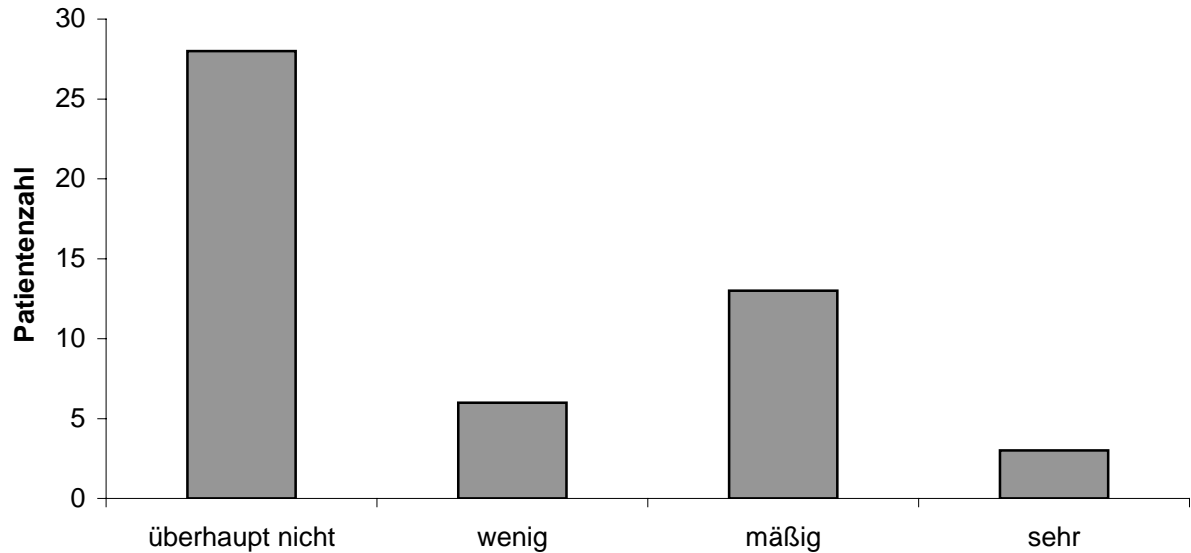
**Frage 7: Waren Sie bei Ihren Hobbies oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?**

In fast gleichen Prozentsätzen wie bei der vorherigen Frage äußerten hier die meisten der untersuchten Tumor-Patienten eine stärkere Einschränkung.

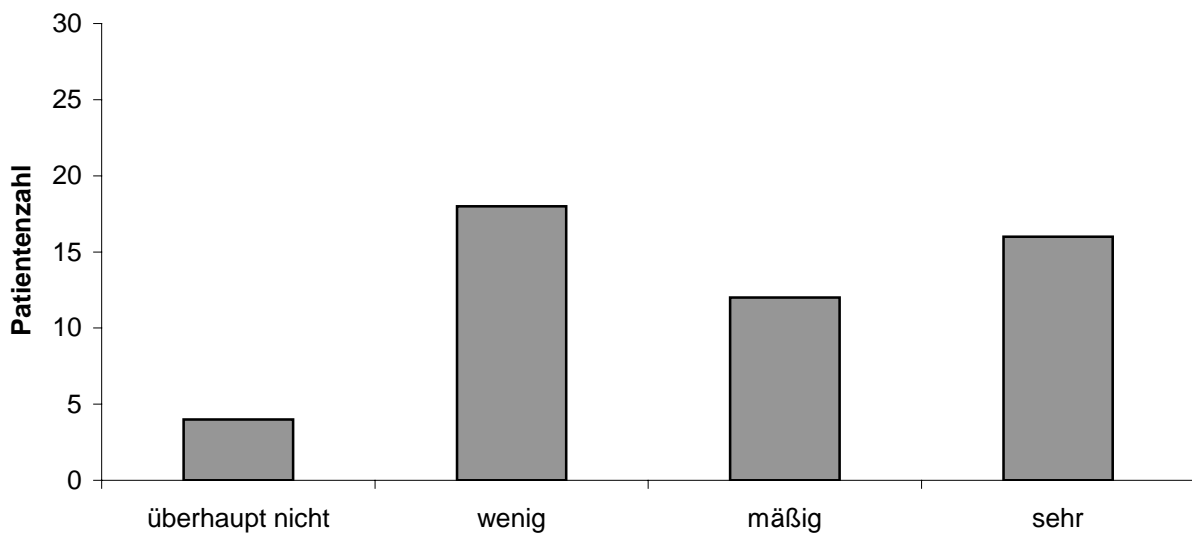


**Frage 8: Waren Sie kurzatmig?**

Drei Befragte (6%) verspürten eine starke Atemnot, 28 (56%) waren nicht kurzatmig.

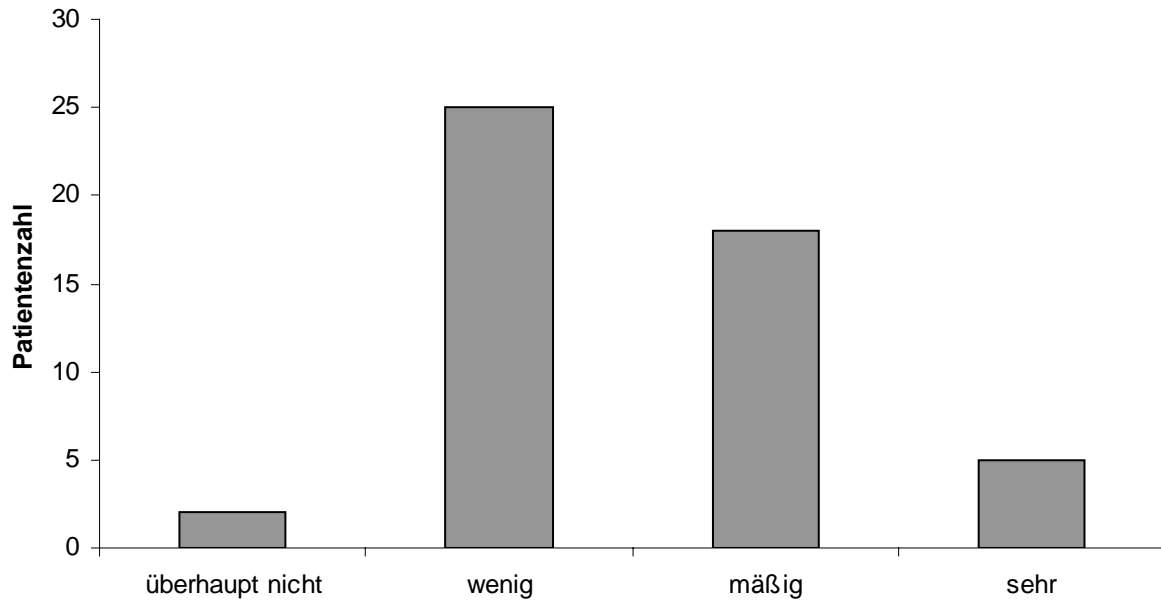
**Frage 9: Hatten Sie Schmerzen?**

28 Patienten (56%) bewerteten diese Frage mit „mäßig“ oder „stark“, nur vier Patienten (8%) hatten überhaupt keine Schmerzen.

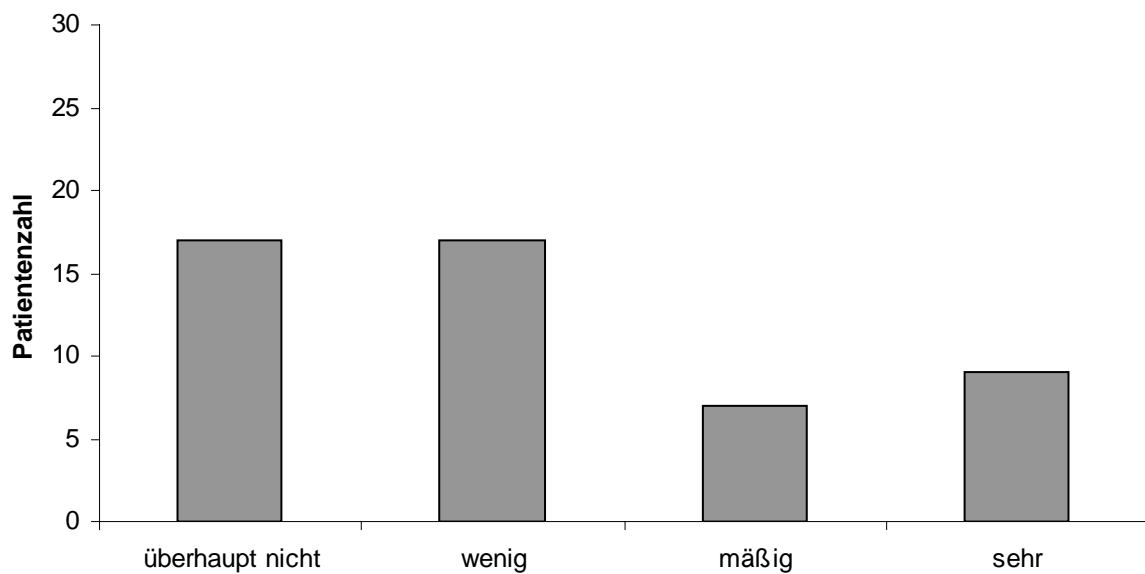


**Frage 10: Mussten Sie sich ausruhen?**

Die meisten Aussagen lagen auf mittlerem Niveau zwischen „wenig“ und „mäßig“ (86%).

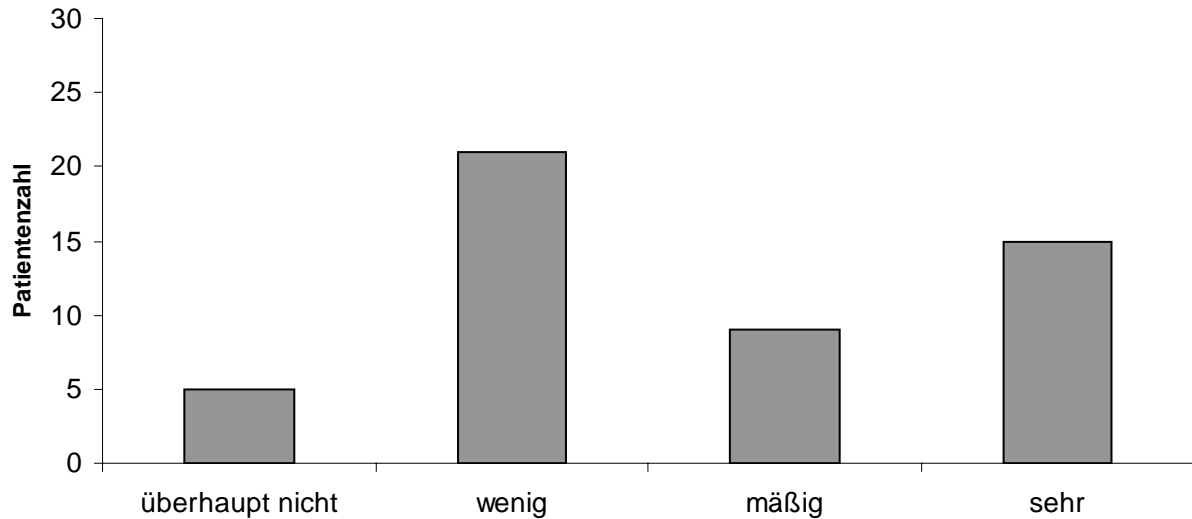
**Frage 11: Hatten Sie Schlafstörungen?**

Dieses Symptom war bei 17 Patienten gar nicht vorhanden, ebenfalls 17 Patienten (34%) schätzten es mit „wenig“ ein.

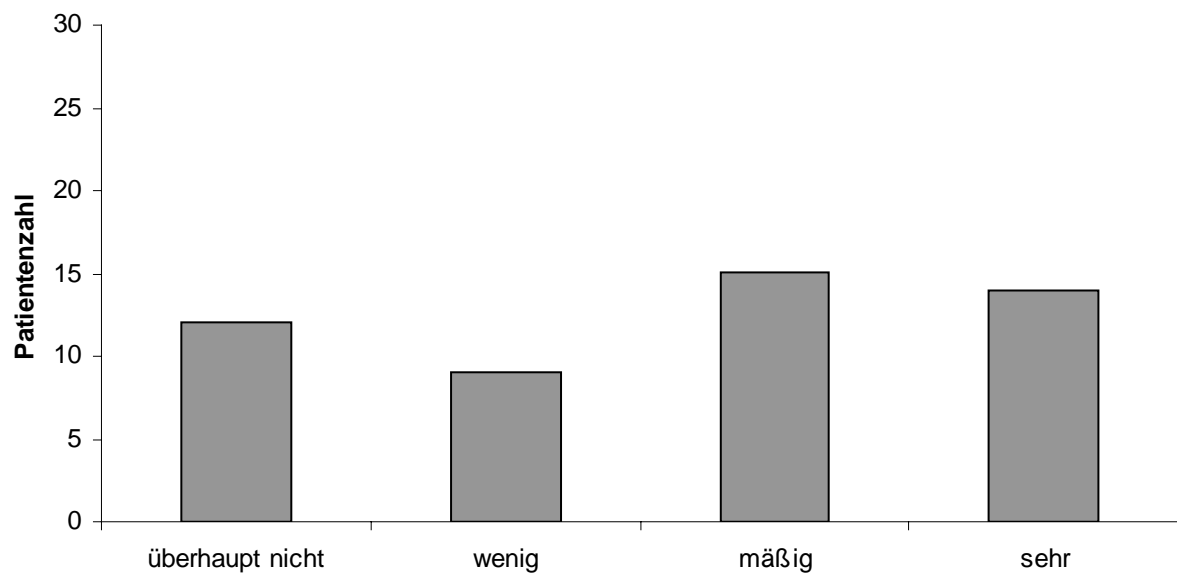


**Frage 12: Fühlten Sie sich schwach?**

Ein Schwächegefühl war bei etwa der Hälfte der Befragten gering ausgeprägt und bei der anderen Hälfte eher stärker vorhanden.

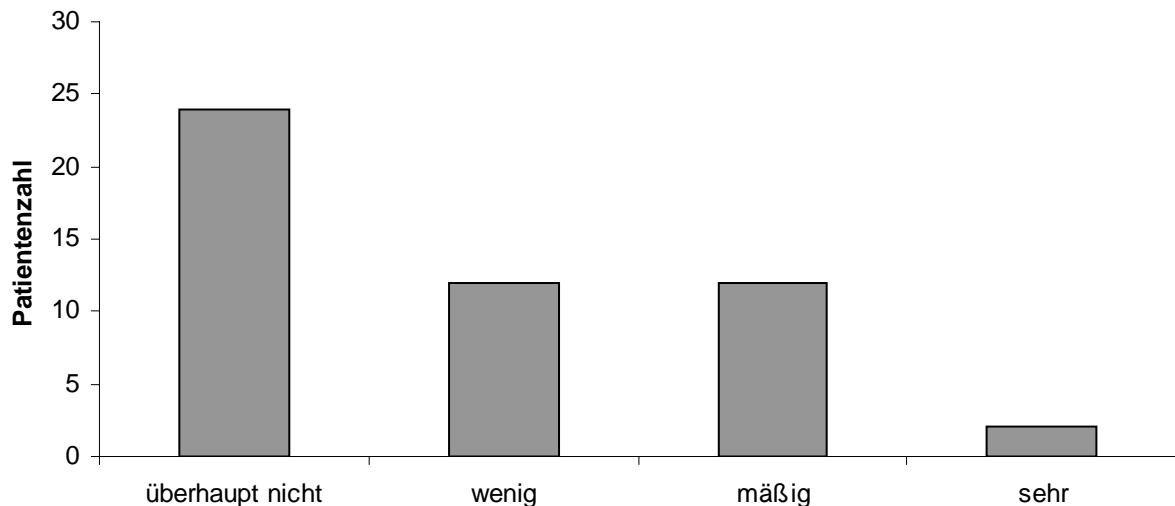
**Frage 13: Hatten Sie Appetitmangel?**

Das Appetitgefühl war meist moderat vorhanden, es gab aber sowohl Probanden mit Appetitlosigkeit und mit gutem Appetit.

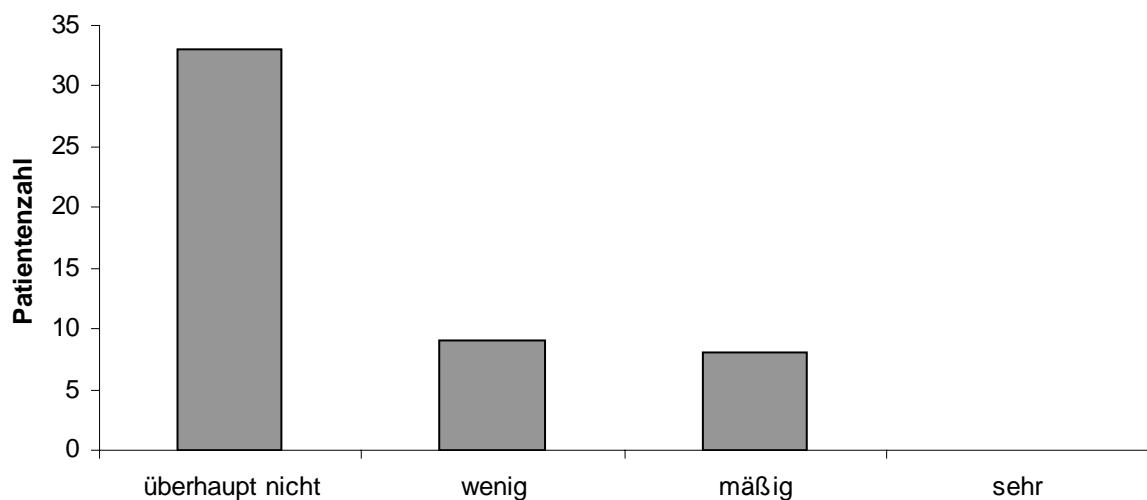


**Frage 14: War Ihnen übel?**

Nur zwei Patienten (4%) gaben an, im untersuchten Zeitraum starke Übelkeit erfahren zu haben. 24 Patienten (48%) war überhaupt nicht übel, und ebenfalls 24 Patienten (48%) schätzten ihre Übelkeit jeweils zu gleichen Teilen (je 24%) mit „wenig“ oder „mäßig“ ein.

**Frage 15: Haben Sie erbrochen?**

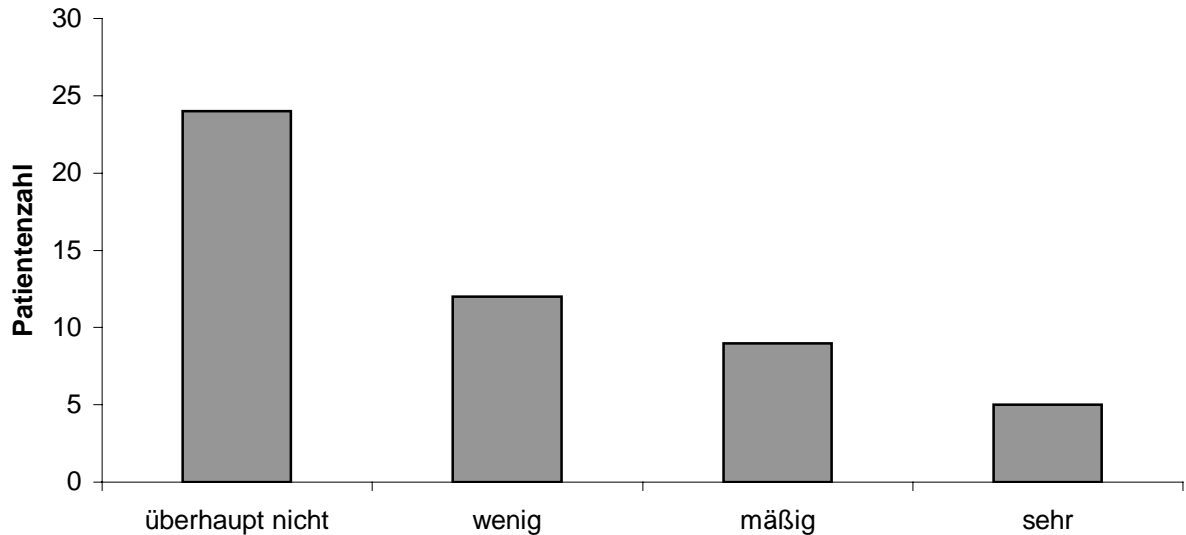
Die Häufigkeit von Erbrechen wurde eher als gering eingeschätzt, 33 Untersuchte (66%) gaben an, überhaupt nicht erbrochen zu haben.



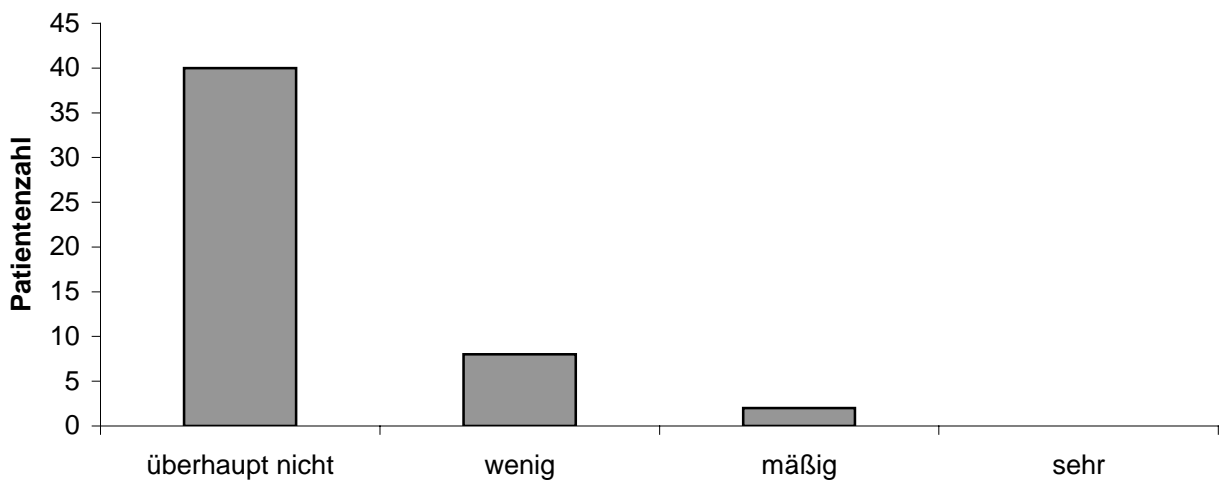


**Frage 16: Hatten Sie Verstopfung?**

Ungefähr die Hälfte der Patienten (48%) gab an, an den Untersuchungstagen nicht an Obstipation gelitten zu haben, in fünf Fällen (10%) aber wurde ein schweres Gefühl der Verstopfung wahrgenommen.

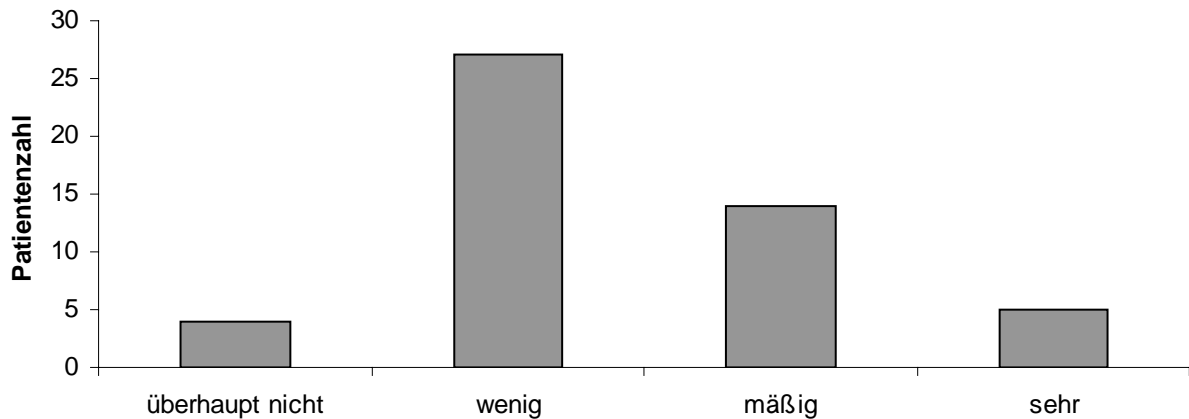
**Frage 17: Hatten Sie Durchfall?**

Nur eine Minderheit gab Episoden von Durchfall an (20%), welcher meist mit „wenig“ klassifiziert wurde. 80% der Patienten hatten keinen Durchfall.



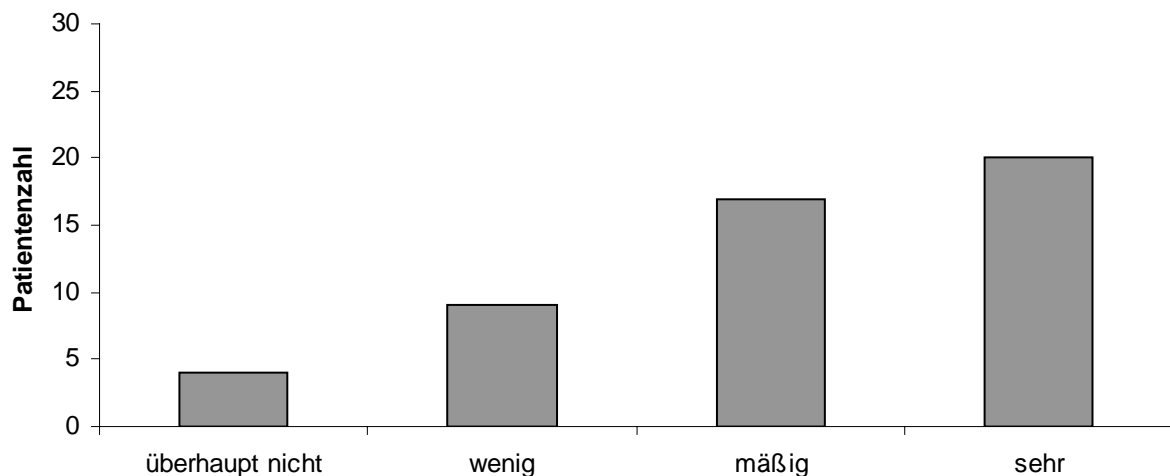
### Frage 18: Waren Sie müde?

82 % der Untersuchten gaben an, eine gewisse Müdigkeit verspürt zu haben, die in zwei Dritteln der Fälle als „wenig“ eingeschätzt wurde. Die übrigen Probanden schätzten die Müdigkeit zu fast gleichen Teilen mit „überhaupt nicht“ bzw. „sehr“ ein.



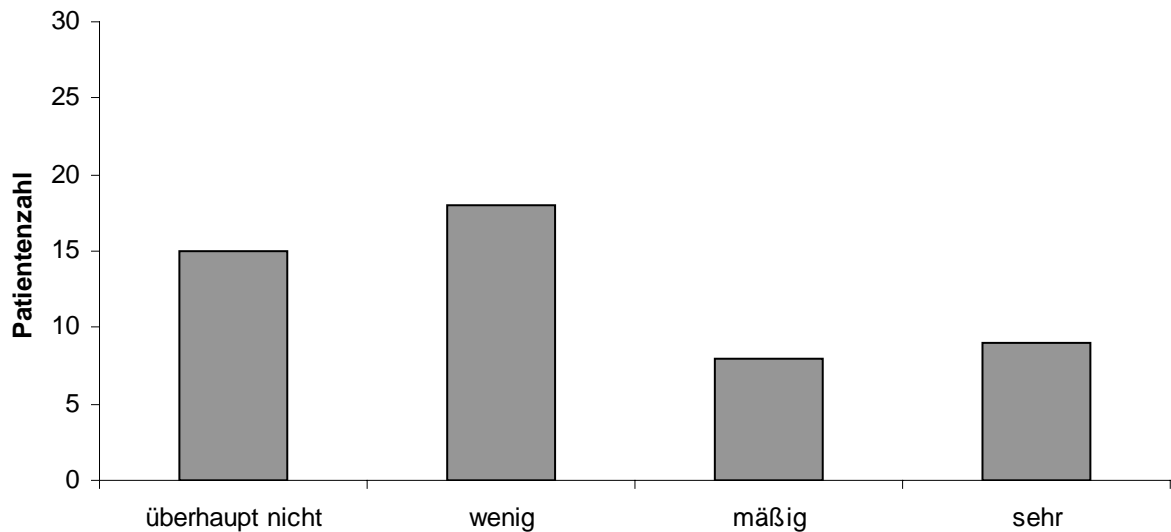
### Frage 19: Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

Diese Frage wurde von 37 Patienten (74%) mit „mäßig“ oder „sehr“ beantwortet und spiegelt damit die große Problematik der Schmerztherapie hinsichtlich der Lebensqualität wider. Nur vier Patienten (8%) verspürten keine Beeinträchtigung ihres Alltags durch Schmerzen.



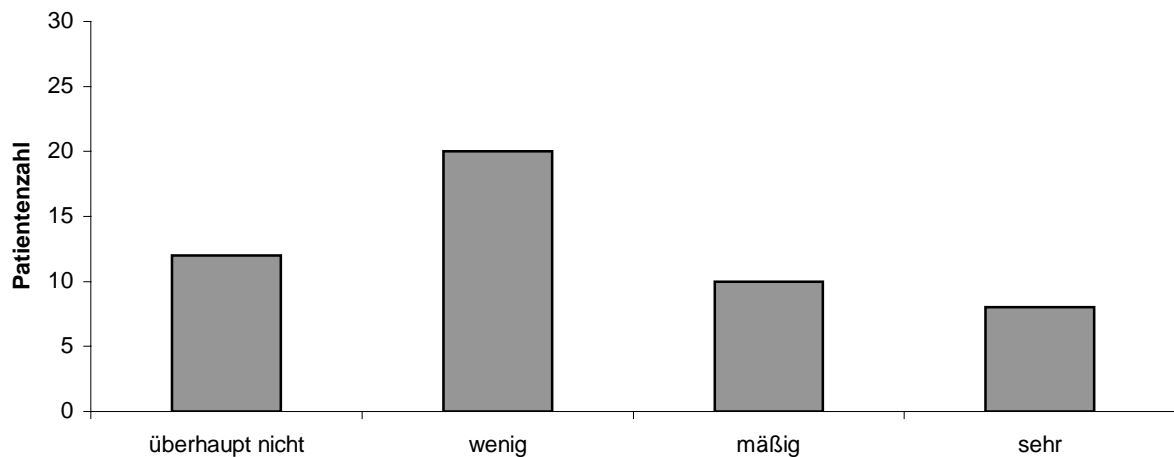
**Frage 20: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?**

Diese Problematik wiederum wurde nur von wenigen Patienten stark wahrgenommen. 15 Untersuchte (30%) hatten keine Konzentrationsschwierigkeiten und 18 (36%) nur leichte.



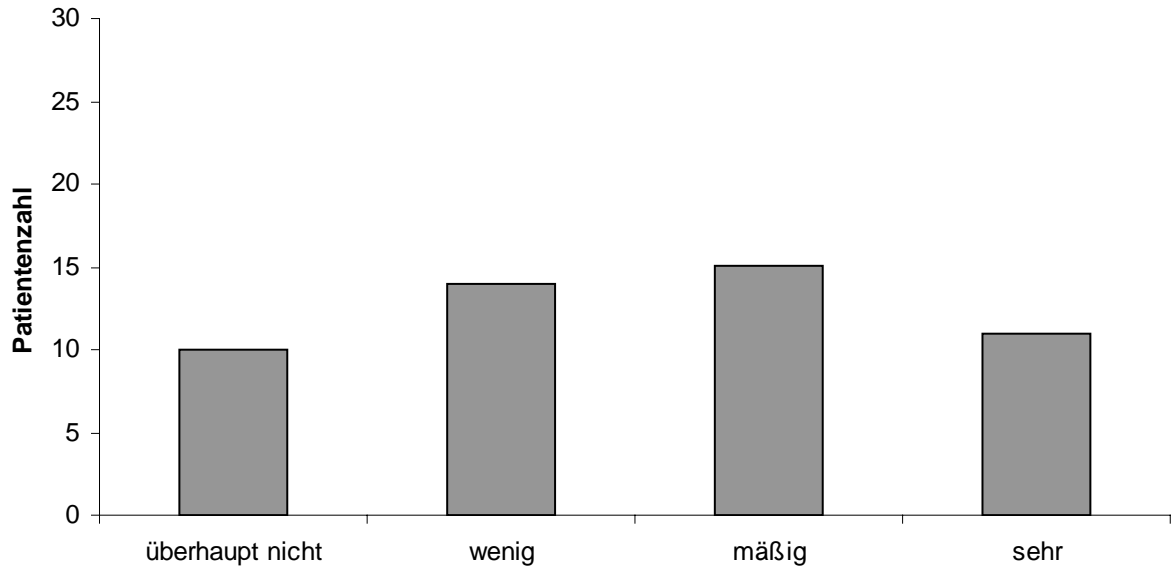
**Frage 21: Fühlten Sie sich angespannt?**

60% der beobachteten Tumor-Patienten fühlten sich „wenig“ oder „mäßig“ angespannt. Zwölf Patienten gaben an, sich überhaupt nicht angespannt zu fühlen.

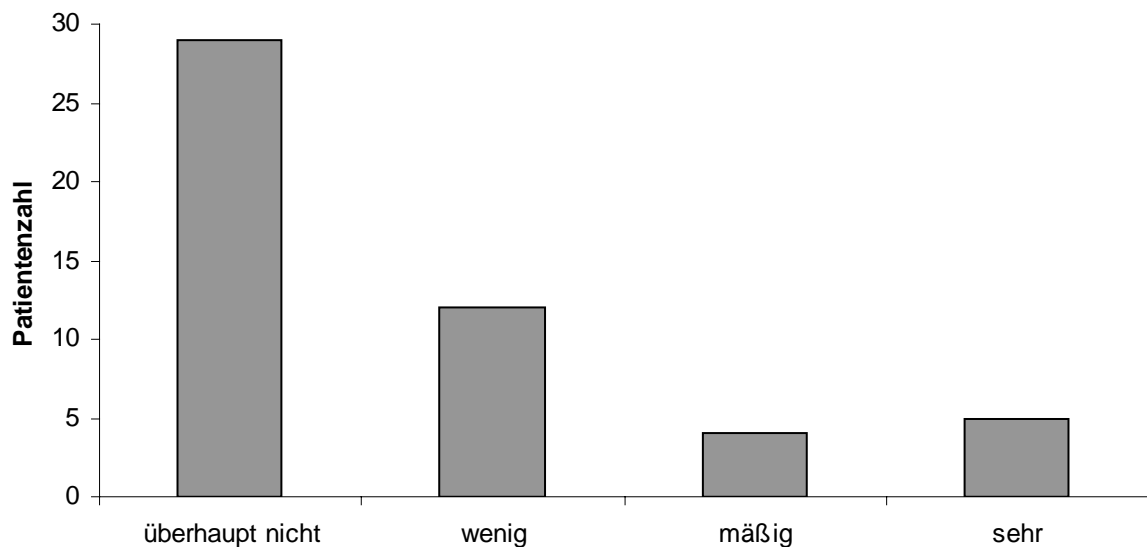


**Frage 22: Haben Sie sich Sorgen gemacht?**

Hier war die Verteilung der Antworten auf die einzelnen Möglichkeiten ungefähr gleich, es ließ sich kaum ein Trend erkennen.

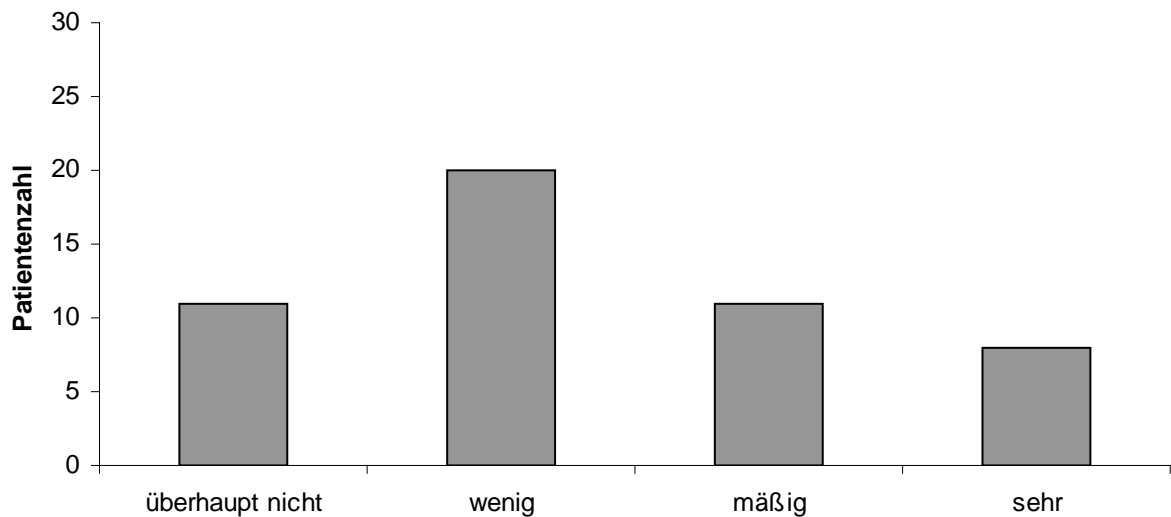
**Frage 23: Waren Sie reizbar?**

Diese Frage wurde von 58% vollkommen verneint und von 24 % mit „wenig“ bewertet. Nur vier Patienten gaben an, in der letzten Zeit sehr gereizt gewesen zu sein.

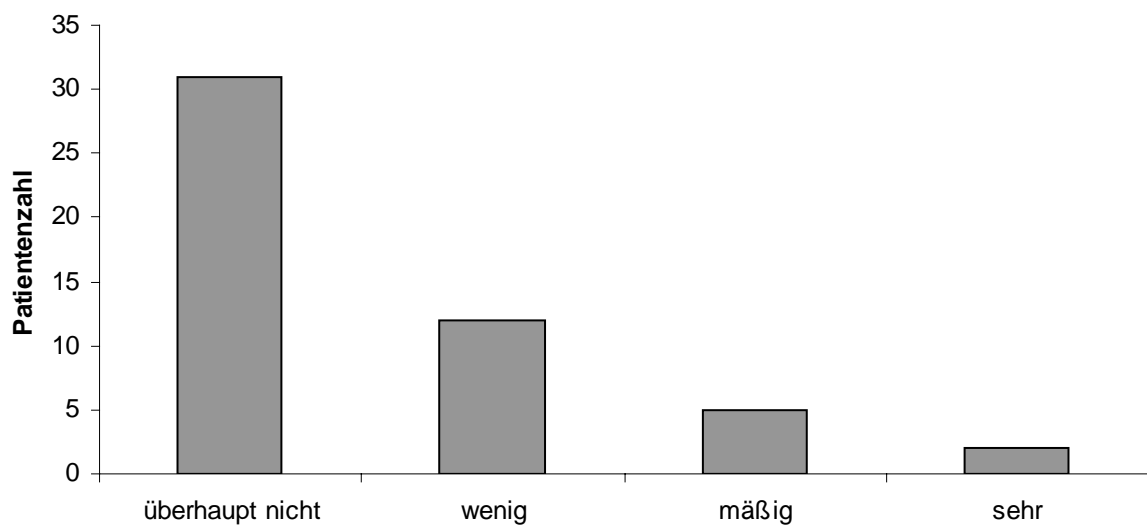


**Frage 24: Fühlten Sie sich niedergeschlagen?**

Eine Niedergeschlagenheit oder eine Depression kam häufig unter den Patienten vor (88%), wurde dann aber in 51% unter diesen mit „wenig“ bewertet. Acht Probanden verspürten eine starke Niedergeschlagenheit.

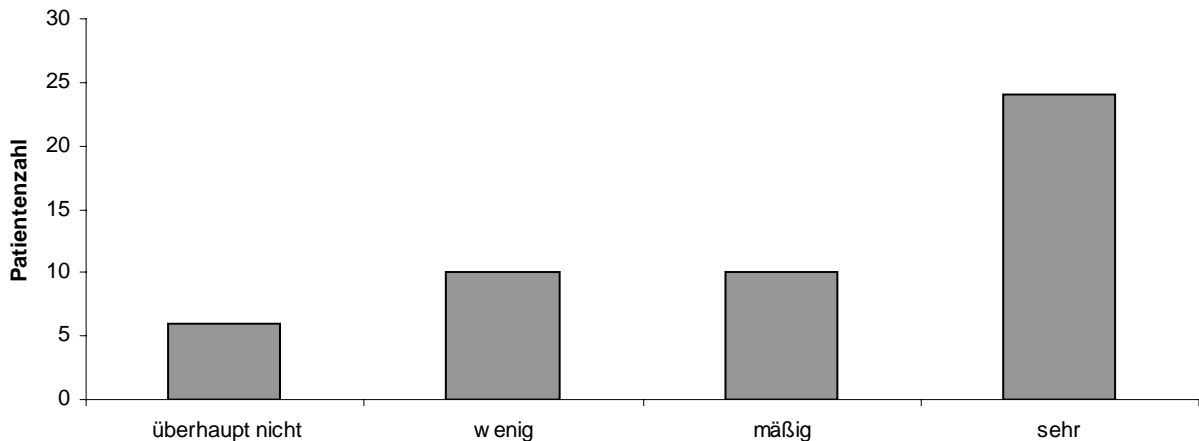
**Frage 25: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?**

18 Patienten (36%) bejahten diese Frage, gaben aber meist nur geringe Erinnerungsprobleme an (66,6%).



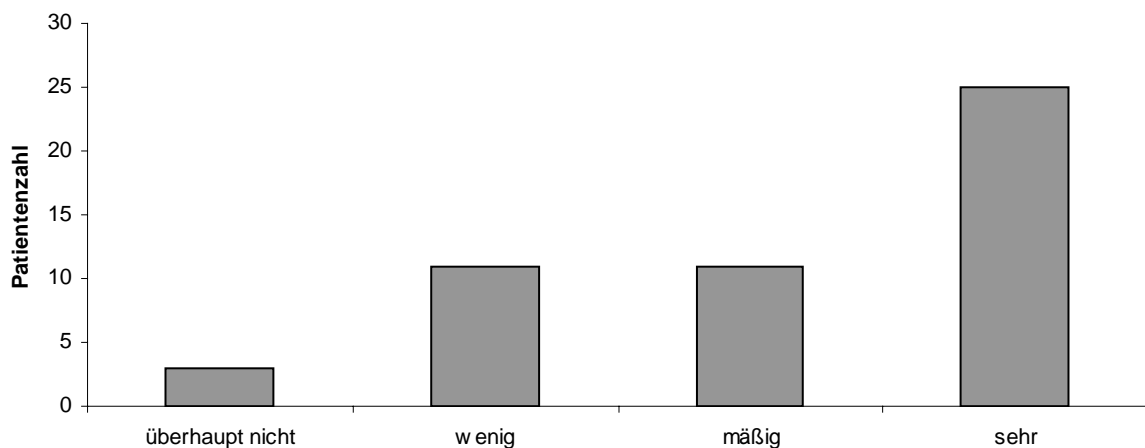
**Frage 26: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?**

44 Probanden waren in ihrem Familienleben behindert, davon 54,4% (24 Probanden) sogar stark. Nur sechs Patienten (12%) bemerkten keine Beeinträchtigung.



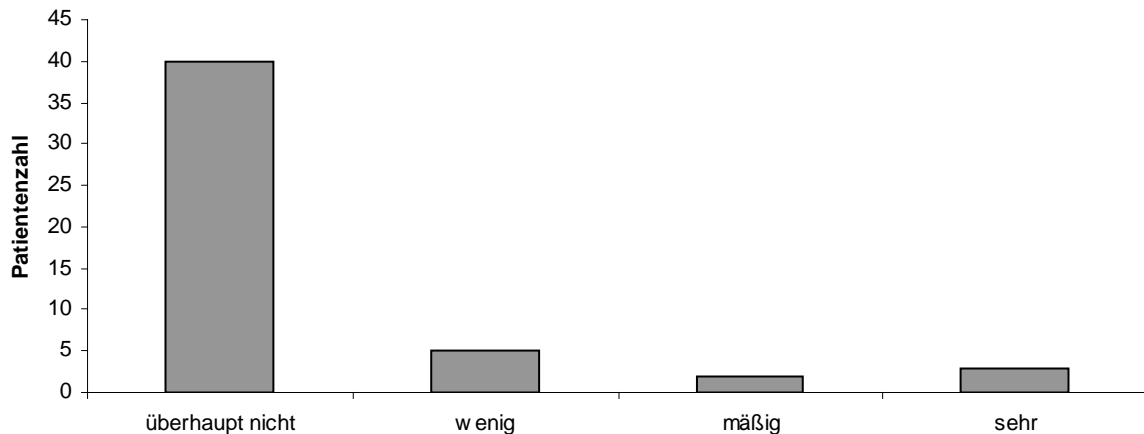
**Frage 27: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?**

Bei dieser Frage antworteten die meisten Befragten analog der vorherigen Frage mit einer starken Behinderung der sozialen Aktivitäten. Die Antwort lautete in 50% aller Fälle „sehr stark“.



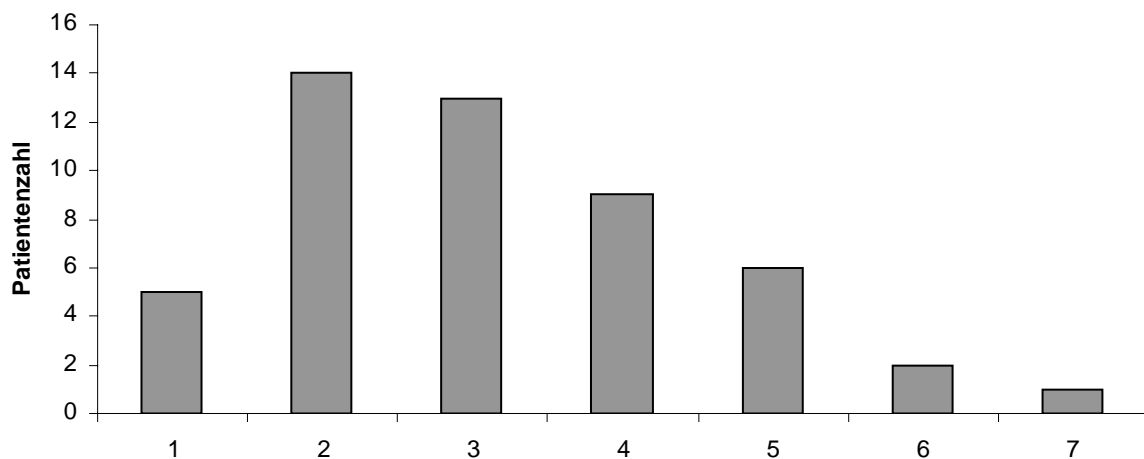
**Frage 28: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?**

Probleme finanzieller Art aufgrund der Erkrankung gaben nur 20% der Patienten an, welche zur Hälfte mit „wenig“ bewertet wurden. Die Kosten einer solchen Krankheit scheinen somit kaum eine Rolle für die Betroffenen zu spielen.



**Frage 29: Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen? (1 sehr schlecht – 7 ausgezeichnet)**

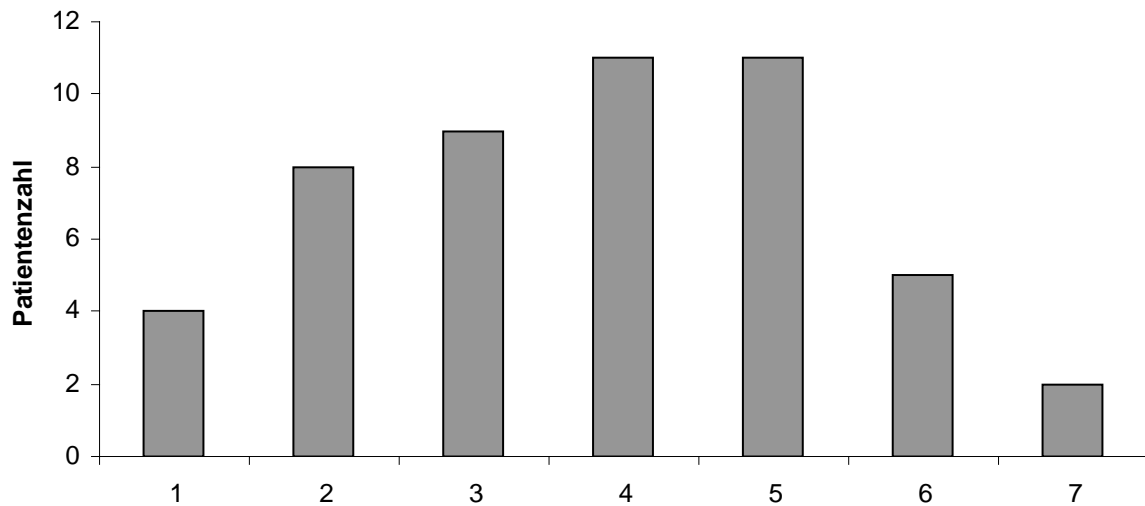
Der Mittelwert aller Antworten lag bei 3,14 (SA 1,43; MIN1; MAX 7; MED 3). Je höher die Bewertung auf der vorgegebenen Skala war, desto weniger Patienten befanden sich in der Gruppe.



**Frage 30: Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen? (1 sehr schlecht – 7 ausgezeichnet)**

Im Mittel bewerteten die Befragten diese mit 3,80 (SA 1,59; MIN 1; MAX 7; MED 4).

Die subjektive Lebensqualität wurde signifikant höher eingeschätzt als der Gesundheitszustand ( $p < 0,05$ ).





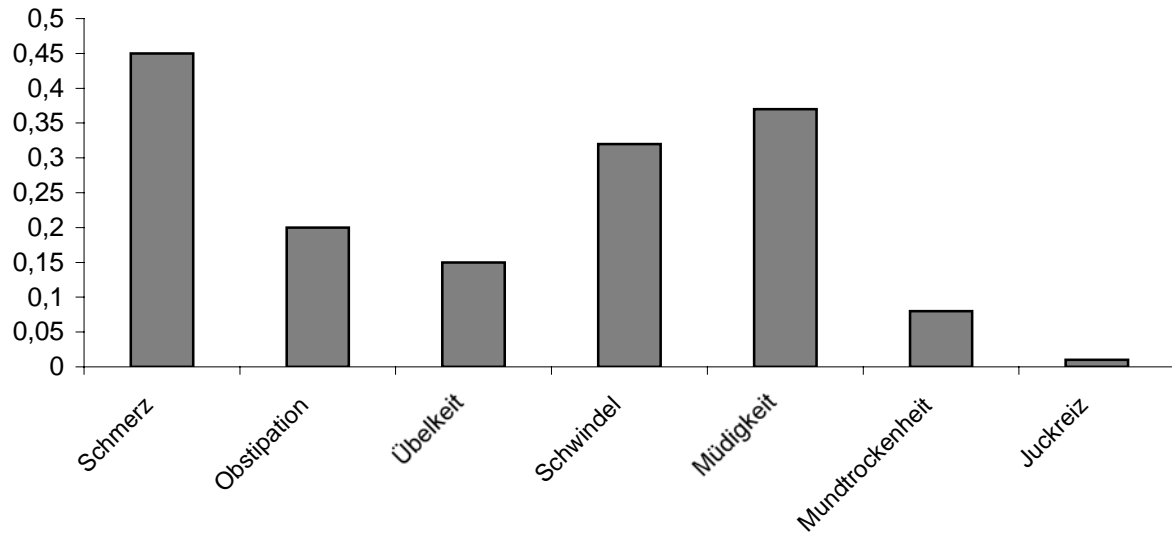
#### 4.5.7 Allgemeiner Gesundheitszustand

Zum Ende der Untersuchung wurden alle Probanden einmalig gebeten, ihren allgemeinen Gesundheitszustand unter Beachtung aller möglichen Einflussfaktoren auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit Werten von 0 bis 100 einzuschätzen, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand darstellte und der Wert 100 die vollkommene Gesundheit.

Der Mittelwert der eingestellten Werte lag bei 37,36 (SA 20,44). Der schlechteste abgegebene Wert betrug 3, das Maximum war bei 81. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der ermittelten Werte auf der VAS für die drei größten Patientengruppen mit Bronchialkarzinom, Prostata-Karzinom und kolorectalem Karzinom ( $p > 0,05$ ).

Die ermittelten Werte für den allgemeinen Gesundheitszustand wurden mit den beobachteten Symptomen verglichen. Die höchste Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,45 wurde zwischen dem erfragten Niveau auf der VAS und der mittleren Schmerzstärke der einzelnen Patienten gefunden, gefolgt von einem Korrelationskoeffizienten von 0,37 beim Vergleich mit der subjektiven Müdigkeit der Patienten und einem Koeffizienten von 0,32, wenn man den subjektiven Gesundheitszustand mit einem eventuell vorhandenen Schwindelgefühl korreliert. Das Gefühl der Obstipation schien für diese Einschätzung von untergeordneter Bedeutung zu sein (Koeffizient 0,196). Alle anderen untersuchten Symptome wiesen keine oder nur eine sehr geringe Verbindung zur allgemeinen Einschätzung der Gesundheit auf und werden deshalb hier nur grafisch aufgeführt.

Abb. 47: Korrelationskoeffizienten der beobachteten Symptome mit dem allgemeinen Gesundheitszustand auf der VAS



## 5. Diskussion

### 5.1 Studiendesign, Patientengut und Methodik

Anders als in vorangegangenen Untersuchungen wurde diese Studie als kontrollierte, prospektive Observationsstudie durchgeführt. Die teilnehmenden Patienten erhielten nach Rotation ausschließlich orales, retardiertes Hydromorphon [6,13,30,31,38]. Ein möglicher Vorteil von retardiertem Hydromorphon gegenüber nicht-retardiertem Hydromorphon wurde schon von Hays et al. im Jahre 1994 beschrieben [24].

Die vorliegende Untersuchung fokussierte sich ausschließlich auf ambulant behandelte Patienten mit rein nozizeptiven Schmerzen bei fortgeschrittenem Tumorleiden. Viele Rotationsstudien, wie von de Stoutz et al. oder Lawlor et al., hingegen schlossen stationäre Probanden in Krankenhäusern, Palliativstationen oder Hospizen ein [13,30].

Nur 50 Patienten unserer Schmerzambulanz zeigten innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren eine Indikation zur Opioidrotation nach dem von uns beschriebenen Vorgehen. Ähnliche Zahlen liegen aus Daten von Palliativeinheiten vor [35].

Einem „Real life“-Szenario entsprechend waren die demographischen Daten, Tumorarten und -behandlungen sehr heterogen wie in anderen Publikationen. Verglichen mit früheren Studien benötigte unsere Patientenpopulation eine geringere Opioiddosis. Kein Patient litt an einer Organdysfunktion, entsprechend dem ambulanten Status dieser Patienten [5,24].

Entsprechend den meisten Referenzen von namhaften Autoren wie Bruera, Mercadante und de Stoutz und analog der klinischen Praxis wurde eine Morphin – Hydromorphon - Äquivalenzdosis von 5:1 gewählt. Ein höherer Konversionsfaktor hätte zu mehr signifikanten Unterschieden führen können. Dies hätte gleichzeitig aber die Rolle der Rotation zugunsten einer suffizienteren Dosisanpassung in Frage gestellt [6,20,30,36,43,47]. Umrechnungsfaktoren größer als 7,5 sind ausschließlich aus Untersuchungen mit nicht oral verabreichtem Hydromorphon, wie der von Mahler et al. oder Hill und Zacny, bekannt [25,32].

In einer vor sechs Jahren publizierten Studie von Mercadante wurde bereits die Ausprägung der Symptome Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Obstipation und Verwirrtheit dargestellt, allerdings nur an zwei Untersuchungszeitpunkten, nämlich nach Ablauf einer Behandlungswoche und eine Woche vor dem Tode [37].

Die hier vorliegende Untersuchung wurde im Gegensatz dazu als Rotationsstudie geführt, in der die Patienten zweimal an fünf aufeinander folgenden Tagen nach Ablauf einer Adaptationsphase beobachtet wurden.

## **5.2 Dokumentation und Statistik**

In vorangegangenen Studien wurden häufig klare Definitionen, wie zum Beispiel die der Obstipation, umgangen. Diese Arbeit folgte klaren Vorgaben, um unklare und undeutliche Schätzungen zu vermeiden. So wurde durch ein strukturiertes Protokoll die Stärke von Symptomen und die Beobachtung von Ereignissen quantitativ per NRS erfasst [24,38,45].

Eine exakte Dokumentation der Nebenwirkungen und Symptome ist wichtig, um den individuellen Bedürfnissen der Tumorkranken gerecht zu werden und die Effektivität der Therapie besonders in Zeiten der „Evidence Based Medicine“ zu analysieren. Zu diesem Zweck stehen wie schon von Bruera beschrieben einige Instrumente, wie z.B. die numerische Rating-Skala (NRS) oder die visuelle Analog-Skala (VAS), zur multidimensionalen Beurteilung zur Verfügung [9].

Die meisten Untersuchungen zur Tumorschmerztherapie nach den WHO-Leitlinien ließen jedoch ein konsequentes Symptommonitoring vermissen, da der Untersuchung von Begleitsymptomen lange Zeit keine Priorität eingeräumt wurde, wie Walker et al. bereits im Jahre 1988 kritisierten [56].

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Effektivität der Rotation

Mit dieser Untersuchung wurde nicht nur die Symptomprävalenz, wie in vielen Publikationen unter anderem von Grond et al. oder de Stoutz et al. zuvor, sondern auch die Symptomintensität vor und nach Rotation zu Hydromorphon erfasst [21,13]. Wichtig war hierbei, dass die Intensität durch den Patienten selbst bewertet werden musste.

Im Gegensatz zu einer ähnlich angelegten Untersuchung von Mercadante et al. konnte der Untersucher in dieser Studie eine signifikante Änderung aller Symptome nicht reproduzieren [35]. Möglicherweise hätte eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten mehr Symptome mit signifikanten Unterschieden in der Ausprägung vor und nach Rotation erkennen lassen. Der Untersucher war hier nach den Vorgaben der Ethikkommission an eine Observationsstudie gebunden.

Eine Rotation zu Hydromorphon war in 64 % der Fälle erfolgreich. Die Symptome der meisten Patienten wurden erleichtert, wenn auch ungefähr ein Drittel (n=18) immer noch an diesen Symptomen litt. Die Gründe dafür sind wohl als multifaktoriell zu betrachten, ähnlich wie die Ätiologie dieser Symptome. Bereits de Stoutz et al. fanden eine Überlegenheit von Hydromorphon gegenüber anderen Opioiden bei der Rotation heraus. Diese Studie war allerdings retrospektiv [13]. Eine detaillierte Analyse der 50 Patienten hinsichtlich der Einflüsse der Tumorarten und vorangegangenen Opioidtherapien war nicht Gegenstand dieser Untersuchung, da auch schon in anderen Veröffentlichungen nicht immer klar differenziert werden konnte, ob ein bestimmtes Symptom tumorbedingt oder medikamentenbedingt auftritt [12,22,42,49].

### 5.3.2 Schmerz

Nach Opioidrotation zu Hydromorphon wurde ein signifikanter Rückgang der NRS für Schmerz festgestellt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch schon de Stoutz et al., allerdings war diese Untersuchung keine reine Rotationsstudie zu Hydromorphon [13]. Eine Observationsstudie von Sittig zeigt einen ähnlichen Rückgang der

Schmerzintensität [48]. Obwohl schon viele Autoren, wie zum Beispiel Lawlor et al. oder Bruera et al., für Hydromorphon eine Äquipotenzdosis von 5:1 gegenüber Morphin propagiert haben und dieser Konversionsfaktor auch in dieser Untersuchung zum Einsatz kam, bleibt letztlich unklar, ob die Schmerzreduktion ein Effekt des Hydromorphons selbst oder eher einer vermeintlich zu hoch angesetzten Äquivalenzdosis ist [6,30]. Der nicht signifikante Unterschied der NRS am ersten und am letzten Untersuchungstag nach Rotation zeigt, dass die Adaptationsphase von zwei Wochen nach Umstellung ausreichend lange gewählt war. Eine solche konstante Anpassungsphase, die bei allen Patienten gleich gewählt war, wurde in vorangegangenen Veröffentlichungen nicht gefunden.

### **5.3.3 Nebenwirkungen**

#### **5.3.3.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen**

In dieser Studie konnten nach Rotation deutliche Verbesserungen von gastrointestinalen Symptomen dargestellt werden. Bei Patienten, die wegen einer Obstipation zu Hydromorphon rotiert wurden, verbesserte sich die Defäkationsrate signifikant. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation ließ sich der Effekt jedoch nicht signifikant nachweisen. Mancini et al. bildeten in einer retrospektiven Untersuchung einen Laxanzien-Opioid-Quotienten. Anhand dieses Quotienten stellen sie fest, dass Patienten unter einer Hydromorphon-Therapie eine deutlich geringere Laxanzienosis benötigen als Patienten unter Morphin-Therapie. In beiden Gruppen war aber die Laxanzienosis signifikant höher als in einer dritten Subgruppe mit Methadon [33]. Daeninck und Bruera fanden einen Rückgang von Obstipation und Laxanzien-Gebrauch nach einer Rotation zu Methadon heraus, allerdings handelte es sich um einen Case Report mit nur vier Patienten [12]. In einer anderen Veröffentlichung bemängeln Bruera et al. eine fehlende Aufmerksamkeit von ärztlichem und pflegerischem Personal gegenüber dem hohen Risiko einer Obstipation [8]. In der hier vorliegenden Studie wurde auf die Erfassung einer Obstipation besonderer Wert gelegt.

Lee et al. fanden in einer unkontrollierten retrospektiven Rotationsstudie zu Hydromorphon bei 16 von 18 wegen Übelkeit rotierten Patienten eine deutliche Verbesserung [31]. In der hier untersuchten Population kam es ebenfalls zu einer Verbesserung, die aber nicht signifikant war. Die von Grond et al. 1994 veröffentlichten Daten, nach denen 27% der untersuchten Tumorschmerzpatienten an Übelkeit litten, wurden hier mit 52% weit übertroffen [21].

### **5.3.3.2 Zentrale Nebenwirkungen**

Die Opioidumstellung führte zu einer Verminderung des Symptoms der Schlaflosigkeit in der Gesamtpopulation, in der Subgruppe der wegen dieses Symptoms rotierten Patienten änderte sie sich aber nicht signifikant. Die Frage, ob dieser Effekt letztlich auf einer stärkeren Sedation beruht, ein direkter Medikamenteneffekt oder nur eine Folge der insgesamt besseren Schmerzeinstellung ist, bleibt aber ungeklärt. In der vorhandenen Literatur wurden dahingehend keine vorangegangenen Untersuchungen gefunden. Eine stärkere Sedierung kann aber wegen der nur minimal höheren Mittelwerte für Sedierung auf der NRS mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

### **5.3.3.3 Sonstige Nebenwirkungen**

Eine neue Studie von Glare et al. zeigt eine erstaunlich hohe Inzidenz von Myoklonien und Mundtrockenheit bei Patienten unter Morphin-Therapie [19]. Diese Daten konnten unter Hydromorphon-Einnahme nicht reproduziert werden. Myoklonien und Mundtrockenheit spielten in der hier untersuchten Population eine untergeordnete Rolle. Neuroexzitatorische Symptome wie Myoklonien, Agitation oder Krampfanfälle sind hingegen in Fallberichten und in einer Untersuchung von Thwaites et al. unter kontinuierlicher parenteraler Hydromorphontherapie beschrieben worden [52].

Bei allen in der gesamten Untersuchung aufgetretenen Symptomen lässt sich häufig nicht endgültig beurteilen, ob deren Ätiologie tumorbedingt oder eine Folge der Opioidtherapie ist.

### **5.3.4 Zusammenhänge – Korrelationen**

Auffallend war ein hoher Zusammenhang zwischen dem NRS-Wert für Schmerz nach Rotation und der Zufriedenheit mit der Therapie mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9.

Mit der erfragten Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes am Ende der Untersuchung korrelierte am ehesten die Einschätzung der Schmerzstärke mit einem Koeffizienten von 0,45, gefolgt von den Bewertungen für Schwindel und Müdigkeit. Eine eventuell vorhandene Obstipation schien die Patienten hinsichtlich einer Einschränkung des Gesundheitszustands weniger zu belasten, obwohl mehr als 50 % der Patienten im EORTC eine zumindest geringe Obstipation zugaben.

### **5.3.5 MSDEQ**

Der Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ) wurde als standardisierter Test zum Vergleich von subjektiven Symptomausprägungen durch den Patienten mit „objektiv“ wahrnehmbaren Ausprägungen durch den Untersucher durchgeführt. Eine durch den Untersucher erfasste starke Ausprägung eines Symptoms muss jedoch nicht zwangsläufig eine große Beeinträchtigung für den Patienten darstellen und mit einer hohen Morbidität einhergehen. Umgekehrt ist nicht jede starke Beeinträchtigung des Patienten objektiv erfassbar. Es wurde jedoch ziemlich schnell deutlich, dass die Patienten ihren Zustand sowie ihre Symptome erstaunlich gut auf der NRS einschätzen konnten. Die objektiven Parameter wurden immer durch denselben Untersucher erfasst, damit sollte eine unterschiedliche Einschätzung der Ausprägung vermieden werden.

### **5.3.6 Erfassung der Lebensqualität - EORTC**

Der Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurde am Schluss der Untersuchung vom Probanden ausgefüllt, um einen abschließenden Überblick über den gesundheitlichen und psychosozialen Zustand der



Probanden zu gewinnen. Aktuelle Studien von Efficace et al. und Sullivan et al. zeigen den Zusammenhang zwischen der in diesem Test selbst eingeschätzten Lebensqualität und der Morbidität bzw. der Dauer des Überlebens, allerdings nur in sehr speziellen Patientenkollektiven. Die Daten sind daher nicht auf die hier vorhandene heterogene Gruppe übertragbar [16,50]. Es war jedoch nicht für alle Patienten einfach, ihre Beschwerden in die Kategorien „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“ zu klassifizieren. Besonders ältere Patienten taten sich mit dieser Einschätzung schwer, da nicht immer eine große Ausprägung des Symptoms auch eine große Beeinträchtigung mit sich bringt. Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation lässt sich ein Vergleich zu den Patienten der oben genannten Veröffentlichungen nur schwerlich herstellen. Es war jedoch deutlich zu sehen, dass die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustands sehr eng mit dem Stadium der Tumorerkrankung und der Schmerzstärke zusammenhängt. Die Bewertung der Lebensqualität fiel aber in fast jedem Fall deutlich höher aus. Eine aktuelle Studie von Thienthong et al. aus Thailand zeigt ebenfalls den Zusammenhang zwischen einer Linderung der Schmerzen und einer signifikanten Zunahme der Einschätzung der Lebensqualität [51].

#### **5.4 Opioidrotation**

Mehrere Opioide wie Fentanyl, Methadon und Hydromorphon sind bereits als Zielsubstanzen für eine eventuelle Opioidrotation untersucht worden [3,7,14,35,45]. Effektivität und Sicherheit von oralem retardiertem Hydromorphon wurden schon in vorangegangenen Untersuchungen nachgewiesen [26,48]. Diese Studie unterstreicht die Vorteile einer Rotation zu Hydromorphon, indem sie eine Erleichterung der Schmerzen und Nebenwirkungen deutlich macht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Hydromorphons sowie sein starker first-pass-Metabolismus und geringe Plasmaproteinbindung sind hierbei von großem Vorteil. Frühere Daten über Hydromorphon zeigten schon eine geringe Auswirkung von Glucuroniden gerade bei Patienten mit Organdysfunktion und eine geringe Symptominzidenz [6,7,13,30,31]. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, ob die reine Technik der Opioidrotation oder der differenzierte Opioideinsatz die Verbesserungen der Schmerzen und Symptome

bewirkten [39]. Diese Untersuchung zeigt mögliche Vorteile einer Rotation zu Hydromorphon.

## **5.5 Fazit**

Potente Analgetika dürfen nicht aus Sorge vor möglichen Nebenwirkungen zurückgehalten werden. Die sorgfältige Erkennung und Dokumentation von Symptomprävalenz, -intensität und -ätiologie und ein differenzierter Einsatz von Opioiden einschließlich spezifischer nicht-medikamentöser und adjuvanter Therapeutika müssen Grundlage jeder Behandlung von Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadium sein.

Die Technik der Opioidrotation stellt eine wichtige Option zur Symptomkontrolle dar, insbesondere wenn die Rotation zu Hydromorphon erfolgt.

Künftige Untersuchungen müssen auf die komplexe Natur der Symptome eingehen, um weitere Verbesserungen der Schmerzlinderung und Lebensqualität dieser Patienten zu erzielen.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluation der Technik der Opioidrotation zu Hydromorphon bei ambulanten Tumorschmerzpatienten nach Auftreten opioidbedingter Symptome unter einer Schmerztherapie gemäß WHO-Stufenschema. Hierzu wurden bei 50 Patienten in zwei Untersuchungszeiträumen vor und nach Rotation die Schmerzstärke, die Zufriedenheit mit der Therapie und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Obstipationsgefühl und Stuhlgangsfrequenz, Müdigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Myoklonien und Juckreiz erfasst. Ein weiteres Ziel war die Erfassung der Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten nach einer Opioidrotation zu Hydromorphon.

Die Opioidrotation war bei 32 Patienten (64%), die vorher andere Opioide erhalten hatten, effektiv.

Die mittleren NRS-Werte für Schmerz fielen signifikant von 4,1 auf 3,2 ( $p=0,015$ ), während die Morphin-Äquivalenzdosen unverändert blieben. Damit verbunden war eine signifikante Besserung von Ein- und Durchschlafstörungen in der gesamten Patientenpopulation ( $p=0,02$  bzw.  $p=0,003$ ).

Hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigte sich eine deutliche Zunahme der Defäkationsrate bei den wegen Obstipation zu Hydromorphon rotierten Patienten von 0,1 auf 0,5 Defäkationen pro Tag ( $p=0,04$ ). Es zeigte sich eine klare Überlegenheit einer Laxanzientherapie mit Natriumpicosulfat oder Macrogol gegenüber einer unterlassenen Laxanzientherapie ( $p=0,01$  bzw.  $p<0,01$ ). Zwischen diesen beiden Präparaten war kein signifikanter Unterschied in der Stuhlgangshäufigkeit oder im Obstipationsgefühl nachzuweisen.

Bezüglich der anderen erfassten Nebenwirkungen war keine signifikante Besserung oder Verschlechterung zu finden.

Deutlich war der Zusammenhang der Zufriedenheit mit der Therapie und der Schmerzstärke mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9.

Eine erfragte Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes korrelierte mit einem Koeffizienten von 0,45 ebenfalls am ehesten mit der Stärke des empfundenen Schmerzes, gefolgt von den Einschätzungen von Schwindel und Müdigkeit. Eine eventuell vorhandene Obstipation schien die Patienten hinsichtlich einer Einschränkung des Gesundheitszustands weniger zu belasten.

Eine Rotation zu Hydromorphon stellt eine wichtige Option zur Symptomkontrolle in der Tumorschmerztherapie dar.

Durch eine konsequente Erfassung von Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität können weitere Verbesserungen für die Patienten erreicht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klees M, Osoba D, Razavi D, Rofe P, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 365-376
  
- [2] American Society of Anesthesiologists. Practice guideline for cancer pain management. *Anesthesiology* 1996; 84: 1243-1257
  
- [3] Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, Martinez-Castillo LP, Martin-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101: 2866-2873
  
- [4] Bonica JJ. Cancer Pain. In: Bonica JJ, Hrsg. *The Management of Pain Vol. I*. London: Lea&Febiger, 1990: 400-460
  
- [5] Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 287-291
  
- [6] Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996;78: 852-857
  
- [7] Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott J, Suarez-Almazor M. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1713-1717

- [8] Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, Bertolino M, MacDonald SM, Hanson J. The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 515
- [9] Bruera, E, Pereira, J. Recent developments in palliative cancer care. *Acta Oncologica* 1998; 37: 749-757
- [10] Bundesministerium für Gesundheit . Statistisches Taschenbuch Gesundheit 2005. Bonn: Clausen & Bosse, 2005: Tab. 4.3
- [11] Conroy JM, Harvey SC. Management of Cancer Pain. *South Med J* 1996; 89: 744-761
- [12] Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 303-309
- [13] de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384
- [14] Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med* 2004; 7: 419-422
- [15] Duthie DJ, Nimmo WS. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 61
- [16] Efficace F, Bottomley A, Smit E, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Coens C, Giaccone G, Van Meerbeeck J. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17: 1698-1704

- [17] Ensink FBM, Bautz MT, Hirn AM, Nass S, Kettler D, Hanekop GG. Schmerztherapie bei Tumorpatienten und in der Palliativmedizin. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 649-663
- [18] Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-597
- [19] Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2006; 23: 229-235
- [20] Grilo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C, Coyral D, Bonnet C, Vergne P, Treves R. Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 491-494
- [21] Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 372-382
- [22] Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 125-128
- [23] Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93

- [24] Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer* 1994; 74: 1808-1816
- [25] Hill JL, Zacny JP. Comparing the subjective, psychomotor, and physiological effects of intravenous hydromorphone and morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2000; 152: 31-39
- [26] Junker U, Figge V. Controlled-release hydromorphone in elderly patients with severe pain of different etiologies. Results of an observational study. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 91-96
- [27] Klaschik E, Nauck F, Krieg R. Pain therapy in palliative medicine. *MMW Fortschr Med* 1998; 116: 22-30
- [28] Klaschik E. Palliativmedizin - Eine Notwendigkeit. *Hessisches Ärzteblatt* 1999; 60: 179-183
- [29] Larsen B, Macher-Hanselmann F. Medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen. *Anästhesist* 1995; 44: 451-466
- [30] Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997; 72: 79-85
- [31] Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 2001; 15: 26-34
- [32] Mahler DL, Forrest WH Jr. Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain. *Anesthesiology* 1975; 42: 602-607



- [33] Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera ED. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J Palliat Med* 2000; 3: 49-56
- [34] Marshall KA. Managing cancer pain: Basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 472-477
- [35] Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2898-2904
- [36] Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856-1866
- [37] Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849-1858
- [38] Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clinical Res* 1999; 2: 1-8
- [39] Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain* 2005; 9: 571-579
- [40] O'Neill WM. The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surveys* 1994; 21:101-112
- [41] Parab PV, Ritschel WA, Coyle DE, Gregg RV, Denson DD. Pharmacokinetics of hydromorphone after intravenous, peroral and rectal administration to human subjects. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9: 187-199

- [42] Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med* 2003; 17: 185-190
- [43] Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 169-178
- [44] Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003447
- [45] Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, Lehmann KA. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000; 14: 111-119
- [46] Report of WHO Expert Committee. Cancer pain and palliative care. *World Health Organ Techn Rep Ser* 1990; 804: 24
- [47] Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 84-96
- [48] Sittig HB. Pain reduced and quality of life improved by sustained-release hydromorphone. Results of an observational study. *MMW Fortschr Med* 2004; 146: 95-98
- [49] Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide - a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 1990; 47: 579-585
- [50] Sullivan PW, Nelson JB, Mulani PM, Sleep D. Quality of life as a potential predictor for morbidity and mortality in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2006; 15: 1297-1306

- [51] Thienthong S, Pratheepawanit N, Limwattananon C, Maoleekoonpairaj S, Lertsanguansinchai P, Chanvej L. Pain and quality of life of cancer patients: A multi-center study in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1120-1126
- [52] Thwaites D, McCann S, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. *J Palliat Med* 2004; 7: 545-550
- [53] Twycross RG, Zenz M. Use of oral morphine in incurable pain. *Anaesthetist* 1983; 6: 279
- [54] Twycross RG. Advances in cancer pain management. *J Pharm Care Pain Symptom Control* 1993; 1: 5-30
- [55] Twycross RG. The management of pain in cancer: A guide to drugs and dosages *Oncology* 1988; 2: 35-44
- [56] Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO Analgetic Guidelines for Cancer Pain in a Hospital-Based Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 145-149
- [57] Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 131
- [58] Woodruff R. Opioid analgesics. In: Woodruff R, Hrsg. *Palliative Medicine*. Melbourne: Asperula Pty Ltd, 1993:61-88
- [59] World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva 1986
- [60] World Health Organization. *The World Health Report*. Geneva 2006: Fact Sheet No. 297

- [61] Zech D, Buzello W. Schmerzbehandlung. In: Pichlmaier H, Müller JM, Jonek-Thielemann I, Hrsg. Palliative Krebstherapie. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 223-269

## **8. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Joachim Nadstawek danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine wissenschaftliche Unterstützung und Motivation. Den Schwestern und ärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Schmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn gilt mein Dank für ihre bereitwillige Hilfe bei der Akquirierung der Probanden, allen voran Schwester Marta Diederichs. Mein größter Dank gilt jedoch Stefan Wirz, der zu jeder Zeit als Diskussionspartner zur Verfügung stand, für seine unkomplizierte Betreuung und Beratung.