

**Anwendung von transdermalem Buprenorphin
bei ambulanten Tumorpatienten:
Effektivität, Nebenwirkungen und Lebensqualität**

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

Alexandra Link

Bonn

2011

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. Steffen Manekeller

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.05.2011

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

Meinen lieben Eltern

Roland Link

Sabine Katharina Link

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
2.	Patientengut und Methodik	12
2.1	Studiendesign	12
2.2	Patientengut	12
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3	Medikation	13
2.4	Zielparameter	14
2.4.1	Demographische und medizinische Daten	14
2.4.2	Schmerz und Zufriedenheit mit der Schmerztherapie	14
2.4.3	Nebenwirkungen	15
2.4.4	Scoresysteme	15
2.4.4.1	MSDEQ	15
2.4.4.2	ESAS	16
2.4.4.3	EORTC-QLQ C30	16
2.5	Datendokumentation und Statistik	16
3.	Ergebnisse	18
3.1	Patientengut	18
3.1.1	Demographische und medizinische Daten	18
3.1.2	Tumordiagnosen	19
3.2	Analgetische Vormedikation	20
3.3	Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung	22
3.3.1	Dosierung und Dosierungsintervalle transdermales Buprenorphin	22
3.3.2	Behandlungsdauer mit transdermalem Buprenorphin	23
3.3.3	Weitere Analgetika	24
3.3.3.1	Begleitmedikation aus der Klasse der Opioide	24
3.3.3.2	Begleitmedikation aus der Klasse der Nicht – Opioide und weitere Substanzen	25
3.4	Symptomkontrollierende Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung	26
3.5	Schmerz	27
3.6	Zufriedenheit mit der Analgesie	28
3.7	Symptomkontrolle	30
3.7.1	Gastrointestinale Symptome	30

3.7.1.1	Übelkeit und Erbrechen	30
3.7.1.2	Obstipation und Stuhlgangsfrequenz	32
3.7.2	Zentrale Symptome	35
3.7.2.1	Tagesmüdigkeit	35
3.7.2.2	Schwindel	35
3.7.2.3	Myoklonien	36
3.7.2.4	Störungen des Schlafverhaltens	37
3.7.2.4.1	Einschlafstörungen	37
3.7.2.4.2	Durchschlafstörungen	38
3.7.3	Sonstige Symptome	39
3.7.3.1	Juckreiz	39
3.7.3.2	Mundtrockenheit	39
3.7.3.3	Miktionsstörungen	40
3.8	Scoresysteme	42
3.8.1	Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ)	42
3.8.1.1	Selbsteinschätzung	42
3.8.1.1.1	Medikamenteneffekt	42
3.8.1.1.2	Entspanntheit	44
3.8.1.1.3	Trunkenheitsgefühl	45
3.8.1.1.4	Nervosität	46
3.8.1.1.5	Energie	47
3.8.1.1.6	Erhöhtes Sprechbedürfnis	48
3.8.1.1.7	Benommenheit	49
3.8.1.2	Fremdeinschätzung	50
3.8.1.2.1	Medikamenteneffekt	50
3.8.1.2.2	Entspanntheit	51
3.8.1.2.3	Trunkenheitsgefühl	52
3.8.1.2.4	Nervosität	53
3.8.1.2.5	Unruhe	54
3.8.1.2.6	Erhöhtes Sprechbedürfnis	55
3.8.1.2.7	Verwirrtheit	56
3.8.1.2.8	Schwitzen	57
3.8.1.2.9	Vergleich der subjektiv und objektiv ermittelten Werte	58
3.8.2	Lebensqualität - EORTC QLQ-C30, Version 3.0	59
3.8.2.1	Allgemeiner Gesundheitszustand	78

4.	Diskussion	79
4.1	Studiendesign	79
4.2	Patientengut	80
4.3	Medikation	80
4.4	Ergebnisse allgemein	82
4.5	Schmerz	82
4.6	Zufriedenheit	83
4.7	Symptomkontrolle	83
4.7.1	Gastrointestinale Symptome	83
4.7.1.1	Übelkeit und Erbrechen	84
4.7.1.2	Obstipation	85
4.7.2	Zentrale Symptome	85
4.7.3	Sonstige Symptome	86
4.7.3.1	Juckreiz	86
4.7.3.2	Mundtrockenheit	86
4.8	Scoresysteme	87
4.8.1	MSDEQ	87
4.8.2	EORTC – Erfassung der Lebensqualität	87
4.9	Fazit	88
5.	Zusammenfassung	90
6.	Literaturverzeichnis	92
7.	Danksagung	103
8.	Lebenslauf	104

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich 430.000 Menschen an einem malignen Tumor (Robert Koch Institut, 2010). Jährlich versterben in Deutschland 220.000 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung, was einen Anteil von 25 % aller Todesfälle darstellt (Bundesministerium für Gesundheit, 2005). Bis 2020 ist weltweit mit einem Anstieg der Krebsprävalenz um 50 % zu rechnen (WHO, 2008). Dies ist durch eine allgemein gestiegene Lebenserwartung, eine verbesserte Behandlung von spezifischen Krebsarten und durch die Abnahme von Herz-Kreislaufkrankungen zu erklären (Ensink et al., 1998; Hanekop et al., 1999; Robert Koch Institut, 2010).

Für bis zu 90 % aller Patienten ist eine Tumorerkrankung mit starken Schmerzen verbunden. Diese stellen häufig das erste mit der Tumorerkrankung assoziierte Symptom dar (Conroy und Harvey, 1996; Strumpf et al., 2005). Diese Schmerzen bewirken eine starke Verminderung der Lebensqualität dieser Patienten (Burrows et al., 1998; Ohnesorge et al., 2003). Im Anfangsstadium einer Tumorerkrankung leiden bereits 20-50 % der Patienten unter tumorassozierten Schmerzen. Bei fortgeschrittener Erkrankung geben bis zu 75-90 % der Patienten Schmerzen an (Ensink et al., 1999; Strumpf et al., 2005; Zenz und Donner, 2002). Neben dem Tumorstadium haben weitere Faktoren Einfluss auf das Auftreten von tumorbedingten Schmerzen: Tumorart, Metastasierungsgrad, Lokalisation des Primärtumors (Ensink et al., 1999; Strumpf et al., 2005). Die Ursachen von Schmerzen bei Tumorkranken können nach ätiologischer Einteilung tumorbedingt, tumorassoziert, therapiebedingt oder tumor- und therapieunabhängig sein (Hankemeier et al., 2001; Strumpf et al., 2005; Twycross, 1997).

Patienten mit starken Tumorschmerzen schildern oft, dass ihr gesamtes Leben nur noch von Schmerzen dominiert wird. Daher gehört die symptomatische Schmerzlinderung bei diesen Patienten zur vorrangigen ärztlichen Aufgabe. Ziel einer Schmerztherapie ist eine langfristige Linderung der Beschwerden ohne eine weitere Beeinträchtigung der noch gegebenen Lebensqualität (Hanekop et al., 1999; Strumpf et al., 2005). Primär soll sich eine Therapie gegen die schmerzauslösende Noxe richten, dabei aber auch die psychosoziale Situation des Patienten mit einbeziehen (Schlunk, 2003).

Die systemische Pharmakotherapie steht im Vordergrund der symptomatischen Behandlungsverfahren von Tumorpatienten. Das von der WHO entwickelte Stufenschema der Analgetikatherapie ist Standard in der Schmerztherapie und kann bei korrekter Anwendung in bis zu 90 % der Fälle eine zufriedenstellende Schmerzfreiheit ermöglichen (Ensink et al., 1999; Ohnesorge et al., 2003; Strumpf et al., 2005; WHO, 1986). Das Stufenschema beschreibt den Einsatz verschiedener Analgetika wie folgt:

In Stufe I werden Analgetika vom Nichtopiodtyp verabreicht, wie zum Beispiel selektive und nichtselektive Cyclooxygenasehemmer. Sind aufgrund der Schmerzintensität diese Analgetika nicht mehr ausreichend wirksam, so erfolgt eine Kombination der Stufe I mit schwachwirksamen Opioiden (Stufe II), wie Codein, Tilidin oder Tramadol. Bei starken Schmerzen greift man auf eine Kombination der Stufe I mit starkwirksamen Opioiden, wie Morphin oder Hydromorphon zurück (Stufe III).

Das von Twycross im Jahre 1988 beschriebene Schema „by the ladder, by the mouth, by the clock“ ist auch heute noch das am häufigsten verwendete Schema zur Verabreichung von Opioiden (Twycross, 1988).

Der Verlauf einer Tumorerkrankung ist neben Schmerzen durch eine Vielzahl von weiteren Symptomen gekennzeichnet, die einen nachhaltigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Dazu zählen: Inappetenz, Schwäche, Angst, Übelkeit und Erbrechen (Hanekop et al., 1999; Thienthong et al., 2006). Entsprechend muss im Rahmen einer Tumorschmerztherapie auch die Symptomätiologie berücksichtigt werden (WHO, 1998).

Symptome treten – wie auch der Schmerz – tumorbedingt und / oder therapiebedingt auf (O'Neill, 1994). So leiden Tumorpatienten häufig unter schmerztherapiebedingten gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoe, sowie unter anderen Symptomen, wie Störungen der kognitiven und psychomotorischen Funktionen (American Society of Anesthesiologists, 1996; Lawlor et al., 1997; Marshall, 1996).

Daher ist oftmals die zusätzliche konsequente Gabe symptomkontrollierender Medikamente (Laxantien, Tranquilizer, Antiemetika) bereits zu Beginn der Schmerztherapie notwendig (Hanekop et al., 1999). Besonders die Obstipation hat häufig einen gravierenden negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Bruera et al., 1994;

Duthie und Nimmo, 1987). Eine frühe und adäquate Behandlung sowohl der Begleitsymptome der Tumorerkrankung selbst, als auch der Nebenwirkungen der Analgetika ist daher oft entscheidend für den Gesamterfolg eines Schmerztherapiekonzeptes. Dabei kann sich die Behandlung der schmerzmittelinduzierten Begleiterscheinungen oft schwieriger gestalten als die Schmerztherapie selbst. Dies führt nicht selten zu einem Absetzen und Wechsel der Schmerzmedikation (Daeninck und Bruera, 1999; Twycross und Zenz, 1983). Auch eine Opioidrotation kann zur Verbesserung der Schmerztherapie und zur Reduktion von Nebenwirkungen oder Toleranzentwicklungen und besonders in der Langzeittherapie hilfreich sein (Freye et al., 2007). Leider wird diese Therapieoption heute nur selten bedacht.

In der Tumorschmerztherapie gilt Morphin als Referenzsubstanz, an der sich alle anderen für diese Indikation eingesetzten Opiode messen lassen müssen (Bruera und Ripamonti, 1993; Expert Working Group, 2001; Freye et al., 2007; Maurset, 1989; Quigley, 2002). Bei unzureichender Schmerzlinderung oder zu ausgeprägten Nebenwirkungen stehen eine Reihe weiterer Opiode der Stufe III des WHO-Schemas alternativ zur Verfügung, wie zum Beispiel Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon oder Buprenorphin (Hanks et al., 2001).

Buprenorphin ist ein halbsynthetisches Thebainderivat, das als partieller Agonist an μ -Opioidrezeptoren und als Antagonist an κ -Rezeptoren wirkt (Grond und Schug, 2002). Seit September 2001 ist Buprenorphin in Deutschland auch in transdermaler Applikationsform verfügbar. Nach jahrelanger Vernachlässigung in der Tumorschmerztherapie, unter anderem wegen eines Ceiling-Effektes in der Analgesie, der aber nie in der Praxis nachgewiesen werden konnte (Mercadante, 2006; Sittl, 2006) und erst oberhalb klinisch relevanter Dosierungen zu erwarten ist (Grond und Schug, 2002), wird Buprenorphin in transdermaler Applikationsform zunehmend eingesetzt und zeigt im Rahmen verschiedener Studien gute Effekte in der Schmerzlinderung (Kress, 2009; Sittl, 2006). Transdermales Buprenorphin entspricht den WHO-Leitlinien, nach deren Empfehlungen Serumspiegelspitzen vermieden, die Substanz verzögert freigesetzt und die Anwendung einfach praktikabel werden sollen (Felleiter et al., 2005; Grond et al., 1991; Schug et al., 1990; WHO, 1986; WHO 1996).

Die Effektivität dieser Formulierung ist hinreichend belegt (Hanekop et al., 1999; Kress, 2009; Sittl, 2006). Demgegenüber war transdermales Buprenorphin bisher nur selten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen hinsichtlich Nebenwirkungen und Lebensqualität von Patienten unter einer Tumorschmerztherapie. Ziel dieser Studie ist die Erfassung des Auftretens und der Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen unter der Therapie mit transdermaletem Buprenorphin unter Berücksichtigung der Lebensqualität der Tumorpatienten.

2. Patientengut und Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine kontrollierte prospektive Observationsstudie. Die Datenerfassung erfolgte über eine Dauer von fünf aufeinander folgenden Tagen. In die Studie eingeschlossen wurden Tumorpatienten, die sich zum Zeitpunkt der Studienbefragung in ambulanter Schmerztherapie befanden.

2.2 Patientengut

Nachdem die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich–Wilhelms–Universität Bonn ihre Zustimmung zu dieser Studie gegeben hatte wurden 50 Patienten zunächst mündlich über den Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt, bevor eine Einwilligung schriftlich erfolgte.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlegende Einschlusskriterien für diese Observationsstudie waren:

- Alter \geq 18 Jahre
- eine schriftliche Einwilligung
- tumorassoziierter nozizeptiver Schmerz
- ambulante Schmerztherapie
- ein stabiler Allgemeinzustand (mobiler Patient)
- Dauer der Therapie mit transdermaletem Buprenorpin (Transtec[®]) > 28 Tage

Abbruch- bzw. Ausschlusskriterien für die Durchführung dieser Studie waren:

- Tod
- Unverträglichkeit
- Leber- und Niereninsuffizienz
- ein stark reduzierter Allgemeinzustand
- Infektionen
- Missbrauchsanamnese
- laufende Chemo- oder Strahlentherapie
- Einschluss in andere Studien
- eine fehlende mögliche Überwachung des Patienten während der Studie

2.3 Medikation

Seit September 2001 gibt es Buprenorphin, ein Opioid der WHO-Stufe III, in Deutschland auch in transdermaler Applikationsform. Buprenorphin weist eine hohe Lipophilie im Vergleich zu Morphin auf. Ebenfalls ist Buprenorphin durch eine hohe analgetische Potenz gekennzeichnet, so dass nur geringe Mengen zum Erzielen einer ausreichenden Analgesie nötig sein sollen. Buprenorphin wirkt als partieller Agonist an μ -Rezeptoren und als Antagonist an κ -Rezeptoren. Das Buprenorphin - Pflaster ist ein Matrixpflaster, was bedeutet, dass der Wirkstoff mit Penetrationsverstärkern in eine Polymermatrix eingelagert ist. Diese Matrixtechnologie ermöglicht eine konstante Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Polymerverband in die Haut. Das Pflaster liegt primär in den drei Darreichungsstärken 35 $\mu\text{g/h}$ (20 mg Buprenorphin), 52,5 $\mu\text{g/h}$ (30 mg Buprenorphin) und 70 $\mu\text{g/h}$ (40 mg Buprenorphin) vor. Die Pflaster können aber auch geteilt werden, so dass die Dosierungen individueller angepasst werden können. Nach Applikation des Buprenorphin-Patches gelangt der Wirkstoff durch passive Diffusion in die Haut und bildet dort ein Depot. Die Buprenorphin-Konzentration steigt nach der ersten Anwendung des Pflasters nur langsam an, die minimale effektive Dosis wird nach 12-24 Stunden erreicht. Nach Entfernen des Pflasters fällt die Buprenorphin- Plasmakonzentration kontinuierlich mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Stunden ab, so dass die minimale analge-

tisch wirksame Konzentration noch 12-24 Stunden anhält. Dieses langsame Abklingen der Buprenorphin-Wirkung resultiert aus der kontinuierlichen Absorption von Buprenorphin aus dem kutanen Depot und nicht aus einer niedrigen Clearance.

Die Einstellung auf dieses Präparat und die Anpassung der Dosis erfolgte vor Studienbeginn durch den ambulanten Behandler. Zusätzlich wurden weitere Medikamente, wie nicht-steroidale Antiphlogistika, Antidpressiva, Antikonvulsiva, Laxanzien oder Benzodiazepine erfasst. Die gleichzeitige Anwendung weiterer Opioide, zum Beispiel als Bedarfsmedikation, wurde ebenfalls dokumentiert. Eine Veränderung der Medikation im Untersuchungszeitraum war nicht statthaft und führte zum Ausschluss des jeweiligen Patienten.

2.4 Zielparameter

2.4.1 Demographische und medizinische Daten

Zu Beginn der Studie wurden sowohl demographische Daten wie Alter und Geschlecht, als auch sämtliche medizinische Daten wie Tumordiagnose, Schmerzdauer, aktuelle transdermale Buprenorphindosierung, Vormedikation, Co-Analgetika und symptomorientierende Medikation, Begleiterkrankungen und deren Medikation erfasst.

Anfangs mussten die Patienten subjektiv ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analog-Skala bewerten (VAS, Skala 0–100, 0 = schlechteste erdenkliche Gesundheit, 100 = vollkommene Gesundheit).

2.4.2 Schmerz und Zufriedenheit mit der Schmerztherapie

Mittels eines eigens für diese Studie konzipierten Fragebogens bewerteten die Patienten die Stärke ihrer eigenen Schmerzen an vier verschiedenen Zeitpunkten des Tages (morgens, mittags, abends, nachts) über fünf Tage mittels einer numerischen Rating-Skala (NRS) (Skala 0–10, 0 = kein Schmerz, 10 = der größte vorstellbare Schmerz).

Auch wurde anhand dieser numerischen Rating-Skala die tägliche Zufriedenheit mit der Schmerztherapie von den Patienten bewertet (Skala 0–10, 0 = größte Zufriedenheit, 10 = größte Unzufriedenheit). Subjektive Gründe für eine eventuelle Unzufriedenheit konnten zusätzlich angegeben werden.

2.4.3 Nebenwirkungen

Die Erfassung der aufgetretenen Nebenwirkungen wurde in numerisch erhebbare und kategoriale Symptome gegliedert. Zur Dokumentation der numerisch erfassbaren Werte wurde ebenfalls die numerische Rating-Skala (NRS, Skala 1–10, 0 = keine Symptomatik, 1-3 = mäßige Symptomatik, 4-6 = mittelstarke Symptomatik, 7-10 = starke Symptomatik) eingesetzt. Dabei wurden folgende Symptome anhand der numerischen Rating-Skala bewertet: Übelkeit, Schwindelgefühl, Tagesmüdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipationsgefühl, Miktionsbeschwerden und Juckreiz. Zusätzlich wurden als kategorial erfassbare Kriterien Erbrechen, Stuhlgang, Myoklonien und Schlafstörungen / Alpträume täglich in ihrer Anzahl erfasst.

In Modifikation der Rom-Kriterien wurde Obstipation definiert als ein stuhlgangfreies Intervall von mehr als 72 Stunden in Kombination mit dem subjektiv erhobenen NRS-Wert für das Gefühl der Obstipiertheit von mehr als vier.

2.4.4 Scoresysteme

Zur genaueren Erfassung und Bewertung der von den Patienten angegebenen Daten wurden Scoresysteme genutzt, die bei der Auswertung der subjektiven Patientendaten zur Objektivierung der Daten beitragen sollen.

2.4.4.1 MSDEQ

Der Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ) ist ein validiertes Instrument zur Symptomerfassung bei Tumorschmerzen. Er ermöglichte die Einschätzung der Symptomausprägung sowohl aus Sicht des Patienten, als auch aus Sicht des Untersuchers. Beide Positionen bewerteten folgende Aspekte: Medikamenteneffekt, Juckreiz,

Gefühl der Entspannung, Tagesmüdigkeit, Trunkenheits- oder Benommenheitsgefühl, Nervosität, Schwitzen, Verwirrtheit, Sprechbedürfnis ebenfalls anhand der numerischen Rating – Skala (NRS, Skala 0–10, 0 = keine Symptomatik, 10= stärkste ausgeprägte Symptomatik) über fünf Tage.

2.4.4.2 ESAS

Das Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) ermöglichte die Bildung eines Symptom Distress Scores durch Summierung der täglichen Skalierungswerte. Hier wurden die verschiedenen Symptome (Schmerz, Beeinträchtigung der Aktivität, Übelkeit, Depressionen, Angst, Müdigkeit, Appetit, Wohlbefinden, Luftnot) ebenfalls anhand der numerischen Rating - Skala bewertet (NRS, Skala 0–100, 0 = keine Symptomatik, 100 = schlimmste vorstellbare Symptomatik).

2.4.4.3 EORTC-QLQ C30

Für die subjektive Einschätzung der aktuellen Lebensqualität der Patienten wurde der standardisierte Fragebogen EORTC-QLQ C30 Version 3 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer verwendet. Hier wurden 28 die Lebensqualität betreffende Aspekte anhand der numerischen Rating–Skala (NRS, Skala 1-4, 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) bewertet. Zusätzlich wurden zwei den allgemeinen aktuellen Gesundheitszustand bewertende Fragen auf der numerischen Rating–Skala (NRS, Skala 1-7, 1 = sehr schlecht, 7 = ausgezeichnet) dokumentiert.

2.5 Datendokumentation und Statistik

Speziell für diese Studie wurde eine eigene Datenbank konzipiert, in der alle erfassten Daten dokumentiert wurden. Demographische Daten, eingenommene Medikamente und Dosierungen, NRS–Werte für Schmerzen und verschiedene Symptome an allen Untersuchungszeitpunkten wurden deskriptiv-statistisch mit Mittelwert (MA), Standardabweichung

chung (SA), Median (MED), Maximum (MAX), Minimum (MIN), Prozentanteil, als Absolutwerte und konfirmatorisch durch Korrelation ausgewertet. Für numerische Parameter wurden die Mittelwerte von Schmerz oder Symptomen an den fünf aufeinander folgenden Untersuchungstagen berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

3.1.1 Demographische und medizinische Daten

In diese Studie wurden innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren insgesamt 50 ambulante Tumorpatienten mit transdermaler Buprenorphin-Applikation in unterschiedlicher Dosierungsstärke mit einbezogen. Obwohl sich die Patienten in sehr unterschiedlichem Allgemeinzustand befanden, war es in keinem Fall notwendig, die Befragung vorzeitig abzubrechen. Es wurde zu keinem Zeitpunkt eine Verschlechterung der vitalen Funktionen beobachtet.

Bei den erfassten Patienten handelte es sich um 32 Frauen und 18 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 65,6 Jahren.

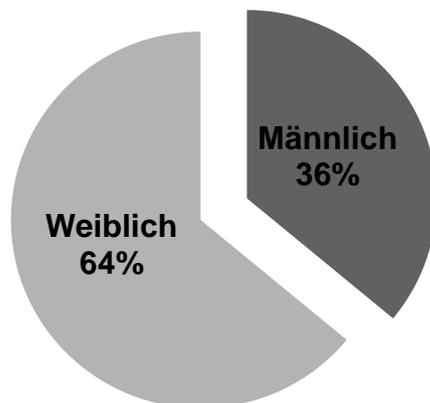


Abb. 1: Anteil der männlichen und weiblichen Probanden am gesamten Patientenkollektiv (n=50)

3.1.2 Tumordiagnosen

Bei vierzehn Patienten (28 %) lag ein Tumor des Gastrointestinaltraktes vor (6-mal Rektumkarzinom, 4-mal Magenkarzinom, 3-mal Colonkarzinom, 1-mal Pankreaskarzinom). Bei zehn Patienten (20 %) lag ein gynäkologischer Tumor vor (8-mal Mammakarzinom, 2-mal Ovarialkarzinom). Die weiteren Karzinome verteilten sich auf sechs Patienten (12 %) mit Tumoren aus dem HNO-Bereich, gefolgt von vier Patienten (8 %) mit Bronchialkarzinom, zwei Patienten (4 %) mit Tumoren der Haut, und je ein Patient (2 %) mit einem ossärem Karzinom, ein Patient (2 %) mit Schilddrüsenkarzinom und ein Patient (2 %) mit einem Karzinom der Brustwand. Bei den restlichen elf Patienten (22 %) war der Primärtumor unbekannt.

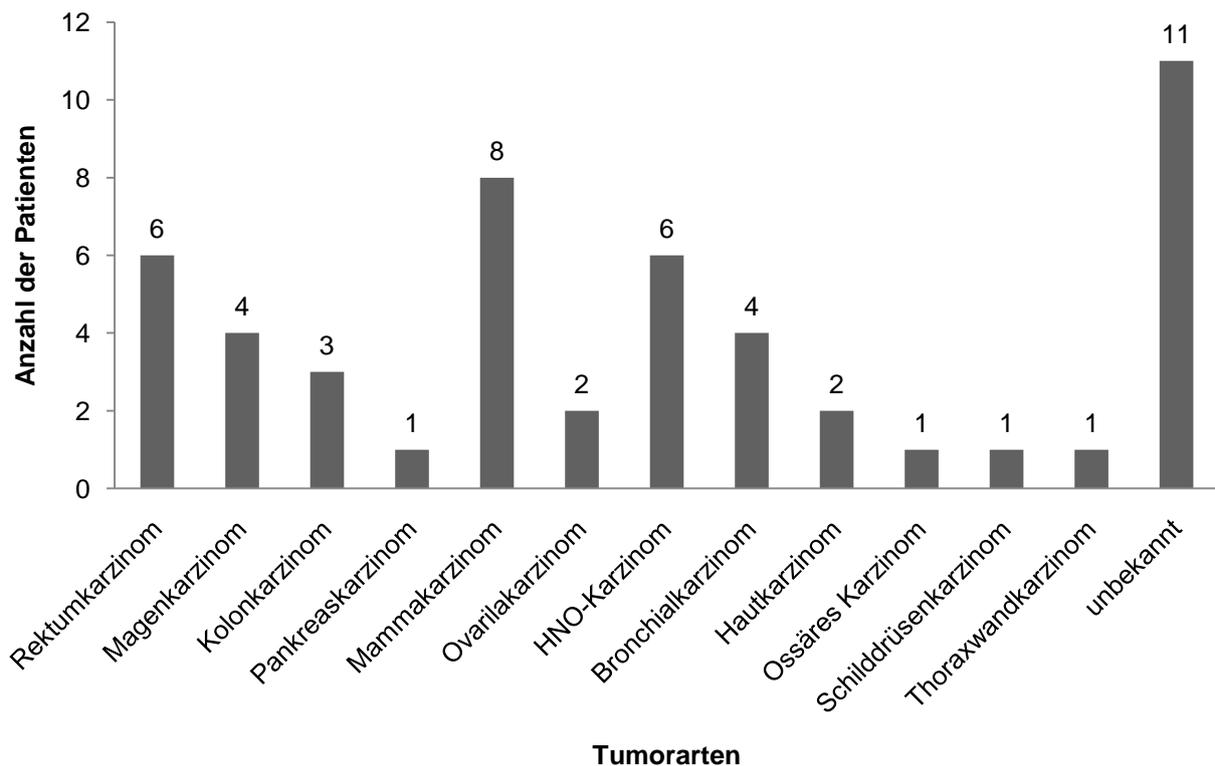


Abb. 2: Aufstellung der Tumorarten aller Probanden (n=50) der vorliegenden Untersuchung

3.2 Analgetische Vormedikation

Vor Beginn der aktuellen transdermalen Buprenorphintherapie erhielten 20 Patienten (40 %) eine Therapie mit einem anderen Opioid, die wegen mangelnder Effektivität oder Nebenwirkungen beendet worden war. Der Zeitpunkt der Umstellung lag mindestens 28 Tage vor Untersuchungsbeginn zurück. Sieben Patienten (35 %) erhielten schon vor der aktuellen transdermalen Buprenorphin- Therapie eine transdermale Opioid- Applikation, wobei bei vier Patienten ein Buprenorphin-Pflaster in geringerer Dosierung und bei drei Patienten ein Fentanyl-Pflaster zur Analgesie zur Anwendung gekommen war. Vier Patienten (20 %) wurden vor der Umstellung auf Buprenorphin mit Tramadol behandelt, drei Patienten (15 %) mit oral retardiertem Morphin und drei Patienten (15 %) erhielten Buprenorphin sublingual. Bei zwei Patienten (10 %) wurden die Schmerzen mit oralem Hydromorphon behandelt und ein Patient (5 %) erhielt das Kombinationspräparat Combaren (Codein und Diclofenac).

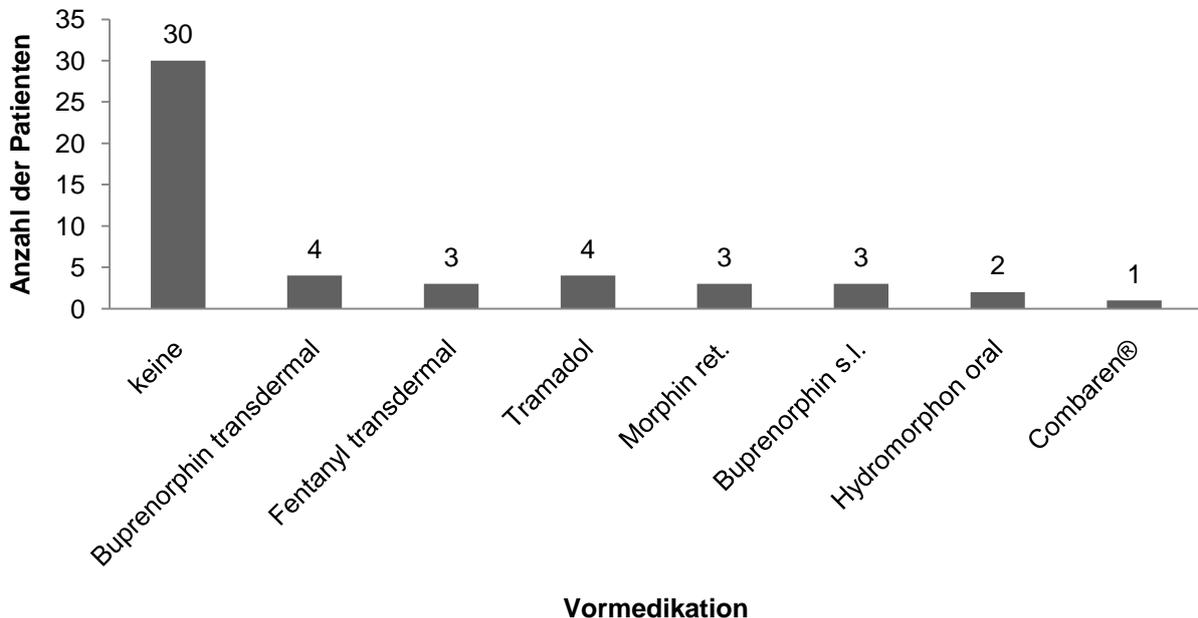


Abb. 3: Aufstellung der Opiode, die die Probanden (n=50) **vor** Beginn der aktuellen Buprenorphintherapie erhielten

Die durchschnittliche Einnahmedauer der oben dargestellten Opiode vor der aktuellen transdermalen Therapie mit Buprenorphin lag bei 15,3 Monaten. Acht Patienten (40 %) wechselten bereits zur aktuellen Buprenorphin-Medikation, nachdem maximal drei Monate ein anderes Opioid eingenommen wurde (fünf Patienten nach einem Monat, zwei Patienten nach zwei Monaten, ein Patient nach drei Monaten). Zwei Patienten (10 %) wechselten das Präparat in einer Zeitspanne von vier bis sechs Monaten (ein Patient nach fünf Monaten, ein Patient nach sechs Monaten). Ein Patient (5 %) wechselte nach sieben Monaten zu der aktuellen transdermalen Buprenorphin-Dosierung. Die Schmerzen von weiteren neun Patienten (45 %) wurden mindestens ein Jahr mit einem anderen Präparat aus der Substanzklasse der Opiode behandelt (zwei Patienten ein Jahr, drei Patienten zwei Jahre, drei Patienten drei Jahre, ein Patient sechs Jahre).

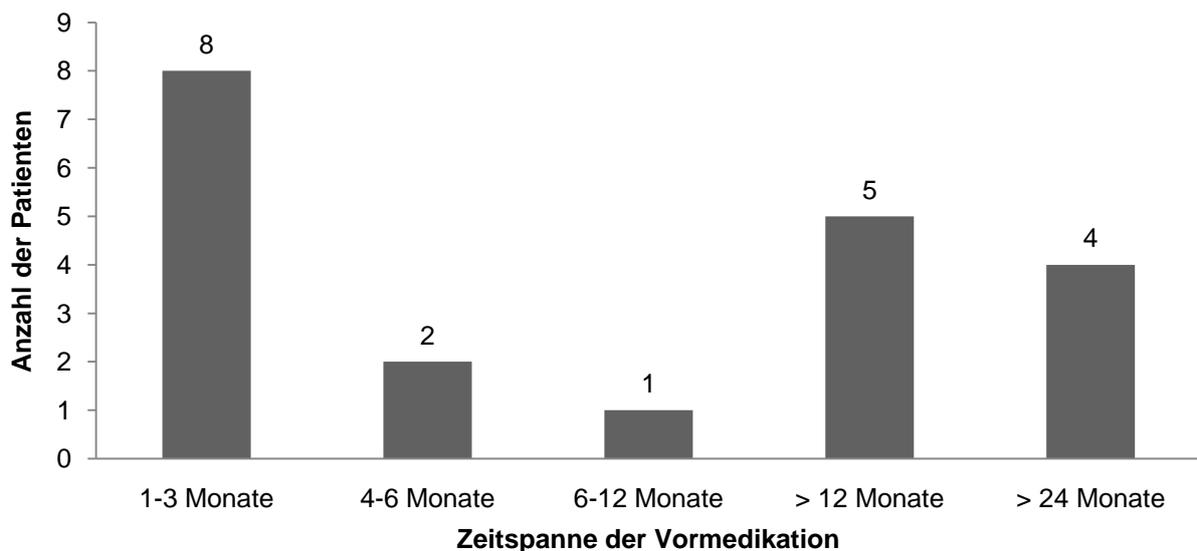


Abb. 4: Aufstellung der Einnahmedauer von anderen Opioiden **vor** Beginn der aktuellen Therapie aller betroffenen Probanden (n=20)

3.3 Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung

3.3.1 Dosierung und Dosierungsintervalle transdermales Buprenorphin

Die Dosierung der transdermalen Buprenorphin-Applikation betrug bei zwei Patienten (4 %) 17,5 µg/h, wobei jeweils ein Patient ein Dosierungsintervall von 48 Stunden und ein Patient ein Dosierungsintervall von 72 Stunden benötigte. Zwei Patienten (4 %) erhielten eine transdermale Buprenorphin-Dosierung von 26,25 µg/h mit einem Dosierungsintervall von 72 Stunden. Eine transdermale Buprenorphin-Dosierung mit 35 µg/h erhielten 20 Patienten (40 %), davon 17 Patienten (85 %) mit einem Dosierungsintervall von 72 Stunden und drei Patienten (15 %) mit einem Dosierungsintervall von 96 Stunden.

Bei 15 Patienten (30 %) betrug die transdermale Buprenorphin-Applikation 52,5 µg/h, wobei 13 Patienten (86,7 %) ein Dosierungsintervall von 72 Stunden und zwei Patienten (13,3 %) ein Dosierungsintervall von 96 Stunden aufwiesen. Sieben Patienten (14 %) erhielten eine Dosierung mit 70 µg/h Buprenorphin transdermal mit einem Dosierungsintervall von 72 Stunden. Bei weiteren vier Patienten (8 %) betrug die transdermale Buprenorphin-Applikation 105 µg/h mit einem Dosierungsintervall von 72 Stunden.

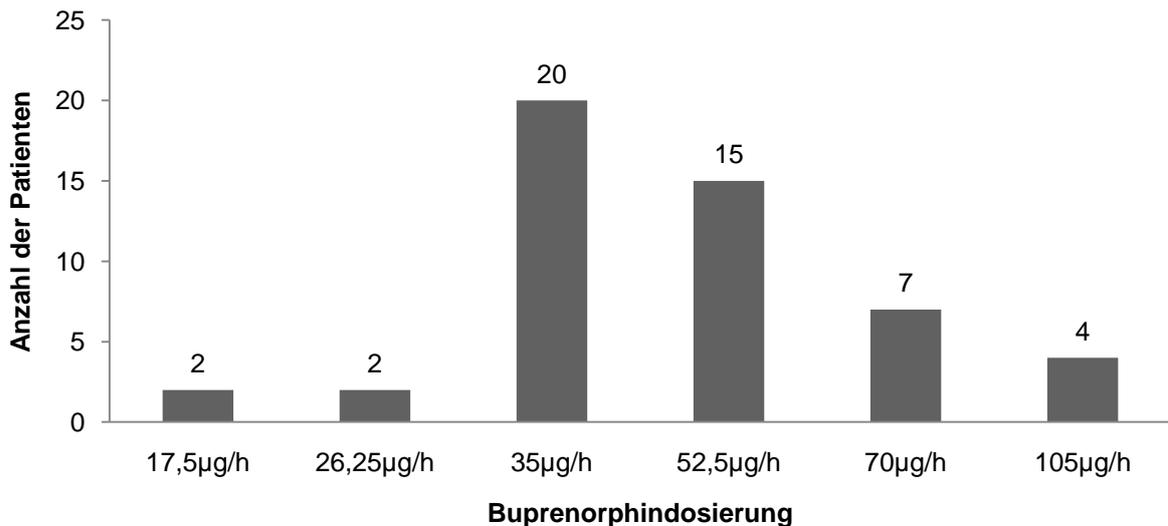


Abb. 5: Aufstellung der aktuellen Buprenorphin- Dosierungen zum Untersuchungszeitpunkt aller Probanden (n=50)

3.3.2 Behandlungsdauer mit transdermalem Buprenorphin

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der an der Befragung teilnehmenden Patienten mit transdermalen Buprenorphin lag bei 5,023 Monaten. Maximal seit drei Monaten erhielten 31 Patienten (62 %) die aktuelle Buprenorphin-Medikation (17 Patienten seit einem Monat, zehn Patienten seit zwei Monaten, vier Patienten seit drei Monaten). Über einen Zeitraum zwischen vier bis sechs Monaten (vier Patienten seit vier Monaten, ein Patient seit sechs Monaten) wurden fünf Patienten (10 %) mit der aktuellen Buprenorphin-Medikation behandelt und acht Patienten (16 %) erhielten die angegebene Buprenorphin-Dosierung bereits ein Jahr oder länger (drei Patienten seit einem Jahr, ein Patient seit etwa 1,5 Jahren, vier Patienten seit zwei Jahren) . Bei sechs der befragten Patienten war die genaue Therapiezeit aufgrund unklarer Patientenangaben bezüglich des Therapiebeginns mit transdermalem Buprenorphin nicht erfassbar. Der Beginn lag aber sicher länger als vier Wochen zurück.

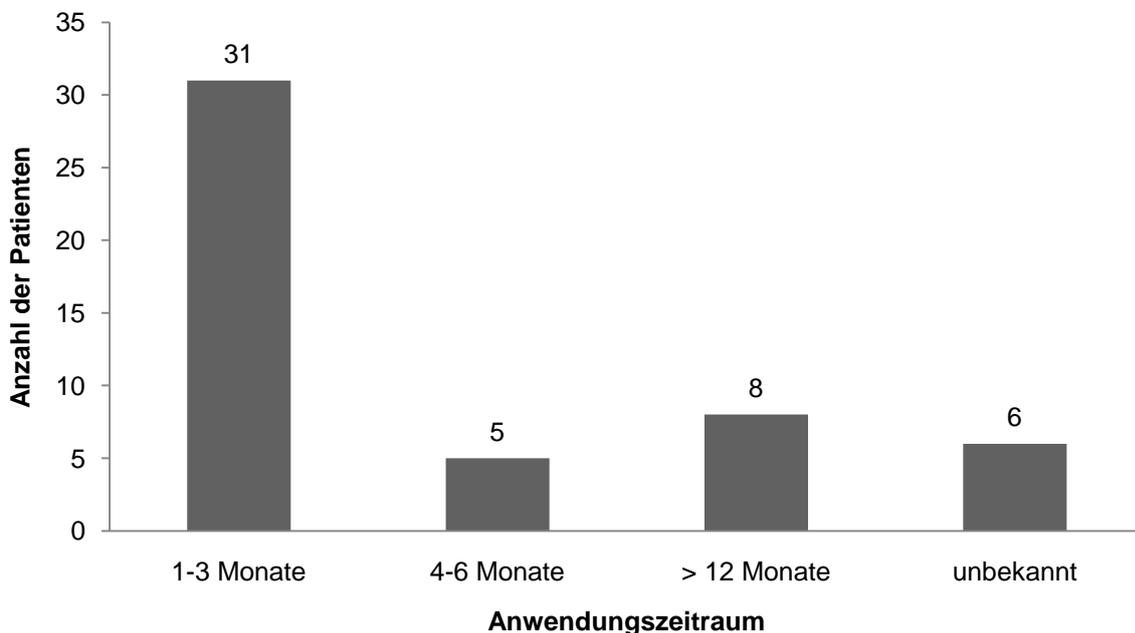


Abb. 6: Darstellung der Anwendungszeit der aktuellen Buprenorphin-Dosierung zum Untersuchungszeitpunkt aller Probanden (n=50)

3.3.3 Weitere Analgetika

Zusätzlich zu der aktuellen transdermalen Buprenorphin–Applikation benötigten 40 Patienten (80 %) eine ergänzende Analgetikatherapie

3.3.3.1 Begleitmedikation aus der Klasse der Opiode

Buprenorphin s.l. in einer durchschnittlichen Dosierung von 0,67 g/d (SA 0,21, MED 0,8, MIN 0,4, MAX 0,8 g/d) wurde von sechs Patienten (12 %) zusätzlich eingenommen. Morphintabletten wurden in einer mittleren Dosierung von 93,33 mg/d (SA 30,55, MED 100, MIN 60, MAX 120 mg/d) von drei Patienten (6 %) begleitend eingenommen und zwei Patienten (4 %) nahmen ergänzend Valoron® in einer mittleren Dosierung von 10 mg/d (SA 2,83, MED 10, MIN 8, MAX 12 mg/d).

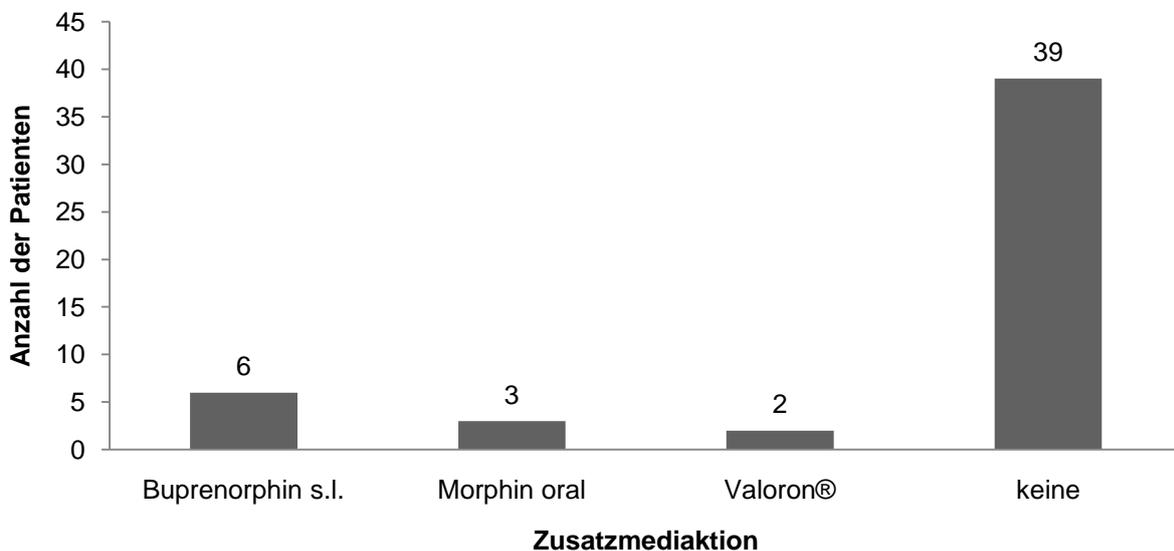


Abb. 7: Aufstellung der Begleitmedikation aus der Klasse der Opiode während des Beobachtungszeitraumes

3.3.3.2 Begleitmedikation aus der Klasse der Nicht-Opioide und weitere Substanzen

Zusätzlich erhielten 20 Patienten (40 %) Metamizol-Tropfen, entweder bei Bedarf (zehn Patienten; 50 %) oder regelmäßig (zehn Patienten; 50 %) mit einer mittleren Dosierung von 3,9 g (SA 1,1, MED 4, MIN 2, MAX 6 g/d). Den COX-II-Inhibitor Celecoxib in einer durchschnittlichen Dosierung von 233 mg/d (SA 53,64, MED 200, MIN 200, MAX 300 mg/d) nahmen sechs Patienten (12 %) begleitend ein. Dexamethason mit einer Dosierung von 4 mg (SA 0, MED 4, MIN 4, MAX 4 mg/d) nahmen vier Patienten (8 %) zusätzlich ein. Ein Patient erhielt ergänzend Gabapentin 900 mg/d.

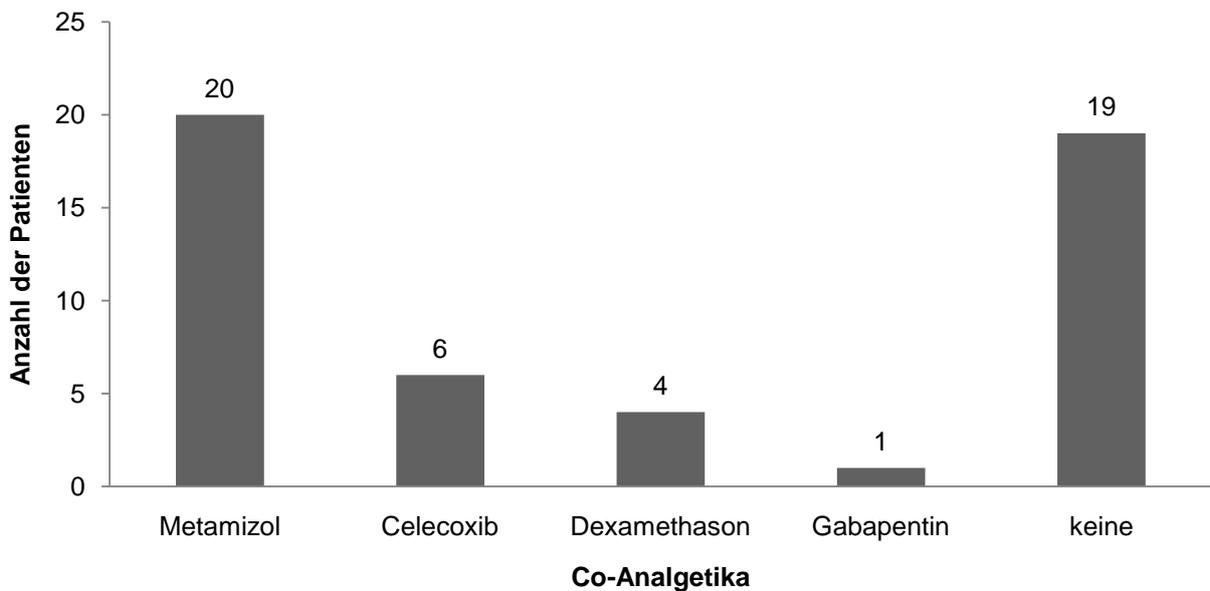


Abb. 8: : Aufstellung der Begleitmedikation aus der Klasse der Nicht-Opioide während des Beobachtungszeitraumes

3.4 Symptomkontrollierende Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung

Zur Symptomkontrolle erhielten 13 Patienten (46 %) ergänzend verschiedene Präparate aus der Klasse der Laxantien (Na-Picosulfat, Macrogol, Bisacodyl). Eine genauere Darstellung der Dosierungen ist an dieser Stelle nicht möglich, da die Einnahmefrequenz je nach Bedarf sehr schwankte.

Während des Beobachtungszeitraumes nahmen 19 Patienten (68 %) ergänzend ein Präparat aus der Klasse der Protonenpumpenhemmer:

Acht Patienten (16 %) nahmen Pantoprazol in einer mittleren Dosierung von 27,5 mg/d (SA 10,35, MED 20, MIN 20, MAX 40 mg/d). Omeprazol in einer durchschnittlichen Dosierung von 24 mg/d (SA 8,43, MED 20, MIN 20, MAX 40 mg/d) nahmen 10 Patienten (20 %). Ein Patient erhielt Lansoprazol 30 mg/d.

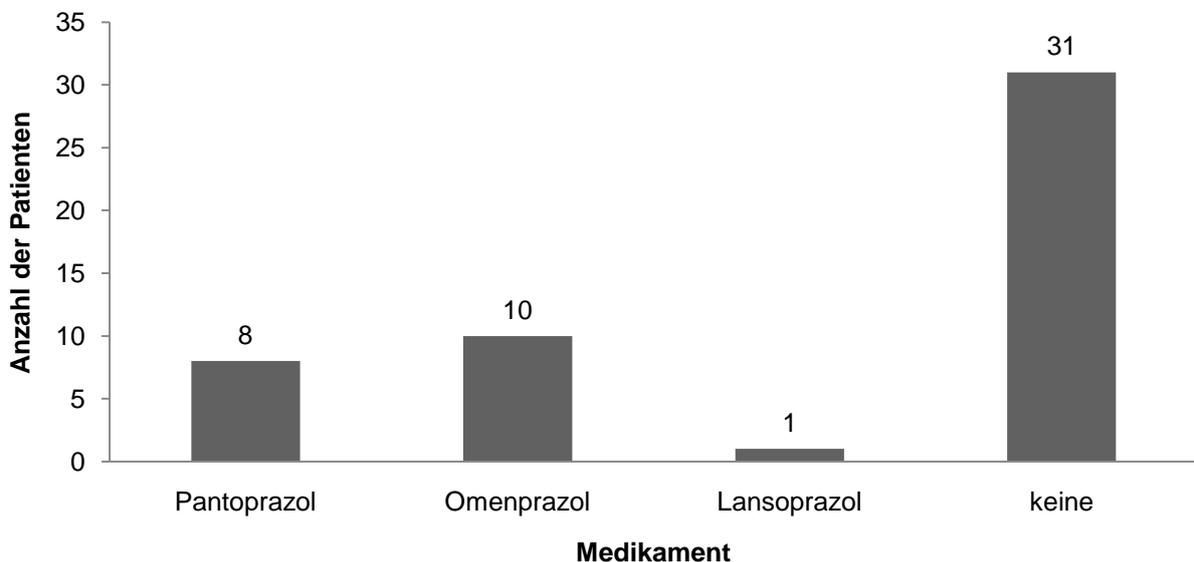


Abb. 9: Aufstellung der notwendigen Begleitmedikation aus der Klasse der Protonenpumpenhemmer während des Beobachtungszeitraumes

Ein antiemetisch wirksames Präparat nahmen dreizehn Patienten (46 %) zur Symptomkontrolle ein:

Von zehn Patienten (20 %) wurde Metoclopramid in einer mittleren Dosierung von 24 mg/d, (SA 6,58, MED 25, MIN 15, MAX 30 mg/d) eingenommen. Dimenhydrinat in einer durchschnittlichen Dosierung von 250 mg/d (SA 7, MED 250, MIN 200, MAX 300 mg/d) nahmen zwei Patienten (4 %) und ein Patient (2 %) erhielt Ondansentron 16 mg/d.

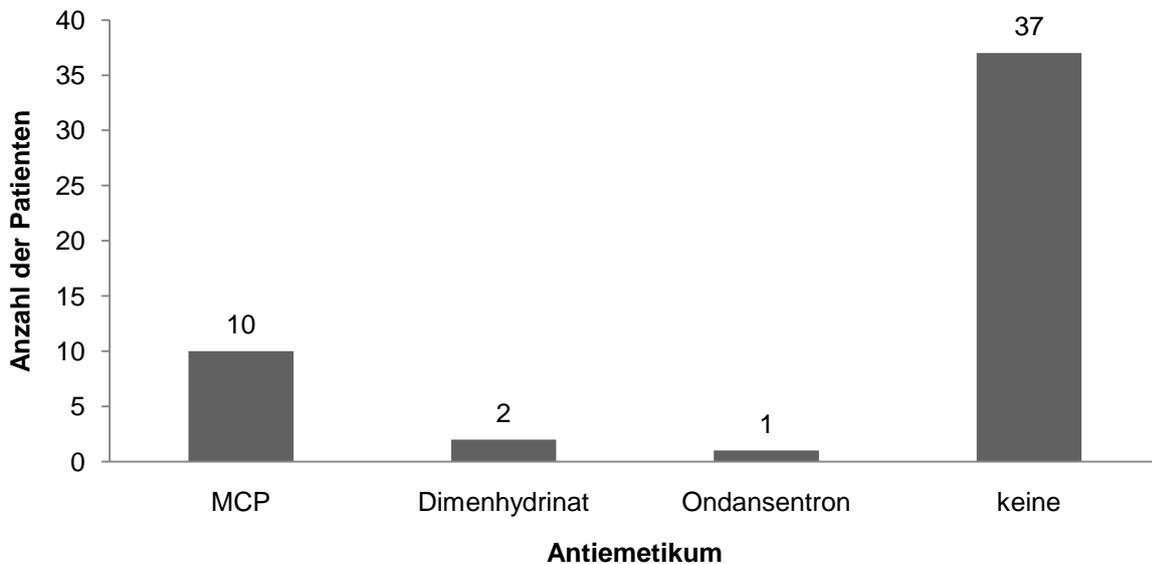


Abb. 10: Aufstellung der notwendigen Begleitmedikation aus der Klasse der Antiemetika während des Beobachtungszeitraumes

3.5 Schmerz

Die subjektive Schmerzstärke wurde an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils morgens, mittags, abends und nachts mittels der numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) erfasst. Der gemittelte Wert der subjektiven Schmerzstärke über den gesamten Beobachtungszeitraum bei allen Patienten lag bei 2,59 (SA 2,52, MED 2, MIN 0, MAX 9). Es fiel auf, dass das subjektive Schmerzempfinden im Tagesverlauf relativ konstant und in der Nacht abnehmend war. Der Mittelwert der subjektiven Schmerzstärke betrug entsprechend morgens 3,16 (SA 2,71, MED 3, MIN 0, MAX 9), mittags 2,65 (SA 2,45, MED

2, MIN 0, MAX 9), und abends 2,57 (SA 2,46, MED 2, MIN 0, MAX 9). Nachts lag der Mittelwert der subjektiven Schmerzempfindung bei 1,99 (SA 2,30, MED 1, MIN 0, MAX 9).

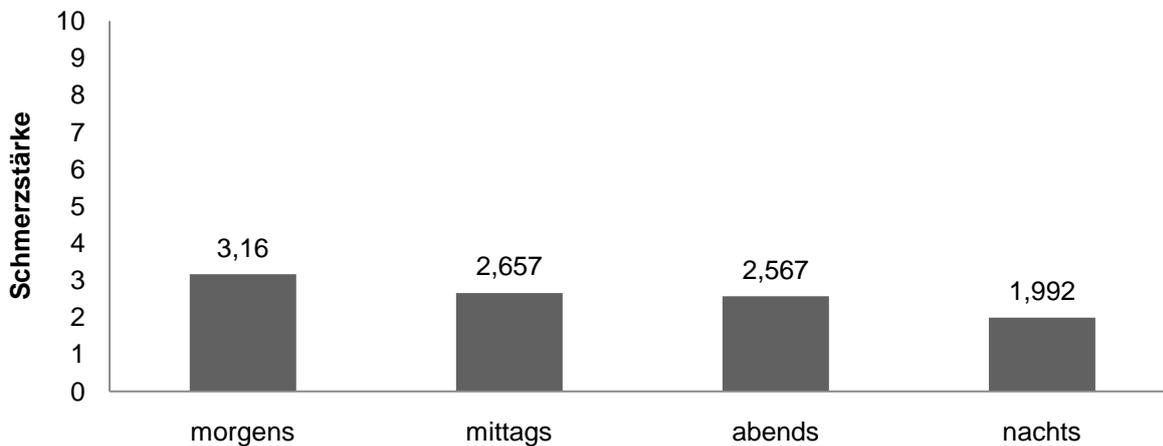


Abb. 11: Darstellung des mittleren Schmerzempfinden aller Probanden (n=50) anhand der Numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) im Tagesverlauf

Insgesamt neun Patienten (18 %) gaben keinerlei Schmerzempfinden im Verlauf der gesamten Beobachtung an. Sieben Patienten (14 %) hingegen hatten im Verlauf trotz der Analgesie starke Schmerzen, was definiert wurde als ein NRS-Wert > 6 mindestens fünfmalig im Beobachtungszeitraum. Bei acht Patienten (16 %) kam es intermittierend zu Schmerzspitzen, was definiert wurde als vereinzelte NRS-Werte > 6 höchstens viermal im gesamten Beobachtungszeitraum.

3.6 Zufriedenheit mit der Analgesie

Parallel mit dem subjektiven Schmerzempfinden wurde jeweils die subjektive Zufriedenheit mit der Schmerztherapie mittels der numerischen Rating-Skala (0-10) erfasst. Der gemittelte Wert der Zufriedenheit über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 2,39, (SA 1,55, MED 2, MIN 0, MAX 9). Hier war die Zufriedenheit über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant, unabhängig von schwankenden Schmerzintensitäten.

Der Mittelwert der subjektiven Zufriedenheit betrug morgens 2,39 (SA 1,56, MED 2, MIN 0, MAX 9), mittags 2,39 (SA 1,55, MED 2, MIN 0, MAX 9), abends 2,39 (SA 1,55, MED 2, MIN 0, MAX 9) und nachts 2,38 (SA 1,56, MED 2, MIN 0, MAX 9). Lediglich ein Patient zeigte an einem Tag eine stark ausgeprägte Unzufriedenheit (vier mal 9 NRS), was aber nicht mit einem plötzlichen Schmerzanstieg korrelierte.

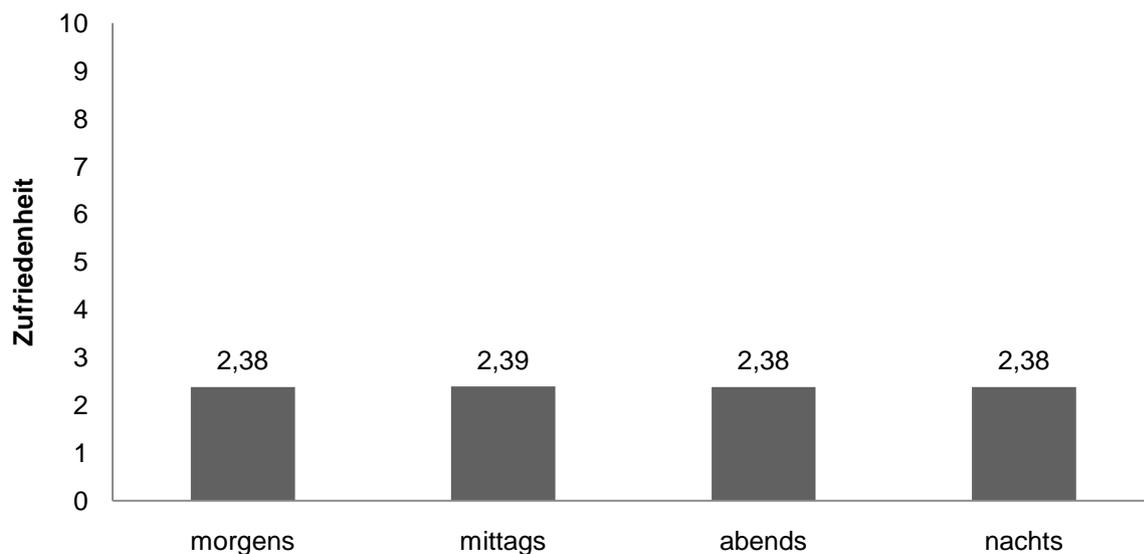


Abb. 12: Darstellung der mittleren Zufriedenheit aller Probanden (n=50) mit der Schmerztherapie anhand der Numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) im Tagesverlauf

Vergleicht man die Mittelwerte pro Tageszeit der subjektiven Schmerzempfindung mit den entsprechenden Mittelwerten der subjektiven Zufriedenheit so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,78 was auf einen hohen Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Zufriedenheit mit dem Analgetikum hindeutet.

3.7 Symptomkontrolle

3.7.1 Gastrointestinale Symptome

3.7.1.1 Übelkeit und Erbrechen

Ebenfalls anhand der numerischen Rating-Skala (0-10) wurde über fünf Tage die subjektive Übelkeit erfasst. Die Häufigkeiten des Erbrechens wurden täglich in ihrer Anzahl dokumentiert. Der Mittelwert der Übelkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum lag bei 1,24 (SA 2,06, MED 0, MIN 0, MAX 9). Keinerlei Übelkeit gaben 24 Patienten (48 %) an. Von den 26 Patienten (52 %), die über Übelkeit in unterschiedlichem Ausmaß während des Beobachtungszeitraumes klagten, gaben fünf Patienten (10 %) starke Übelkeit (NSR > 6) an, elf Patienten (22 %) gaben eine leichte Übelkeit (NSR 1-3) an und zehn Patienten (20 %) klagten über eine mittelstarke Übelkeit (NSR < 7 und > 3).

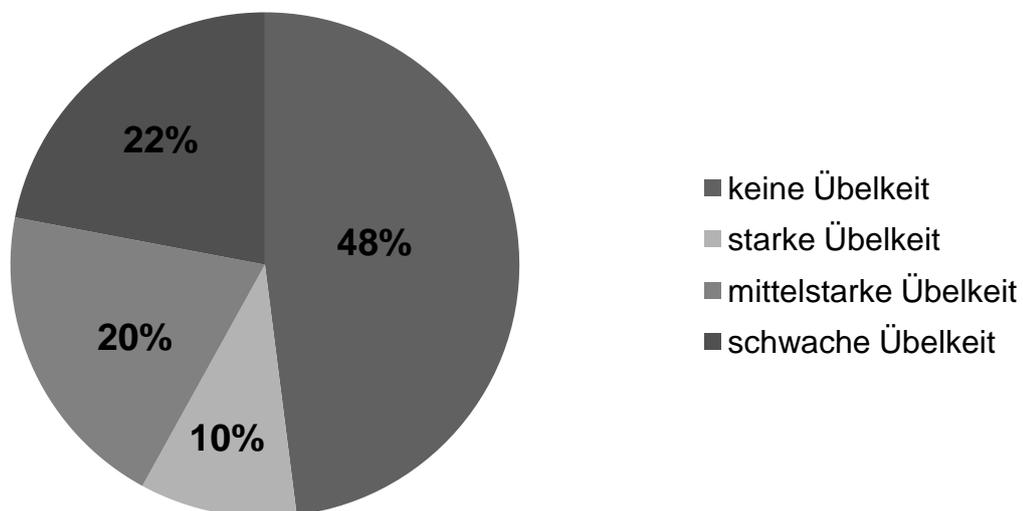


Abb. 13: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Übelkeit“

Der Mittelwert der Erbrechensereignisse lag über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 0,079 Malen (SA 0,442, MED 0, MIN 0, MAX 4). Insgesamt haben acht Patienten (16 %) erbrochen. Einmalig erbrachen sechs von diesen acht Patienten, die weiteren zwei Patienten erbrachen an zwei Tagen der Befragung. Einer von diesen beiden Patienten erbrach an beiden Tagen jeweils vier Male. Von diesen acht Patienten hatten lediglich fünf Patienten über ein starkes Gefühl der Übelkeit geklagt.

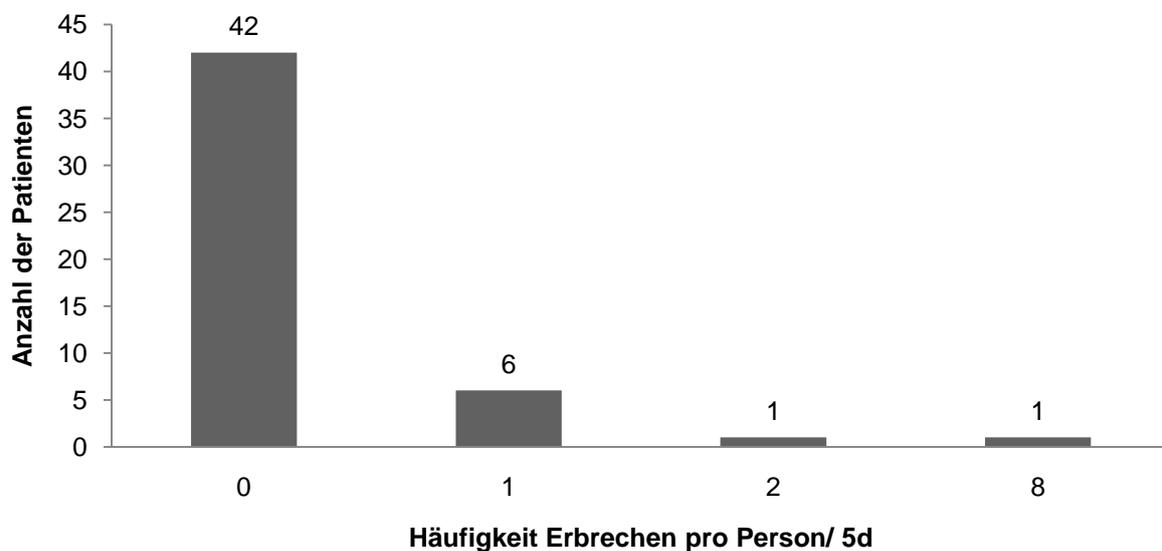


Abb. 14: Erbrechenshäufigkeiten aller Probanden (n=50) im Beobachtungszeitraum

Keiner der acht Patienten erhielt während der Beobachtung ein Antiemetikum. Von den 13 Patienten, die bereits therapiebegleitend ein antiemetisches Mittel regelmäßig einnahmen (siehe Kapitel 4.4), klagten zwei Patienten über mittelstarke Übelkeit (NSR 4-6), die anderen elf Patienten gaben keine oder nur leichte Übelkeit im Verlauf an.

3.7.1.2 Obstipation und Stuhlgangsfrequenz

Ebenfalls mittels der numerischen Rating-Skala (0-10) wurde das subjektive Obstipationsgefühl der Patienten innerhalb der fünf Beobachtungstage erfasst. Zusätzlich wurde, zur Objektivierung dieses subjektiven Gefühls, die Stuhlgangsfrequenz pro Tag erfasst. Der Mittelwert des subjektiven Obstipationsgefühls aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 2,34 (SA 2,83, MED 1, MIN 0, MAX 9). Über keinerlei Obstipationsgefühl klagten 19 Patienten (38 %). Von den 31 Patienten (62 %) mit Obstipationsgefühl unterschiedlicher Ausprägung gaben fünf Patienten (16 %) ein sehr starkes Gefühl der Obstipation an. Dies wurde definiert über einen NRS > 6 an mindestens zwei Tagen. Ein mittleres Gefühl der Obstipiertheit ($3 < \text{NRS} < 7$) gaben 16 Patienten (32 %) an und zehn Patienten (20 %) klagten lediglich über leichte Obstipation (NRS < 4).

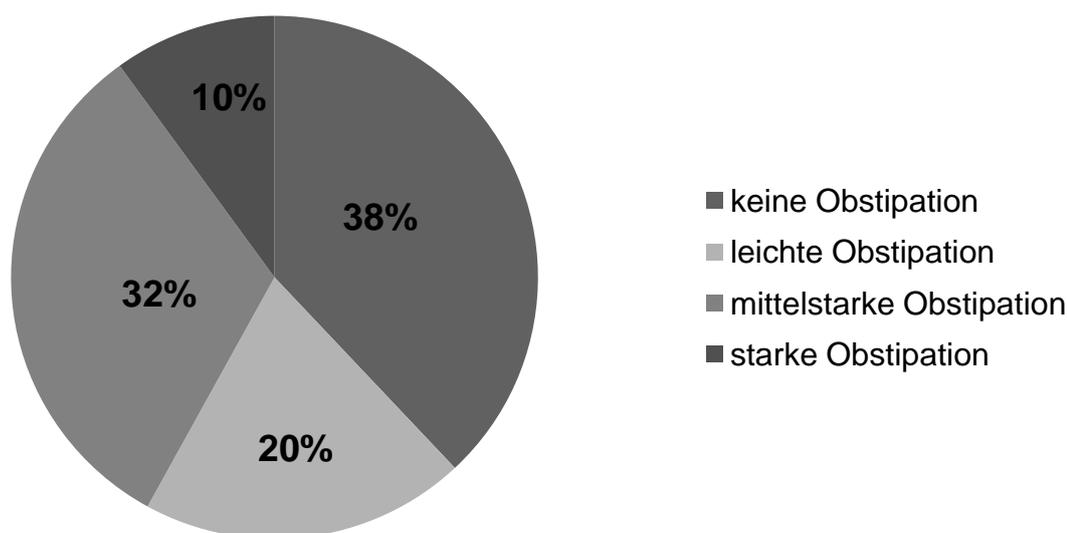


Abb. 15: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Obstipationsgefühl“

Die Stuhlgangshäufigkeit pro Tag lag bei allen Patienten insgesamt bei 0,75/d (SA 0,74, MED 1, MIN 0, MAX 4/d). Betrachtet man den Gesamtzeitraum der Beobachtung so kam es pro Patient 3,66 Male zur Defäkation (SA 2,55, MED 3, MIN 0, MAX 12).

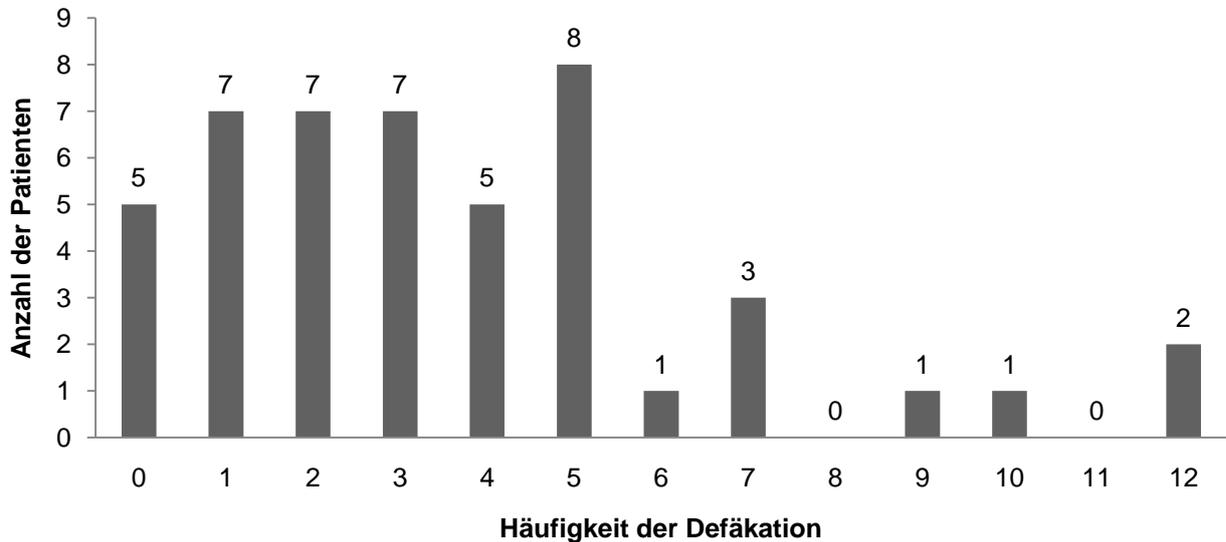


Abb. 16: Defäkationsfrequenz aller Probanden (n=50) im Beobachtungszeitraum

Entsprechend der Definition der Obstipation nach den Rom-Kriterien (mindestens drei stuhlgangsfreie Tage) lag bei zwölf Patienten (24 %) eine Obstipation vor. Fünf Patienten hatten fünf defäkationsfreie Tage, ein Patient vier defäkationsfreie Tage und sechs Patienten hatten drei Tage lang keinen Stuhlgang.

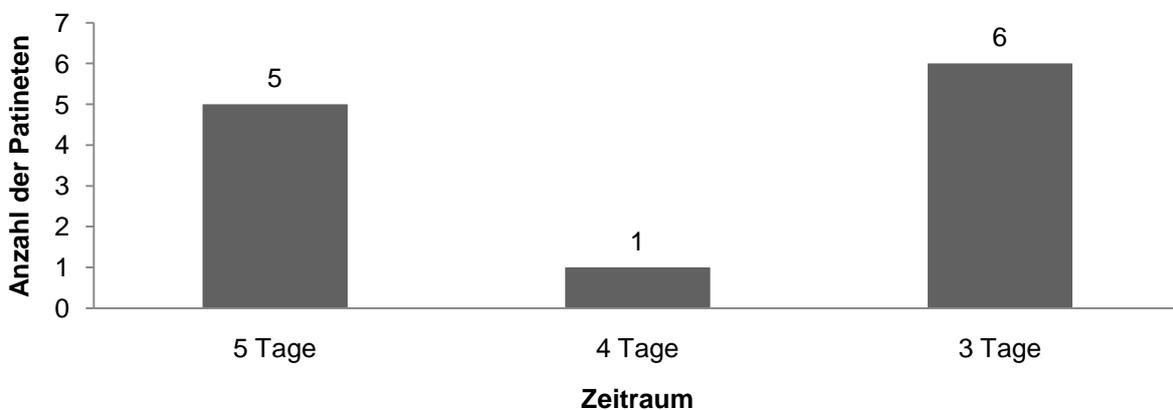


Abb. 17: Dauer des stuhlgangsfreien Intervalls der entsprechend den Rom-Kriterien obstipierten Patienten (n=12)

Betrachtet man isoliert die Rating-Werte für das subjektive Gefühl der Obstipation bei diesen zwölf Patienten, so lag der Mittelwert bei 4,47 (SA 3,02, MED 4, MIN 0, MAX 9). Bei den 38 Patienten (76 %) mit regelmäßigeren Stuhlgangsfrequenzen fiel der Mittelwert vergleichsweise niedriger aus und lag bei 1,67 (SA 2,37, MED 0, MIN 0, MAX 9).

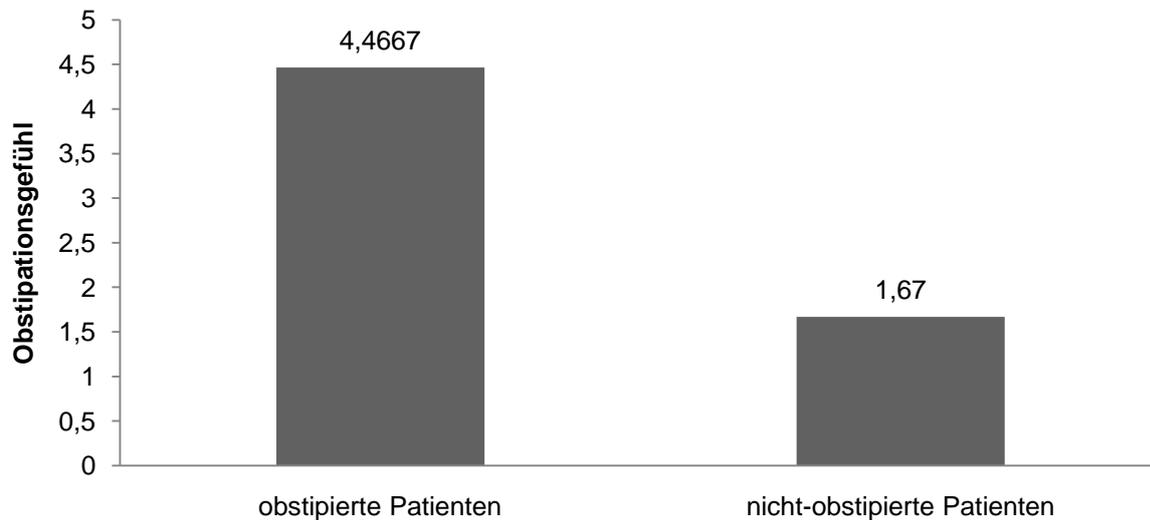


Abb. 18: Gegenüberstellung des mittleren Obstipationsgefühl laut Numerischer Rating-Skala (NRS 0-10) der definitionsgemäß „obstipierten“ Patienten (n=12) und der restlichen Patientenkohorte (n=38)

Trotz geringer Defäkationsrate gaben nur drei der zwölf definitionsgemäß obstipierten Patienten auch subjektiv ein hohes Obstipationsgefühl (NRS > 6) an. Vier Patienten empfanden ein mittleres Obstipationsgefühl ($4 < \text{NRS} < 7$). Und fünf Patienten gaben trotz geringer Stuhlgangsfrequenz nur ein leichtes oder gar kein Obstipationsgefühl an (NRS < 4).

3.7.2 Zentrale Symptome

3.7.2.1 Tagesmüdigkeit

In der gesamten Patientenpopulation war Tagesmüdigkeit ein häufig beobachtetes Symptom. Der Mittelwert laut numerischer Rating-Skala (NRS 0-10) für das subjektive Gefühl Müdigkeit lag bei 4,128. Lediglich zwei Patienten (4 %) gaben im gesamten Beobachtungszeitraum keine Müdigkeit an. Von den anderen 48 Patienten (96 %) klagten acht Patienten (16 %) über starke Müdigkeit (an mindestens drei Tagen NRS-Werte > 6). Als mittelschwer beurteilten 22 Patienten (44 %) die empfundene Müdigkeit (an mindestens drei Tagen NRS-Werte > 3 und < 7) und 18 Patienten (36 %) gaben lediglich eine leichte Müdigkeit an (NRS-Werte < 4).

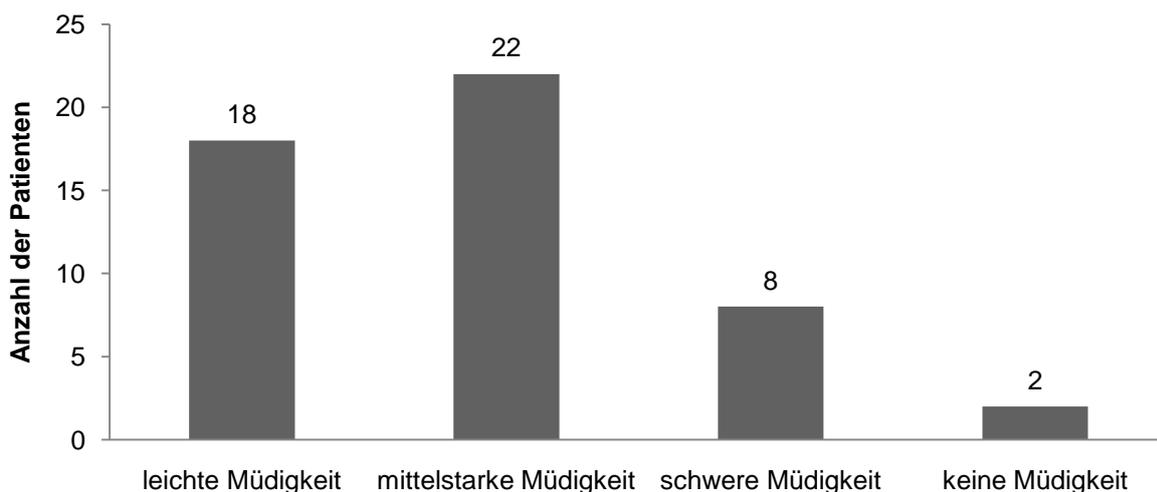


Abb. 19: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Müdigkeit“

3.7.2.2 Schwindel

Auch das Symptom Schwindel wurde mittels der numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) erfasst. Der Mittelwert für empfundenen Schwindel lag bei 1,49. Von 22 Patienten (44 %) wurde kein Schwindel während des gesamten Beobachtungszeitraumes angegeben.

Die übrigen 28 Patienten (56 %) gaben Schwindel an. Davon klagten acht Patienten (29 %) über starken Schwindel, was definiert wurde über einen NRS- Wert > 6 mindestens ein Mal. Acht weitere Patienten (29 %) gaben einen mittelstarken Schwindel (NRS > 3 und < 7) an. Die meisten der von Schwindel betroffenen Patienten (zwölf Patienten, 42 %) klagten jedoch nur über leichten Schwindel (NRS < 4).

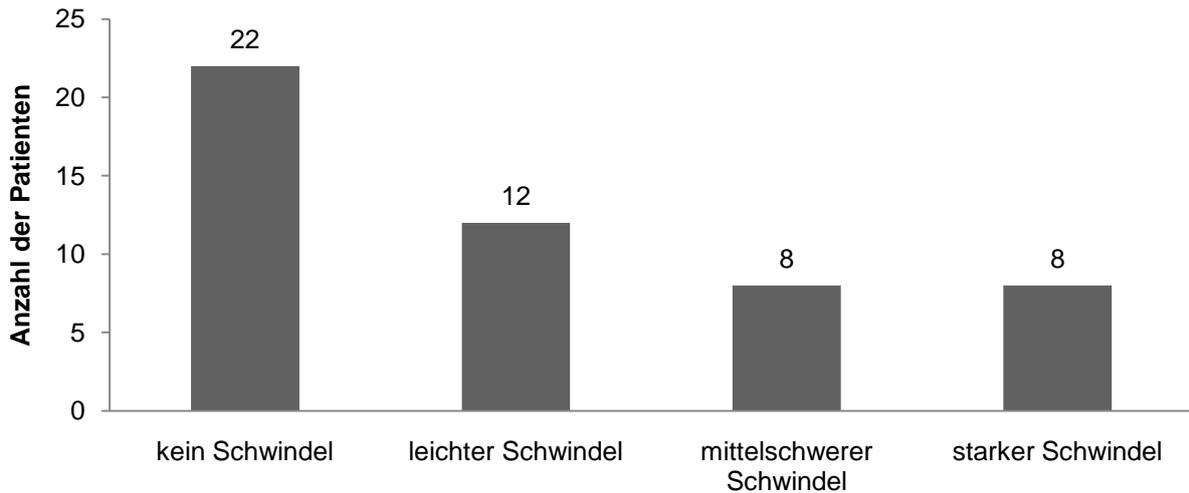


Abb. 20: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Schwindel“

3.7.2.3 Myoklonien

Die Anhand der numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) erfasste Anzahl von unwillkürlichen Muskelbewegungen war im gesamten Patientenkollektiv wider erwarten relativ hoch. So gaben insgesamt 22 Patienten (44 %) im Verlauf der Beobachtung das Auftreten von Myoklonien an. Nur auf den Teil der Patienten gerechnet, die überhaupt Myoklonien wahrnahmen, traten hier im Mittel 5,167 Myoklonien pro Patient auf (SA 4,54, MED 3,5, MIN 1, MAX 20). Auf das gesamte Patientenkollektiv gerechnet traten pro Patient 2,39 Myoklonien auf (SA 4,21, MED 0, MIN 0, MAX 20).

Die Spannweite der myoklonischen Anfälle reichte von 0 bis 20 Ereignissen pro Person im Gesamtzeitraum und bis zu maximal sechs Ereignissen pro Tag.

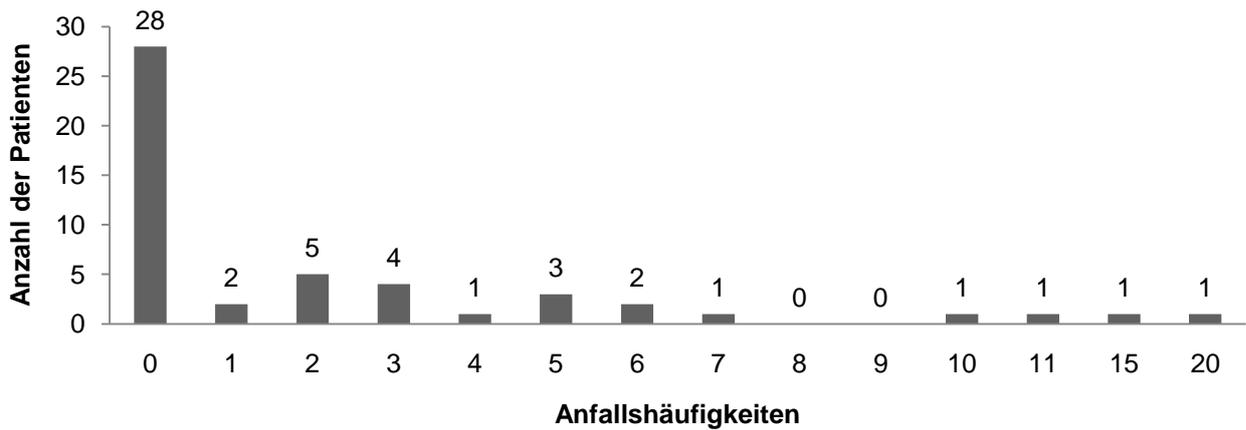


Abb. 21: Häufigkeiten der Myoklonien pro Person im gesamten Beobachtungszeitraum

3.7.2.4 Störungen des Schlafverhaltens

3.7.2.4.1 Einschlafstörungen

Es wurden Anzahlmäßig die Abende erfasst, an denen es bei Patienten zu Einschlafstörungen kam. Insgesamt gaben 21 Patienten (42 %) Einschlafstörungen an, wobei die Häufigkeiten stark variierten. An allen fünf Abenden hatten zehn Patienten (47 %) Einschlafstörungen. An drei Abenden hatten zwei Patienten (9 %) Einschlafstörungen. An zwei Abenden hatten fünf Patienten (23 %) und an einem Abend vier Patienten (21 %) Einschlafstörungen.

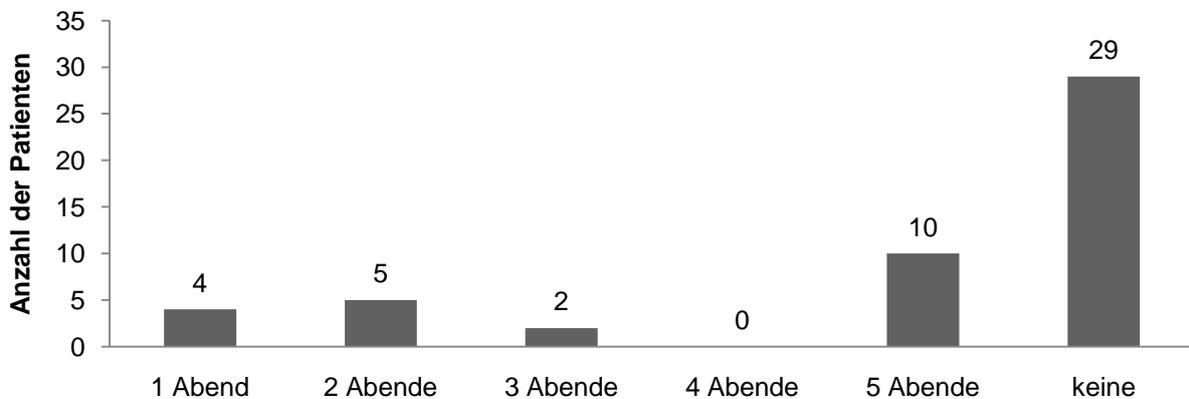


Abb. 22: Häufigkeit der Abende mit Einschlafstörungen aller Probanden (n=50)

Auf die Patienten mit Einschlafstörungen gerechnet lag der Mittelwert der Häufigkeit der Einschlafstörungen bei 3,33. Gesehen auf das gesamte Patientenkollektiv lag der Durchschnittswert bei 1,43.

3.7.2.4.2 Durchschlafstörungen

Auch bei diesem Aspekt erfolgte die Erfassung der Anzahl der Nächte, in denen es zu Durchschlafstörungen kam. Keine Durchschlafstörungen hatten 25 Patienten (50 %). Von den 25 Patienten (50 %) mit Durchschlafstörungen hatten 17 Patienten (68 %) alle fünf Nächte eine Durchschlafstörung. Ein Patient hatte vier Nächte und ein Patient drei Nächte eine Durchschlafstörung. Bei sechs Patienten (24 %) kam es in ein oder zwei Nächten zu Durchschlafstörungen.

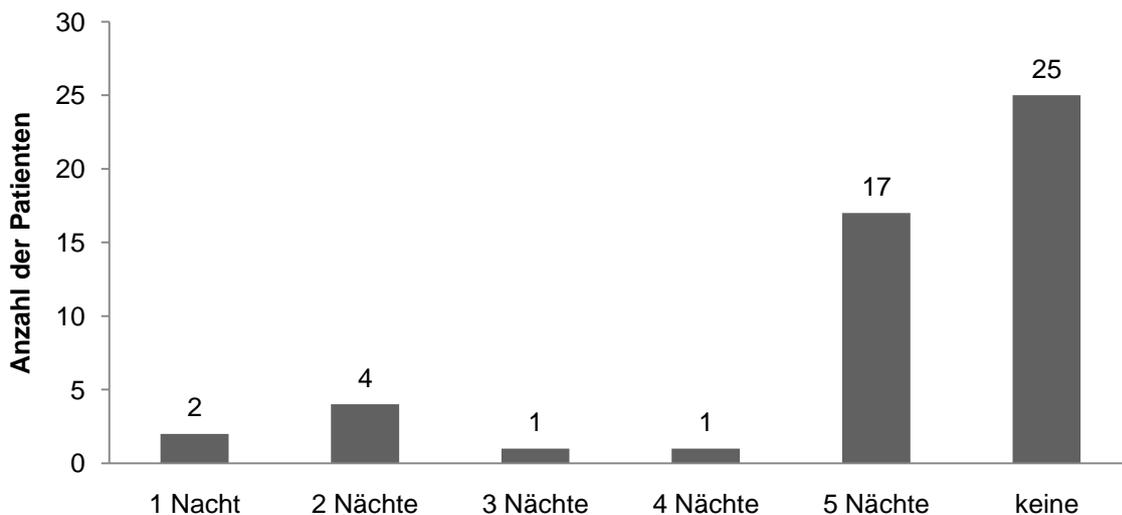


Abb. 23: Häufigkeiten der Nächte mit Durchschlafstörungen aller Probanden (n=50)

Nur auf die Patienten mit Durchschlafstörungen gerechnet lag der Mittelwert des Auftretens einer Durchschlafstörung bei 4,08 (SA 1,47, MED 5, MIN 1, MAX 5). Gerechnet auf das gesamte Patientenkollektiv lag der Mittelwert bei 2,06 (SA 2,29, MED 1, MIN 0, MAX 5).

3.7.3 Sonstige Symptome

3.7.3.1 Juckreiz

Auch mittels numerischer Rating-Skala (NRS 0-10) wurde das subjektive Empfinden eines Juckreizes erfasst. Der Mittelwert aller Patienten lag bei 0,89 (SA 1,84, MED 0, MIN 0, MAX 9). Keinen Juckreiz hatten 32 Patienten (64 %). Von den 18 Patienten mit Juckreiz gaben zwölf Patienten (67 %) einen schwachen Juckreiz an (NRS < 4). Lediglich ein Patient (5 %) gab einen sehr starken Juckreiz an (NRS 9 alle fünf Tage). Die übrigen fünf Patienten (28 %) empfanden einen Juckreiz als mittelstark (NRS > 4 und < 7).

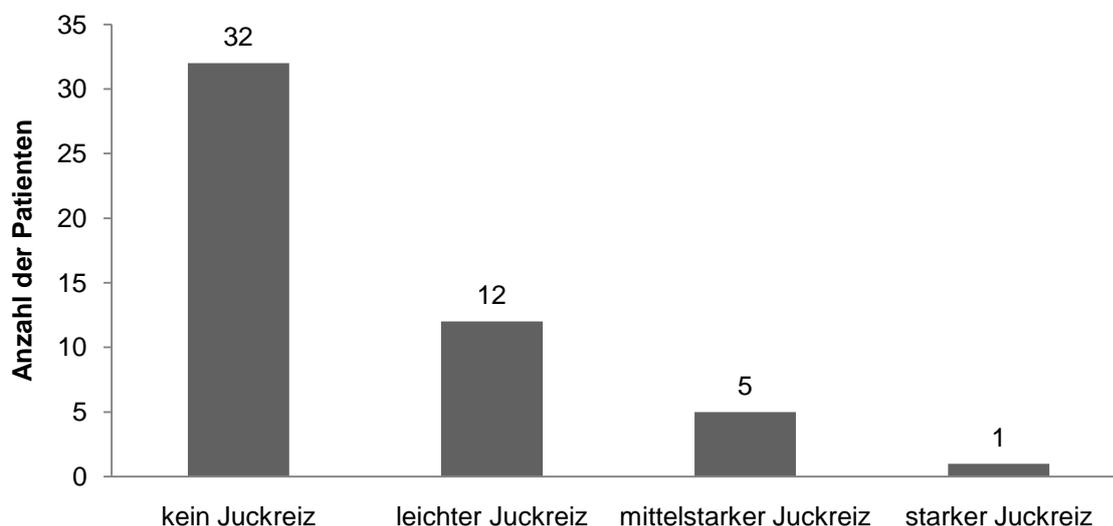


Abb. 24: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Juckreiz“

3.7.3.2 Mundtrockenheit

In der gesamten Patientenpopulation war die Mundtrockenheit ein häufig zu beobachtendes Symptom. Auch dieses subjektive Symptom wurde mittels numerischer Rating-Skala (NRS 0-10) erfasst. Der Mittelwert aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum lag bei 4,35 (SA 3,28, MED 4, MIN 0, MAX 9). Nur sechs Patienten (12 %) gaben keinerlei Mundtrockenheit an. Hingegen gaben 14 Patienten (28 %) ein sehr

starkes Gefühl der Mundtrockenheit an, was definiert wurde als einen NRS-Wert > 6 an mindestens drei Beobachtungstagen. Ein mittelstarkes Gefühl der Mundtrockenheit ($\text{NRS} > 3$ und < 7) klagten 15 Patienten (30 %), und ebenfalls 15 Patienten (39 %) gaben lediglich eine leichte Mundtrockenheit ($\text{NRS} < 4$) an. Innerhalb des Befragungszeitraumes war das Gefühl der Mundtrockenheit pro Patient sehr konstant.

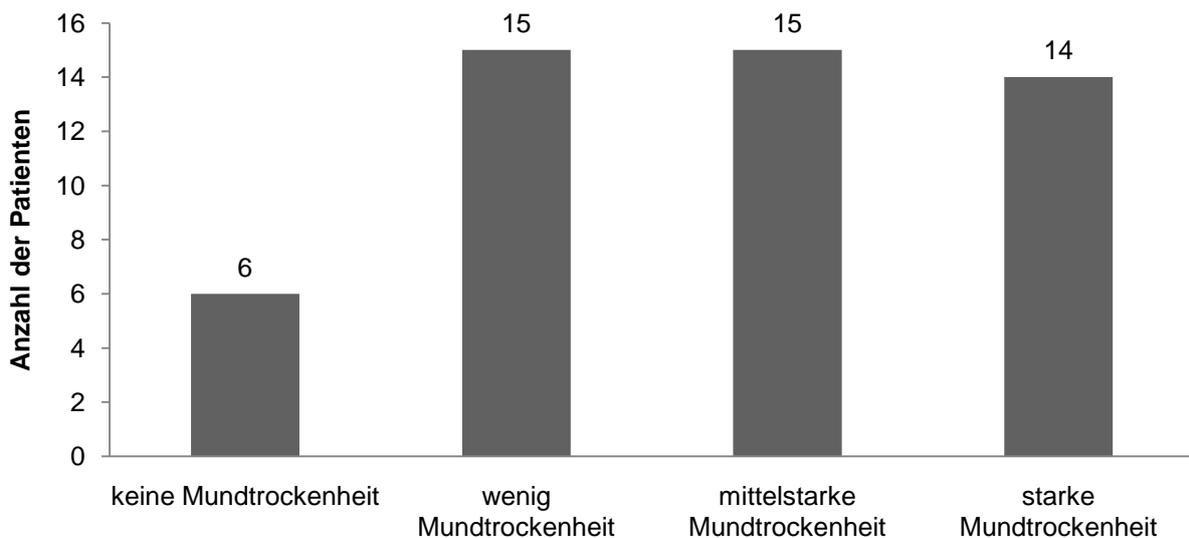


Abb. 25: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Mundtrockenheit“

3.7.3.3 Miktionsstörungen

Miktionsstörungen wurden nur von wenigen Patienten wahrgenommen. So lag der Mittelwert nach numerischer Rating-Skala (NSR 0-10) aller Patienten bei 0,43 (SA 1,17, MED 0, MIN 0, MAX 6). Bei 39 Patienten (78 %) kam es zu keinerlei Miktionsstörungen. Sieben Patienten (14 %) gaben Beschwerden an, wovon lediglich zwei Patienten (29 %) diese als mittelschwer ($\text{NRS} < 7$ und > 3) empfanden. Die übrigen fünf Patienten (71 %) beschrieben ihre Miktionsbeschwerden als leicht ($\text{NRS} < 4$). Vier Patienten (8 %) machten zu diesem Symptom keine Angaben.

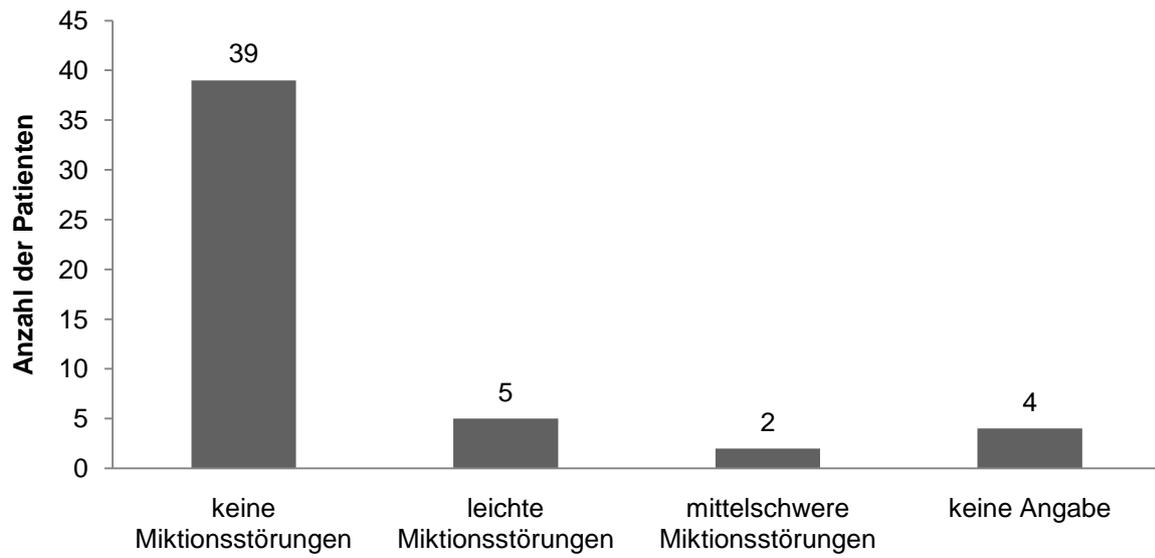


Abb. 26: Patientenverteilung (n=50) auf die verschiedenen Ausprägungsgrade des Symptoms „Miktionsstörungen“

3.8 Scoresysteme

3.8.1 Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ)

Dieser standardisierte Test wurde zur Erfassung sowohl von subjektiven als auch von objektiv zu beobachtenden Symptomausprägungen benutzt und täglich während des Beobachtungszeitraumes angewendet. Teilweise wurden die erfragten Symptome bereits zuvor in einem anderen Unterpunkt erfasst, so dass an dieser Stelle auf eine erneute Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

3.8.1.1 Selbsteinschätzung

Auch bei diesem Test wurden die Merkmalsausprägungen anhand der numerischen Rating-Skala (NRS 0-10) erfasst. Beobachtet wurden: Medikamenteneffekt, Entspanntheit, Trunkenheitsgefühl, Müdigkeit, Nervosität, Energiegeladenheit, Sprechbedürfnis, Übelkeit und Benommenheit.

3.8.1.1.1 Medikamenteneffekt

Einen starken Medikamenteneffekt (NRS 0-3) nahmen 36 Patienten (72 %) wahr, der über die fünf Tage der Beobachtung sehr konstant blieb. Fünf Patienten (10 %) verspürten einen mittleren Medikamenteneffekt (NRS 4-6), der sich ebenfalls als konstant darstellen lies. Ein Patient (2 %) gab an, überhaupt keinen Medikamenteneffekt zu verspüren (NRS 9 alle fünf Tage). Dabei fiel aber auf, dass dieser Patient zuvor eine komplette Schmerzfreiheit und absolute Zufriedenheit mit der Therapie angegeben hatte. Drei Patienten (6 %) gaben innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein sehr schwankendes Empfinden des Medikamenteneffektes an (NRS 2-6) und fünf Patienten (10 %) machten zu diesem Aspekt keine Angaben.

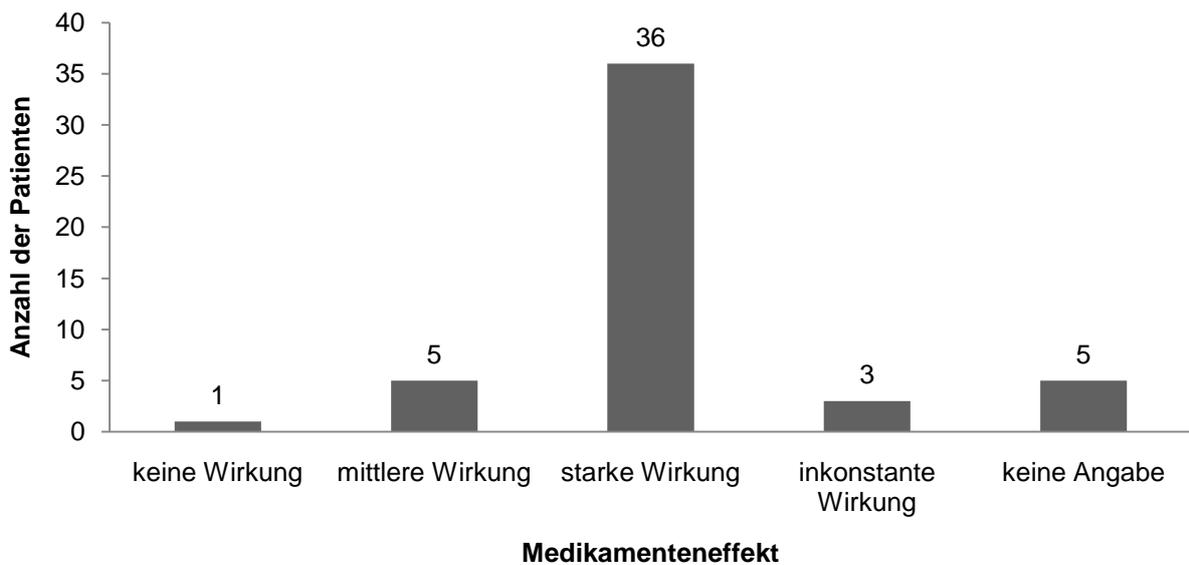


Abb. 27: Symptomausprägung „Medikamenteneffekt“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert aller Patienten lag bei 2,27 (SA 1,78, MED 2, MIN 0, MAX 9). Betrachtet man die Mittelwerte für jeden einzelnen Tag, so zeigten diese deutlich eine Konstanz des Medikamenteneffektes über den Gesamtzeitraum. Alles in allem war mit einem guten Medikamenteneffekt eine suffiziente Schmerzlinderung verbunden.

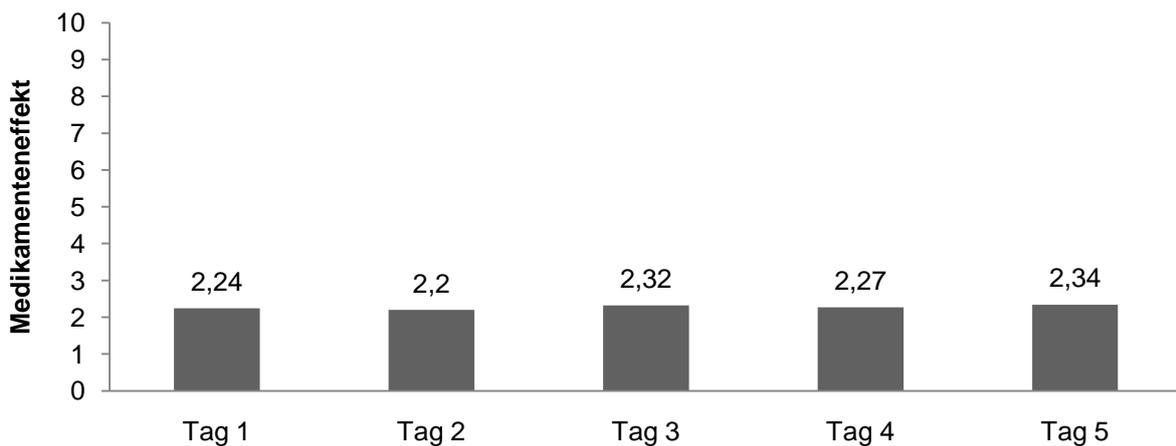


Abb. 28: NRS (0-10) –Mittelwerte für „ Medikamenteneffekt“ im gesamten Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.2 Entspanntheit

Sehr gut entspannt (NRS 0-3) fühlten sich 22 Patienten (44 %), was auch über alle fünf Beobachtungstage konstant blieb. Ebenfalls 22 Patienten (44 %) fühlten sich, auch konstant über die fünf Tage, mäßig entspannt (NRS 4-6). Sechs Patienten (12 %) gaben eine sehr geringe Entspanntheit (NRS > 6) an.



Abb. 29: Symptomausprägung „Entspannung“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert aller Patienten über den Beobachtungszeitraum lag bei 3,72 (SA 1,98, MED 3, MIN 0, MAX 9). Bei der Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen Tage zeigte sich eine deutliche Konstanz des Entspannungsgefühls der Patienten im Verlauf.

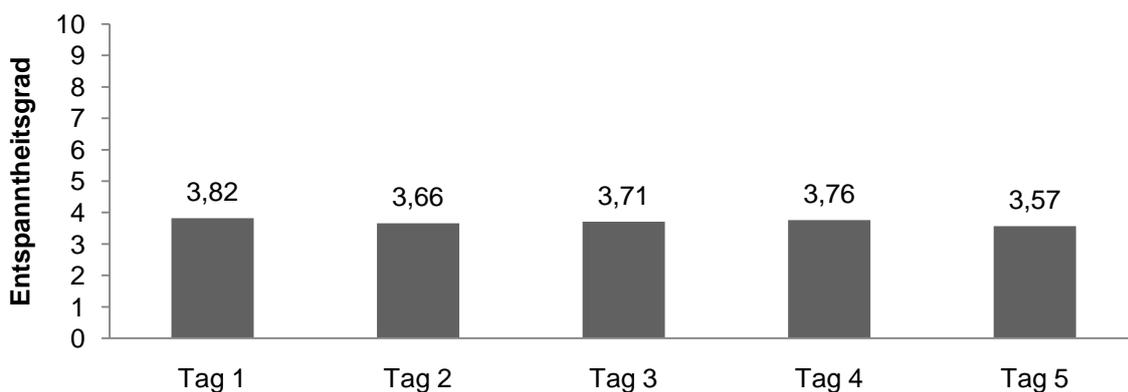


Abb. 30: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Entspanntheit“ im gesamten Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.3 Trunkenheitsgefühl

Kein Trunkenheitsgefühl verspürten 28 Patienten (56 %). Von den 22 Patienten (44 %) mit Trunkenheitsgefühl gaben 16 Patienten (32 %) ein lediglich leichtes Trunkenheitsgefühl (NRS 1-3) an, vier Patienten (8 %) gaben ein mittleres Gefühl der Trunkenheit (NRS 4-6 an mindestens zwei Tagen) an und zwei Patienten (4 %) klagten über ein starkes Trunkenheitsgefühl (NRS > 6 an mindestens zwei Tagen).

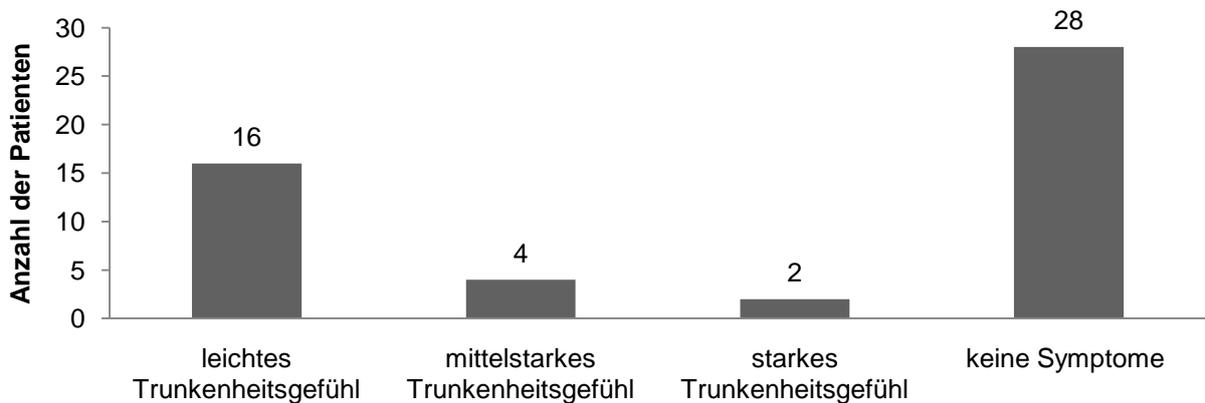


Abb. 31: Symptomausprägung „Trunkenheitsgefühl“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert über den Gesamtzeitraum aller Patienten lag bei 1,12 (SA 1,89, MED 0, MIN 0, MAX 8). Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Tage, so zeigten sich keine signifikanten Schwankungen des Symptoms im Verlauf.

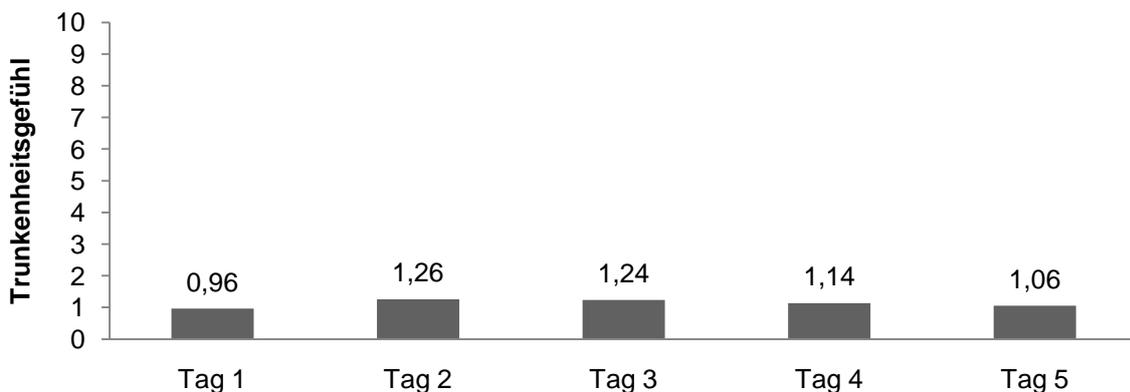


Abb. 32: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Trunkenheitsgefühl“ im Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.4 Nervosität

Die Hälfte der Patienten gab überhaupt keine Nervosität an. Eine leichte Nervosität (NRS 1-3) gaben 15 Patienten (30 %) an. Sechs Patienten (12 %) berichteten, mittelmäßig nervös zu sein (NRS 4-6 an mindestens zwei Tagen) und vier Patienten (8 %) waren sehr nervös (NRS > 6 an mindestens zwei Tagen).

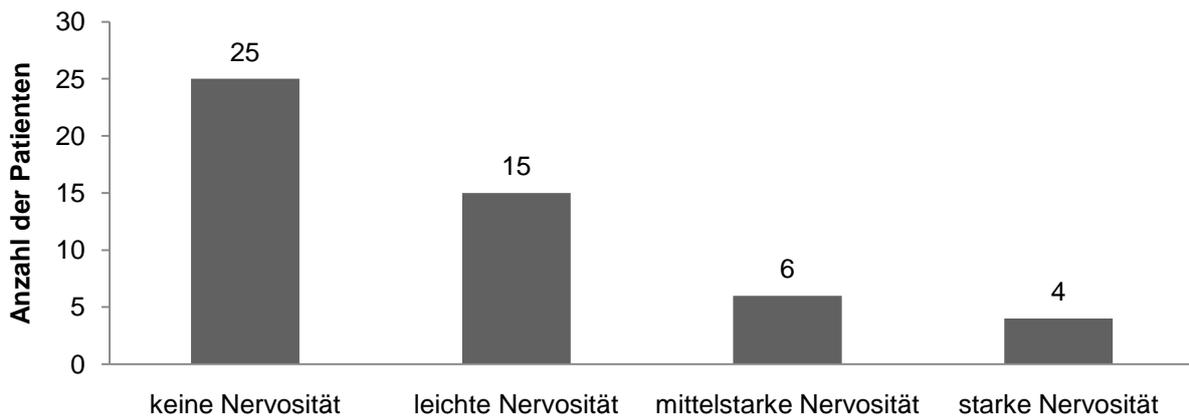


Abb. 33: Symptomausprägung „Nervosität“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 1,46 (SA 2,34, MED 0, MIN 0, MAX 9). Die Mittelwerte aller einzelnen Tage zeigten eine konstante Symptomausprägung.

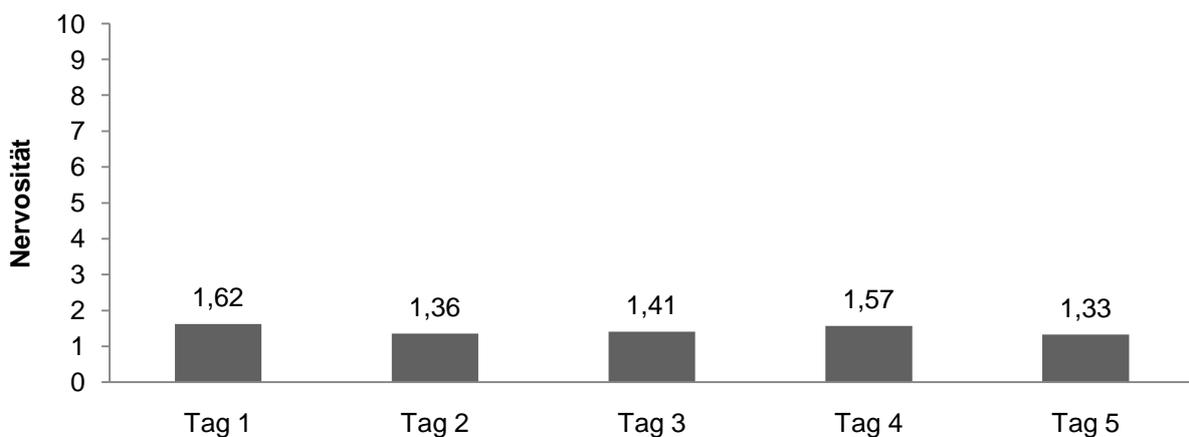


Abb. 34: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Nervosität“ im Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.5 Energie

Die meisten Patienten (33 Patienten, 66 %) beschrieben ein mittelmäßig ausgeprägtes Energiegefühl (NRS 4-6 an mindestens zwei Tagen). Ein positives Energiegefühl (NRS 0-3) wurde von den restlichen 17 Patienten (34 %) beschrieben. Kein Patient klagte über einen massiven Energiemangel.

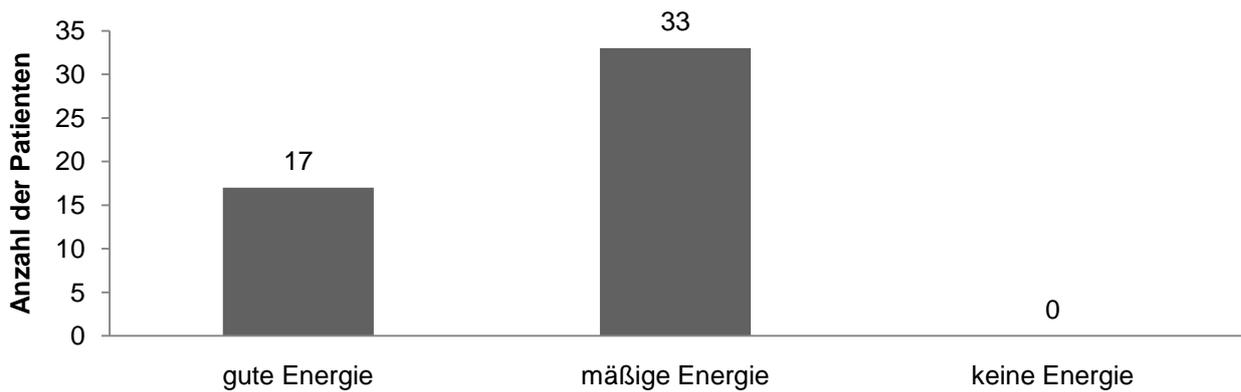


Abb. 35: Symptomausprägung „Energiegefühl“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert lag bei allen Patienten im Beobachtungszeitraum bei 3,38 (SA 1,48, MED 3, MIN 0, MAX 8). Bei Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen Tage zeigte sich eine deutliche Stabilität des Energiegefühls im Verlauf.

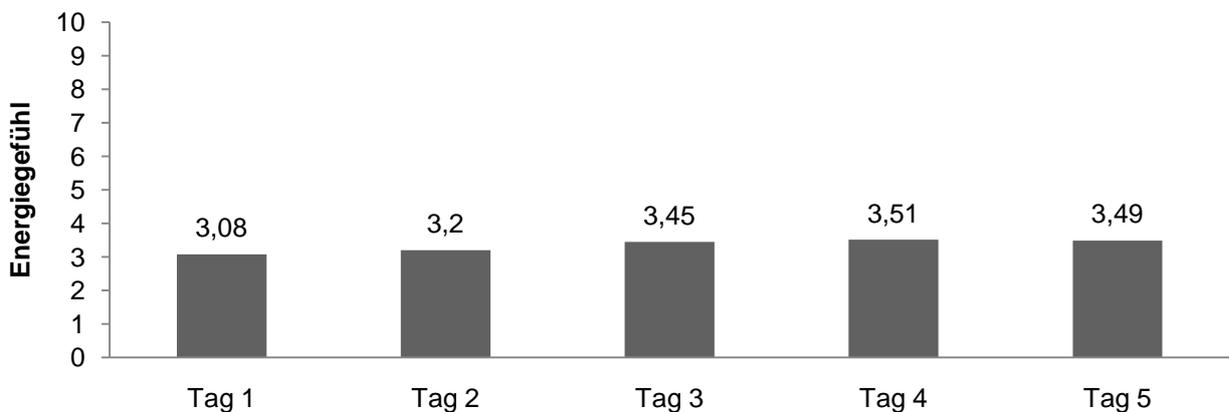


Abb. 36: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Energiegefühl“ im Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.6 Erhöhtes Sprechbedürfnis

Kein erhöhtes Sprechbedürfnis wurde von 40 Patienten (80 %) angegeben. Sechs Patienten (12 %) gaben eine leichte Erhöhung des Sprechbedürfnisses (NRS 1-3) an und vier Patienten (8 %) zeigten eine mittelgradige Verstärkung des Sprechbedürfnisses (NRS 4-6).

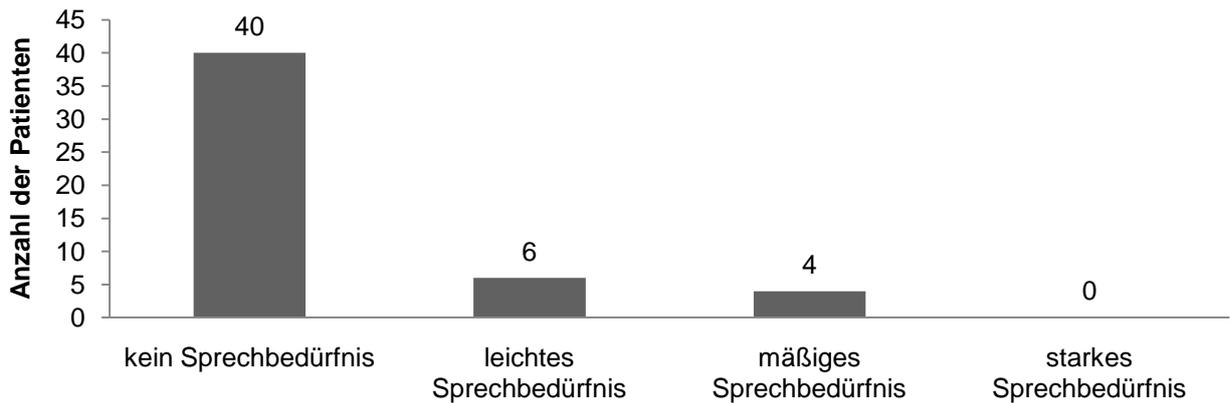


Abb. 37: Symptomausprägung „Sprechbedürfnis“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert lag bei 0,56 (SA 1,43, MED 0, MIN 0, MAX 5). Die einzelnen Mittelwerte der Beobachtungstage zeigten, dass sich das Sprechbedürfnis im Verlauf nicht signifikant verändert hat.

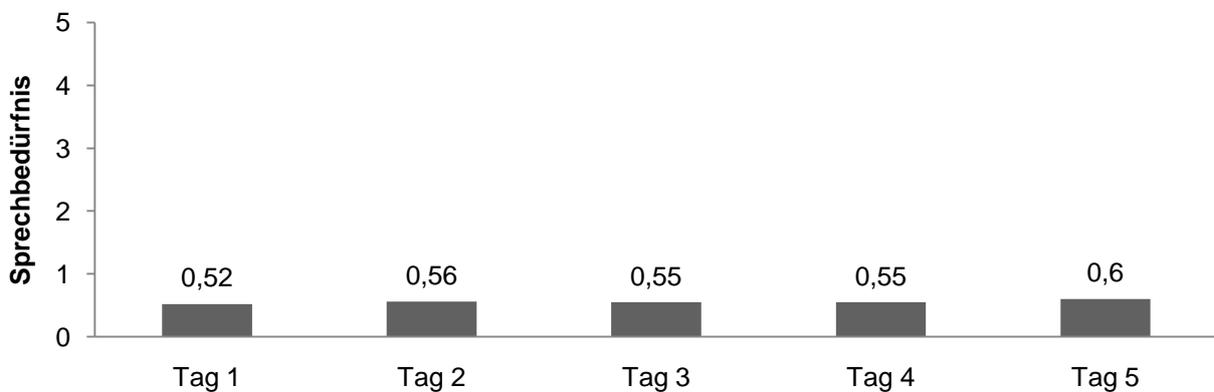


Abb. 38: NRS (0-10) -Mittelwerte für „erhöhtes Sprechbedürfnis“ im Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.1.7 Benommenheit

Dieses Symptom wurde von 23 Patienten (46 %) nicht angegeben. Ein Gefühl starker Benommenheit (NRS > 6 an mindestens zwei Tagen) wurde von zwei Patienten beschrieben (4 %). Leicht benommen (NRS 1-3) fühlten sich 20 Patienten (40 %) und die restlichen fünf Patienten (10 %) gaben ein mittelmäßig ausgeprägtes Gefühl der Benommenheit (NRS 4-6) an.

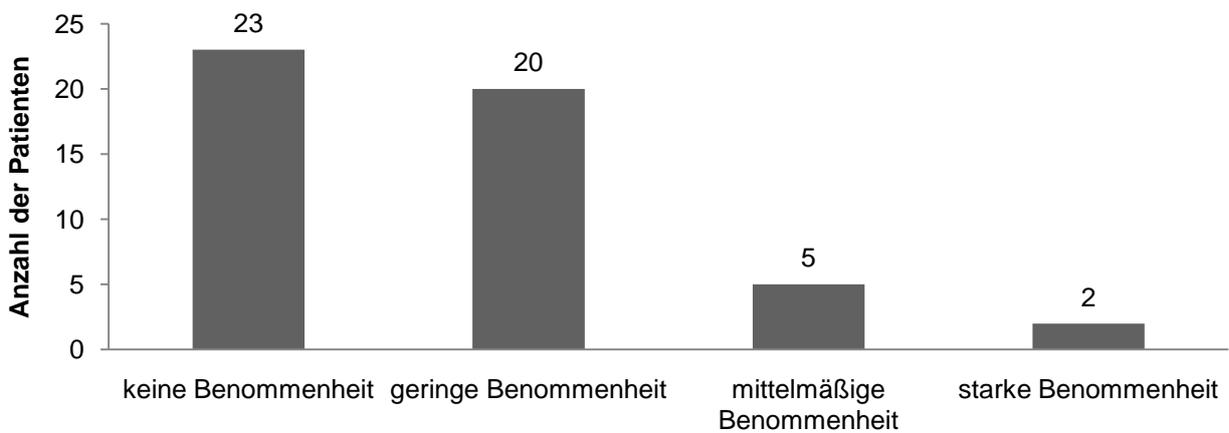


Abb. 39: Symptomausprägung „Benommenheit“ aus Patientensicht (n=50)

Der Mittelwert des Benommenheitsgefühls aller Patienten lag bei 1,37 (SA 2,04, MED 0, MIN 0, MAX 8). Auch hier zeigte sich bei Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen Tage eine konstante Ausprägung des Symptoms im Verlauf.

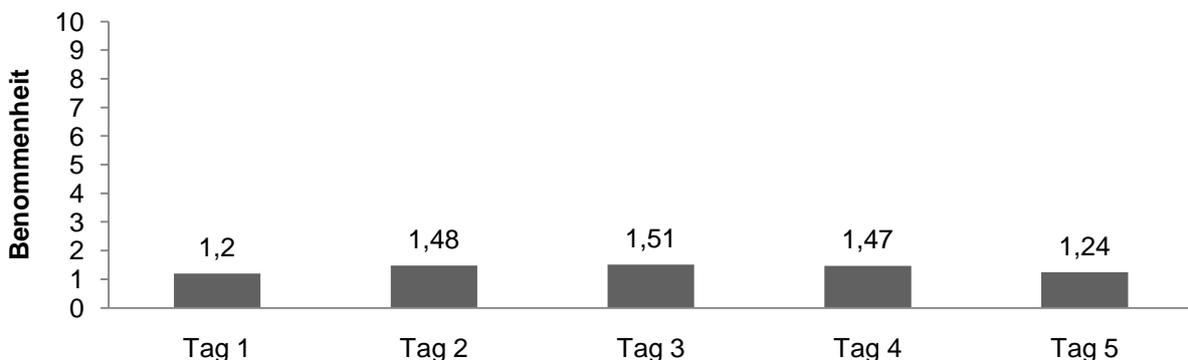


Abb. 40: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Benommenheit“ im Beobachtungszeitraum aus Patientensicht

3.8.1.2 Fremdeinschätzung

Die im Modified Specific Drug Effect Questionnaire (MSDEQ) zu beurteilenden „objektiven“ Symptomausprägungen wurden aus Sicht des Untersuchers erfasst und dokumentiert und werden im Folgenden einzeln dargelegt.

3.8.1.2.1 Medikamenteneffekt

Bei 37 Patienten (74 %) wurde der Medikamenteneffekt durch den Beobachter mit Werten auf der numerischen Rating-Skala von 1-3 bewertet, was einen sehr guten Medikamenteneffekt in der Patientenpopulation widerspiegelt. Einen mäßigen Effekt des transdermalen Buprenorphins (NRS 4-6) stellte der Beobachter bei fünf Patienten (10 %) fest und bei drei Patienten (6 %) wurde der Medikamenteneffekt als sehr schwach wahrgenommen (NRS 7-10). Bei fünf Patienten (10 %) wurde keine Angabe gemacht.

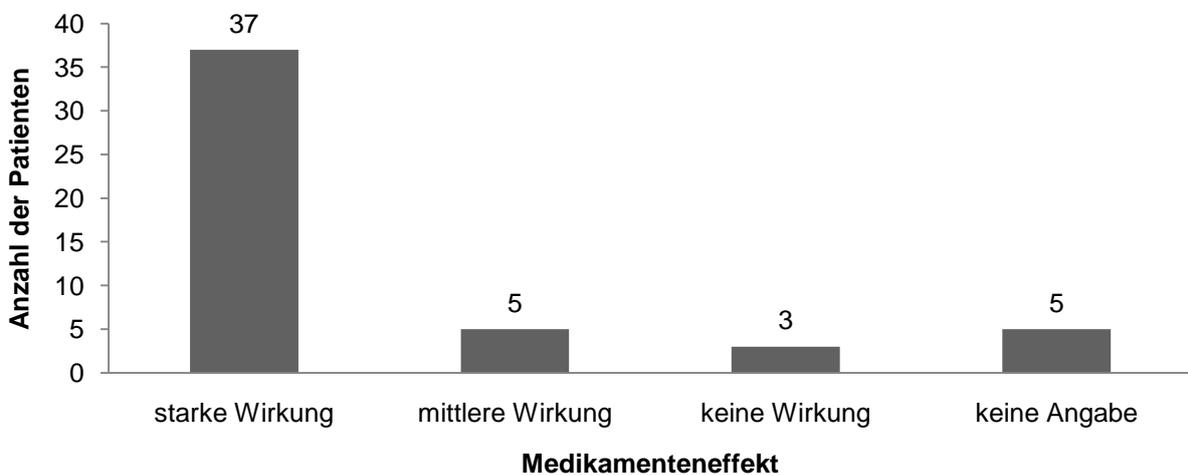


Abb. 41: Symptomausprägung „Medikamenteneffekt“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

Der Mittelwert des objektiv eingeschätzten Medikamenteneffekts auf der NRS lag bei 1,704 (SA 1,99, MED 1, MIN 1, MAX 9). Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Tage, so zeigte sich eine deutliche Stabilität des Medikamenteneffektes im Verlauf.

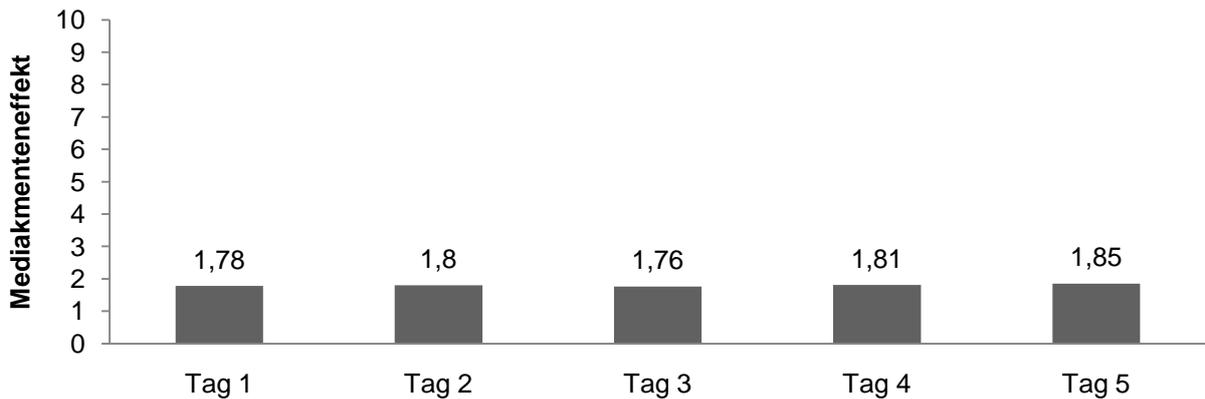


Abb. 42: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Medikamenteneffekt“ bei den Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.2 Entspanntheit

Bei 36 Patienten (72 %) konnte eine gute Entspanntheit (NRS 1-3) durch den Beobachter festgestellt werden. Sechs Patienten (12 %) wirkten auf den Beobachter mäßig entspannt (NRS 4-6). Deutlich angespannt (NRS 7-10) wirkten acht Patienten (16 %).

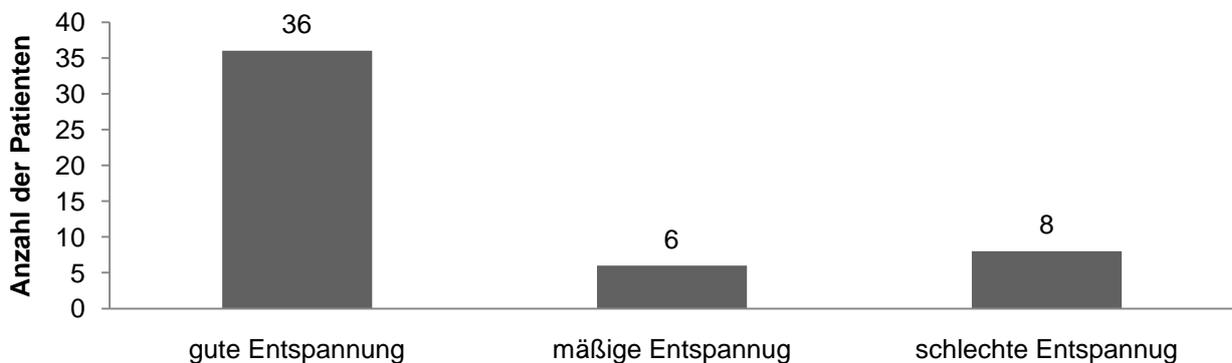


Abb. 43: Symptomausprägung „Entspanntheit“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

Der Mittelwert der objektiv durch den Beobachter erfassten Entspannung lag bei 2,77 (SA 2,61, MED 1, MIN 1, MAX 9). Anhand der Mittelwerte der einzelnen Tage zeigte sich eine konstante Entspannung im Verlauf.

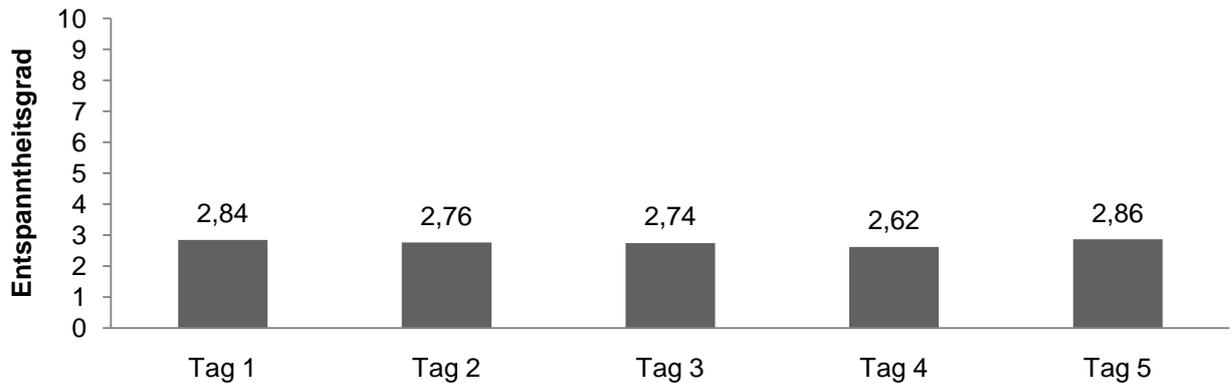


Abb. 44: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Entspannung“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.3 Trunkenheitsgefühl

Ein starkes Gefühl der Trunkenheit (NRS 7-10) konnte bei keinem Patienten durch den Beobachter festgestellt werden. Lediglich bei zwei Patienten (4 %) wurde ein mäßiges Trunkenheitsgefühl (NRS 4-6) erfasst. Sieben Patienten (14 %) wirkten auf den Beobachter nur leicht betrunken (NRS 1-3). Die meisten Patienten (41 Patienten, 82 %) zeigten keinerlei Gefühl der Trunkenheit (NRS =0).

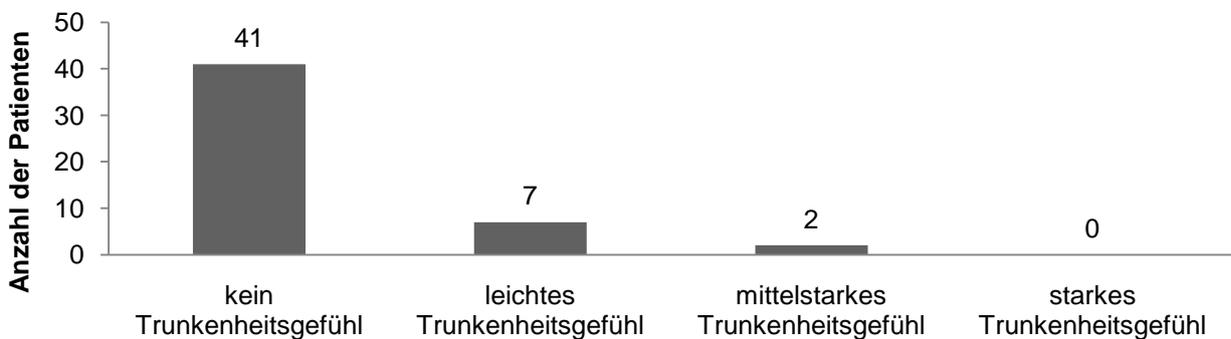


Abb. 45: Symptomausprägung „Trunkenheitsgefühl“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

So lag der Mittelwert bei 0,79 (SA 1,52, MED 0, MIN0, MAX 5). Bei Betrachtung der Mittelwerte aller Tage zeigte sich eine deutliche Symptomstabilität über die Tage der Beobachtung.

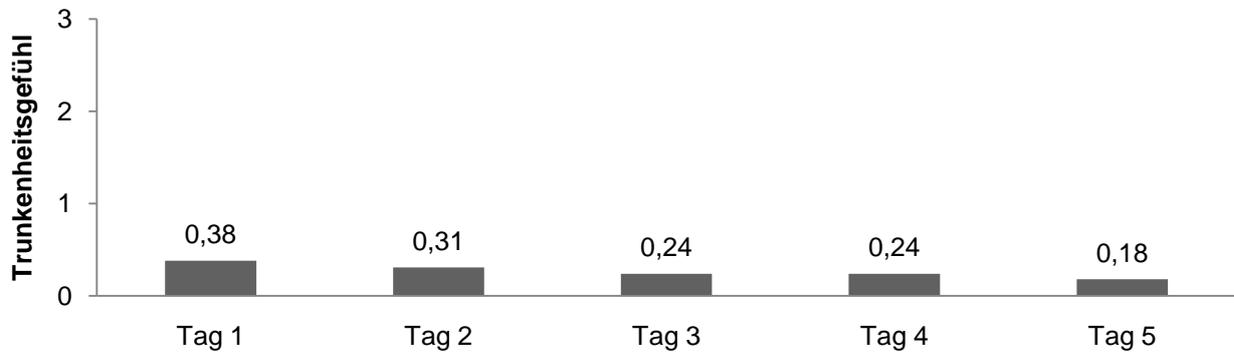


Abb. 46: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Trunkenheitsgefühl“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.4 Nervosität

Die meisten Patienten (45 Patienten, 90 %) wirkten auf den Beobachter nur leicht nervös (NRS 1-3). Vier Patienten (8 %) erschienen mittelmäßig nervös (NRS 4-7) und lediglich ein Patient (2 %) zeigte eine starke Nervosität (NRS=7).

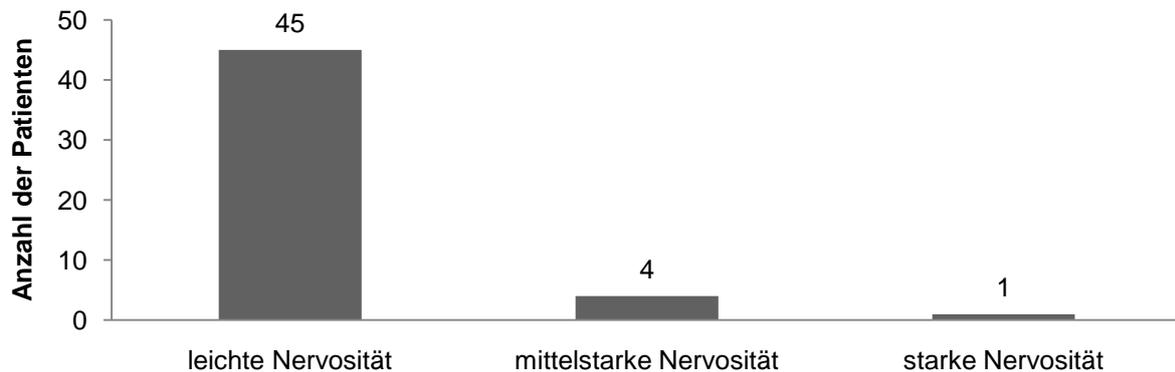


Abb. 47: Symptomausprägung „Nervosität“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

Der durchschnittliche Wert aller Patienten lag bei 2,16 (SA 2,46, MED 0, MIN 0, MAX 7). Die Mittelwerte der einzelnen Tage zeigten eine konstante Ausprägung der Nervosität über den gesamten Beobachtungszeitraum.

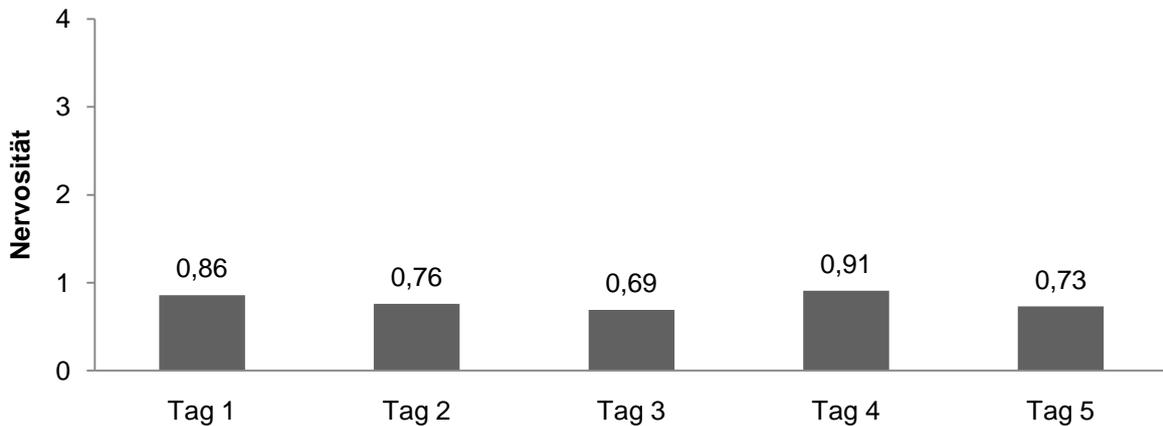


Abb. 48: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Nervosität“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.5 Unruhe

Auf den Beobachter wirkten 48 Patienten (96 %) gar nicht oder nur leicht unruhig (NRS 0-3). Die beiden übrigen Patienten (4 %) wirkten mittelmäßig unruhig auf den Beobachter (NRS 4-7). Eine starke Unruhe zeigte kein Patient.

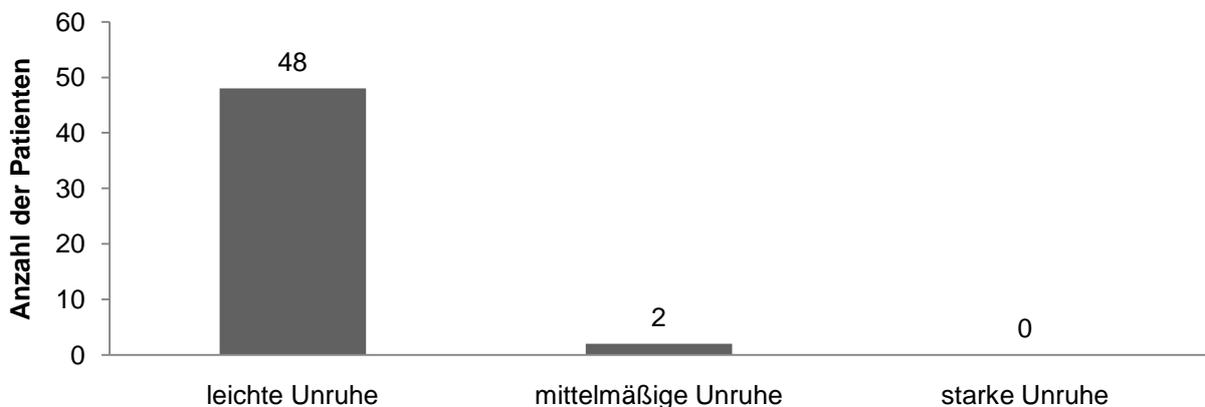


Abb. 49: Symptomausprägung „Unruhe“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

So lag der Mittelwert der Unruhe aller Patienten bei 0,78 (SA 1,22, MED 0, MIN 0, MAX 5). Anhand der Mittelwerte der einzelnen Tage zeigte sich eine Stabilität der Symptomausprägung.

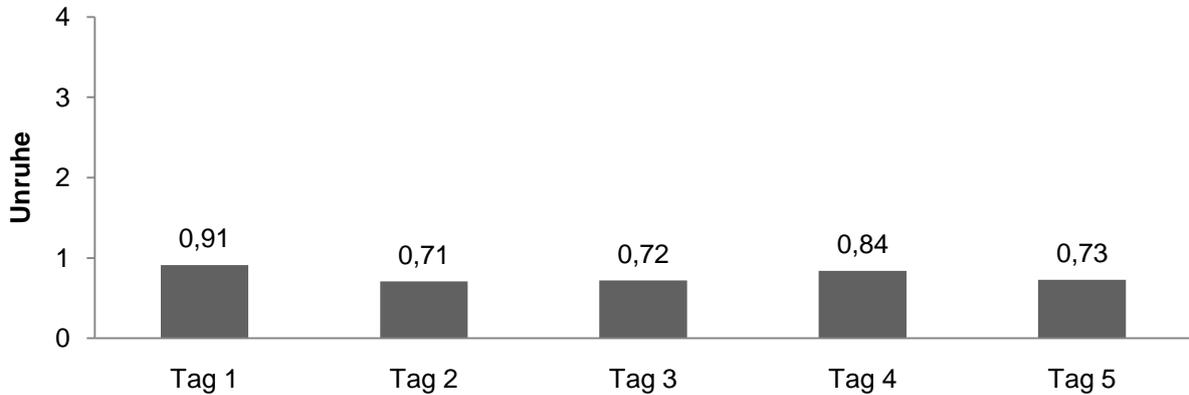


Abb. 50: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Unruhe“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.6 Erhöhtes Sprechbedürfnis

Ein stark gesteigertes Sprechbedürfnis (NRS 7-10) zeigten dem Beobachter sieben Patienten (14 %). Mittelmäßig gesteigert erschien dem Beobachter das Sprechbedürfnis (NRS 4-6) bei drei Patienten (6 %). Die meisten Patienten (40 Patienten, 80 %) zeigten kein oder ein nur mäßig gesteigertes Sprechbedürfnis (NRS 0-3).

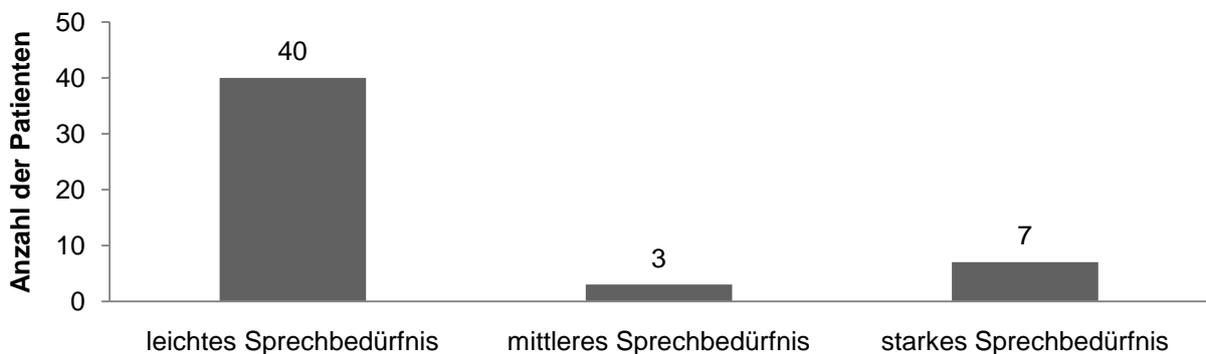


Abb. 51: Symptomausprägung „Sprechbedürfnis“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

Der Mittelwert aller Patienten im Beobachtungszeitraum lag bei 2,13 (SA 2,31, MED 2,1, MIN 1, MAX 9). Anhand der Mittelwerte aller einzelnen Tage lässt sich deutlich machen, dass das Sprechbedürfnis über die Tage der Beobachtung sehr konstant war.

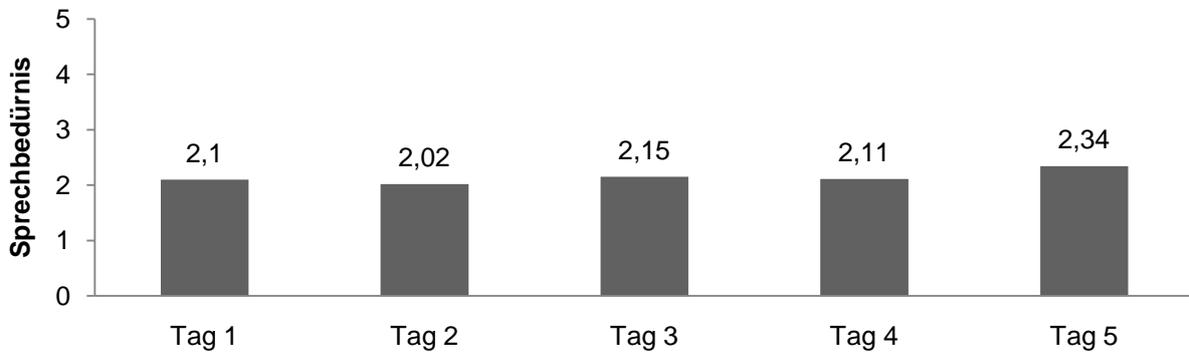


Abb. 52: NRS (0-10) -Mittelwerte für „erhöhtes Sprechbedürfnis“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.7 Verwirrtheit

Kein Patient wirkte stark (NRS 7-10) oder mittelmäßig verwirrt (NRS 4-6). Gar nicht verwirrt (NRS =0) erschienen dem Beobachter 39 Patienten (78 %). Die restlichen elf Patienten (22 %) wirkten lediglich leicht verwirrt (NRS 1-3).

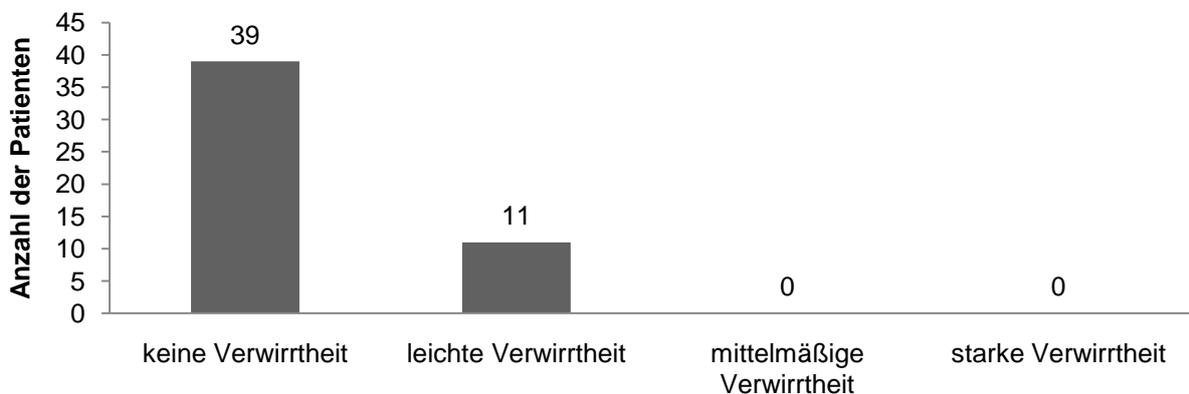


Abb. 53: Symptomausprägung „Verwirrtheit“ bei der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

So lag der Mittelwert aller Patienten bei 0,28 (SA 0,68, MED 0, MIN 0, MAX 3). Betrachtet man die Mittelwerte aller Tage, so zeigte sich eine deutliche Konstanz des Symptoms Verwirrtheit im Verlauf.

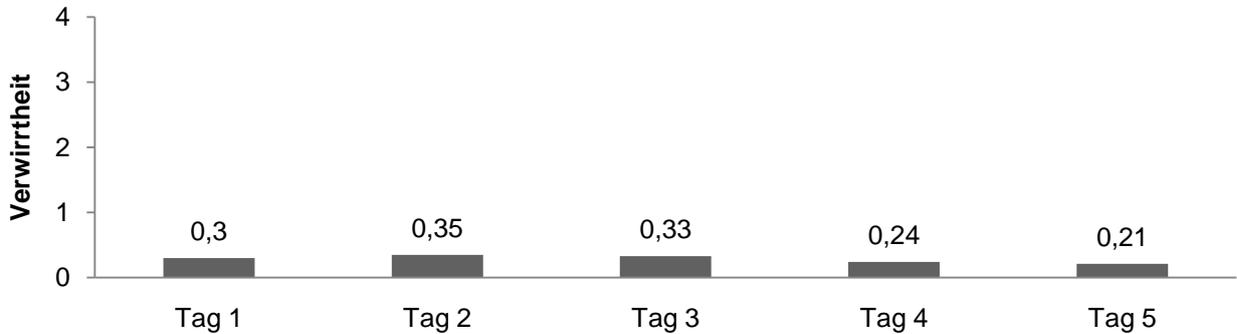


Abb. 54: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Verwirrtheit“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.8 Schwitzen

Ein Patient (2 %) zeigte während des Beobachtungszeitraumes ein sehr starkes Schwitzen (NRS 8-10). Ebenfalls bei einem Patient (2 %) zeigte sich dem Beobachter ein mittelmäßig starkes Schwitzen (NRS 4-7), Bei den restlichen 46 Patienten (92 %) wurde kein Schwitzen beobachtet (NRS =0). Bei zwei Patienten (4 %) konnte keine Angabe gemacht werden.

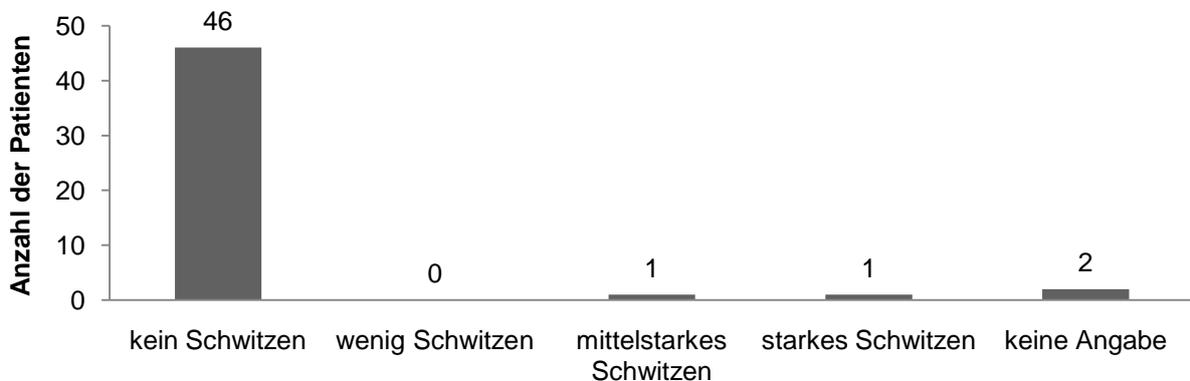


Abb. 55: Symptomausprägung „Schwitzen“ der Patientenkohorte (n=50) aus Beobachtersicht

Der Mittelwert aller Patienten lag im Beobachtungszeitraum bei 0,24 (SA 1,68, MED 0, MIN 0, MAX 7). Bei Betrachtung der Mittelwerte der einzelnen Tage zeigte sich eine deutliche Symptomstabilität

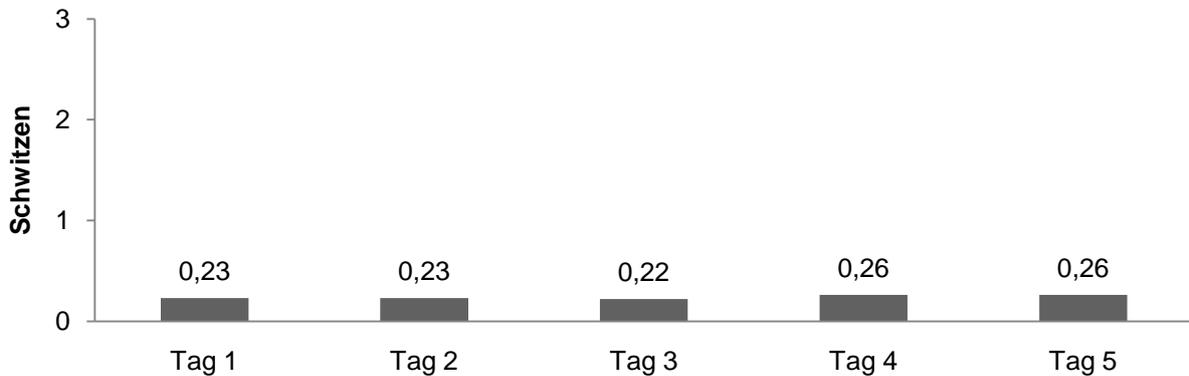


Abb. 56: NRS (0-10) -Mittelwerte für „Schwitzen“ der Patienten im Beobachtungszeitraum aus Beobachtersicht

3.8.1.2.9 Vergleich der subjektiv und objektiv ermittelten Werte

Die subjektiv als auch objektiv ermittelten Werte für Medikamenteneffekt, Entspannung, Trunkenheitsgefühl, Nervosität und Sprechbedürfnis wurden zueinander in Korrelation gesetzt. Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung der subjektiv empfundenen Nervosität der Patienten mit der objektiv beurteilten Patientennervosität durch den Beobachter (Korrelationskoeffizient 0,75). Ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen Patientenempfinden und Beobachter zeigte sich beim erhöhten Sprechbedürfnis (Korrelationskoeffizient 0,72). Keine Korrelation ließ sich bei der Erfassung des Medikamenteneffektes (Korrelationskoeffizient 0,34), der Entspannung (Korrelationskoeffizient 0,30) und des Trunkenheitsgefühl (Korrelationskoeffizient 0,32) erfassen. Bei diesen drei Punkten ist auffallend, dass stets die Patienten etwas höhere Werte, und damit ein negativeres subjektives Empfinden angegeben haben, als es dem Beobachter erschien.

3.8.2 Lebensqualität - EORTC QLQ-C30, Version 3.0

Alle Patienten wurden am Anfang des fünftägigen Beobachtungszeitraumes gebeten, anhand des standardisierten Fragebogens der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zusammenfassend die letzten Tage vor Beginn der Beobachtung einzuschätzen. Dabei mussten die Patienten 28 Symptome und Aspekte der Lebensqualität auf einer Skala von 1-4 entsprechend den Merkmalen „überhaupt nicht“ (=1), „wenig“ (=2), „mäßig“ (=3) oder „sehr stark ausgeprägt“ (=4) bewerten. Ein Teil der Fragen bezog sich vornehmlich auf die Schmerztherapie. Die weiteren Fragen bezogen sich eher auf Alltagszufriedenheit und Lebensqualität. Abschließend wurden die Patienten gebeten, einmalig ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität auf einer Skala von 1-7 (sehr schlecht bis ausgezeichnet) einzuschätzen.

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

Über sehr starke Schwierigkeiten mit körperlicher Anstrengung klagten 36 Patienten (72 %). Acht Patienten (16 %) hatten mäßige Schwierigkeiten, fünf Patienten (10 %) wenig Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen. Lediglich ein Patient (2 %) hatte keinerlei Probleme. Der Mittelwert bei dieser Frage lag bei 3,58 (SA 0,76, MED 4, MIN1, MAX 4).

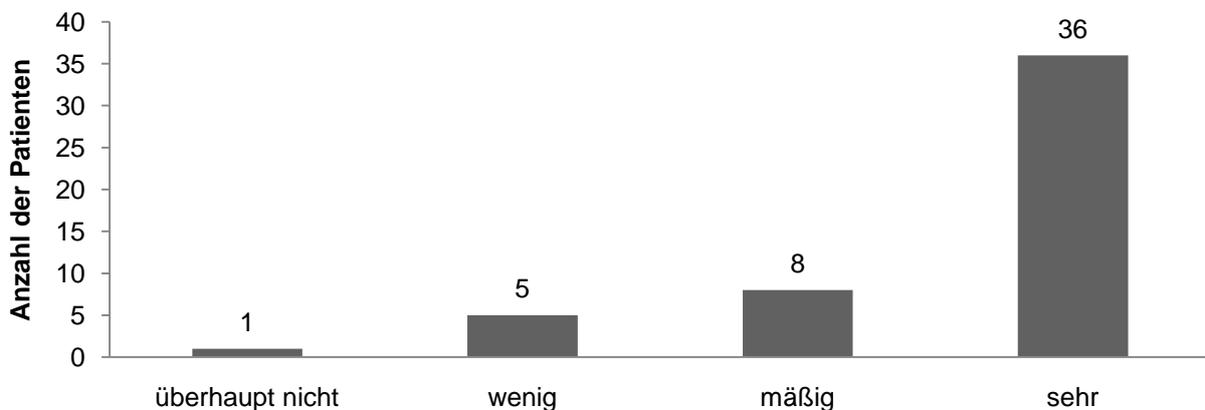


Abb. 57: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?

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

Über große Schwierigkeiten klagten 30 Patienten (60 %), 15 Patienten (30 %) gaben eine mäßige Ausprägung dieses Aspektes an. Vier Patienten (8 %) hatten nur leichte Schwierigkeiten und lediglich ein Patient (2 %) verspürte keinerlei Schwierigkeiten. Der Mittelwert lag bei 3,48 (SA 0,74, MED 4 MIN 1, MAX 4).

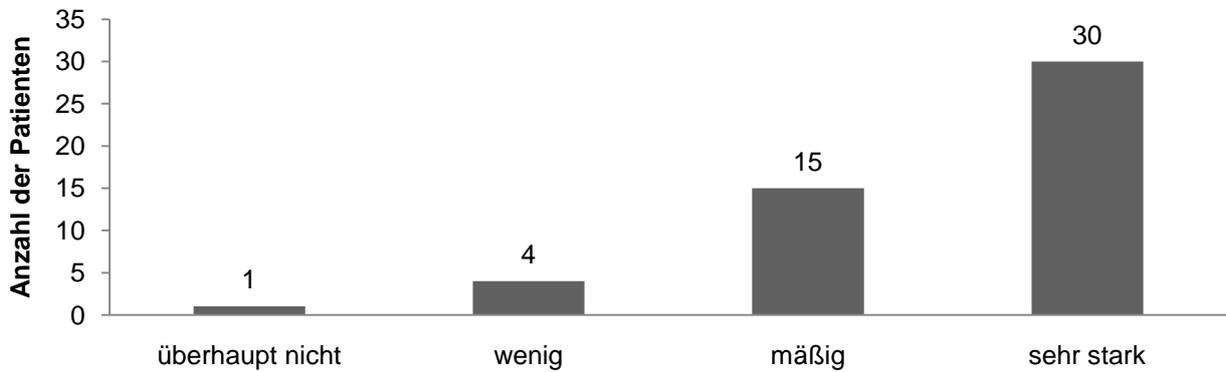


Abb. 58: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?

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

Hier gaben lediglich fünf Patienten (10 %) eine starke Einschränkung an. Die restlichen 45 Patienten verteilten sich ausgeglichen auf die übrigen Ausprägungsgrade. Sechzehn Patienten (32 %) gaben „mäßig“, 14 Patienten (28 %) gaben „wenig“ und 15 Patienten (30 %) gaben „keine“ Schwierigkeiten an. So lag hier der Mittelwert bei 2,22 (SA 0,99, MED 2, MIN 1, MAX 4).

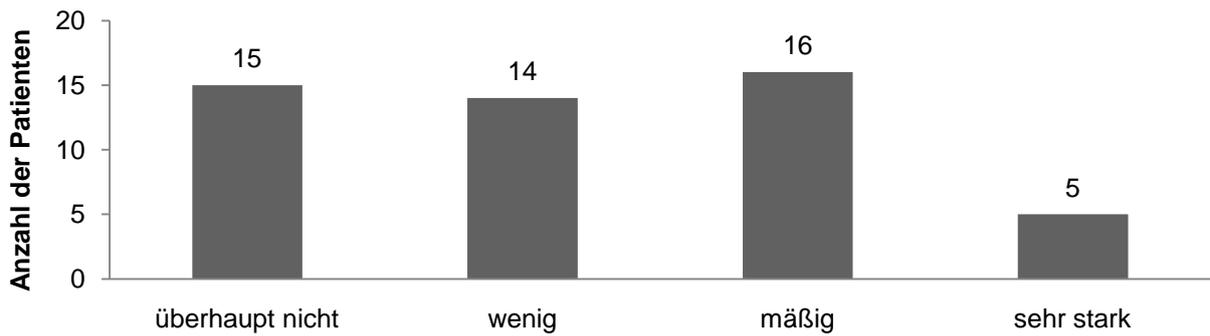


Abb. 59: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?

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

Hier konnten fünf Patienten (10 %) als bettlägerig bezeichnet werden. Eine mäßige Ausprägung dieses Bedürfnisses wurde von 14 Patienten (28 %) angegeben. Die meisten Patienten (21 Patienten; 42 %) gaben an, nur in geringem Ausmaß tagsüber ruhen zu müssen. Zehn Patienten (20 %) verneinten diese Frage. Der Mittelwert lag bei 2,28 (SA 0,90, MED 2, MIN 1, MAX 4).

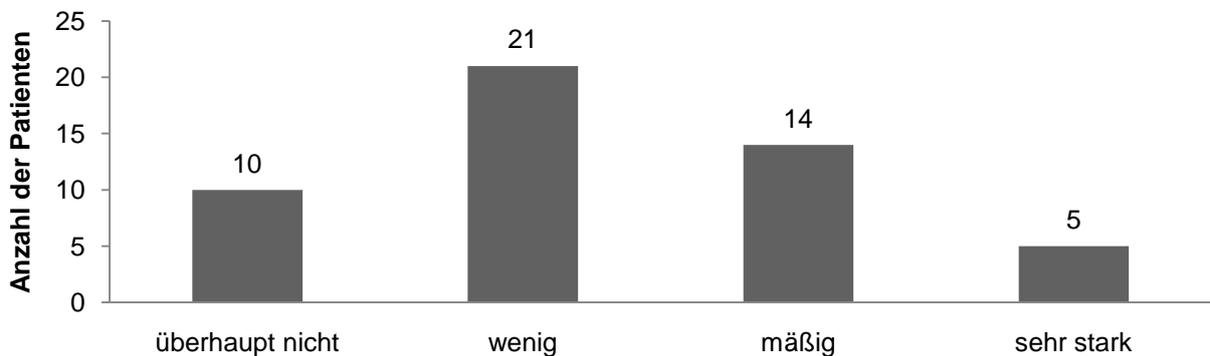


Abb. 60: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

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

Diese Frage wurde von 36 Patienten (72 %) verneint. Lediglich drei Patienten (6 %) konnten als stark versorgungsbedürftig bezeichnet werden. Weitere drei Patienten (6 %) gaben an, eine mäßige Versorgung zu benötigen. Die restlichen acht Patienten (16 %) gaben eine nur geringe Notwendigkeit der Versorgung an. Der Mittelwert lag bei 1,46 (SA 0,86, MED 3, MIN 1, MAX 4).

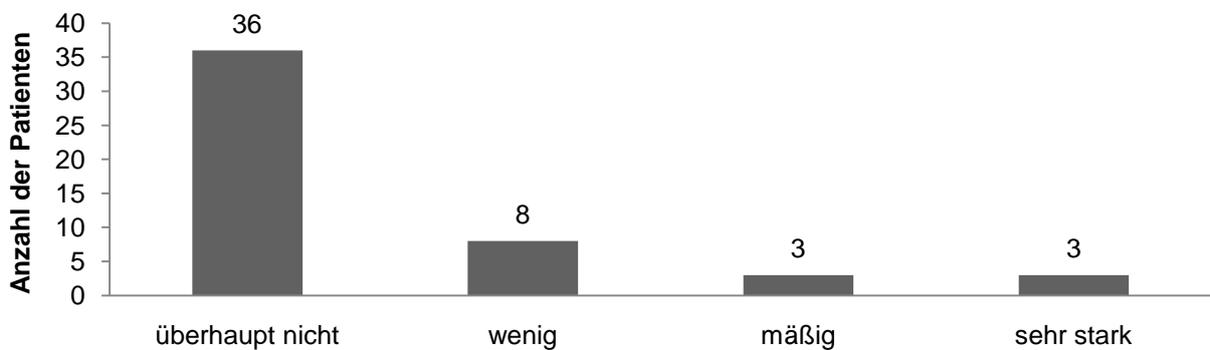


Abb. 61: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

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

Diese Frage beantworteten 22 Patienten (44 %) mit einer hohen Einschränkung und 16 Patienten (32 %) mit einer mäßigen Belastung. Acht Patienten (16 %) empfanden eine leichte Belastung im Alltag. Nur vier Patienten (8 %) verneinten diese Frage. Der Mittelwert lag bei 3,12 (SA 0,96, MED 3, MIN 1, MAX 4).

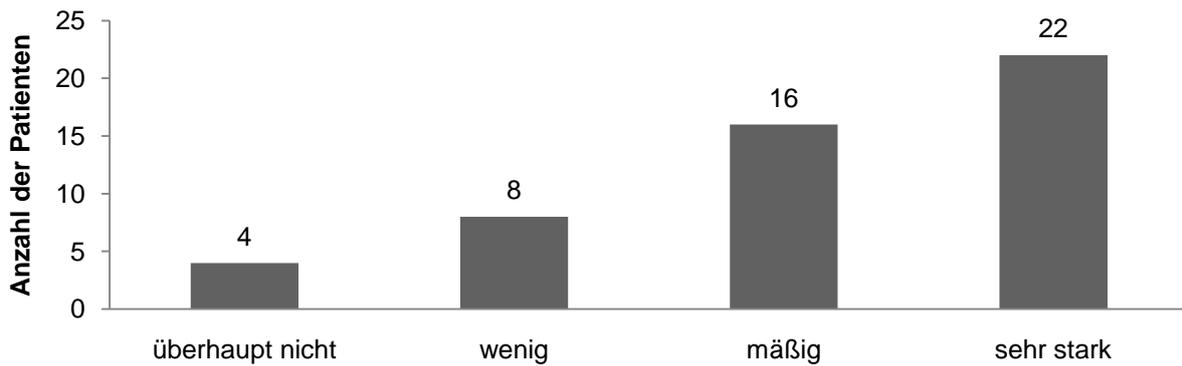


Abb. 62: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?

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

Diese Frage verneinten fünf Patienten (10 %). Eine starke Einschränkung gaben hier 22 Patienten (44 %) an. Eine mäßige Einschränkung beklagten 13 Patienten (26 %) und zehn Patienten (20 %) gaben eine nur geringe Einschränkung ihrer Freizeitaktivitäten an. Der Mittelwert lag bei 3,04 (SA 1,03, MED 3, MIN 1, MAX 4).

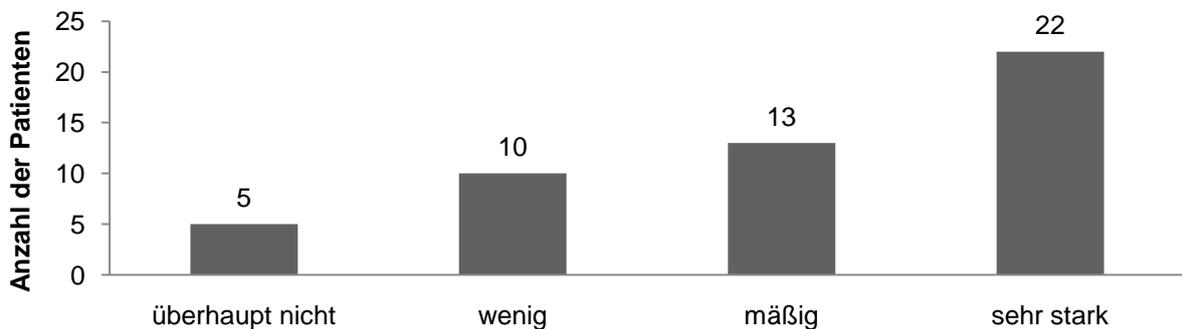


Abb. 63: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?

Frage 8: Waren Sie kurzatmig?

Diese Frage wurde von 22 Patienten (44 %) verneint und 13 Patienten (26 %) verspürten nur eine geringe Kurzatmigkeit. Acht Patienten (16 %) verspürten eine mäßige Kurzatmigkeit, Und sieben Patienten konnten als atemnötig bezeichnet werden. Der Mittelwert lag bei 2,0 (SA 1,09, MED 2, MIN 1, MAX 4).

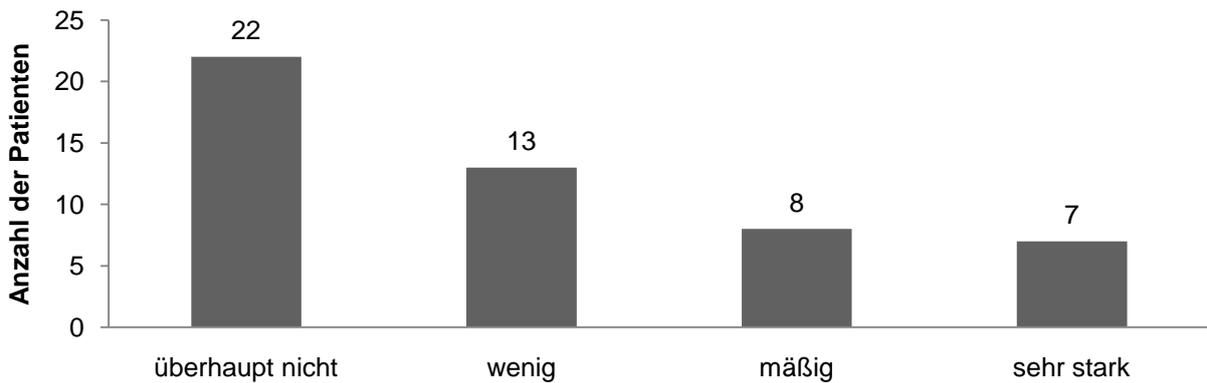


Abb. 64: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Waren Sie kurzatmig?

Frage 9: Hatten Sie Schmerzen?

Es gaben 16 Patienten (32 %) starke Schmerzen und 17 Patienten (34 %) mäßige Schmerzen an. Einen nur leichten Schmerz gaben zehn Patienten (20 %) an. Sieben Patienten (14 %) hatten überhaupt keine Schmerzen. Der Mittelwert lag bei 2,84 (SA 1,04, MED 3, MIN 1, MAX 4).

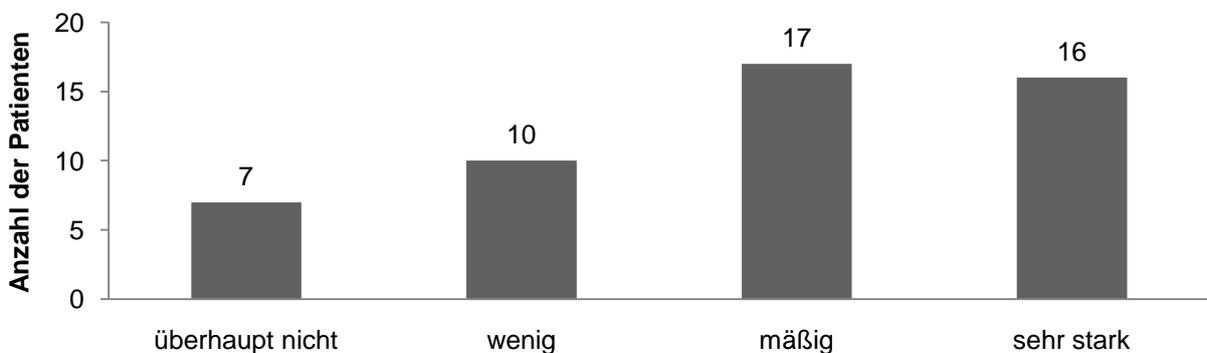


Abb. 65: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Schmerzen?

Frage 10: Mussten Sie sich ausruhen?

Die Hälfte der Patienten (50 %) musste sich in hohem Maße ausruhen. Sich mäßig ausruhen mussten 15 weitere Patienten (30 %). Nur acht Patienten (16 %) benötigten wenig Ruhe und zwei Patienten (4 %) brauchten gar keine vermehrte Ruhe. Der Mittelwert lag bei 3,26 (SA 0,88, MED 3,5, MIN 1, MAX 4).

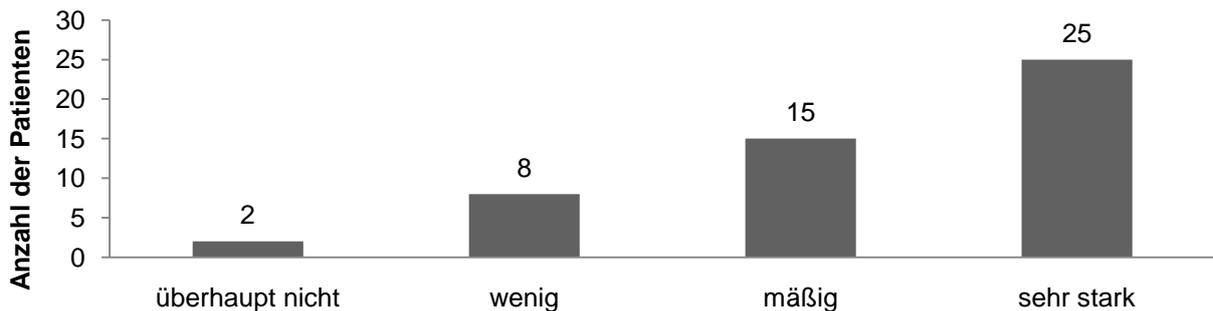


Abb. 66: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Mussten Sie sich ausruhen?

Frage 11: Hatten Sie Schlafstörungen?

Keine Schlafstörungen hatten 21 Patienten (42 %). Acht Patienten (16 %) gaben nur leichte Schlafstörungen an. Zwölf Patienten (24 %) beantworteten diese Frage mit einer mäßigen Ausprägung und neun Patienten (18 %) hatten starke Schlafstörungen. Der Mittelwert lag bei 2,18 (SA 1,17, MED 2, MIN 1, MAX 4)

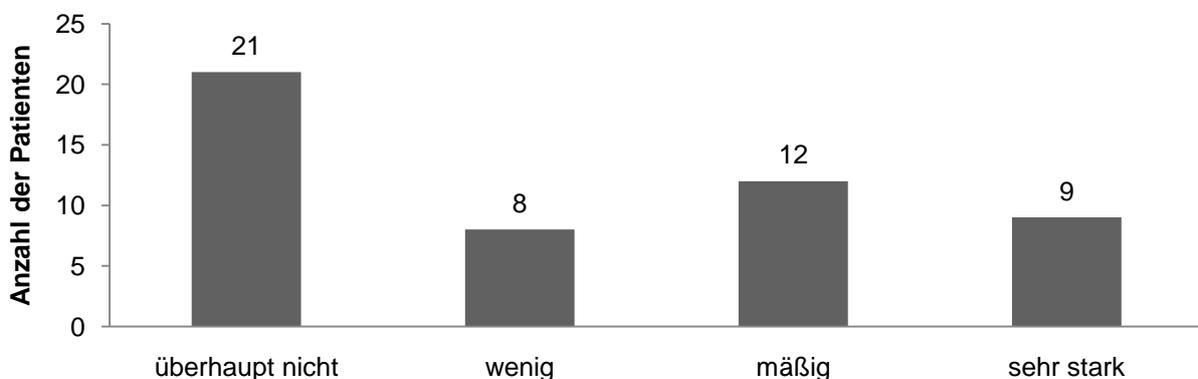


Abb. 67: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Schlafstörungen?

Frage 12: Fühlten Sie sich schwach?

Sieben Patienten (14 %) verspürten keinerlei Schwäche. Jeweils 15 Patienten (30 %) gaben bei diesem Gefühl eine schwache Ausprägung oder eine mäßige Ausprägung an. Dreizehn Patienten (26 %) verspürten ein starkes Gefühl der Schwäche. Der Mittelwert lag bei 2,68 (SA 1,02, MED 3, MIN 1 MAX 4).

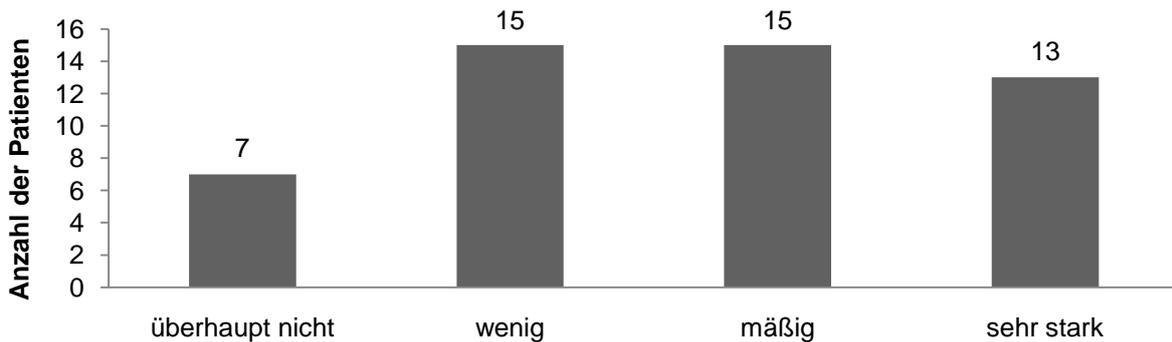


Abb. 68: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Fühlten Sie sich schwach?

Frage 13: Hatten Sie Appetitmangel?

Keinen Appetitmangel zeigten 24 Patienten (48 %). Ein leichter Appetitmangel wurde von elf Patienten (22 %) angegeben. Sechs Patienten (12 %) gaben eine mäßige Ausprägung des Symptoms an und neun Patienten (18 %) klagten über einen starken Appetitmangel. Der Mittelwert lag bei 2,0 (SA 1,16, MED 2, MIN 1, MAX 4).

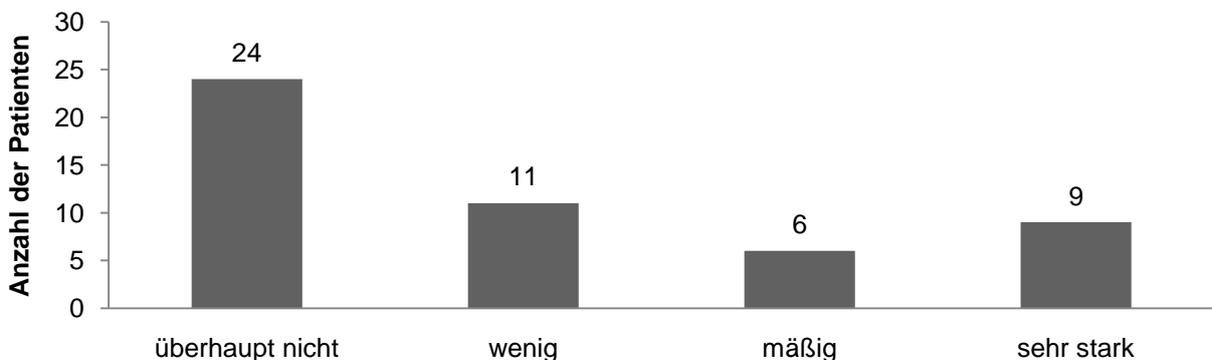


Abb. 69: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Appetitmangel?

Frage 14: War Ihnen übel?

Keinerlei Übelkeit verspürten 26 Patienten (52 %). Leicht übel war 14 Patienten (28 %). Sechs Patienten (12 %) verspürten eine mäßige Übelkeit und vier Patienten (8 %) gaben eine starke Übelkeit an. Der Mittelwert lag bei 1,76 (SA 0,96, MED 1 MIN1, MAX 4).

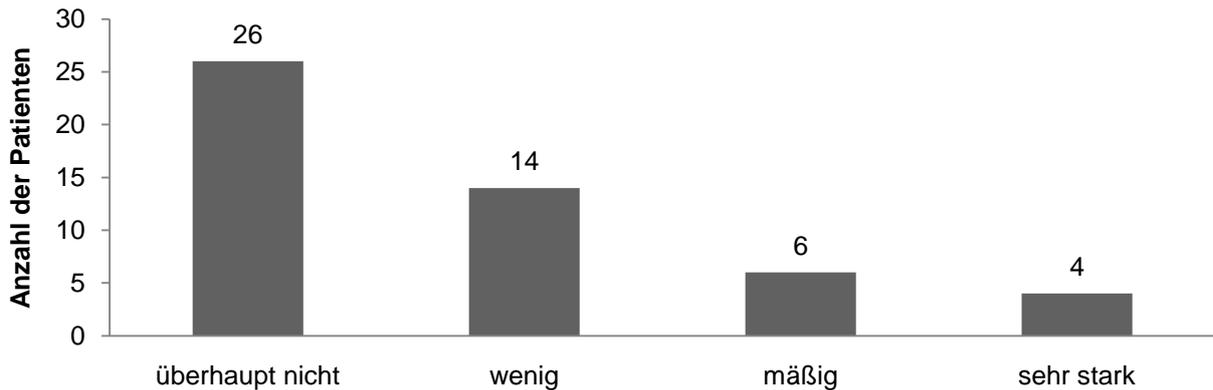


Abb. 70: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: War Ihnen übel?

Frage 15: Haben Sie erbrochen?

Keinerlei Erbrechen wurde von 39 Patienten (78 %) angegeben. Sieben Patienten (14 %) mussten selten erbrechen. Ein Patient (2 %) musste etwas häufiger erbrechen und die restlichen drei Patienten (6 %) gaben eine hohe Erbrechenshäufigkeit an. Der Mittelwert lag bei 1,36 (SA 0,80, MED 1, MIN1, MAX 4).

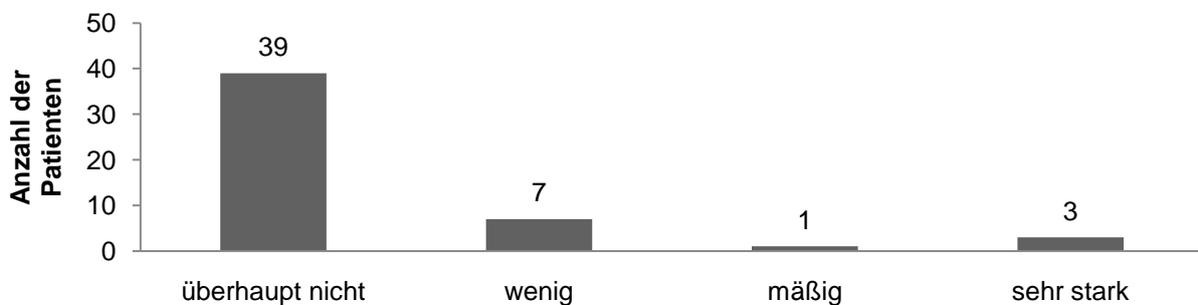


Abb. 71: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Haben Sie erbrochen?

Frage 16: Hatten Sie Verstopfung?

Ein starkes Gefühl der Obstipation gaben 18 Patienten (36 %) an. Weitere 20 Patienten (40 %) empfanden überhaupt keine Obstipation. Von den restlichen Patienten gaben acht (16 %) ein mäßiges Obstipationsgefühl an und vier Patienten (8 %) verspürten nur eine leichte Obstipation. Der Mittelwert lag bei 2,48 (SA 1,34, MED 3, MIN1, MAX 4).

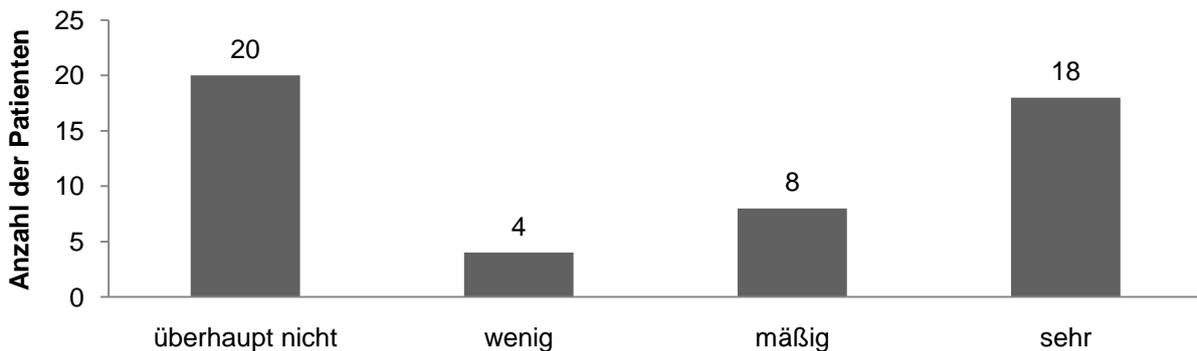


Abb. 72: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Verstopfung?

Frage 17: Hatten Sie Durchfall?

Diese Frage verneinten 37 Patienten (74 %). Sechs Patienten (12 %) empfanden eine leichte Diarrhoe. Vier weitere Patienten (8 %) gaben eine mäßige Diarrhoe und drei Patienten (6 %) eine stark ausgeprägte Diarrhoe an. Der Mittelwert lag bei 1,46 (SA 0,89, MED 1, MIN 1, MAX 4).

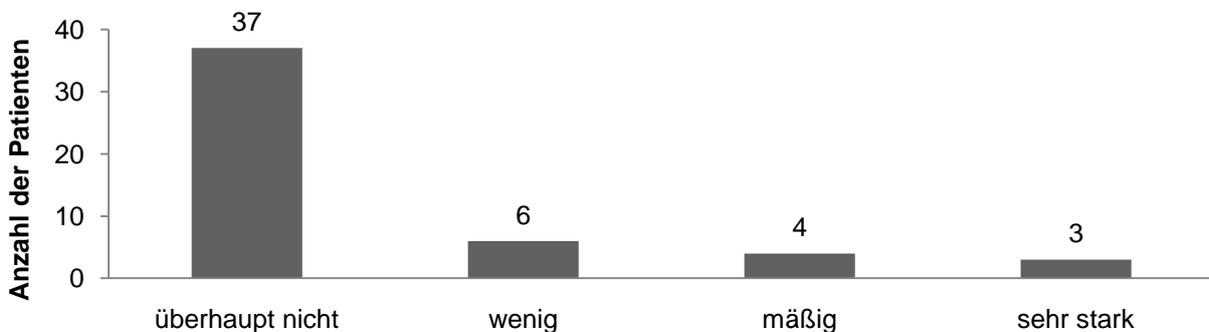


Abb. 73: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Durchfall?

Frage 18: Waren Sie müde?

Die meisten Patienten (22 Patienten; 44 %) gaben bei dieser Frage eine starke Symptomausprägung an. Vierzehn Patienten (28 %) empfanden eine mäßige und zwölf Patienten (24 %) eine schwache Tagesmüdigkeit. Nur zwei Patienten (4 %) verspürten gar keine Müdigkeit. Der Mittelwert lag bei 3,12 (SA 0,92, MED 3, MIN 1, MAX 4).

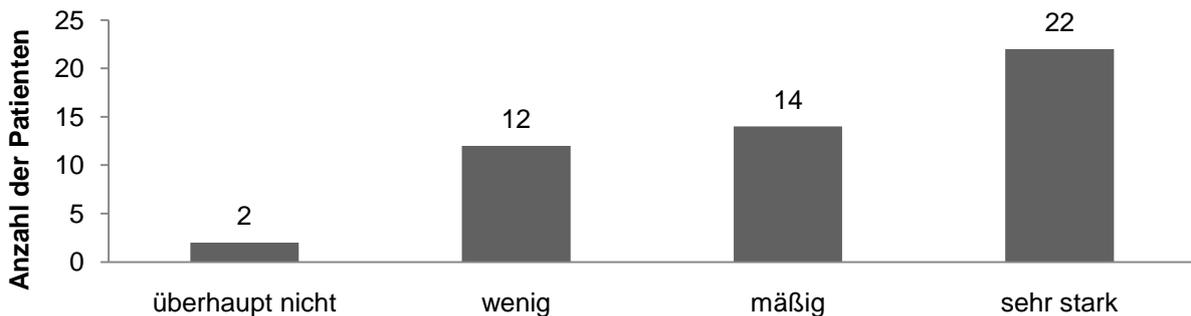


Abb. 74: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Waren Sie müde?

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

Stark beeinträchtigt fühlten sich 18 Patienten (36 %). Jeweils zwölf Patienten (24 %) fühlten sich wenig oder mäßig durch Schmerzen beeinträchtigt. Nur acht Patienten empfanden keine Beeinträchtigung in Ihrem Alltag durch Schmerzen. Der Mittelwert lag bei 2,8 (SA 1,11, MED 3, MIN 1, MAX 4).

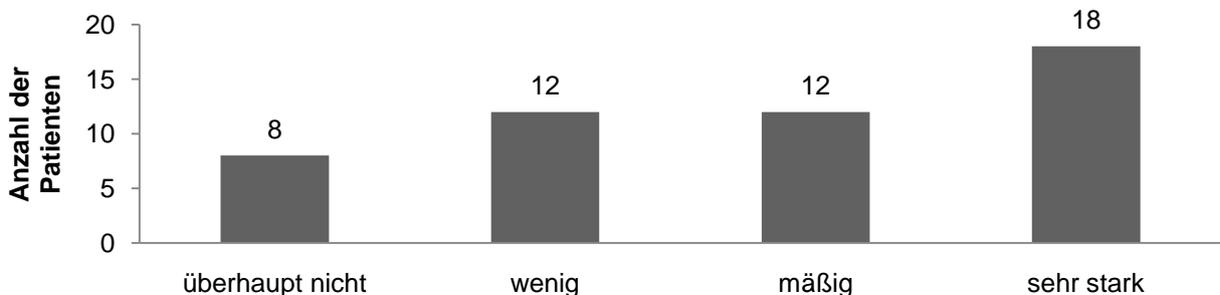


Abb. 75: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

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

Die Hälfte der Patienten (50 %) verneinte diese Frage. Zwölf Patienten (24 %) gaben lediglich einen leichten Konzentrationsmangel an. Acht Patienten (16 %) verspürten einen mäßigen Konzentrationsmangel und fünf Patienten (10 %) fiel es schwer, sich auf alltägliche Dinge zu konzentrieren. Der Mittelwert lag bei 1,86 (SA 1,09, MED 1,5, MIN 1, MAX4).

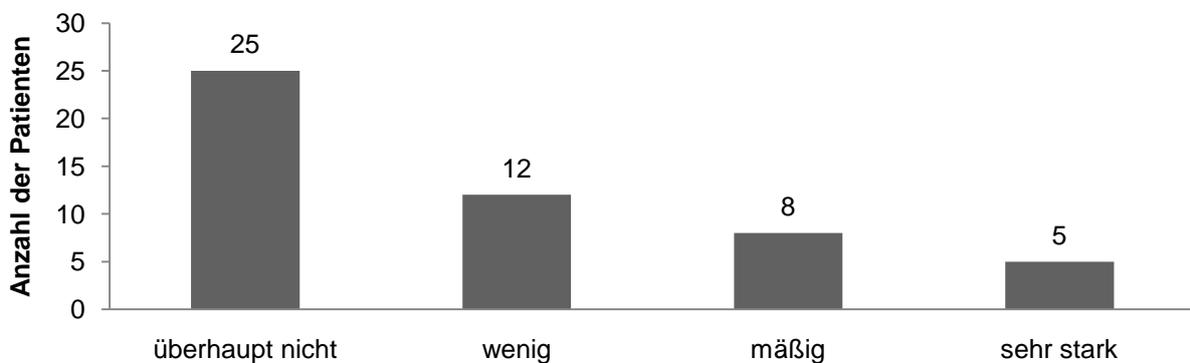


Abb. 76: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder das Fernsehen?

Frage 21: Fühlten Sie sich angespannt?

Kein Patient fühlte sich stark angespannt. Ein mäßiges Gefühl der Anspannung verspürten 21 Patienten (42 %), 16 Patienten (32 %) gaben eine leichte Anspannung an und 13 Patienten (26 %) fühlten sich überhaupt nicht angespannt. Der Mittelwert lag bei 2,16 (SA 0,82, MED 2, MIN 1, MAX 3).

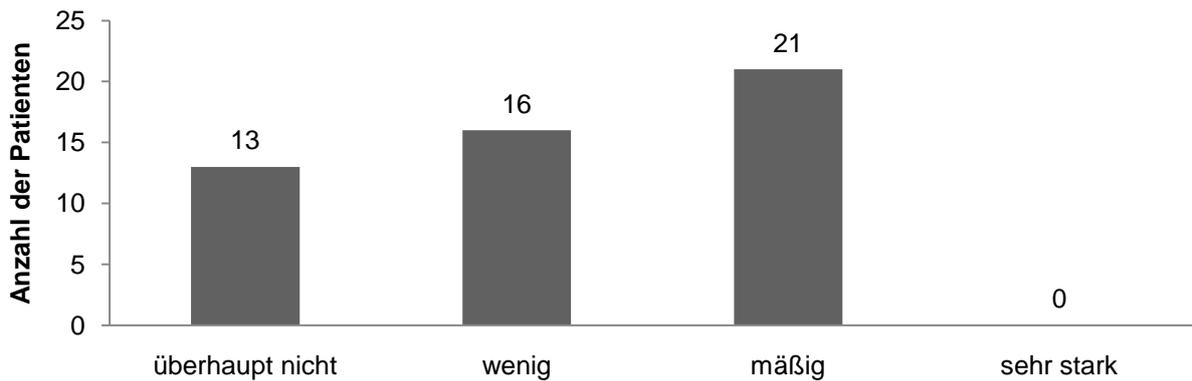


Abb. 77: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Fühlten Sie sich angespannt?

Frage 22: Haben Sie sich Sorgen gemacht?

Zehn Patienten (20 %) machten sich große Sorgen. Elf Patienten (22 %) hingegen machten sich keinerlei Sorgen. Von den übrigen Patienten gaben 15 Patienten (30 %) ein mäßiges Gefühl der Sorge an und die restlichen 14 Patienten (28 %) verspürten leichte Sorge. Der Mittelwert lag bei 2,48 (SA 1,05, MED 2,5, MIN 1, MAX 4).

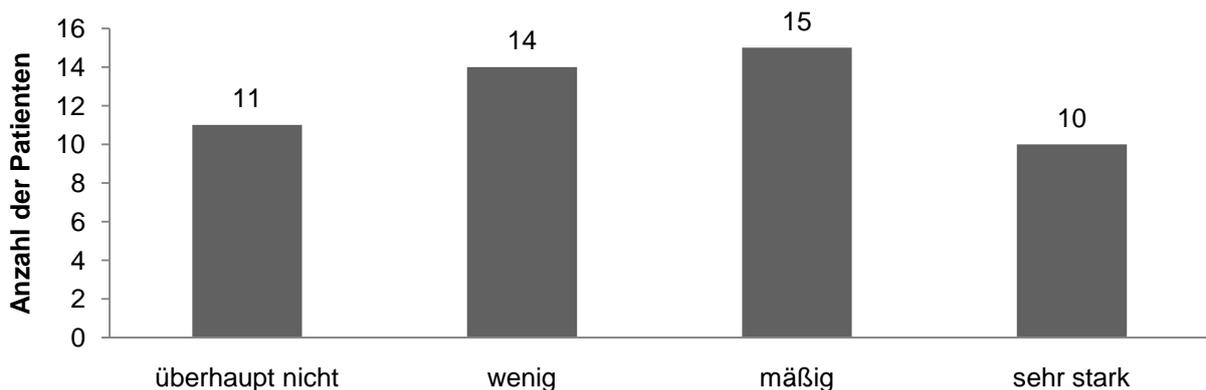


Abb. 78: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Haben Sie sich Sorgen gemacht?

Frage 23: Waren Sie reizbar?

Nicht reizbar waren 19 Patienten (38 %). Leicht reizbar fühlten sich 15 Patienten, 13 Patienten (26 %) gaben eine mäßige Reizbarkeit an und nur drei Patienten (6 %) empfanden sich selbst als stark reizbar. Der Mittelwert lag bei 2,0 (SA 0,95, MED 2, MIN 1, MAX 4).

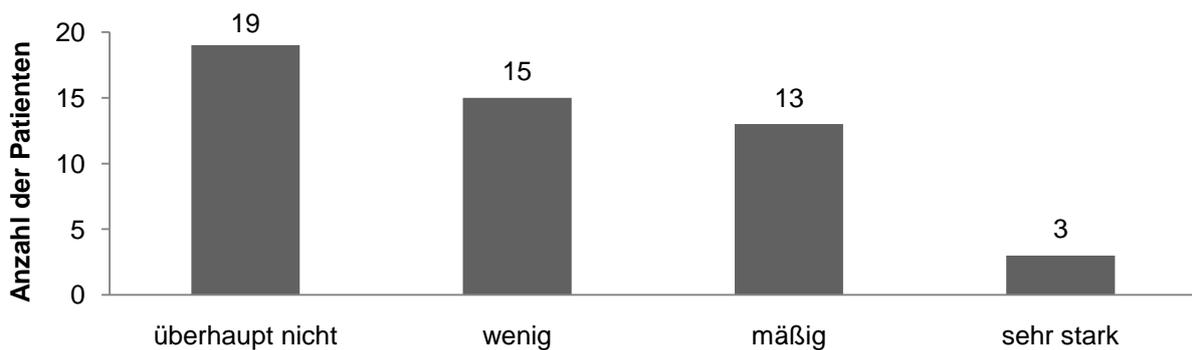


Abb. 79: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Waren Sie reizbar?

Frage 24: Fühlten Sie sich niedergeschlagen?

Diese Frage wurde von 14 Patienten (28 %) verneint. Nur leicht niedergeschlagen fühlten sich 13 Patienten (26 %), 15 weitere Patienten (30 %) fühlten eine mäßige Niedergeschlagenheit und die restlichen acht Patienten (16 %) fühlten sich stark niedergeschlagen. Der Mittelwert lag bei 2,34 (SA 1,06, MED 2, MIN 1, MAX4).

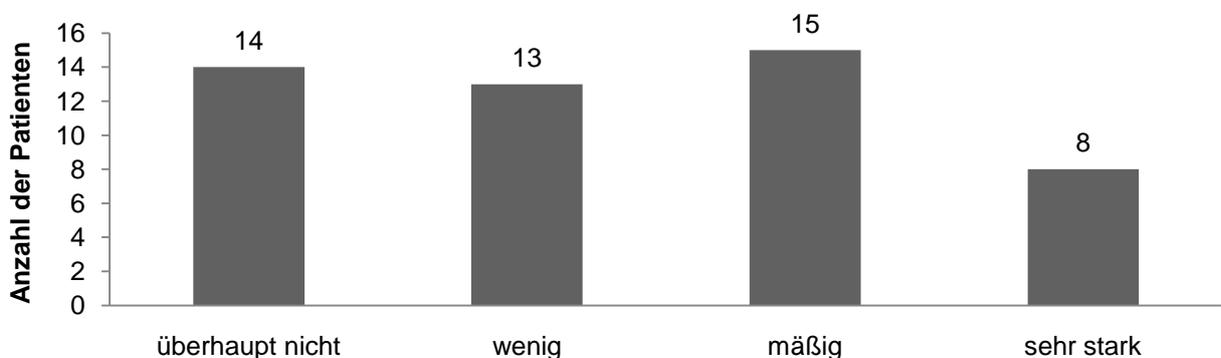


Abb. 80: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Fühlten Sie sich niedergeschlagen?

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

Diese Frage wurde von 28 Patienten (56 %) verneint. Weitere 15 Patienten (30 %) hatten nur leichte und fünf Patienten (10 %) mäßige Erinnerungsprobleme. Lediglich zwei Patienten (4 %) gaben starke Probleme ihres Erinnerungsvermögens an. Der Mittelwert lag bei 1,62 (SA 0,83, MED 1, MIN 1, MAX 4).

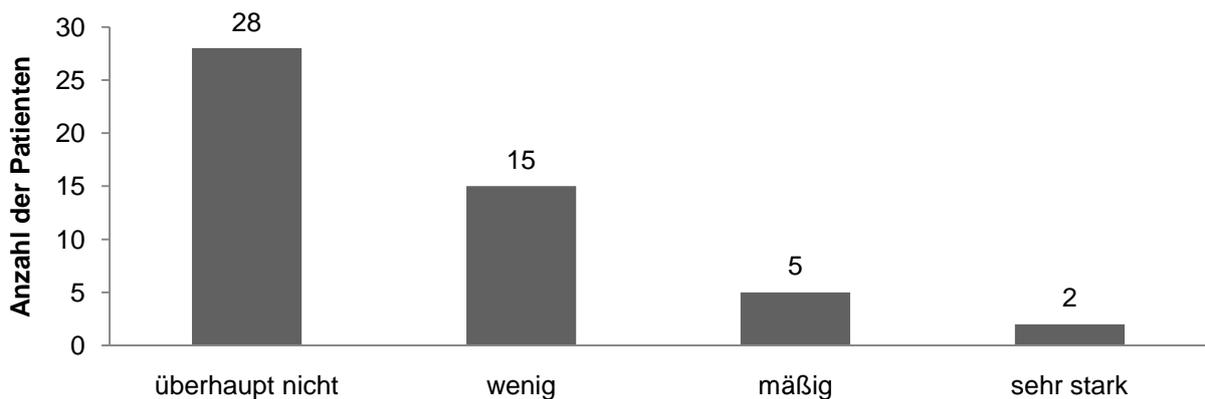


Abb. 81: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?

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

Sieben Patienten (14 %) empfanden eine starke Beeinträchtigung. Hingegen verneinten 17 Patienten (34 %) diese Frage. Elf weitere Patienten (22 %) empfanden die Beeinträchtigung nur als leicht und die restlichen 15 Patienten gaben eine mäßige Beeinträchtigung ihres Familienlebens an. Der Mittelwert lag bei 2,24 (SA 1,08, MED 2, MIN 1, MAX 4).

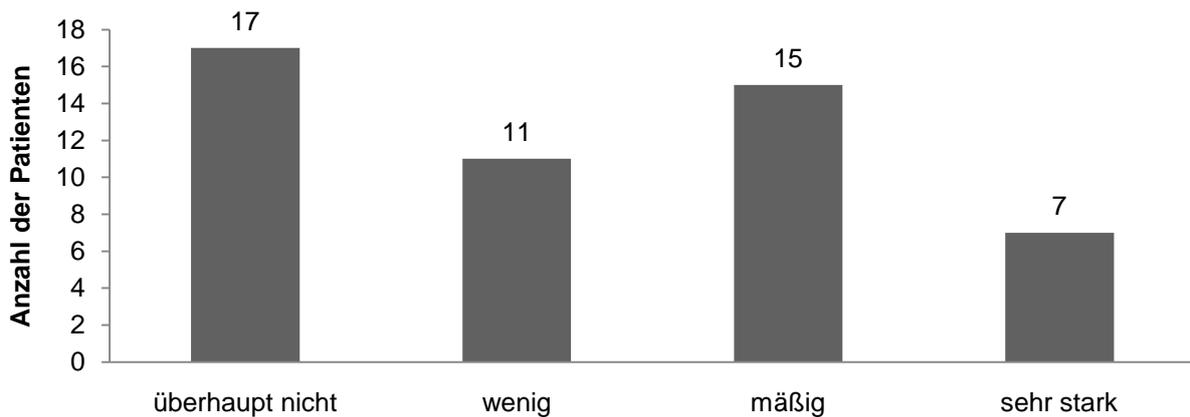


Abb. 82: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?

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

Neun Patienten (18 %) verneinten diese Frage. Zehn Patienten (20 %) gaben eine leichte Beeinträchtigung an, 17 Patienten (34 %) fühlten sich mäßig beeinträchtigt und die restlichen 14 Patienten (28 %) verspürten eine starke Beeinträchtigung ihrer sozialen Kontakte und Aktivitäten. Der Mittelwert lag bei 2,72 (SA 1,07, MED 3, MIN 1, MAX 4).

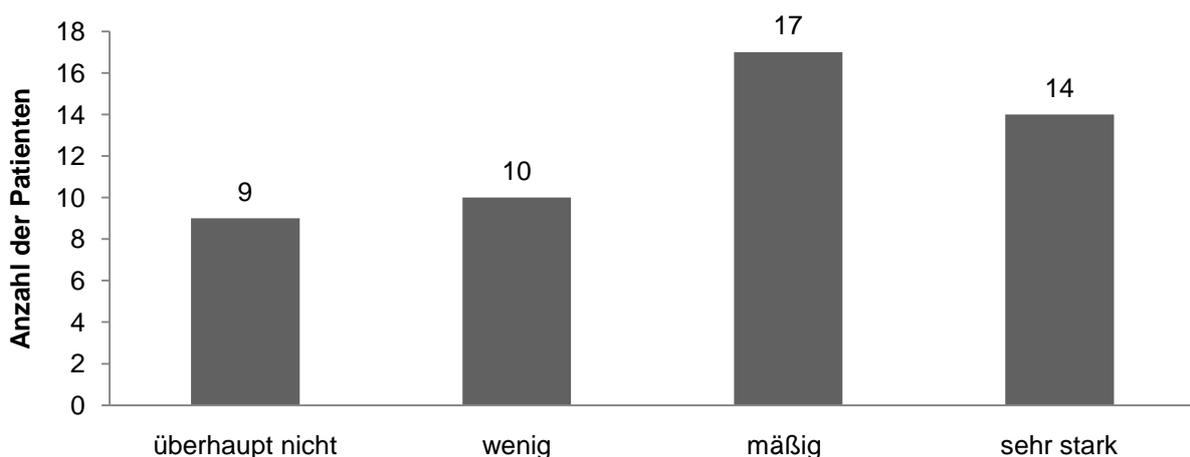


Abb. 83: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?

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

Diese Frage wurde von 42 Patienten (84 %) verneint. Nur ein Patient (2 %) gab hohe finanzielle Schwierigkeiten an. Von den restlichen Patienten bewerteten drei Patienten (6 %) ihre finanziellen Probleme als leicht und vier Patienten (8 %) als mäßig. Der Mittelwert lag bei 1,28 (SA 0,70, MED 1, MIN 1, MAX 4).

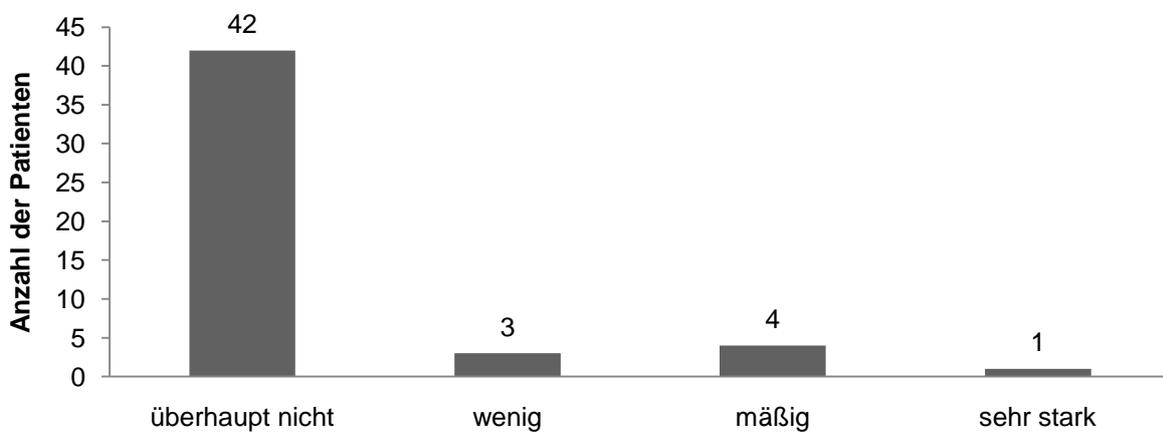


Abb. 84: Patientenverteilung (n=50) zu Frage: Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

Frage 29: Wie würden Sie insgesamt auf einer Skala von 1 (= sehr schlecht) bis 7 (= ausgezeichnet) Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

Der Mittelwert aller Antworten lag bei 3,92 (SA 0,97, MED 4, MIN 2, MAX 6), so dass anhand dieser Frage sehr deutlich wurde, dass die Befragten ihre eigene gesundheitliche Lage in der letzten Woche als eher schlecht einschätzten. Die meisten Patienten (31 Patienten, 62 %) schätzten ihren Gesundheitszustand als mittelmäßig (Skala 3-4) ein. Von den restlichen Patienten schätzten 15 Patienten (30 %) ihren Gesundheitszustand als eher gut (Skala 5-6) ein. Nur vier Patienten (8 %) betrachteten ihre gesundheitliche Lage als sehr schlecht (Skala =2).

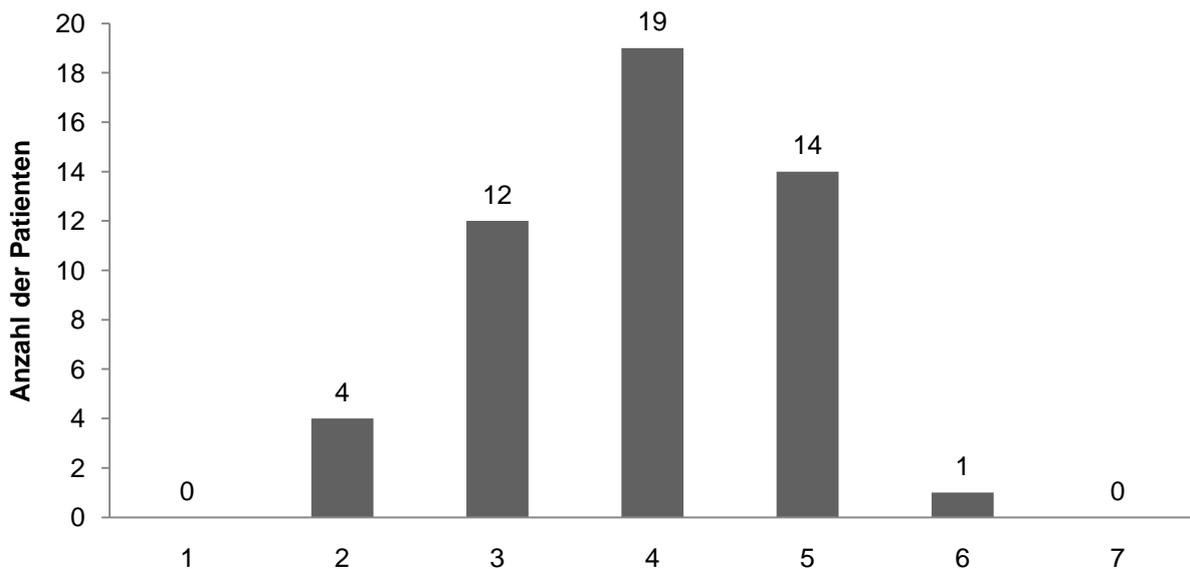


Abb. 85: Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes während des Beobachtungszeitraumes durch die Patienten selbst (NRS 1-7)

Frage 30: Wie würden Sie insgesamt auf einer Skala von 1 (= sehr schlecht) bis 7 (= ausgezeichnet) Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

Bei dieser Frage lag der Mittelwert bei 3,68 (SA 1,203, MED 4, MIN1, MAX6), so dass hier deutlich wurde, dass die Befragten auch ihre Lebensqualität als eher schlecht beurteilten. Zehn Patienten (20 %) schätzten ihre Lebensqualität als sehr schlecht ein (Skala 1-2). Hingegen beurteilten 14 Patienten (28 %) ihre Lebensqualität als eher gut (Skala 5-6). Die restlichen 26 Patienten (52 %) schätzten ihre Lebensqualität als mittelmäßig (Skala 3-4) ein.

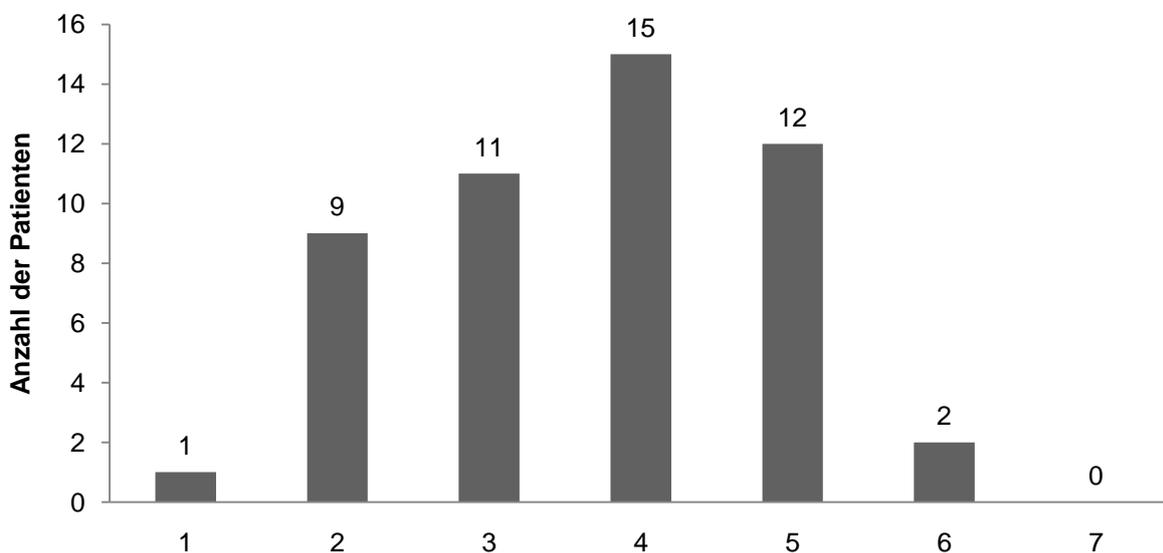


Abb. 86: Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität während der Beobachtung (NRS 1-7) durch die Patienten selbst

Vergleicht man die Angaben aller Patienten über die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes mit der entsprechenden Einschätzung Ihrer Lebensqualität, so beurteilten 33 Patienten (66 %) beide Kriterien gleichermaßen schlecht oder gut, was sich bei diesen Patienten in einem identischen Zahlenwert auf den Befragungsskalen widerspiegelt. Zwölf Patienten (24 %) schätzten Ihre Lebensqualität schlechter ein, als Ihren Gesundheitszustand. Und nur 5 Patienten (10 %) beurteilten Ihre Lebensqualität als besser als Ihren Gesundheitszustand

3.8.2.1 Allgemeiner Gesundheitszustand

Als abschließenden Punkt der Befragungsreihe wurden alle Patienten einmalig gebeten, Ihren allgemeinen Gesundheitszustand unter Beachtung sämtlicher Einflussfaktoren anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) mit Werten von 0-100 zu beurteilen (0 = schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand; 100 = vollkommene Gesundheit).

Fünf Patienten (10 %) machten zu diesem Punkt keine Angaben. Der Mittelwert des subjektiven Empfindens des eigenen allgemeinen Gesundheitszustandes aller übrigen Patienten lag bei 50,33 (SA 17,43, MED 50, MIN 10, MAX 85). Dies macht deutlich, dass die Probanden Ihren Gesundheitszustand als absolut mittelmäßig einschätzten, wenn sie alle Einflussfaktoren mit berücksichtigen.

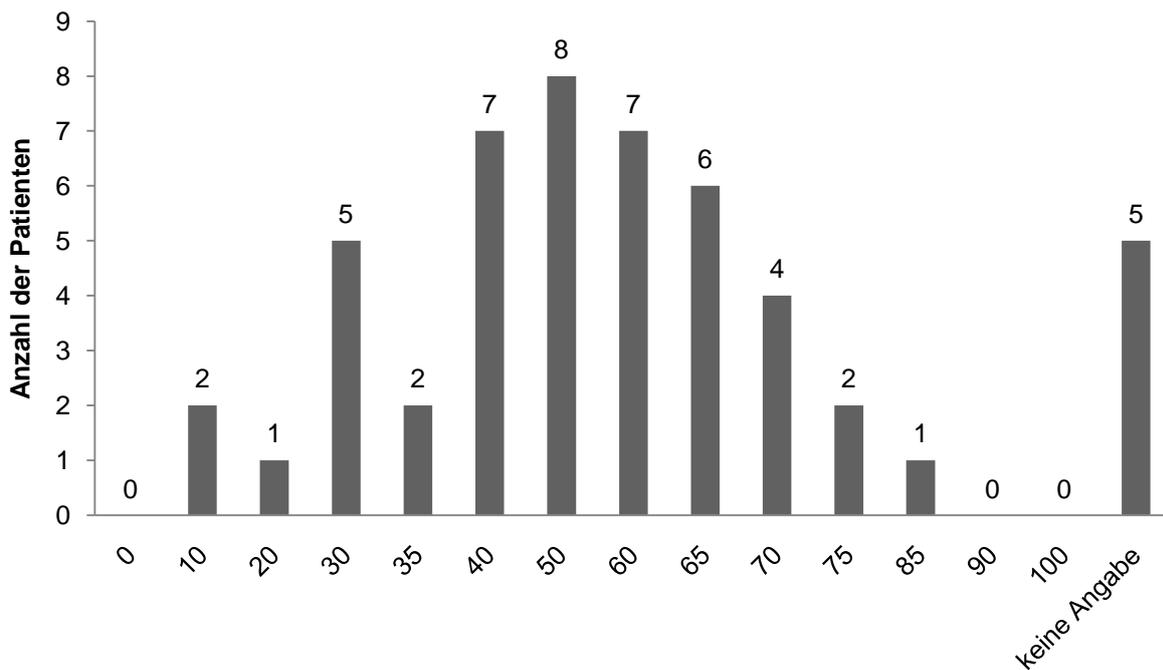


Abb. 87: Einschätzung des eigenen allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Patienten selbst (NRS 0-100)

4. Diskussion

4.1 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie handelte es sich um eine kontrollierte, prospektive Observationsstudie mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Tagen. Zuvor durchgeführte Studien mit ähnlichen Fragestellungen wurden häufig in größerem Rahmen, randomisiert und doppelblind und mit größerer Patientenzahl (Muriel et al., 2005; Zenz et al., 1985) und längerem Beobachtungszeitraum durchgeführt (Evans und Easthope, 2003; Muller-Busch et al., 2005; Sittl et al., 2003). In Bezug auf die Ausführlichkeit einer Untersuchung wäre eine randomisierte, doppelblinde Studie vorteilhafter. Aber im Unterschied zu vorausgegangenen Studien bezog diese Form der Untersuchung neben dem Symptom Schmerz auch die Lebensqualität und weitere Begleitsymptome in die Befragung mit ein, was den Auswertungsrahmen und entsprechend dadurch den Interpretationsspielraum durch ergänzende Daten erweiterte.

Die Umsetzung der WHO-Leitlinien zur Schmerztherapie stellt nach wie vor ein großes Problem in der Praxis dar (Felleiter et al., 2004; Steinberger und Beyer, 2005). Es kommt aufgrund komplexer Krankheitsbilder und multipler Unterschiede in Symptomausprägungen mit entsprechend differentem Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten zu großen Schwierigkeiten bei der Auswahl des richtigen Analgetikums und der notwendigen Co-Medikation (Schwarzer et al., 2005; Van Oorschot und Schweitzer, 2003). Um diesen individuellen Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden und die Therapieoptionen so effektiv wie möglich auszuwählen, ist es notwendig, vorliegende Symptome und ihre Ausprägungen so objektiv und exakt wie möglich zu erfassen. Auch eine klare Definition der Symptome objektiviert die Datenerfassung. So kann z.B. das Vorliegen einer Obstipation genau definiert werden. Dies wurde in der vorliegenden Untersuchung realisiert.

Zum Zweck der besseren Symptomerfassung und Beurteilung stehen bestimmte Mittel, wie die Numerische Rating Skala (NRS) oder die Visuelle Analogskala (VAS), die bereits 1976 durch Scott und Huscisson beschrieben worden sind, zur Verfügung und in

dieser, wie auch vielen anderen Untersuchungen (Bruera und Pereira, 1998; Likar et al., 2007) verwendet wurden.

4.2 Patientengut

Im Gegensatz zu anderen Studien (Atkinson et al., 1990; Griessinger et al., 2005) wurden in diese Untersuchung ausschließlich ambulante Patienten einer Einrichtung mit einbezogen. Bei allen Patienten handelte es sich, wie auch in einer Untersuchung von Atkinson et al. (1990), ausschließlich um Tumorpatienten. Andere vorausgegangene Studien schränkten diesen Aspekt bei der Auswahl der Schmerzpatienten häufig nicht ein (Muriel et al., 2005; Sittl et al., 2003). Um eine heterogene Patientenpopulation zu ermöglichen, gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der demographischen Daten, wie Alter oder Geschlecht. Auch die Tumorart und vorhergehende Behandlung unterlag keiner Einschränkung.

Die Kriterien zum Ausschluss aus dieser Untersuchung entsprachen den in vorausgegangenen Studien zugrundeliegenden Ausschlusskriterien, wie z.B. Leber- und Niereninsuffizienz, Tod, ein stark reduzierter Allgemeinzustand, Infektionen, Missbrauch (Atkinson et al., 1990; Muriel et al., 2005)

4.3 Medikation

Bereits 2001 wurde durch Brant beschrieben, dass das Ziel einer suffizienten Opioid-Therapie darin besteht, eine optimale Schmerzlinderung zu erreichen und die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Es gibt keine standardisierte Opioid-Medikation, sondern die verabreichte Medikation muss sich nach Schmerzintensität, Art des Opioids und Art der Erkrankung richten (Sittl et al., 2005a). Diese individuelle Therapie setzt daher eine große Erfahrung des Behandlers voraus. Diese Schwierigkeiten, eine gute Therapie durchzuführen, zeigten sich in dieser Untersuchung durch individuelle Unterschiede im Schmerzempfinden, der allgemeinen Zufriedenheit oder dem Empfinden bestimmter Symptomausprägungen.

Die Einführung einer transdermalen Applikationsform eines Opioids (Opioid-Patch) brachte eine Menge Vorteile in der Schmerzbehandlung im Vergleich zu oraler oder parenteraler Medikation mit sich (Caplan und Southam, 1990; Grond et al., 2000; Zech et al., 1995). Durch transdermale Applikation eines Opioids kommt es zu einer langsameren und dadurch kontinuierlicheren Freisetzung des Wirkstoffes als bei oraler oder parenteraler Applikation (Aurilio et al., 2009; Kress, 2009). Ein konstanter Plasmaspiegel wird erreicht (Budd, 2003; Griessinger et al., 2005). Gravierende Wirkungsschwankungen und das Auftreten von Nebenwirkungen durch zu hohe Plasmakonzentrationen sollen dadurch vermieden werden (Caplan und Southam, 1990; Kalia et al., 1998; WHO, 1996).

Bereits über viele Jahre wurde beschrieben, dass Buprenorphin sich durch eine lange analgetische Wirkdauer auszeichnet (Zenz et al., 1985), die durch langsame Dissoziation vom μ -Rezeptor zu erklären ist (Jasinski et al., 1978). Auch zeigt Buprenorphin eine ausgeprägte Wirkungsstärke und eine hohe analgetische Potenz (Atkinson et al., 1990; Sittl, 2005a). Diese nachgewiesene hohe analgetische Potenz (Johnson et al., 2005) und eine hohe Lipophilie (McQuay et al., 1986) machen Buprenorphin zum geeigneten Wirkstoff für eine transdermale Applikation. Das Sucht- und Abhängigkeitspotential, sowie eine Toleranzentwicklung sind bei Buprenorphin deutlich geringer ausgeprägt, als bei Morphin oder Fentanyl (Heel et al., 1979; Walsh und Eissenberg, 2003). Die Umstellung von einem anderen Opioid auf transdermales Buprenorphin ist gut möglich (Griessinger et al., 2005; Sittl, 2005b). Und auch die Kombination mit anderen Analgetika im Rahmen der Therapie von Schmerzspitzen ist gut durchführbar (Griessinger et al., 2005; Kress, 2009).

Im Rahmen der Auswahl der Medikation waren, wie auch in vielen anderen Untersuchungen (Aurilio et al., 2009; Griessinger et al., 2005; Sittl et al., 2003) alle Buprenorphin-Dosierungen und Dosierungsintervalle zugelassen. Auch die Gabe von weiteren Opioiden und Nicht-Opioiden und symptomkontrollierenden Maßnahmen wurde nicht eingegrenzt (Griessinger et al., 2005; Radbruch, 2003).

4.4 Ergebnisse allgemein

Aufgrund der Einflüsse der Tumorerkrankung, der bereits vorausgegangenen Therapien und der individuellen Empfindungen der Patienten fiel eine detaillierte Analyse der Symptome im Rahmen dieser kleinen Patientenpopulation und des im Verhältnis zu anderen Studien (Muriel et al., 2005; Zenz et al., 1985) kurzen Beobachtungszeitraumes teilweise schwer. Auch in vorangegangenen Analysen konnte nicht immer eindeutig differenziert werden, ob ein Symptom medikamenten- oder tumorbedingt aufgetreten ist (Daeninck et al., 1999; Evans und Easthope, 2003; Quigley et al., 2003). Vermutlich hätte eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie über einen längeren Beobachtungszeitraum und mit einer größeren Patientenpopulation und eventuell mit einer Follow-up-Beobachtung signifikantere Daten im Vergleich zu in der Literatur bereits vorhandenen Daten geliefert.

Wie bereits in vorangegangenen Studien wurde neben der Symptomprävalenz auch die Symptomausprägung erfasst, die von den Patienten selber bewertet wurde (Atkinson et al., 1990; Tschirner et al., 2008).

4.5 Schmerz

Wie bereits 2003 durch Studien von Sittl et al. und 2004 durch Sorge und Sittl gezeigt werden konnte, kam es unter der Therapie mit transdermalem Buprenorphin zu einer guten analgetischen Wirksamkeit. Dies konnte in der hier vorliegenden Untersuchung durch einen Mittelwert der Schmerzempfindung aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum von 2,59 (NRS 0-10) bestätigt werden. Auch zeigte sich im zirkadianen Tagesverlauf eine konstante Analgesie mit Abnahme des Schmerzempfindens zur Nacht. Dies wurde bisher in noch keiner der vorausgegangenen Untersuchung im Detail dargestellt. Natürlich muss berücksichtigt werden, dass die regelmäßigen und unregelmäßigen Einnahmen diverser ergänzender Analgetika die Beurteilbarkeit der analgetischen Wirksamkeit des verabreichten Buprenorphins etwas erschweren, wobei der Anteil der Patienten, die zusätzlich ein Analgetikum der Stufe III benötigten, mit elf Patienten relativ gering vertreten war. Ebenfalls ist kaum zu beurteilen, ob die gelegent-

lichen Bedarfsmedikationen aufgrund einer kurzzeitigen gesteigerten körperlichen Aktivität oder krankheitsunspezifischer Schmerzen, wie z.B. allgemeiner Kopfschmerzen, notwendig wurden. Um diesen Aspekt besser bewerten zu können sollte man die Gabe von weiteren Analgetika auf ein oder zwei Präparate beschränken, wie es bereits 2003 Böhme und Likar und 2005 Sittl in einer Untersuchung über transdermales Buprenorphin getan haben.

4.6 Zufriedenheit

Es zeigte sich in dieser Untersuchung, dass die Patienten mit der analgetischen Therapie mit transdermalem Buprenorphin zufrieden waren. Betrachtete man die Zufriedenheitswerte im Verlauf genauer, so zeigte sich eine konstante Zufriedenheit, auch bei den Patienten, die intermittierend Schmerzspitzen angegeben haben oder einen höheren Bedarf an Co-Analgetika hatten. Diese Zufriedenheit mit der transdermalen Buprenorphin-Medikation und eine daraus resultierende gute Compliance wurde in der Vergangenheit bereits in anderen Untersuchungen dargestellt (Allan et al., 2001; Payne et al., 1998; Sittl et al., 2005b) und scheint u.a. auf die bereits beschriebene gute analgetische Wirksamkeit und eine angenehme Applikationsform zurückzuführen zu sein (Radbruch, 2003). Auch das zum Teil geringere Auftreten der typischen Opioidbedingten Begleiterscheinungen spielte eine Rolle, worauf im Weiteren noch eingegangen wird.

4.7 Symptomkontrolle

4.7.1 Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Nebenwirkungen können durch sehr unterschiedliche tumor- und nicht-tumorbedingte Ursachen ausgelöst werden (Klaschik, 2006), was die Beurteilung der Symptomursache und die notwendige Behandlung erheblich erschwert. Es ist daher notwendig, sowohl die primäre Krankenanamnese des Patienten zu erfassen, was zu Beginn dieser Untersuchung ausführlich durchgeführt worden ist, als auch genaue

Kenntnisse über mögliche Nebenwirkungen und Ausprägungsformen dieser zu haben, um die notwendige Schmerztherapie so effizient wie möglich durchführen zu können. Daneben soll aber auch eine optimale Symptomkontrolle anderer Begleitsymptome erreicht werden (Brant, 2001). Entsprechend langjähriger klinischer Erfahrungen haben sich Therapieempfehlungen zur Symptomkontrolle ergeben (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2006; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000), obwohl die Datenlage zum spezifischen Einsatz von Antiemetika und Laxantien im Sinne evidenzbasierter Medizin in der Palliativmedizin noch immer unzureichend ist (Goodman und Wilkinson, 2004; McNicol et al., 2003).

4.7.1.1 Übelkeit und Erbrechen

Die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Buprenorphin variiert in der Literatur sehr stark. So beschrieben Campora et al. (1991) eine Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen von 20-25 %. Hier muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei diesen Daten um oral appliziertes Buprenorphin handelte. Unter transdormaler Buprenorphin-Medikation kam es in einer Studie von Griessinger et al. (2005) bei 4 % der Patienten zu Übelkeit und lediglich bei 1,6 % der Patienten zu Erbrechen. In der vorliegenden Untersuchung kam es bei 52 % der Patienten zu Übelkeit, wobei eine starke Übelkeit nur bei 10 % der Patienten vorhanden war. Erbrechen mussten 16 % der Patienten. Im Vergleich zu den älteren Daten von Campora et al. (1991) scheint es also keinen gravierenden Unterschied zwischen oraler oder transdormaler Buprenorphingabe bezüglich der Symptomausprägung der Übelkeit oder des Erbrechens zu geben. Die Daten von Griessinger et al. (2005) liessen sich in der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen.

Auch unterschieden sich die Auftretenshäufigkeiten von Übelkeit und Erbrechen unter Buprenorphin nicht deutlich von anderen Opioiden, wie eine aktuelle Untersuchung von Wirz et al. (2009) zeigte.

4.7.1.2 Obstipation

Allgemein betrachtet ist Obstipation die häufigste und hartnäckigste Nebenwirkung unter einer Therapie mit Opioiden (Kaufmann et al., 1998; Sykes, 1998). Die Häufigkeit einer Obstipation unter einer Therapie mit Buprenorphin variiert in der Literatur sehr stark. So zeigte sich in einer Studie von Davis (2005) unter Buprenorphin ein geringeres Auftreten einer Obstipation als unter anderen Opioiden. Weitere Studien zeigten ebenfalls eine geringe Obstipationsrate von 5,3 % (Likar et al., 2003) oder sogar nur 1 % Obstipationshäufigkeit (Griessinger et al., 2005). Diese Ergebnisse ließen sich in der vorliegenden Untersuchung mit einer Obstipationshäufigkeit von 24 % nicht nachvollziehen. Sie ähneln eher den Studiendaten von Grond et al. (1994), die eine Obstipationshäufigkeit von mindestens 33 % unter Buprenorphin zeigte. Andere Studien zeigten eine sogar noch höhere Obstipationshäufigkeit bis zu 90 % (Watanabe et al., 1996). Die Auftretenshäufigkeit einer Obstipation unter Buprenorphin unterschied sich nach dieser Datenlage daher nicht gravierend von anderen Opioiden, wie auch durch Wirz et al. (2009) gezeigt wurde.

4.7.2 Zentrale Symptome

Zentrale Symptome waren in vorausgegangenen Untersuchungen selten Thema oder Zielparameter, so dass nur wenige Vergleichsdaten vorlagen.

Tagesmüdigkeit war in der aktuellen Untersuchung mit einem Mittelwert von 4,128 (NRS) ein häufig beobachtetes Symptom, was unter der Therapie mit Opioiden allgemein bekannt ist. Die in der Literatur bekannten Daten für Tagesmüdigkeit unter Buprenorphin wichen im Vergleich zum Auftreten von Tagesmüdigkeit unter anderen Opioiden (Davis, 2005; Zenz et al., 1985) nicht ab.

Das Auftreten von Myoklonien mit einer mittleren Häufigkeit von 2,39 Malen p.P. war in dieser Untersuchung relativ hoch, was zuvor bereits in einer Studie von Glare et al. (2006) unter Morphin-Therapie beschrieben wurde. Ein Auftreten unter Buprenorphin wurde in anderen Studien bisher nicht untersucht.

Andere zentrale Nebenwirkungen, wie Schwindel, Atemdepression, Schlafstörungen oder Abhängigkeitsgefühl traten nicht oder nur selten auf und entsprachen somit den bereits aus der Literatur bekannten Datenerhebungen, die ebenfalls diese Symptome gar nicht oder in nur geringer Ausprägung beschrieben. (Böhme, 2002; Sittl et al., 2003; Tassinari et al., 2008; Zenz et al., 1998).

4.7.3 Sonstige Symptome

Insgesamt wurden die folgenden Symptome nur selten in der Literatur behandelt.

4.7.3.1 Juckreiz

In vorausgegangenen Studien wurden lokale Reaktionen wie Rötung oder Juckreiz im Bereich der Applikationsstelle des Pflaster selten beschrieben, wobei es sich meistens um milde und nur vorübergehende Symptome handelte (Davis, 2005; Muriel et al., 2005; Sittl, 2005). Auch in der vorliegenden Untersuchung kam es nur zu einem geringen Auftreten von Juckreiz. Eine Rötung der Haut wurde gar nicht erfasst.

4.7.3.2 Mundtrockenheit

In einer Studie von Glare et al. (2006) wurde unter oraler Morphin-Gabe das gehäufte Auftreten von Mundtrockenheit beschrieben. Auch hier kam es bei 88 % der Patienten zu Mundtrockenheit mit einem mittleren Symptomempfinden von 4,35 (NRS 0-10)

4.8 Scoresysteme

4.8.1 MSDEQ

Leider fand sich in der Literatur keine Studie, in der dieser Fragebogen zur besseren Objektivierbarkeit der subjektiven Patientenangaben durch ergänzende Beurteilung der Symptomausprägungen durch den Beobachter verwendet wurde. In unserer Untersuchung machte dieser Fragenteil die Auswertung etwas einfacher, da hier ähnliche Symptome, wie im ersten Teil abgefragt wurden, aber ergänzend durch den Beobachter beurteilt wurden. Die objektive Beobachtung wurde immer vom gleichen Beobachter durchgeführt, um unterschiedliche Einschätzungen von Ausprägungen zu vermeiden. Es wurde anhand dieses Fragenteiles deutlich, dass die Patienten ihren Zustand und ihre Symptomausprägungen auf der Numerischen Rating-Skala in gewissen Bereichen recht gut einschätzen konnten. Aber in den Bereichen Sprechbedürfnis, Entspannung und Trunkenheitsgefühl war die objektive Beurteilung des Beobachters etwas positiver, als das subjektive Empfinden der Patienten. Insofern liefert diese Untersuchung neben der primären Zielsetzung der Evaluation eines Opioides nur eingeschränkt erste Hinweise auf die Validität von Patientenbefragungen, da hier auch berücksichtigt werden muss, dass der Beobachter möglicherweise zu einer besseren Beurteilung der Symptome tendierte.

4.8.2 EORTC – Erfassung der Lebensqualität

Dieser Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer sollte den Einfluss der Erkrankung und der Begleitsymptome auf das gesundheitliche Empfinden, die psychosoziale Situation und damit allgemein auf die Lebensqualität der Patienten deutlich machen. In vielen Studien wurde immer wieder beschrieben, dass es unter der Therapie mit transdermaletem Buprenorphin zu einer Steigerung der Lebensqualität kommen soll (Böhme, 2002; Evans und Easthope, 2003; Muriel, 2005; Radbruch und Vielvoye-Kerkmeer, 2003). Eine Untersuchung von Koppert (2005) zeigte sogar eine Reduktion des Opioid-Verbrauches nach einer Umstellung auf Buprenorphin.

Dies könnte dementsprechend auch eine Reduktion der Nebenwirkungen zur Folge haben.

Diese möglichen positiven Auswirkungen der Buprenorphin-Gabe waren in der vorliegenden Untersuchung leider nicht nachzuvollziehen. Die Patienten fühlten sich schwach, müde und konnten sich nur wenig körperlich anstrengen. Sie empfanden eine Beeinträchtigung ihres gewohnten Alltags, ihres Familienlebens und des sozialen Lebens durch Schmerzen und Begleiterscheinungen. Dies alles führte dazu, dass die Patienten im Durchschnitt ihre Lebensqualität und ihren allgemeinen Gesundheitszustand als sehr mittelmäßig beurteilten. Ein Zusammenhang zwischen dem Schmerzempfinden und der Beurteilung der Lebensqualität wurde bereits in einer Studie von Thienthong et al. (2006) dargestellt. Es fällt eine Diskrepanz auf zwischen den per NRS erfragten Symptomausprägungen, Schmerzempfinden und Zufriedenheit, die eher positiv von den Patienten beurteilt wurden, im Vergleich zu dieser speziellen Untersuchung zur Lebensqualität. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass bei isolierter Betrachtung eines jeden Symptoms dies im Einzelnen dem Patienten nicht allzu schlimm erscheint und erst bei Beurteilung des Gesamten ein negatives Bild entsteht.

4.9 Fazit

Um eine suffiziente Tumorschmerztherapie mit Opioiden durchführen zu können, muss das Auftreten von zentralen, gastrointestinalen und anderen Symptomen berücksichtigt werden. Dies bedingt eine konsequente Therapie der Nebenwirkungen und eine Prophylaxe derselben. Während für die Therapie tumorbedingter Schmerzen im stationären Bereich oder auf Palliativstationen auf Ergebnisse randomisierter Studien zurückgegriffen werden kann, fehlen diese für die Behandlung ambulanter Tumorpatienten. Es besteht dazu ein hoher Forschungsbedarf, um leitliniengestützte Therapieempfehlungen entwickeln zu können.

Unter der Therapie mit transdermalem Buprenorphin im ambulanten Bereich zeigte sich eine – anderen Studien vergleichbare – Effektivität. Bei opioidtypischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Müdigkeit oder Mundtrockenheit zeigte

sich für transdermales Buprenorphin in dieser Untersuchung in der Gesamtzahl eine zu anderen Studien und anderen Opioiden vergleichbare Rate von Einschränkungen. Dies führte zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Aufgrund des observativen Studiendesigns liefert diese Untersuchung erste Hinweise im Sinne einer „Pilotstudie“. Diese Hinweise könnten durch eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie verifiziert werden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung ist die Erfassung der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Lebensqualität unter einer Schmerztherapie mit transdermalem Buprenorphin bei ausschließlich ambulant versorgten Tumorpatienten. Bisher existieren zu dieser Thematik lediglich Studien über Patienten unter stationären Bedingungen.

Bei 50 Tumorpatienten wird unter alltäglichen Bedingungen die Schmerzintensität, die Zufriedenheit mit der Buprenorphin-Medikation und multiple Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Schlafstörungen, Juckreiz und Myoklonien über einen Beobachtungszeitraum von fünf Tagen erfasst. Zusätzlich wird mittels eines speziellen Fragebogens (EORTC) die empfundene Lebensqualität der Patienten erfasst.

Der mittlere NRS-Wert für Schmerzempfinden liegt bei 2,59 und für die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie bei 2,39. Deutlich wird der Zusammenhang zwischen der Zufriedenheit mit der Analgetikatherapie und dem Schmerzempfinden anhand des Korrelationskoeffizienten von 0,78. Damit sind die Werte für Schmerzempfinden und Zufriedenheit mit der Buprenorphin-Medikation identisch mit entsprechenden Werten aus vorangegangenen Studien bei Patienten unter stationären Bedingungen.

Hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt es bei 52 % der Patienten zu Übelkeit unterschiedlicher Ausprägung, 16 % müssen erbrechen und bei 24 % der Patienten tritt eine Obstipation auf. Diese Zahlen entsprechen damit ebenfalls den in der Literatur bereits vorbeschriebenen Daten unter stationären Bedingungen. Weitere Nebenwirkungen sind Myoklonien mit einer Häufigkeit von 2,39 Ereignissen pro Person, eine Tagesmüdigkeit mit mittlerem NRS-Wert von 4,128 und eine häufige Mundtrockenheit (88 % der Patienten). Auch diese Daten zeigen keinen Unterschied zu vorbekannten Studienergebnissen.

Durch diese hohe Rate opioidtypischer Nebenwirkungen kommt es zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität, was in dieser Untersuchung anhand der Ergebnisse des EORTC-Fragebogens deutlich wird.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich bezüglich der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Lebensqualität unter einer Therapie mit transdermalem Buprenorphin keine Unterschiede zu entsprechenden Untersuchungen bei Patienten unter stationären Bedingun-

gen ergeben. Damit sind die bisherigen Ergebnisse der stationären Patienten auf die Behandlung ambulanter Tumorpatienten übertragbar.

Ein frühes und adäquates Erkennen und Behandeln sowohl der Tumorerkrankung selbst, als auch der Begleitsymptome der Tumorerkrankung, sowie der therapiebedingten Nebenwirkungen ist oft entscheidend für den Gesamterfolg eines Therapiekonzeptes und kann eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bewirken.

6. Literaturverzeichnis

Allan L, Hays H, Jensen NH. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1154-1158

American Society of Anesthesiologists. Practice guideline for cancer pain management. *Anesthesiology* 1996; 84: 1243-1257

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Fachausschuss der Bundesärztekammer: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage 2006

Atkinson RE, Schofield P, Mellor P. The efficacy in sequential use of buprenorphine and morphine in advanced cancer pain. In: Doyle D, ed. *Opioids in the treatment of cancer pain*. Royal Society of Medicine Services, International Congress and Symposium Series 1990; 146: 81-87

Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Grella E, Passavanti MB. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 61

Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system- a new option. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 13-16

Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193-202

Bonica JJ. Cancer Pain. In: Bonica JJ, Hrsg. *The Management of Pain Vol. I*. London: Lea&Febiger, 1990: 400-460

Brant JM. Opioid equianalgesic conversion: The right dose. *Clin J Oncol Nurs*. 2001; 5: 163-165

Bruera E, Preira J. Recent developements in palliative cancer care. *Acta Oncologica* 1998; 37: 749-757

Bruera E, Ripamonti C. Adjuvants to opioid analgesics. In: Patt RB (ed) *Cancer pain*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 143-159

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

Budd K. Buprenorphine and the transdermal sytshem – the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 133: 9-14

Bundesministerium für Gesundheit. *Statistisches Taschenbuch Gesundheit 2005*. Bonn: Clausen & Bosse, 2005

Burrows M, Dibble SL, Miaskowski C. Differences in outcome among patients experiencing different types of cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25: 735-741

Campora E, Merlini L, Pace M. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 428-430

Caplan Conroy JM, Harvey SC. Management of Cancer Pain. *South Med J* 1996; 89: 744-761

Caplan RA, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain. *Adv Pain Res Ther* 1990; 14: 233-240

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

Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 878-887

Duthie DJ, Nimmo WS. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 61

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

Ensink FBM, Beck D, Bautz MT, Hanekop GG. Tumorschmerztherapie Teil 1: Prävalenz und Klassifikation von Tumorschmerzen. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 1999; 72: 29-33

Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999-2010; discussion 2011-2012

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

Felleiter P, Gustorff B, Lierz P, Hornykewycs S, Kress HG. Einsatz der WHO-Leitlinien für die Tumorschmerztherapie vor Zuweisung in eine Schmerzlinik. *Schmerz* 2004; 26: epub ahead of print

Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioidrotation von Hoch-Dosis-Morphin zu transdermalem Buprenorphin (Transtec[®]) bei Patienten mit chronischen Schmerzen. *Pain Practice*, Vol 7 2007; 2: 123-129

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

Goodman ML, Wilkinson X. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *The Cochrane Library* 2004; 1-11

Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice– a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1147-1156

Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89

Grond S, Schug SA. *Therapiekompodium Tumorschmerz und Symptomkontrolle*. Balingen: Spitta Verlag, 2002

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

Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 411-422

Hanekop GG, Bautz MT, Benken I, Hirn A, Ensink FBM. *Tumorschmerztherapie Teil 2: Tumorschmerzdiagnostik und allgemeine Prinzipien der Behandlung*. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 1999; 72: 20-24

Hankemeier U, Schüle-Hein K, Krizantis F. *Tumorschmerztherapie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2001

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: 587-593

Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110

Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 501-516

Johnson RE, Fuadala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 297-326

Kalia YN, Merino V, Guy RH. Transdermal drug delivery. Clinical aspects. *Dermatol Clin*. 1998; 16: 289-299

Kaufmann PN, Krevesky B, Malmud LS, Maurer AH, Somers MB, Siegel JA, Fisher RS. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 1998; 94: 1351-1356

Klaschik E. Palliativmedizin - Eine Notwendigkeit. *Hessisches Ärzteblatt* 1999; 60: 179-183

Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Husebö S, Klaschik E, eds. *Palliativmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006: 203-309

Koppert W. Opiodvermittelte Analgesie und Hyperalgesie. *Der Schmerz* 2005; 19: 386-394

Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230

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

Likar R, Griessinger N, Sadjak A, Sittl R. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic cancer and non-cancer pain. *Wien Med Wschr* 2003; 153: 317-322

Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther* 2007; 29: 1591-1606

Marshall KA. Managing cancer pain: Basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 472-477

Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989; 36: 37-41

McNicol E, Horowitz-Mehler N, Fisk RA. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-256

McQuay HJ, Moore RA, Bullingham RES. Buprenorphine pharmacokinetics. In: Foley KM, Inturrisi CE, eds. *Advances in pain research and therapy* 1986; vol.8. New York: Raven Press, 1986: 271-278

Mercadante S. Transdermal Buprenorphine in Cancer Pain: A Renewed Therapeutic Opportunity. *Supportive Palliative Cancer Care* 2006; 3: 117-122

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

Muriel C, Faide I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27: 451-462

Ohnesorge H, Siebrecht D, Gleim M. Tumorschmerztherapie. *Anästheiol Intensiv-med Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 403-437

O'Neill WM. The cognitive and psychomotor effects of opioid drugs in cancer pain management. *Cancer Surveys* 1994; 21: 101-112

Payne R, Mathias SD, Pasta DJ. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-1593

Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003447

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

Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Suppl* 2003; 133: 19-22, discussion 23-24

Radbruch L, Vielvoye-Kerkmeier A. Buprenorphine TDS: The clinical development rationale and results. *Int J Pain Suppl* 2003; 133: 15-18

Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung. Berlin 2010

Schlunk T. Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Tübingen 2003; 11:2-3

Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 27-32

Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E. Stark wirksame Opioidanalgetika und Obstipation. *Der Schmerz* 2005; 4: epub ahead of print

Scott DB, Huscisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175

Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Control of pain in patients with cancer. SIGN Publication 2000; No.44

Sittl R. Transdermal buprenorphine in clinical practice. In: Budd K, Raffa R, eds. *Buprenorphine - the unique opioid analgesic*. Stuttgart: Thieme Verlag KG, 2005a: 92-101

Sittl R. Transdermal buprenorphin in treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother* 2005b; 5: 315-323

Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliative Medicine* 2006; 20: 25-30

Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-168

Sittl R, Likar R, Nautrup BP. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005a; 27: 225-237

Sittl R, Nujten M, Nautrup BP. Changes in the Prescribed Daily Doses of Transdermal Fentanyl and Transdermal Buprenorphine during treatment of patients with cancer and

noncancer pain in germany: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 1022-1031

Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26: 1808-1820

Steinberger M, Beyer A. Tumorschmerzen: Der konkrete Fall, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1449-1456

Strumpf M, Willweber A, Zenz M. Tumorschmerz. *Deutsches Ärzteblatt* 2005;13: 916-923

Sykes N. The treatment of morphine induced constipation. *Europ J Palliat Care* 1998; 5: 12-15

Tassinara D, Satori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, Maltoni M. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492-501

Thienthong S, Pratheepawanit N, Limwattananon C, Maoleekoonpairoj 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

Tschirner M, Ritzdorf I, Brünjes R. Post marketing surveillance study with an analgesic (transdermal buprenorphine patch) in patients with moderate to severe chronic pain. *MMW Fortschr Med* 2008; 3: 142-148

Twycross RG. The management of pain in cancer: A guide to drugs and dosages *Oncology* 1988; 2: 35-44

- Twycross RG. Cancer pain classification. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 141-145
- Twycross RG, Zenz M. Use of oral morphine in incurable pain. *Anaesthesist* 1983; 6: 279
- Van Oorschot B, Schweitzer S. Ambulante Versorgung von Tumorpatienten im finalen Stadium. Ergebnisse einer schriftlichen Hausärztebefragung. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2295-2299
- Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: 13-27
- 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: 131-136
- Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, Standop J, Kloecker N, Nadstawek J. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine. *Eur J pain* 2009; 13: 737-743
- World Health Organization. *Cancer pain relief*. Geneva 1986
- World Health Organization. *Cancer Pain relief: With A Guide to Opioid Availability*. Geneva 1996
- World Health Organization. *Symptom relief in terminal illness*. Geneva 1998
- World Health Organization. *World Cancer Report*. Geneva 2008

Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10- years prospective study. Pain 1995; 63: 65-76

Zenz M, Donner B. Schmerz bei Tumorerkrankungen. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002

Zenz M, Piepenbrock S, Tryba M, Glocke M, Everlien M, Klauke W. Langzeittherapie von Krebschmerzen. Dtsch med. Wschr 1985; 110: 448-453

7. Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. J. Nadstawek, Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Bonn

Meinem Betreuer Dr. S. Wirz, Anästhesiologie,
Cura Krankenhaus Bad Honnef

Meinem Mitdoktoranden Dr. C. Elsen, Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. W. Gassmann, Onkologie
Marienkrankenhaus Siegen

Dr. R. Mansfeld-Nies, FÄ für Anästhesie und Schmerztherapie
Siegen

Meinen lieben Freundinnen
Dr. C. Klemm, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Kreiskrankenhaus Gummersbach
S. Lenertz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kreiskrankenhaus Mechernich

8. Lebenslauf

Persönliche Angaben

- geboren am: 21.10.1980 in Bonn
- Eltern: Dipl. Kfm. Roland Link
Sabine Katharina Link

Schulbildung

- 1987-1991 Fischbacherberg Grundschule Siegen
- 1991-2000 Gymnasium „Am Löhrtor“ Siegen
- 2000 Allgemeine Hochschulreife (Abitur) Note „1,6“ am Gymnasium „Am Löhrtor“ Siegen

Berufsausbildung

- Herbst 2000: Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Herbst 2002: Physikum Note „ausreichend“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Herbst 2003: 1. Staatsexamen Note „befriedigend“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Herbst 2005: 2. Staatsexamen Note „befriedigend“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
- Oktober 2005-Januar 2006: Gynäkologie PJ Marienhospital Bonn
Prof. Dr. V. Pelzer
- Februar 2006-Mai 2006: Chirurgie PJ Marienhospital Bonn
Prof. Dr. B. Schneider
- Juni 2006-September 2006: Innere PJ Marienhospital Bonn
Prof. Dr. H. Omran
- Herbst 2006: 3. Staatsexamen Note „sehr gut“ an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Studienabschluss Gesamtnote „gut“
- Januar 2007- Juni 2008: Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Henriettenstiftung Hannover, Prof. Dr. J. Hilfrich
- Seit Juli 2008: Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Johanniter Krankenhaus Bonn, Prof. Dr. U.-J. Göhring