

Opioidtherapie und ihre Auswirkung auf die Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten. Eine prospektive Observationsstudie zu den Opioiden Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Felix Stephan Haase

aus Bonn

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. St. Wirz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Chr. Burger

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.10.2015

Aus dem Cura Krankenhaus Bad Honnef Abteilung für Anästhesie
Priv.- Doz. Dr. med. St. Wirz

Inhaltverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Prinzipien des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie bei Tumorleiden	7
1.1.1	Orale und transdermale, nicht invasive Therapie	8
1.1.2	Zeitkontingenz „by the clock“	8
1.1.3	Eskalierende Stufentherapie „by the ladder“	10
1.1.4	Individuell angepasste Therapie „attention to detail“	11
1.1.5	Analgetisch wirksame Substanzen	12
1.1.5.1	Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1)	12
1.1.5.2	Opioid-Analgetika	13
1.1.5.2.1	Opioide für leichte bis mäßige Schmerzen (Stufe 2)	13
1.1.5.2.2	Opioide für mäßige bis starke Schmerzen (Stufe 3)	14
1.1.5.2.2.1	Morphin	14
1.1.5.2.2.2	Hydromorphon	15
1.1.5.2.2.3	Fentanyl	15
1.1.5.2.2.4	Buprenorphin	16
1.2	Prävalenz verschiedener Tumorarten	17
1.3	Häufige Symptome bei Tumorerkrankungen und opioidbedingte Nebenwirkungen mit Relevanz für die subjektive Lebensqualität	19
1.3.1	Opioidinduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen „Opioid-induced bowel dysfunction“ (OIBD)	20
1.3.1.1	Nausea und Emesis	20
1.3.1.2	Obstipation	20
1.3.2	Opioidbedingte Nebenwirkungen, die sich auf das zentrale Nervensystem auswirken	21
1.3.3	Andere opioidbedingte Nebenwirkungen	22

1.4	Lebensqualität – „Quality of life“	22
1.5	Ziel der Untersuchung	24
2.	Methodik	25
2.1	Ort	25
2.2	Beobachtungszeitraum	25
2.3	Patientengut	25
2.3.1	Einschlusskriterien	25
2.3.2	Ausschlusskriterien	26
2.4	Tumorarten	27
2.5	Persönliche Daten	27
2.6	Medikation	27
2.6.1	Opioide	27
2.6.2	Andere Analgetika	27
2.6.3	Gabapentin und Pregabalin	28
2.6.4	Andere Medikation	28
2.7	Praktische Durchführung	28
2.7.1	Bewertung der Schmerzen anhand des Schmerzlineals	28
2.7.2	Bewertung der Patientenzufriedenheit anhand des Schmerzlineals	29
2.7.3	Bewertung der opioidtypischen Nebenwirkungen anhand des Schmerzlineals	29
2.7.4	Erfassung des Allgemeinzustandes nach dem ECOG-Scoresystem	29
2.7.5	Erfassung der Lebensqualität anhand des EORTC-Fragebogens	30
2.8	Statistische Analyse	30
2.8.1	Deskriptiv	31
2.8.2	EORTC-Scores	31
2.8.3	Konfirmatorisch (ANOVA)	32

3.	Resultate	33
3.1	Demographie	33
3.1.1	Tumorart	33
3.1.2	Alter, Größe und Gewicht	34
3.2	Geschlechterverteilung	34
3.3	Allgemeinzustand (ECOG)	34
3.4	Morphinäquivalente	35
3.5	Stufe I Analgetika	35
3.6	Gabapentin und Pregabalin	36
3.7	Schmerzen	37
3.8	Patientenzufriedenheit	38
3.9	Opioidbedingte Nebenwirkungen	39
3.9.1	Opioidinduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen (OIBD)	39
3.9.2	Opioidbedingte Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem	39
3.9.3	Andere opioidbedingte Nebenwirkungen	40
3.10	EORTC-Scores	41
4.	EORTC nach ANOVA	42
5.	Diskussion	58
6.	Zusammenfassung	64
7.	Anhang	65
8.	Literaturverzeichnis	67
9.	Danksagung	78
10.	Lebenslauf	79

1. Einleitung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Fragestellung, ob sich die vier standardmäßig im Rahmen der Schmerztherapie verabreichten Opioide Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität von Tumorpatienten bei gleichzeitig rascher Reduktion der Schmerzintensität unterscheiden.

Schmerzen gehören zu den am meisten gefürchteten und schwerwiegendsten Symptomen bei Tumorpatienten (Van den Beuken-van Everdingen et al., 2007). Im fortgeschrittenen Stadium leiden circa 70 % aller Tumorpatienten unter Schmerzen (Hearn, 2003). Die Intensität und die Art der Schmerzen variieren je nach Tumorart, Krankheitsstadium und der gewählten Therapieform.

Schmerzen sind definiert als individuelle sensorische und emotionale Wahrnehmung einer drohenden oder bereits eingetretenen Gewebsschädigung (Ophoven, 2011). Sie lassen sich anhand ihrer Pathophysiologie in vier verschiedene Kategorien einteilen: tumorbedingte Schmerzen (in 60-90 % der Fälle), tumorassoziierte Schmerzen (in 10-20 % der Fälle), therapiebedingte Schmerzen (in 10-25 % der Fälle) und tumorunabhängige Schmerzen (in 3-10 % der Fälle) (Ventafridda et al., 1990; Schwarzer et al., 2005). Je fortgeschrittener das Krankheitsstadium ist, desto stärker sind die Schmerzen (Addington-Hall und McCarthy, 1995; McQuay und Jadad, 1994; Portenoy et al., 1999; Vainio und Auvinen, 1996). Ihr Auftreten ist außerdem abhängig von der Lokalisation und der Pathophysiologie des Tumors. Patienten mit Knochenmetastasen klagen im Mittelwert in 80 % der Fälle, Pankreasmalignompatienten in 79 % der Fälle über Schmerzen (Porta et al., 2005). Leukämiepatienten hingegen geben nur in 52 % der Fälle Schmerzen an. (Bonika et al., 1985).

Die auftretenden Schmerzen beeinflussen maßgeblich die Lebensqualität in allen Bereichen. Sie haben Einfluss auf das Familienleben und auf die Aufrechterhaltung sozialer Kontakte und Aktivitäten (Lancee et al., 1994; Oliveira et al., 2014; Strang, 1998). Lebensqualität ist hierbei definiert als das Zusammenspiel von Leistungsfähigkeit und Lebenszufriedenheit, messbar an der Abweichung zwischen den Erwartungen des Patienten und der Realsituation (Nauck und Radbruch, 2011). Die Bestimmung der Lebensqualität ist folglich maßgeblich von den Erwartungen des jeweiligen Patienten geprägt und stark subjektiv. Vergleiche zwischen dem Grad der Lebensqualität von Tumorpatienten und anderen Schmerzpatienten sind nur eingeschränkt möglich, da die Lebens-

qualität von Tumorpatienten auch unabhängig von bestehenden Schmerzen auf Grund der Erkrankung stark reduziert ist (Weiß, 2009).

Im Rahmen einer Schmerztherapie bei Tumorpatienten sollte der behandelnde Arzt aufgrund des Zusammenhanges zwischen Schmerzen und Lebensqualität bei der Verordnung der Schmerzmedikation neben der Schmerzreduktion auch immer den Einfluss der Schmerzmedikation auf die Lebensqualität im Auge haben. Ziel jeder Tumorschmerztherapie sollte es demnach sein, die Lebensqualität des Patienten bei rascher Reduktion der Schmerzintensität so weit wie möglich zu erhalten. Stets sollte darüber hinaus beachtet werden, dass die Schmerztherapie einen kurativen Therapieansatz nicht verzögern, sondern sinnvoll begleiten sollte. Eine Zunahme der Schmerzen sollte immer den Verdacht auf eine Tumorprogression wecken. Bei bis zu 2/3 aller Patienten lassen sich bei einer Schmerzzunahme ursächlich Metastasen diagnostizieren (Ohnesorge et al., 2003).

1.1 Prinzipien des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie bei Tumorleiden

Eine Tumorschmerzprävalenz von 477.300 Tumorpatienten in Deutschland zeigt, welchen Stellenwert die Tumorschmerztherapie in der Praxis einnimmt (Robert Koch-Institut, 2015). Die Standardtherapie orientiert sich an den im Jahr 1986 veröffentlichten WHO-Leitlinien zur Tumorschmerztherapie (WHO, 1996; Caraceni et al., 2012). Die Effektivität und die Praktikabilität dieser Leitlinien wurde in mehreren Studien bewiesen (Grond et al., 1991), bei bis zu 90 % der Patienten kann bei Beachtung der Leitlinien ein befriedigendes Analgesieniveau erreicht werden (Larsen und Macher-Hanselmann, 1995; Twycross, 1993; Ventafridda et al., 1990; Woodruff, 1993). In der Praxis führen jedoch häufig Unverständnis und Unkenntnis der Leitlinien zu einer suboptimalen Behandlung und ergo zu einer unzureichenden Schmerzlinderung des Patienten (Lasek und Müller-Oerlinghausen, 2000). Die häufigste Ursache für eine nicht ausreichende Verwendung von Analgetika ist die Angst vor analgetika-induzierten Nebenwirkungen oder der Verkürzung der Lebenserwartung des Patienten (Mercadante et al., 1997). Besonders der Einsatz von Opioiden leidet unter Vorbehalten von Seiten der Patienten, Angehörigen und Ärzte (Donner et al., 1998).

Im Folgenden sollen die Leitlinien der WHO für die Tumorschmerztherapie näher dargestellt werden.

1.1.1 Orale und transdermale, nicht invasive Therapie

Die analgetische Pharmakotherapie ist die tragende Säule in der Tumorschmerztherapie, so dass stets vorrangig eine orale oder transdermale Applikation der Opiode und Co-Analgetika erfolgen sollte.

Bei dem Hauptteil der Patienten kann mit einer optimalen oralen Opioidtherapie eine effektive Schmerzreduktion erreicht werden (Hanks et al., 2001). Durch die orale Gabe der Medikamente soll eine weitgehende Unabhängigkeit des Patienten vom Arzt ermöglicht werden (Jurna und Motsch, 1993). Außerdem ist die orale Applikationsweise auch aus ökonomischer Sicht vorzuziehen, da die Sach- und Personalkosten im Vergleich zu anderen Applikationsformen niedriger sind.

Neben der oralen Applikation wurden transdermale therapeutische Systeme entwickelt. Die transdermale Applikation ermöglicht einen langsamen Anstieg des Wirkstofflevels mit Halbwertszeiten von einigen Tagen (Gourlay, 2001). Die Latenz bis zum Erreichen der pharmakologisch vollen Wirkstärke beträgt bis zu 24 Stunden. Wirkbeginn und Wirkdauer unterliegen erheblichen individuellen Schwankungen (Gourlay, 2001). Auf Grund der langen An- und Abflutungszeiten sollten vor allem Patienten mit einem stabilen Schmerzsyndrom mit einer transdermalen Applikation behandelt werden (Radbruch et al., 2003), für die Behandlung von Schmerzspitzen und rasch progredienten Schmerzen ist diese Methode weniger geeignet. Die transdermale Applikation bietet sich außerdem als Ausweichmöglichkeit an, wenn eine orale Therapie, zum Beispiel wegen häufiger Emesis oder Schluckstörungen, nicht möglich ist (Twycross et al., 2006). Ansonsten sollte die orale Applikation zugunsten der transdermalen Applikation aufgrund der relativ langen Zeitspanne bis zur Entfaltung der vollen Wirkstärke nur bei therapieresistenten gastrointestinalen Nebenwirkungen aufgegeben werden.

Hier sollte dem Patienten zur Behandlung von Schmerzspitzen und Durchbruchschmerzen zusätzlich zu der retardierten transdermalen Applikationsform eine schnell wirksame Zusatzmedikation mit einem nicht retardierten Opioid zur Verfügung stehen (Mercadate et al., 1998).

1.1.2 Zeitkontingenz „by the clock“

Die verordneten Schmerzmedikamente sollten von den Patienten in regelmäßigen zeitlichen Abständen eingenommen werden, auch wenn zum Zeitpunkt der Einnahme keine

Schmerzen bestehen. Das Ziel der zeitlichen Kontingenz der Einnahme liegt darin, weitgehend stabile Wirkspiegel der schmerzlindernden Substanzen zu erreichen, um so die Schmerzen dauerhaft zu unterdrücken. Die Dosisintervalle richten sich nach der Wirkdauer des verwendeten Präparats. Weiterhin kann durch die regelmäßige Einnahme die Entwicklung einer Suchtsymptomatik verhindert werden (Sorge, 2000), auch wenn Tumorpatienten unter einer Opioidtherapie im Vergleich zu nicht tumorerkrankten Patienten deutlich weniger gefährdet sind, eine Abhängigkeit zu Opioiden zu entwickeln. (Højsted und Sjøgren, 2007). Die bloße regelmäßige Einnahme ist jedoch zur Erreichung einer zufriedenstellenden Schmerzlinderung in der Regel nicht ausreichend. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass Schmerzen in verschiedenen zeitlichen Mustern auftreten können und neben den kontinuierlichen Schmerzen häufig auch intermittierende oder akute Schmerzen bestehen, die die Dauerschmerzen überlagern. Bei diesen sogenannten „Durchbruchschmerzen“ handelt es sich um eine plötzlich einsetzende, vorübergehende Exazerbation eines primär mit Opioiden therapierten Dauerschmerzes. Die Inzidenz von Durchbruchschmerzen bei Tumorpatienten liegt bei 65-73 % (Caraceni et al., 2004; Caraceni et al., 2012). Die Episodendauer variiert im Bereich von Sekunden bis Stunden mit einem Median zwischen 3 und 30 Minuten (Hwang et al., 2003; Zeppetella et al., 2000). Viele Patienten durchleben täglich mehrere Episoden. (Portenoy und Hagen, 1990).

Die Möglichkeit des Auftretens solcher Durchbruchschmerzen muss in die Therapieentscheidung stets mit einbezogen werden, denn sie erfordern eine zeitnahe Schmerzintervention (Portenoy, 1997). Dem Patienten sollte demnach zusätzlich zu einer zeitkontingenten Behandlung stets eine zusätzliche, nur bei Bedarf einzunehmende „Rettungsdosis“ zur Verfügung stehen (Coluzzi, 1998). Diese Bedarfsmedikation sollte ein Zehntel bis ein Sechstel der Opioidtagesdosis betragen (Weber und Jage, 1999), hier insbesondere eine Behandlung mit oralen, schnell wirksamen Opioiden oder mit bukkal oder intranasal verabreichtem Fentanyl (Caraceni et al., 2012; Zeppetella und Davies, 2013). Die Behandlung mit bukkal oder intranasal verabreichtem Fentanyl kann der Behandlung mit oral verabreichten Opioiden in manchen Fällen wegen der schnelleren Anflutung und der kürzeren Wirkdauer vorgezogen werden (Caraceni et al., 2012).

Bei vermehrtem Wiederauftreten der Schmerzen vor Fälligkeit der nächsten Dosis, sollte die Dosis der Dauermedikation erhöht werden, nicht aber das Dosisintervall verkürzt

werden (Strumpf et al., 2005).

1.1.3 Eskalierende Stufentherapie „by the ladder“

Neben der zeitkontingenten Verabreichung sollte die Schmerztherapie nach den Leitlinien der WHO nach dem folgenden Stufenplan erfolgen:

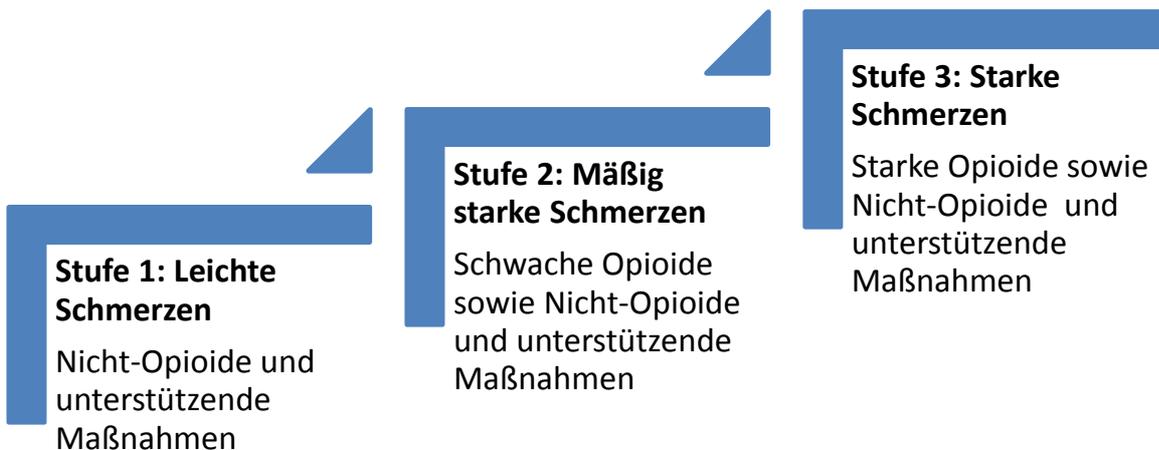


Abb. 1: WHO-Stufenschema, Empfehlung zum Einsatz von Analgetika und anderen Arzneimitteln im Rahmen der Schmerztherapie.

Der WHO-Stufenplan besteht aus drei Stufen, die nach der Intensität der Schmerzen eingeteilt sind. Je nach Schmerzintensität werden verschiedene Analgetika oder Analgetikakombinationen verabreicht. Auf der ersten Stufe steht die Behandlung von leichten Schmerzen. Hier werden Nicht-Opioide-Analgetika eingesetzt, die bei Bedarf mit Koanalgetika und Adjuvantien ergänzt werden können.

Sollte die analgetische Potenz allein nicht mehr ausreichen, werden auf der zweiten Stufe, also bei mäßig starken Schmerzen, zunächst schwache Opioide verabreicht. Diese sollten möglichst mit Nicht-Opoiden kombiniert werden, dürfen aber auch alleine verabreicht werden.

Bei weiter bestehender unzureichender Analgesie können bei starken Schmerzen ab der dritten Stufe hochpotente Opioide appliziert werden. Diese dürfen jedoch nicht mit

Opioiden der zweiten Stufe kombiniert werden, da die Opiode der zweiten und dritten Stufe über dieselben Rezeptoren wirken, so dass es durch eine höhere Dosis dieser Opiode lediglich zu Problemen durch die Konkurrenz am Rezeptor im Sinne von Nebenwirkung und unzureichender Wirkung kommt, nicht aber zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung (Donath, 2006). Trotz dieser Zusammenhänge werden Opiode der zweiten und dritten Stufe bei circa 10 % der behandelten Patienten (fehl-)angewendet (Radbruch et al., 2003).

Die starken Opiode der dritten Stufe können jedoch ebenfalls mit Nicht-Opioid-Analgetika und Adjuvantien kombiniert werden. Studien erlauben eine schwache Empfehlung, die starken Opiode der dritten Stufe mit NSAIDs zu ergänzen, um das Analgesieniveau zu verbessern oder die für die Schmerzreduktion nötige Opioiddosis zu verringern. Jedoch sollte die zusätzliche Verwendung von NSAIDs restriktiv gehandhabt werden, da besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzproblemen das Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen besteht (Caraceni et al., 2012). Im Gegensatz zu der Kombination mit NSAIDs zeigt die Kombination von Opioiden der dritten Stufe mit Paracetamol ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die Effektivität von Paracetamol ist in diesem Zusammenhang jedoch noch nicht hinreichend belegt (Caraceni et al., 2012).

Die drei Stufen des Stufenschemas müssen nicht zwingend schrittweise durchlaufen werden, bei mittleren bis starken Tumorschmerzen kann auch bei neueingestellten Patienten direkt eine Therapie auf der dritten Stufe begonnen werden (Korte et al., 1996; Marinangeli et al., 2004; Radbruch et al., 2001). Dies führt zu einer effektiveren Schmerzlinderung, so dass die Patienten zufriedener sind und die Therapie seltener geändert werden muss (Marinangeli et al., 2004). Die Lebensqualität der Patienten wird somit schneller wieder hergestellt und somit die Compliance für den weiteren Verlauf der Therapie so verbessert. Bei richtiger Anwendung des Stufenschemas können bei 80 % der Patienten die Schmerzen zufriedenstellend gelindert werden (Hanks et al., 1996; Ventafridda et al., 1987). Dies gilt auch für die Finalphase der Tumorerkrankung (Grond et al., 1991).

1.1.4 Individuell angepasste Therapie „attention to detail“

Über die generellen Empfehlungen hinaus muss berücksichtigt werden, dass jeder Pati-

ent eine für ihn individuell angepasste, auf seine Bedürfnisse abgestimmte analgetische Therapie benötigt. Im Rahmen der konkreten Schmerzmedikation sind sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen der einzelnen, in dem WHO-Stufenschema empfohlenen Medikamente zu betrachten und zueinander in ein Verhältnis zu setzen. Neben dem Ziel der möglichst effektiven Schmerzreduktion spielen auch die Häufigkeit und die Schwere von Nebenwirkungen eine wichtige Rolle für den Erfolg oder den Misserfolg der Schmerzbehandlung bei Patienten mit Tumorschmerzen (Cherny et al., 2001).

1.1.5 Analgetisch wirksame Substanzen

1.1.5.1 Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1)

Auf der ersten Stufe des WHO-Schemas befinden sich die Nicht-Opioid-Analgetika. Hierbei unterscheidet man die sauren antiphlogistischen antipyretischen Analgetika von den nichtsauren antipyretischen beziehungsweise antiphlogistischen Analgetika und den Analgetika ohne antipyretische antiphlogistische Wirkung. Zu den sauren Analgetika gehören die Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen. Zu den nicht sauren Analgetika gehören die COX 2 Hemmer, Paracetamol und Metamizol. Zu den Analgetika ohne antipyretische antiphlogistische Wirkung gehört zum Beispiel das Flupirtin.

Die NSAIDs spielen eine wichtige Rolle in der Behandlung von Tumorschmerzen und werden zur Schmerzreduktion mit Opioiden mit verschiedener Wirkstärke kombiniert (WHO, 1996). Die Wirksamkeit von Nicht-Opioid-Analgetika in der Schmerztherapie ist in mehreren klinischen Untersuchungen belegt worden. Studien zeigen, dass bei einer Einnahme von NSAID im Vergleich zu einer Placebogabe die Schmerzen deutlich abnahmen (Ventfridda et al., 1990). Auch kann mit einer Kombination von Opioiden und NSAID eine bessere Schmerzreduktion erreicht werden als mit einer alleinigen Opioidtherapie (Weingart et al., 1985). Ein signifikanter Unterschied lässt sich jedoch nicht nachweisen. (Mc Nicol et al., 2007).

Darüber hinaus konnte in mehreren Untersuchungen ein „Opioid-sparender Effekt“ unter einer zusätzlichen Nicht-Opioid-Analgetika-Medikation nachgewiesen werden. Die NSAIDs können die zur Schmerzlinderung führende Opioidanalgesie verbessern und somit zu einer Reduzierung der Opioiddosis führen (Grond et al., 1999; Meuser et al., 2001). Dieser Effekt zeigt sich auch bei nicht-tumorbedingten neuropathischen Schmerzen (Gilron et al., 2005).

1.1.5.2 Opioid-Analgetika

Auf den Stufen zwei und drei des WHO-Stufenschemas stehen die Opioid-Analgetika. Unter der Wirkstoffgruppe der Opioide werden alle Medikamente mit morphinähnlicher Wirkung zusammengefasst. Ihre Wirkung entfalten opioidhaltige Analgetika durch Bindung an verschiedene Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem und in peripheren Organen. Aufgrund des sehr guten schmerzlindernden Effektes, fehlender Organtoxizität und der geringen Nebenwirkungsrate sind Opioide in der Tumorschmerztherapie die wichtigste Medikamentengruppe bei starken und stärksten Schmerzen. (Nauck, 2001). Die Wirkung eines Opioids ist sowohl abhängig von der Affinität, welche die Bindungsstärke einer Substanz zu seinem Rezeptor nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip widerspiegelt, als auch von der intrinsischen Aktivität des Opioids, welche durch die Bindung an den Rezeptor zu einer funktionalen Umwandlung des Rezeptors führt und so die Wirkung verstärkt (Junker und Kniesel, 2005). Innerhalb des WHO-Stufenschemas wurde ursprünglich zwischen „schwachen Opioiden“ und „starken Opioiden“ differenziert (WHO, 1986). Im Jahr 1996 wurde die Nomenklatur geändert und der Begriff „schwache Opioide“ durch „Opioide für leichte bis mäßige Schmerzen“ und der Begriff „starke Opioide“ durch „Opioide für mäßige bis starke Schmerzen“ ersetzt (WHO, 1996). Die Differenzierung zwischen schwachen und starken Opioiden beruht somit nicht auf grundsätzlichen pharmakologischen Unterschieden, sondern auf pragmatischen Erwägungen (Grond und Radbruch, 1998).

1.1.5.2.1 Opioide für leichte bis mäßige Schmerzen (Stufe 2)

Bei den Stufe-zwei-Opioiden, den „Opioiden für leichte bis mäßige Schmerzen“, handelt es sich um μ -Agonisten, die die klassischen opioidtypischen Wirkungen und Nebenwirkungen aufweisen. Alle Opioide wirken durch Bindung an den μ -Rezeptor. Zu den schwachen bis mittelstarken Opioiden zählen insbesondere Tramadol und Codein. Sie werden angewendet, wenn mit den nicht-opioid-Analgetika der ersten Stufe keine ausreichende Schmerzlinderung mehr erreicht werden kann, oder auf Grund der erforderlichen Dosierung zu starke Nebenwirkungen auftreten. Inhärent ist den Stufe-zwei-Opioiden, dass eine Steigerung der Dosis über eine Maximaldosis keine Verbesserung der Analgesie erzielt („ceiling-effect“). Die Opioide der zweiten Stufe unterliegen nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (Grond und Radbruch, 1998).

1.1.5.2.2 Opioide für mäßige bis starke Schmerzen (Stufe 3)

Zu den Opioiden für mäßige bis starke Schmerzen gehören die in der vorliegenden Dissertation in Hinblick auf ihren Einfluss auf die Lebensqualität von Tumorpatienten bei gleichzeitig rascher Reduktion der Schmerzintensität verglichenen Opioide Morphin, Fentanyl, Buprenorphin und Hydromorphon. Um die Wirkstärken vergleichen zu können, wird Morphin als Referenzsubstanz eingesetzt. Sowohl die Affinität als auch die intrinsische Aktivität der verschiedenen Stufe-drei-Opioide sind unterschiedlich. Hydromorphon ist 7,5 Mal so wirksam wie Morphin, Buprenorphin 75 bis 115 Mal und Fentanyl 70 bis 100 Mal wirksamer (Junker und Freynhagen, 2008).

1.1.5.2.2.1 Morphin

Morphin dient auf Grund der langjährigen Erfahrungen in der Therapie von Schmerzpatienten, der zahlreichen Darreichungsformen (oral, rektal, subkutan, intravenös, peridural und spinal sowie auch retardiert und nicht retardiert) und der niedrigen Kosten als Referenzsubstanz der Opioide für mäßige bis starke Schmerzen (Radbruch und Nauck, 2002).

In der durchgeführten Studie wurde Morphin oral in Tablettenform dargereicht. Morphin ist ein reiner Agonist mit hoher intrinsischer Aktivität und unterliegt daher, wie alle reinen Agonisten, nicht dem Ceiling-Effekt (Nauck, 2001). Dies bedeutet pharmakologisch, dass bei Erhöhung der Opioiddosis auch die analgetische Wirkung steigt. Morphin wird relativ langsam aus dem Magendarmtrakt resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten first pass effekt. Daher muss die orale Dosis um das Dreifache höher sein als die parenterale Dosis (Hanks et al., 1996). Morphin wird hauptsächlich durch Glucuronidierung in der Leber abgebaut, wobei der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid und der inaktive Metabolit Morphin-3-Glucuronid entstehen. Der Anteil der extrahepatischen Glucuronidierung, vor allem in der Niere, wird mit bis zu 35 % angegeben. Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann die Morphinclearance vermindert sein (Böhm, 2012). Die Metaboliten Morphin-3- und Morphin-6-Glucuronid wirken gegensätzlich, da Morphin-6-Glucuronid analgetische Potenz besitzt, während Morphin-3-Glucuronid algetisch wirkt (Hagen et al., 1991; Osborne et al., 1986; Smith et al., 1990). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zum Hauptteil über die Niere (Böhm, 2012). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können sonach hohe ZNS-Konzentrationen des aktiven Me-

taboliten Morphin-6-Glucuronid (M6G) entstehen, die lang anhaltende Atemdepression, chronische Übelkeit und sogar ein Koma auslösen können (Hagen et al., 1991; Lötsch et al., 2006; Osborne et al., 1986; Smith et al., 1990). Der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid hat eine verlängerte, stärkere Wirkung und eine höhere Affinität zum Opioid Rezeptor als Morphin selbst (Böhm, 2012).

Die häufigste Nebenwirkung unter der Gabe von Morphin ist das Auftreten von Obstipation, so dass eine prophylaktische Gabe von Laxantien in fast allen Fällen notwendig erscheint. Zu Beginn der Behandlung treten zwar ebenfalls Somnolenz, Schwindel und Verwirrung auf, diese legen sich aber nach ein paar Tagen, wenn eine Toleranz eingetreten ist. Gleiches gilt für das Auftreten von Nausea und Emesis, die zu Beginn der Behandlung sogar bei zwei Drittel der Patienten auftreten. Auswirkungen auf die kognitiven und psychomotorischen Funktionen sind lediglich minimal, sobald ein gleichbleibender Wirkstoffgehalt erreicht ist (Hanks et al., 1996).

1.1.5.2.2.2 Hydromorphon

Hydromorphon wurde in der Studie als orale Retardkapsel verabreicht. Das halbsynthetische Hydromorphon ist strukturverwandt mit Morphin und ist ein Metabolit von Morphin, Codein und Dihydrocodein. Es ist ein reiner Agonist mit hoher intrinsischer Aktivität. Die Proteinbindung beträgt lediglich 7 %. Dies hat den Vorteil, dass gerade bei multimorbiden Patienten die Kumulationsgefahr entfällt (Hanna, 2006; Junker und Ludwig, 2006, Poster 1; Junker und Ludwig, 2006, Poster 2). Hydromorphon wird in der Leber glucuronisiert. Als Hauptmetabolit entsteht das unwirksame Hydromorphon-3-Glucuronid, welches anschließend renal ausgeschieden wird. Im Gegensatz zu Morphin wird kein wirksames Morphin-6-Glucuronid gebildet. Daher kann Hydromorphon auch bei niereninsuffizienten Patienten verordnet werden. Jedoch sollte bei einer Leberfunktionsstörung eine Dosisreduktion erfolgen (Junker und Freynhagen, 2008). Hydromorphon hat ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Morphin.

1.1.5.2.2.3 Fentanyl

In der Studie wurde den Patientin Fentanyl in Form eines transdermalen Pflasters appliziert. Bei Fentanyl handelt es sich um eine synthetisch hergestellte Verbindung, die chemisch keine Ähnlichkeit mit den übrigen Opioiden hat. Fentanyl wird zu 90 % in der

Leber zu inaktiven Metaboliten, hauptsächlich zu Norfentanyl, abgebaut. Der Rest wird unverstoffwechselt über die Niere ausgeschieden (Trescot et al., 2008). Als reiner Opioid-Agonist wirkt es ebenfalls über die Opioid-Rezeptoren und entfaltet so dieselben Wirkungen und Nebenwirkungen wie Morphin. Im Gegensatz zu Morphin ist das Fentanyl jedoch hoch lipophil, so dass es schnell durch die Blut-Hirn-Schranke gelangt und seine Wirkung zeitnah entfalten kann (Ohnesorge et al., 2003). Durch die, verglichen mit konventionellen nichtretardierten oralen Opioiden höhere Rate an signifikanter Schmerzreduktion nach kurzer Zeit, scheint die Verabreichung von Fentanyl insbesondere bei starkem, schnell einsetzendem, kurz dauerndem Durchbruchschmerz von Vorteil zu sein (Bornemann-Cimenti et al., 2013). Zur Therapie dieses Durchbruchschmerzes wurden unterdessen mehrere neue Fentanyl-Galeniken entwickelt, wie zum Beispiel das oral-transmukosale Fentanyl-Citrat, die Fentanyl-bukkal-Tablette, die Fentanyl-sublingual-Tablette, die Fentanyl-buccal-soluble-Film-Tablette, das intranasale Fentanylspray und das Fentanyl-Pektin-Nasenspray. Studien zeigen eine schwache Empfehlung, dass bei Patienten mit einer ernsthaften Einschränkung der Nierentätigkeit (glomeruläre Filtrationsrate ≤ 30 mL/min) Fentanyl als Medikation der ersten Wahl verordnet werden sollte. Die Startdosis sollte niedrig gewählt und im Anschluss langsam titriert werden (Caraceni et al., 2012; King et al., 2011). Aus diesem Grund bietet sich hier eine transdermale Applikation an (Pergolizzi et al., 2008).

1.1.5.2.2.4 Buprenorphin

Buprenorphin wurde den Patienten ebenfalls in Pflasterform verabreicht. Buprenorphin ist ein synthetisches Opioid mit einer hohen Rezeptoraffinität bei gleichzeitig geringer intrinsischer Aktivität und ist somit partieller Antagonist. Es kann von anderen Opioiden nicht aus seiner Bindung zum Opioidrezeptor verdrängt werden, dies gilt sogar für Naloxon, welches sonst mit allen anderen Opioiden antagonisierbar ist. Bei einer Buprenorphin-induzierten Atemdepression muss daher entweder die Atmung direkt durch Doxapram stimuliert oder der Patient beatmet werden. Werden Patienten von einer Dauermedikation mit einem reinen Agonisten auf Buprenorphin umgestellt, kann es wegen der Verdrängungswirkung von Buprenorphin zu einer Verdrängung der Vormedikation und somit zu einem Wirkungsverlust kommen (Fudala et al., 1990).

Buprenorphin weist einen Ceiling-Effekt auf, so dass die erreichbare analgetische Wir-

kung geringer ist als die von Morphin (Khroyan et al., 2009; Levy, 1996). Gleichzeitig wird somit aber auch das Risiko einer Atemdepression gesenkt (Budd, 2003).

Buprenorphin wird in der Leber desalkyliert, zu inaktiven Metaboliten konjugiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. Daher kann es auch bei Patienten mit einer gestörten Nierenfunktion gefahrlos verordnet werden und bildet eine gute Alternative zu der Verabreichung von Morphin (Pergolizzi et al., 2008). Wie bei der Verabreichung von Fentanyl bei nierengeschädigten Patienten gilt, dass sich hier auf Grund der niedrigen Startdosis und der langsamen Titration die transdermale Applikation am besten eignet (Caraceni et al., 2012; King et al., 2011; Pergolizzi et al., 2008).

Durch die überwiegende Bindung von Buprenorphin im Serum an α - oder γ -Globuline und nicht, wie bei den meisten anderen Medikamenten an Serumalbumin, wird das Arzneimittelinteraktionsrisiko gesenkt. (Likar, 2006). Im Vergleich mit anderen Opioiden entwickeln sich bei der Behandlung mit Buprenorphin weniger schnell Toleranzen, außerdem ist die Missbrauchsgefahr geringer (Cowan et al., 2003; Khroyan et al., 2009).

1.2 Prävalenz verschiedener Tumorarten

Die Zahl der tumor Erkrankten Menschen in Deutschland macht deutlich, welcher Stellenwert einer effektiven Schmerzmedikation im Rahmen der Behandlung von Tumorpatienten zukommt. Im Jahr 2010 sind nach ZfKD-Schätzung in Deutschland insgesamt rund 477.300 Krebserkrankungen erstmalig diagnostiziert worden. Davon traten bei Männern circa 252.400 und bei Frauen circa 224.900 Erkrankungen auf. Die Prävalenz der verschiedenen Tumorarten ergibt sich aus dem folgenden Diagramm:

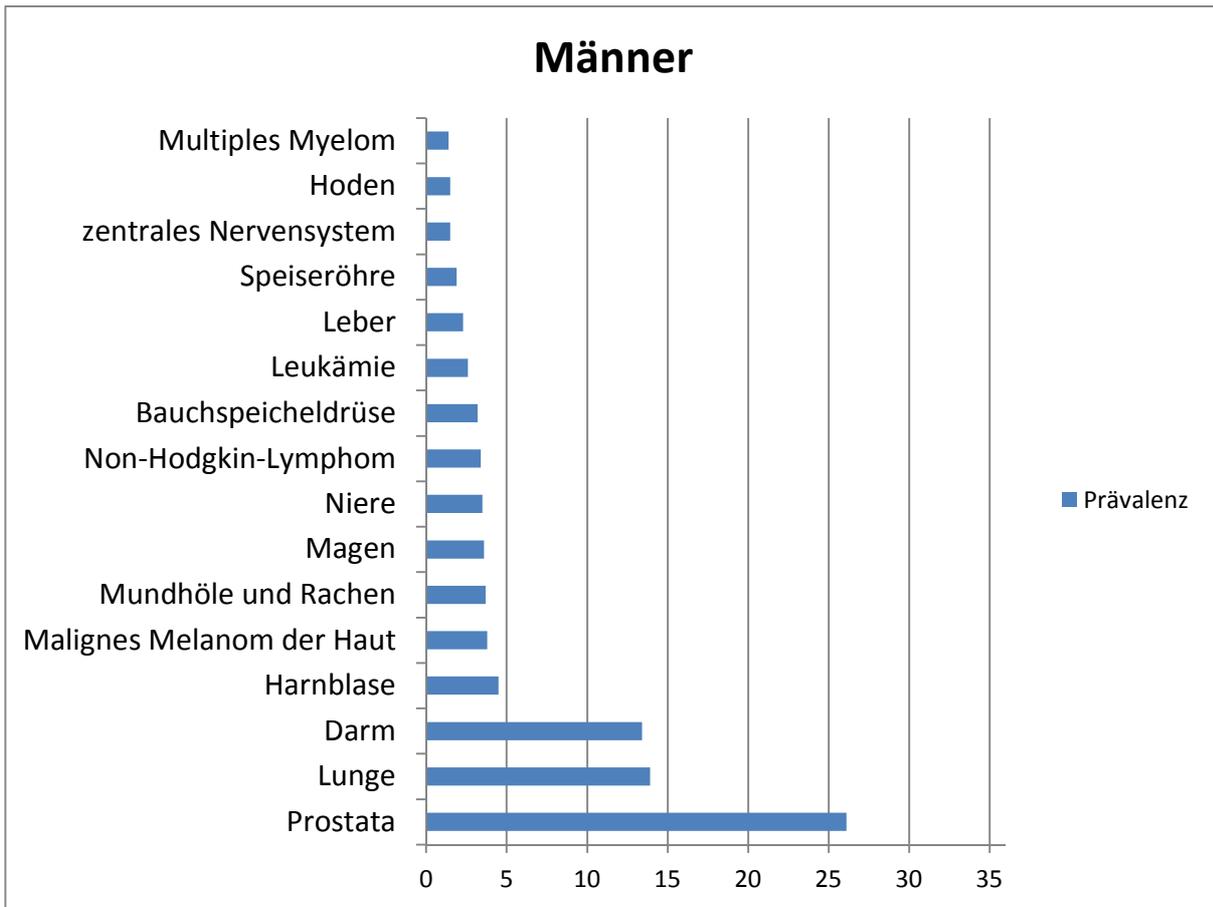


Abb. 2: Tumorprävalenz bei Männern, Angabe der prozentualen Anteile der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010 (Robert Koch-Institut, 2013)

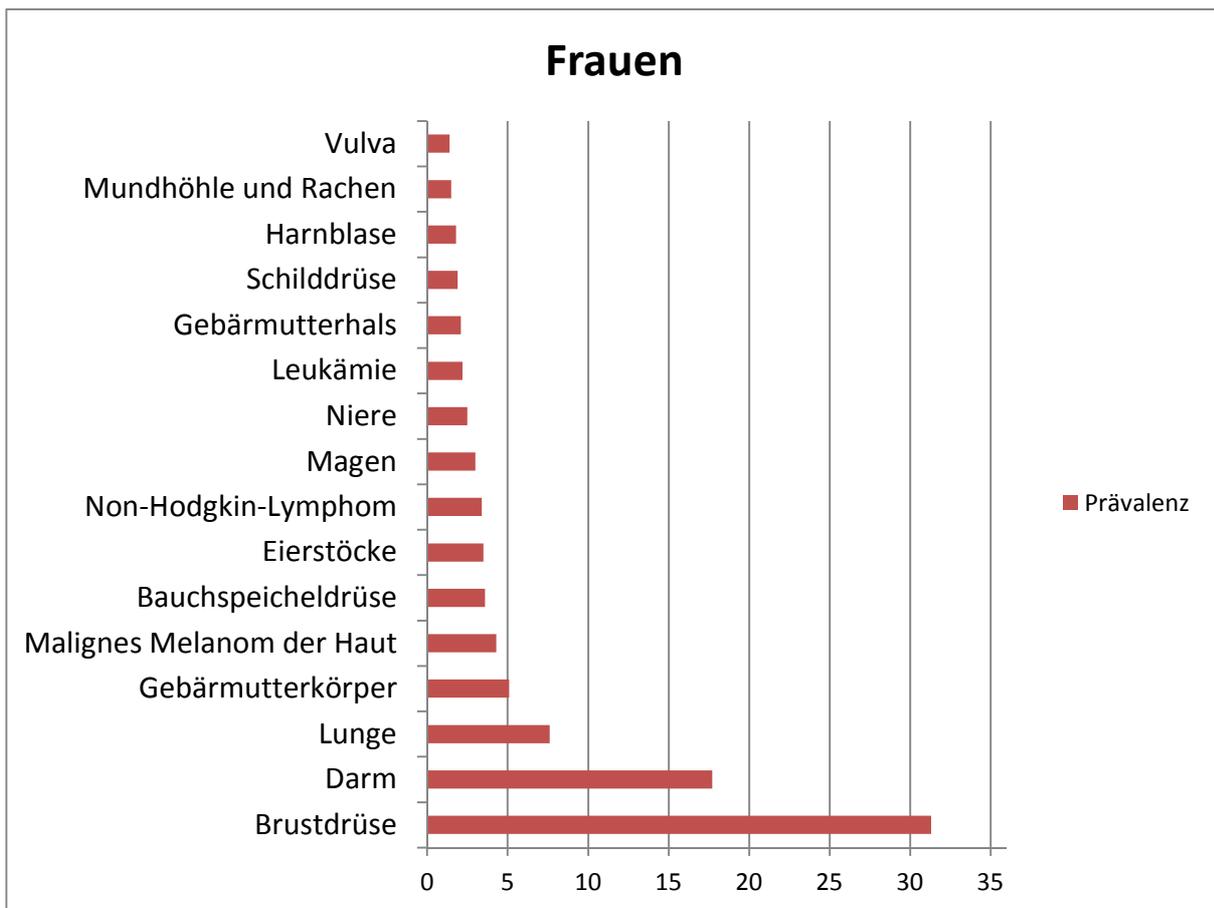


Abb. 3: Tumorprävalenz bei Frauen, Angabe der prozentualen Anteile der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2010 (Robert Koch-Institut, 2013)

1.3 Häufige Symptome bei Tumorerkrankungen und opioidbedingte Nebenwirkungen mit Relevanz für die subjektive Lebensqualität

Opioidbedingte Nebenwirkungen reduzieren bereits für sich genommen die Lebensqualität der Tumorpatienten. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Nausea und Emesis, aber auch Müdigkeit, psychologische Nebenwirkungen und psychiatrische Funktionsstörungen wie Angststörungen und Depressionen (Breitbart et al., 1999). Zwar entwickeln viele Patienten eine gewisse Toleranz gegenüber einigen Nebenwirkungen wie der leichten Atemdepressionen, andere Nebenwirkungen aber, besonders das Auftreten von Obstipationen, nehmen hingegen im Laufe der Opioidtherapie zu (Jacox et al., 1994). Hinzu kommt, dass das Auftreten von Nebenwirkungen die Lebensqualität zusätzlich dadurch herab setzt, dass die zur Schmerzreduktion erforderliche Dosierung der Opiode auf ein nicht ausreichendes Maß limitiert

wird, da die Nebenwirkungen von den Patienten im Falle höherer Dosierungen nicht mehr ertragen werden könnten. Sonach ist es zur Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität unumgänglich, die auftretenden Nebenwirkungen offensiv zu behandeln.

1.3.1 Opioidinduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen „Opioid-induced bowel dysfunction“ (OIBD)

Opioidinduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen sind besonders hemmende und beeinträchtigende Nebenwirkungen der chronischen Opioidmedikation. Unter den Oberbegriff der opioidinduzierten gastrointestinalen Nebenwirkungen fallen verschiedene Störungen des Gastrointestinaltrakts.

1.3.1.1 Nausea und Emesis

Übelkeit und Erbrechen kommen zu Beginn einer Opioidtherapie mit einer Inzidenz von etwa 20-40 % vor. Ursachen sind die Erregung der Chemorezeptor-Triggerzone, eine Vestibularisreizung und die direkte Wirkung der Opioide im Gastrointestinaltrakt. Aus diesem Grund sollte zu Beginn einer Opioidtherapie immer ein Antiemetikum prophylaktisch verabreicht werden (Nauck, 2001). In Betracht sollten hier insbesondere die Verabreichung von Dopamin-Antagonisten (antidopaminergic drugs) wie zum Beispiel Haloperidol oder Metoclopramide gezogen werden (Caraceni et al., 2012). Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen lässt in der Regel auf Grund einer Toleranzentwicklung gegenüber den verabreichten Opioiden bei dem Hauptteil der Patienten nach acht bis zehn Tagen nach (Cherny, 1996).

1.3.1.2 Obstipation

Besonders häufig kommt es zu einem Auftreten von Obstipationen (Ketwaroo et al., 2013). Im fortgeschrittenen Tumorstadium klagt die Hälfte aller Patienten über Obstipationen und mehr als 75 % von ihnen benötigen eine Laxantientherapie (Caraceni et al., 2012). Die effektive Behandlung von opioidinduzierter Obstipation gestaltet sich als schwierig. Trotz verschiedener Schemata zur Behandlung dieser Nebenwirkung zeigen Untersuchungen, dass die Behandlung dieses gastro-intestinalen Symptoms oftmals diffiziler ist als die Behandlung der Schmerzen selber (Wirz et al., 2007). Sie ist aber

umso wichtiger als verschiedene Studien belegen, dass Patienten, die unter einer Obstipation leiden, unter signifikant stärkeren Schmerzen leiden als solche, die von Obstipationen nicht betroffen sind. Hierbei ist nicht sicher, ob betroffene Patienten ihre Opioiddosen verkürzen und so das Ansteigen von Schmerzen in Kauf nehmen, um die opioidinduzierte Obstipation und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität zu reduzieren (Cherny et al., 2001; Ketwaroo et al., 2013), oder die Obstipation selber stärkere Schmerzen verursacht (Leslie et al., 2006). Neben einem Ansteigen des Schmerznieveaus limitieren Obstipationen auch die Produktivität ansonsten arbeitsfähiger Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am gesellschaftlichen Leben (Leslie et al., 2006).

Ist eine opioidbedingte Nebenwirkung so häufig und von so enormer klinischer Konsequenz wie die Obstipation, sollten Maßnahmen zur Prävention und Behandlung bereits mit der Verordnung der chronischen Opioidtherapie erfolgen und ihre Effektivität fortlaufend kontrolliert werden (Leslie et al., 2006; McNicol et al., 2003; Fuessgen et al., 2004). Das Ergreifen von diätetischen Maßnahmen wie einer ballaststoffreichen Ernährung und ausreichender Flüssigkeitszufuhr ist zur Verhinderung von Obstipationen oftmals nicht ausreichend, so dass der Einsatz von Laxantien regelmäßig indiziert ist. In Betracht kommt hier zum Beispiel die Verordnung von Macrogol, Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Anthrachinone, Lactulose oder Sennoside, die gegebenenfalls mit Suppositorien oder Klistieren kombiniert werden (Fuessgen et al., 2004). Die Laxantiengabe sollte gemäß eines Stufenschemas erfolgen, bei dem die Laxantien eskalierend und nach ihrem jeweiligen Wirkmechanismus entsprechend des Schweregrads einer Obstipation kombiniert werden können (Fuessgen et al., 2004). Es ist derzeit noch nicht nachgewiesen, dass ein bestimmtes Laxanz den anderen vorgezogen werden sollte, jedoch ist im Falle von andauernder Obstipation eine Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkweisen der Gabe eines einzelnen Wirkstoffes vorzuziehen (Caraceni et al., 2012). Ergänzend zu der Gabe von Laxantien ist die subkutane Verabreichung von Methylnaltrexone zu empfehlen (Caraceni et al., 2012).

1.3.2 Opioidbedingte Nebenwirkungen, die sich auf das zentrale Nervensystem auswirken

Opioidbedingte Nebenwirkungen, die sich auf das zentrale Nervensystem auswirken, können aufgeteilt werden in Nebenwirkungen, die mit einer Abnahme der Bewusstseins-

klarheit einhergehen, wie zum Beispiel Sedation und Benommenheit, Nebenwirkungen aufgrund der Beeinträchtigung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten und Nebenwirkungen aufgrund von Hyperexzitabilität, wie Halluzinationen, Myoclonie und Hyperalgesie (Caraceni et al., 2012). Die meisten dieser Nebenwirkungen sind vorübergehend, einige Patienten benötigen jedoch eine zusätzliche medikamentöse Therapie, um mit ihnen zu Recht zukommen (Swegle und Logemann, 2006):

Obwohl die Atemdepression die gefürchtetste aller Opioidwirkungen ist, wird sie vor allem bei oralen Therapien so gut wie nie beobachtet (Nauck und Radbruch, 2011). Ursachen hierfür sind zum einen die rasche Tachyphylaxie der atemdepressorischen Potenz, zum anderen die Antagonisierung der atemantriebsmindernden Wirkung durch den Schmerz.

1.3.3 Andere opioidbedingte Nebenwirkungen

Weitere opioidbedingte Nebenwirkungen sind zum Beispiel Somnolenz, eine Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Harnverhalt und Pruritus. Besonders hervorzuheben ist das Auftreten von Müdigkeit, da bis zu 80 % der Tumorerkrankten über ihr Auftreten klagen. (Radbruch et al., 2008). Als Ursache für die auftretende Müdigkeit wurde neben der primären Ursache der tumorbedingten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen als sekundäre Ursache die Verabreichung von Opioiden festgestellt (Radbruch et al., 2008).

1.4 Lebensqualität – „Quality of life“

Im Jahr 1948 definierte die Weltgesundheitsorganisation Gesundheit als einen

„... Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.“ (Verfassung der Weltgesundheitsorganisation).

Hieraus ergibt sich, dass die Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiger Aspekt in der medizinischen Behandlung von Tumorschmerzpatienten ist. Denn sowohl die Tumorerkrankung selber als auch ihre Behandlung beeinflussen unmittelbar die

Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten.

Um die Lebensqualität der Patienten zu bewerten und zu verbessern, muss diese zunächst messbar gemacht werden. Hierzu bedarf es einer Definition des Begriffes der Lebensqualität. Die Weltgesundheitsorganisation definiert Lebensqualität als

„ ... die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“

In dieser Definition erfolgt sowohl eine Anknüpfung der Lebensqualität an philosophische und politische Aspekte als auch an den Gesundheitszustand. Diese gesundheitsbezogene Lebensqualität beinhaltet eine physische, eine psychische, eine funktionelle, eine soziale und eine emotionale Dimension (Fallowfield, 2009). Diese Dimensionen stützen sich auf drei „Hauptpfeiler“, nämlich auf das subjektive Wohlbefinden, den Gesundheitszustand und das allgemeine Wohlergehen. Das subjektive Wohlbefinden bildet die zentrale Komponente in dem Begriff der Lebensqualität und beschreibt die individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation durch den Patienten selber. Der Gesundheitszustand umfasst sowohl die subjektive als auch die objektive Bewertung des physischen und psychischen Zustandes, während der Begriff des allgemeinen Wohlergehens die den Patienten umgebenden äußerlichen Faktoren wie die Notwendigkeit der Einnahme von Medikamenten, des Krankenhausaufenthaltes oder der häuslichen Pflege umfasst (Dahlöf, 1991; Dimenäs et al., 1990).

Bei der Messung der Lebensqualität ist stets zu beachten, dass der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl subjektiv durch den Patienten als auch multidimensional durch den Arzt und das umgebende Umfeld bestimmt wird. Aufgrund der subjektiven Komponente muss eine messbare Bewertung stets aus der Perspektive des Patienten vorgenommen werden. Um aber auch den multidimensionalen Aspekt im Auge zu behalten, muss der behandelnde Arzt verschiedene Aspekte aus dem Umfeld des Patienten in die Messung mit aufnehmen, wie zum Beispiel den körperlichen und emotionalen Gesundheitszustand, die Handlungsfähigkeit und die Möglichkeit zur Teilhabe am sozialen Leben (Cella, 1994).

1.5 Ziel der Untersuchung

Es liegen bisher keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten in Abhängigkeit von der Opioidgabe vor. Es existieren lediglich Untersuchungen zur Effektivität, Sicherheit und Nebenwirkungen dieser Substanzen, aus denen auf die Lebensqualität geschlossen wird. Dagegen ist die Lebensqualität selten Gegenstand beziehungsweise primärer Endpunkt dieser Studien. Daher soll in der vorliegenden Untersuchung die Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten mit einer Opioidtherapie erfasst werden. Gegenstand der Studie ist es, die Lebensqualität unter den am häufigsten eingesetzten Opioiden Morphin, Buprenorphin, Hydromorphon und Fentanyl darzustellen.

2. Methodik

Um zu bewerten, wie sich die Opiode Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität von Tumorpatienten bei rascher Reduktion der Schmerzintensität unterscheiden, wurden die Patienten in der durchgeführten Studie anhand des EORTC-Fragebogens in Bezug auf Schmerz- und Symptomwahrnehmung und den Erhalt der Lebensqualität während des Untersuchungszeitraums von fünf aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich befragt, die Ergebnisse erfasst und nach Auftreten, Häufigkeit und Ausprägung zur statistischen Auswertung skaliert. Die zugrundeliegende Studie ist eine kontrollierte und prospektive Observationsstudie.

2.1 Ort

Die Studie wurde in den Universitätskliniken Bonn sowie in der Schmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Siegmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn durchgeführt.

2.2 Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum der Sammlung der klinischen Daten erstreckte sich vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2013.

2.3 Patientengut

In die Untersuchung wurden 280 Patienten, die wegen einer Tumorerkrankung in der Schmerzambulanz der Universitätskliniken Bonn primär und konsultarisch behandelt wurden, inkludiert. Die Patienten wurden um die Teilnahme und ihr Einverständnis in die Erfassung gebeten.

Die in Frage kommenden Patienten wurden schriftlich über den Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach den folgenden Einschlusskriterien:

2.3.1 Einschlusskriterien

Wie im Ethikantrag beschrieben, lagen verschiedene Einschlusskriterien vor.

- Tumorbedingte Schmerzen, die eine Opioiddauertherapie indizieren
- Alter > 18 Jahre
- Tatsächliche Einwilligung des Patienten
- Einwilligungsfähigkeit im juristischen Sinne

2.3.2 Ausschlusskriterien

Wie im Ethikantrag beschrieben lagen ebenfalls verschiedene Ausschlusskriterien vor. Die Ausschlusskriterien ergeben sich aus den Kontraindikationen für die Behandlung mit Opioiden.

- Fehlende tatsächliche Einwilligung bzw. fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- Alter \leq 18 Jahre
- Verständigungs- oder Kommunikationsschwierigkeiten mit dem Patienten
- Störungen der Darmpassage durch tumoröse Neubildungen, operative bzw. medikamentöse Maßnahmen oder abdominelle Erkrankungen (z.B. Z.n. Laparatomie mit nachfolgenden Obstipationsbeschwerden, Medikation mit die Peristaltik hemmenden Medikamenten, wie z.B. Butylscopolamin, chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
- Vorliegen eines Ileus bzw. Subileus, Vorliegen einer Diarrhoe
- Überempfindlichkeit gegen die anzuwendenden Medikamente
- Asthma bronchiale
- Erkrankungen der Gallenwege
- Patienten mit der Gefahr der Atemdepression (z.B. Patienten mit Störungen des Atemantriebes, der Vigilanz, COPD mit gravierender Einschränkung der Lungenfunktion)
- Patienten, bei denen eine orale Medikamentenapplikation nicht möglich ist
- Patienten mit regionalen Verfahren zur Schmerztherapie
- Gravidität
- Patienten in der Finalphase

2.4 Tumorarten

Die Grunderkrankungen wurden im Rahmen der Studie nach der Tumorart in gastrointestinale Tumore, urologische Tumore, gynäkologische Tumore, bronchopulmonale Tumore, Tumore im Hals-Nasen-Ohrenbereich, hämatologische Tumore und sonstige Tumore unterteilt.

2.5 Persönliche Daten

Bei den Patienten wurden verschiedene Daten zur Person erhoben. Hierzu wurde das Geschlecht, das Alter in Jahren sowie die Größe in Zentimeter und das Gewicht in Kilogramm erfragt. Der Allgemeinzustand wurde mit Hilfe des ECOG (siehe unter VII, 3.) unter Mithilfe der Patienten bestimmt.

2.6 Medikation

2.6.1 Opiode

Die Therapie der tumorassoziierten Schmerzen erfolgte während des Studienzeitraumes mit den zu vergleichenden Opioiden Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin. Hierbei wurden Morphin und Hydromorphon in oraler Medikation, Fentanyl und Buprenorphin in transdermaler Applikation verabreicht. Die transdermale Verabreichung wurde bei Patienten mit stabilen Schmerzsyndromen gewählt. Diese ermöglicht einen langsamen Anstieg des Wirkstoffspiegels mit Halbwertszeiten von einigen Tagen. Die Zuteilung der jeweiligen Opiode erfolgte lediglich nach klinischen Gesichtspunkten, eine Beeinflussung durch die Datenerhebung erfolgte nicht.

2.6.2 Andere Analgetika

Zusätzlich zu Fentanyl, Buprenorphin, Morphin und Hydromorphon wurden die meisten Patienten mit weiteren Analgetika entsprechend ihrem individuellen Schmerztherapieplan behandelt. Dabei handelte es sich in erster Linie um nichtsteroidale Antiphlogistika und Analgetika (NSAIDs) oder um leichter wirksame Opiode (Tramadol, Codein, Tilidin N), wie sie im Rahmen des WHO-Stufenschemas zur Ergänzung einer Tumorschmerztherapie empfohlen werden. Auch hier erfolgte keine Beeinflussung der Medikation durch die Datenerhebung.

2.6.3 Gabapentin und Pregabalin

Die Patienten, die zusätzlich die Medikamente Gabapentin und Pregabalin einnahmen, wurden als Patienten mit neuropathischen Schmerzen gewertet.

2.6.4 Andere Medikation

Außerdem wurden die Patienten ergänzend mit adjuvanten Medikamenten wie Antiemetika, Antikonvulsiva und Laxantien behandelt. Diese Präparate wurden, ebenso wie die zusätzliche Analgetikatherapie, entweder nach einem bestimmten Zeitschema oder intermittierend bei Bedarf verabreicht. Die Dosierung dieser Medikamente wurde während des Studienzeitraumes von fünf Tagen unverändert zur üblichen Zeit beibehalten und erfolgte ebenfalls ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten.

2.7 Praktische Durchführung

Die Dokumentation der statistisch relevanten Daten begann mit dem ersten Tag der Studie und endete am fünften darauffolgenden Tag. Zu Beginn der Studie wurden zunächst demographische und allgemeine medizinische Daten wie Alter, Geschlecht, Tumorart, Begleiterkrankungen und die sonstige Medikation der Patienten erfasst. Die Patienten bewerteten selbst einmalig ihren aktuellen Allgemeinzustand anhand einer Zahlenskala von eins bis fünf. Im Anschluss wurde die Medikation der jeweiligen Patienten mit Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin dokumentiert. Ebenfalls erfasst wurden etwaige zusätzliche begleitende Opioidtherapien, intermittierende Einnahmen zusätzlicher Analgetika zur Bekämpfung von Schmerzspitzen und die Einnahme adjuvanter Medikamente wie Laxantien, Antiemetika, psychotroper und schlaffördernder Substanzen und die Durchführung propulsiver Maßnahmen.

2.7.1 Bewertung der Schmerzen anhand des Schmerzlineals

Um eine Reduktion der Schmerzen unter der Opioidtherapie feststellen zu können, bewerteten die Patienten die Stärke der Schmerzen an vier verschiedenen Zeitpunkten des Tages (morgens, mittags, abends, nachts) über fünf Tage anhand einer Skala von 0-10 (0 = kein Schmerz, 10 = der größte vorstellbare Schmerz).

2.7.2 Bewertung der Patientenzufriedenheit anhand des Schmerzlineals

Die Bewertungsskala des Schmerzlineals diene ebenfalls der Bewertung der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie (0 = keine Symptomatik, 10 = schlimmste vorstellbare Symptomatik).

2.7.3 Bewertung der opioidtypischen Nebenwirkungen anhand des Schmerzlineals

Die Häufigkeit und die Ausprägung der oben genannten verschiedenen opioidtypischen Nebenwirkungen wurden ebenfalls anhand einer Zahlenskala von 0-10 bewertet (0 = keine Symptomatik, 10 = schlimmste vorstellbare Symptomatik). Die Verwendung einer Skala ermöglicht eine größtmögliche Nachvollziehbarkeit der Entwicklung für den Behandler (De Conno et al., 1994; De Wit et al., 1999; Smith et al., 1998). Hierbei wurden bei den Symptomen Emesis, Stuhlgang, Myoklonien, Schlafstörungen, Alpträumen und sonstigen Nebenwirkungen die Häufigkeit, bei den Symptomen Übelkeit, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsproblemen die Ausprägung erfasst.

2.7.4 Erfassung des Allgemeinzustandes nach dem ECOG-Scoresystem

Der Allgemeinzustand wurde nach dem ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) erfasst. Den Patienten wurde die Frage nach der Einschätzung ihres Allgemeinzustandes gestellt, wobei die Antwortmöglichkeiten mit den folgenden Punktwerten versehen waren:

0 Punkte	=	normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1 Punkt	=	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit im Sitzen möglich
2 Punkte	=	gefähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
3 Punkte	=	nur begrenzte Selbstversorgung möglich; ist zu 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gefesselt
4 Punkte	=	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gefesselt
5 Punkte	=	Tod

2.7.5 Erfassung der Lebensqualität anhand des EORTC-Fragebogens

Es wurden die Patienten anhand eines speziellen Fragebogens (EORTC) zu ihrer unter der Schmerzmedikation noch erhaltenen Lebensqualität befragt.

Der Fragebogen setzt sich zusammen aus Multifunktionsskalen und einzelnen Fragen. Diese inkludieren fünf Funktionsskalen („functional scales“), drei Symptomskalen („symptom scales“), einer Skala zur Lebensqualität („global health status“) und 6 einzelne Fragen. Jede der Multifunktionsskalen inkludiert verschiedene Fragen, keine der Fragen kommt in mehr als einer der Skalen vor. Insgesamt umfasst der Fragebogen 30 einzelne Fragen (siehe Anhang).

Bei den Fragen 1-7 und 20-27 handelt es sich um „functional scales“. Die Fragen 1 bis 5 sind gerichtet auf den körperlichen Funktionszustand, die Fragen 6 und 7 auf die Rollenfunktion, die Fragen 20 und 25 auf die kognitive Funktion, die 21 bis 24 auf die emotionale Funktion und die Fragen 26 und 27 auf die soziale Funktion.

Die Fragen 9, 10, 12, 14, 15, 18 und 19 stellen die „symptom scales“ dar. Die Fragen 10, 12 und 18 richten sich auf das Symptom der Müdigkeit, die Fragen 9 und 19 auf die Schmerzsymptomatik und die Fragen 14 und 15 auf die Symptome Übelkeit und Erbrechen.

Die Fragen 29 und 30 stehen für den „global health status“. Diese Fragen betreffen die Lebensqualität.

Die sechs Einzelfragen 8, 11, 13, 16, 17 und 28 befassen sich mit den Symptomen Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitmangel, Verstopfung, Durchfall und der finanziellen Situation.

Bei den ersten 28 der 30 Fragen mussten die Patienten die verschiedenen Beeinträchtigungen ihres normalen Alltags in den vergangenen Tagen anhand einer Skala von 1 – 4 bewerten (1 = keine Beeinträchtigung, 4 = stärkste Beeinträchtigung). Bei den beiden letzten Fragen mussten die Patienten die verschiedenen Beeinträchtigungen ihres normalen Alltags in den vergangenen Tagen anhand einer Skala von 1 – 7 bewerten (1 = stärkste Beeinträchtigung, 7 = keine Beeinträchtigung).

2.8 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit Hilfe dreier statistischer Analyseverfahren ausgewertet.

Die mit Hilfe der individuellen Patientenbefragung gewonnenen Daten wurden durch eine deskriptive Analyse zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung, zur Errechnung des Median und zur Aufzeichnung der Minimal- und Maximalwerte ausgewertet.

Die mit Hilfe des EORTC-Fragebogens gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf den Erhalt der Lebensqualität wurden durch Verwendung zweier statistischer Analyseverfahren skaliert und ausgewertet.

Zum einen wurden die gewonnenen Daten nach dem EORTC-Scoresystem ausgewertet. Hierzu wurden die Punktwerte der einzelnen Fragen in eine Skala von 0 bis 100 nach den Vorgaben EORTC QLQ-C30 Scoring Manual umgerechnet (EORTC QLQ-C30).

Zum anderen wurde eine konfirmatorische Analyse nach ANOVA durchgeführt, an Hand derer sich die Varianzen innerhalb und zwischen den Gruppen bestimmen ließen.

2.8.1 Deskriptiv

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung und die Minimal- und Maximalwerte aufgeteilt nach den verschiedenen Opioiden für die Parameter Alter, Größe und Gewicht, Allgemeinzustand, Morphinäquivalenz, Kombination zwischen Stufe I Analgetika und Opioiden und Kombination zwischen Neuroleptika und Opioiden bestimmt.

2.8.2 EORTC-Scores

Die Auswertung der gewonnenen Daten nach dem EORTC-Scoresystem erfolgte, indem die Punktwerte der einzelnen Fragen von 1 bis 4 bzw. 1 bis 7 in eine Skala von 1 bis 100 nach den Vorgaben des EORTC QLQ-C30 Scoring Manual umgerechnet wurden (EORTC QLQ-C30, 2001).

Die Formel zur Errechnung der EORTC-Scores aus dem EORTC-Fragebogen ist in dem offiziellen Handbuch der EORTC beschrieben (EORTC QLQ-C30, 2001). Das Prinzip für die Score-Errechnung ist zunächst für alle Skalen und alle Einzelfragen dasselbe. Es wird zuerst ein sogenannter „rawscore“ (RS) gebildet, der dem Mittelwert aller zugehörigen Fragen entspricht. Anschließend werden aus diesen „rawscores“ die Scores für die Skalen und Einzelfragen durch lineare Transformation berechnet, so dass die Scores von 1 bis 100 reichen. Auf Grund der unterschiedlichen Bedeutungen der Scores für die

einzelnen Skalen und Einzelfragen (siehe 2.7.5), gilt für die „functional scales“ eine andere Score-Berechnung als für die „symptom scales“, die Einzelfragen oder den „global health status“.

functional scales:	$S = \{1 - (RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$
symptom scales:	$S = \{(RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$
global health status:	$S = \{(RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$

Die Spannweite bezeichnet die Differenz zwischen dem höchst möglichen und dem niedrigst möglichen RS, so dass die Spannweite bei den Fragen, die mit 1-4 bewertet werden konnten, 3 beträgt und bei den Fragen die mit 1-7 bewertet werden konnten, 6 beträgt.

Ein hoher EORTC-Score entspricht einem hohen Resonanzniveau. Hieraus ergibt sich, dass ein hoher Score bei den „functional scales“ ein hohes Funktionslevel und ein hoher Score bei den „global health status“ eine hohe Lebensqualität widerspiegelt, ein hoher Score bei den „symptom scales“ jedoch eine hohe Symptomausprägtheit bedeutet.

2.8.3 Konfirmatorisch (ANOVA)

Die Auswertung der gewonnenen Daten nach der konfirmatorischen Auswertung erfolgte, indem die Punktwerte der einzelnen Fragen von 1-4 bzw. 1-7 des EORTC-Fragebogens durch die univariante Varianzanalyse ANOVA (englische Bezeichnung: „analysis of variance“) ausgewertet wurden. Ziel der konfirmatorischen Auswertung war die Darstellung, inwieweit sich die Erwartungswerte der metrischen Zufallsvariablen bei der Gabe der verschiedenen Opioide unterscheiden. So konnte getestet werden, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer war als die Varianz innerhalb der Gruppen.

3. Resultate

3.1 Demographie

3.1.1 Tumorart

Tab. 1: Darstellung der Verteilung der Opioiden nach Tumorarten

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin	Summe
Gastrointestinale Tumore	6	12	18	6	42
Urologische Tumore	9	0	16	11	36
Gynäkologische Tumore	14	10	10	12	46
Bronchopulmonale Tumore	14	7	11	23	55
HNO Tumore	14	10	1	3	28
Hämatologische Tumore	15	0	1	2	18
Sonstige Tumore	10	12	9	7	38
Unbekannt	4	9	0	4	17
Summe	86	60	66	68	280

3.1.2 Alter, Größe und Gewicht

Tab.2: Darstellung der Verteilung der Opioiden nach Alter, Größe und Gewicht der inkludierten Patienten

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Alter in Jahren				
MW	63,01	65,78	61,76	59,4
Median	65,5	65,3	62	59
Standardabweichung	11,11	10,76	12,14	11,83
Minimum/Maximum	39/85	39/85	31/84	30/91
Körpergewicht in kg				
MW	63,98	71	72,81	67
Median	62	71	70	69,4
Standardabweichung	12,96	26,87	15,49	12,23
Minimum/Maximum	44/104	52/90	45/108	48/100
Körpergröße in cm				
MW	168,8	68,9	173	172,83
Median	168	68	174	173
Standardabweichung	10,41	9,20	8,87	7,56
Minimum/Maximum	150/193	152/186	155/188	152/192

3.2 Geschlechterverteilung

Tab.3: Darstellung der Verteilung der Opioiden nach Geschlecht

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Geschlechterverteilung				
w/m	42/44	25/35	17/49	27/41

3.3 Allgemeinzustand (ECOG)

Tab. 4: Darstellung der Verteilung der Opioiden nach Allgemeinzustand

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Allgemeinzustand				
MW	1,950	1,96	2,37	2,06
Median	2,000	1,58	2,00	2,00
Standardabweichung	1,056	0,94	0,83	0,81
Minimum/Maximum	1,0/4,0	1,0/4,0	1,0/4,0	1,0/4,0

3.4 Morphinäquivalente

Tab. 5: Angabe der Morphinäquivalenz der verschiedenen Opiode

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Morphinäquivalente				
MW	210,69	88,496	137,31	137,94
Median	180,00	1,716	80,00	65,00
Standardabweichung	143,69	38,836	120,80	172,59
Minimum/Maximum	60/720	29,99/179,99	20/520	10/900

3.5 Stufe I Analgetika

Tab. 6: Darstellung der Verabreichung der Kombination von Stufe I Analgetika mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Metamizol in mg				
Anzahl	48	15	39	48
MW	3,09	3,37	3,69	3,5
Median	3	4	4	3,5
Standardabweichung	1,1	1,08	1,12	0,8
Minimum/Maximum	0,5/5	2,0/6	1,5/6	1,0/5,0
Ibuprofen in mg				
Anzahl	14	7	5	9
MW	1,84	1,84	1,9	1,53
Median	1,65	3	1,8	1,5
Standardabweichung	0,43	0,18	0,59	0,38
Minimum/Maximum	1,5/2,5	1,5/2	1,2/2,5	1,2/2,4
Diclofena in mg c				
Anzahl	7	4	0	14
MW	107,14	62,5	0	92,86
Median	100	150	0	75
Standardabweichung	44,99	25	0	51,36
Minimum/Maximum	50/150	50/100	0	50/200

3.6 Gabapentin und Pregabalin

Tab. 7: Darstellung der Verabreichung der Kombination von Neuroleptika mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Gabapentin in mg				
Anzahl	5	5	5	8
MW	1300	420	780	1538
Median	900	300	900	1650
Standardabweichung	1070	164	342	630
Minimum/Maximum	600/3200	300/600	300/1200	900/2700
Pregabalin in mg				
Anzahl	4	1	1	2
MW	175	150	100	113
Median	150	150	100	113
Standardabweichung	86			53
Minimum/Maximum	100/300	150/150	100/100	75/150

3.7 Schmerzen

Tab.8: Darstellung der Tumorschmerzen unter der Therapie mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Schmerzen				
MW Morgens	3,13	3,13	3,35	3,4
MW Mittags	2,63	2,63	2,55	3,12
MW Abends	2,7	2,6	2,55	3,26
MW Nachts	2,5	2,05	1,22	1,91
MW Gesamt	2,73	2,6	2,41	2,92
Median Morgens	3	3	3	3
Median Mittags	2	2	2	3
Median Abends	2	2	2	3
Median Nachts	2	1	0	2
Median Gesamt	2	2	2	3
Standartabweichung Morgens	2,8	2,73	2,3	2,43
Standartabweichung Mittags	2,6	2,44	2,16	2,21
Standartabweichung Abends	2,63	2,45	2,01	2,26
Standartabweichung Nachts	2,67	2,34	1,97	2,02
Standartabweichung Gesamt	2,68	2,53	2,25	2,31
Minimum/Maximum	0/10	0/9	0/8	0/9

3.8 Patientenzufriedenheit

Tab.9: Darstellung der Patientenzufriedenheit unter der Therapie mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Zufriedenheit				
MW Morgens	1,93	2,28	1,85	2,39
MW Mittags	1,88	2,29	1,65	2,31
MW Abends	1,87	2,28	1,75	2,3
MW Nachts	1,87	2,27	1,51	1,86
MW Gesamt	1,89	2,28	1,69	2,23
Median Morgens	2,09	2	0	2
Median Mittags	2,1	2	0	2
Median Abends	2,1	2	0	2
Median Nachts	2,09	2	0	1
Median Gesamt	2,1	2	0	2
Standartabweichung Morgens	2	1,613	2,33	2,17
Standartabweichung Mittags	1	1,6	2,4	2,06
Standartabweichung Abends	1	1,6	2,36	2,13
Standartabweichung Nachts	1	1,61	2,18	2,02
Standartabweichung Gesamt	1	1,61	2,32	2,11
Minimum/Maximum	0/8	0/10	0/10	0/9

3.9 Opioidbedingte Nebenwirkungen

3.9.1 Opioidinduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen (OIBD)

Tab.10: Häufigkeit des Auftretens von Nausea und Obstipation unter der Therapie mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Nausea				
Mittelwert	1,56	1,15	1,5	1,31
Median	0	0	0	0
Standartabweichung	2,51	1,98	2,27	2,21
Min/Max	0/10	0/10	0/8	0/10
Obstipation				
Mittelwert	2,34	2,65	3,39	2,6
Median	0	2	3	3
Standartabweichung	2,92	2,67	2,06	2,99
Min/Max	0/10	0/9	0/9	0/10

3.9.2 Opioidbedingte Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem

Tab.11: Häufigkeit des Auftretens von Benommenheit unter der Therapie mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Benommenheit				
Mittelwert	1,76	1,63	1,69	1,92
Median	0	0	0	1
Standartabweichung	2,32	2,21	2,24	2,25
Min/Max	0/10	0/9	0/8	0/9

3.9.3 Andere opioidbedingte Nebenwirkungen

Tab.12: Häufigkeit des Auftretens von Harnverhalt, Somnolenz und Pruritus unter der Therapie mit den verschiedenen Opioiden

	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
Harnverhalt				
Mittelwert	0,38	0,493	0,7453	0,60
Median	0	0	0	0
Standartabweichung	1,26	1,273	1,633	1,64
Min/Max	0/8	0/9	0/5	0/8
Somnolenz				
Mittelwert	5,03	3,83	4,83	4,19
Median	5	4	5	4
Standartabweichung	3,12	2,51	2,483	2,86
Min/Max	0/10	0/10	0/10	0/10
Pruritus				
Mittelwert	0,715	0,78	0,68	1,073
Median	0	0	0	0
Standartabweichung	1,83	1,72	1,733	2,083
Min/Max	0/8	0/9	0/8	0/10

3.10 EORTC-Scores

Tab. 8: Auswertung der EORTC-Fragen nach dem EORTC-Scoresystem nach Punktwerten in einer Skala von 1 bis 100, wobei ein Scorewert von 100 die stärkste Resonanz der Patienten auf die jeweilige Frage darstellt

Fragen	Fentanyl	Buprenorphin	Hydromorphon	Morphin
1	18	16	36	23
2	33	19	40	20
3	55	58	66	52
4	55	59	70	52
5	81	86	81	74
6	36	30	38	32
7	43	32	36	27
8	27	33	26	39
9	57	61	60	56
10	58	72	51	65
11	35	36	38	27
12	57	55	53	54
13	48	35	49	46
14	28	24	27	20
15	20	13	13	15
16	29	50	29	38
17	14	16	13	8
18	63	68	52	58
19	59	58	66	57
20	66	73	62	61
21	66	65	61	68
22	44	51	52	54
23	67	66	76	81
24	57	58	58	58
25	77	80	77	74
26	48	61	37	51
27	43	45	31	38
28	79	82	89	80
29	40	49	38	39
30	39	47	45	43

4. EORTC nach ANOVA

Im Folgenden werden die Items des EORTC Erfassungsbogens dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden bei den Fragen 1, 2, 5 und 29. Die Fragen des Bogens befinden sich im Anhang. Es folgt eine Beschreibung der Unterschiede bei den Fragen 1, 2, 5, 29. Die erste Signifikanz zeigt sich bei der Frage nach Schwierigkeiten bei körperlicher Anstrengung (Frage 1, $p = 0,004010615$). Hierbei zeigt sich, dass die Patienten, denen Hydromorphon verabreicht wurde, im Mittelwert lediglich eine Beeinträchtigung von 2,9 Punkten angaben, die Patienten, die mit Buprenorphin behandelt wurden, gaben hingegen im Mittelwert eine Beeinträchtigung von 3,5 Punkten an. Die mit Fentanyl behandelten Patienten setzten den Grad der Beeinträchtigung auf 3 Punkte fest, die mit Morphin behandelten auf 3,3 Punkte. Bei der Frage nach Schwierigkeiten bei der Unternehmung von Spaziergängen (Frage 2) zeigt sich ebenfalls einen Signifikanz ($p = 0,000945505$). Auch hier gaben die mit Hydromorphon behandelten Patienten im Mittelwert lediglich eine Beeinträchtigung von 2,8 Punkten an, die höchste Beeinträchtigung zeigte sich bei der Einnahme von Buprenorphin und Morphin, jeweils im Mittelwert von 3,4 Punkten. Der unter der Einnahme von Fentanyl angegebene Punktwert betrug im Mittelwert 3,0.

Weiterhin besteht eine Signifikanz bei der Frage nach der benötigten Hilfestellung beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette (Frage 5, $p=0,00140312$). Patienten unter Behandlung mit Buprenorphin gaben im Mittelwert eine Beeinträchtigung von 1,4 Punkten an, Patienten unter Behandlung mit Fentanyl und Hydromorphon eine Beeinträchtigung von 1,6 Punkten und Patienten unter Morphin eine Beeinträchtigung von 1,8 Punkten.

Die letzte Signifikanz zeigt sich bei der Frage nach der Einschätzung des Gesundheitszustands insgesamt (Frage 29, $p = 0,03330232$). Wurde den Patienten Hydromorphon verabreicht, gaben sie eine Beeinträchtigung von 3,2 Punkten im Mittel an, die größte Beeinträchtigung zeigte sich unter der Behandlung mit Buprenorphin von 4 Punkten im Mittel. Patienten, die Fentanyl oder Morphin einnahmen, gaben eine Beeinträchtigung von 3,4 Punkten im Mittelwert an.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EORTC-Fragen graphisch dargestellt.

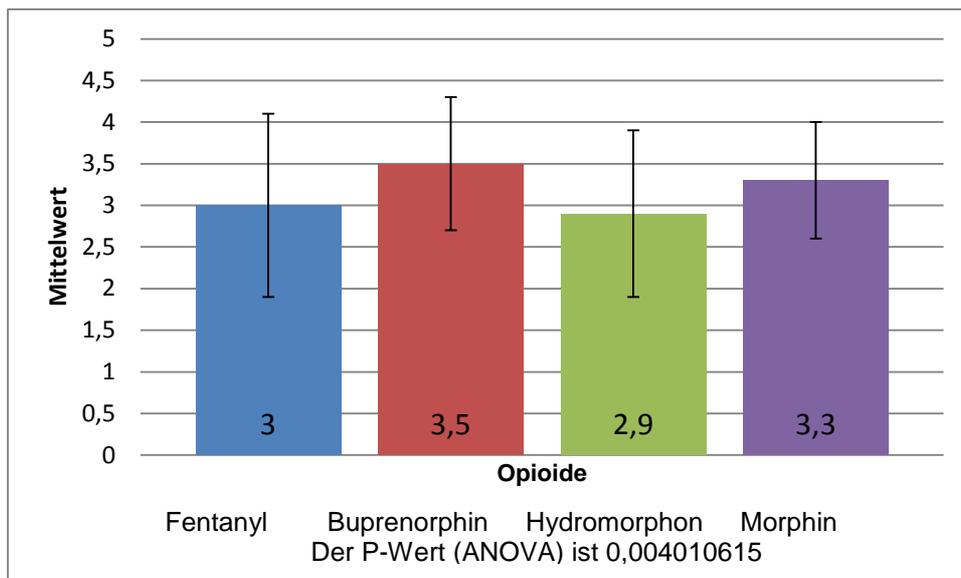


Abb. 4: Beantwortung der Frage 1 des EORTC - Fragebogens „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova.

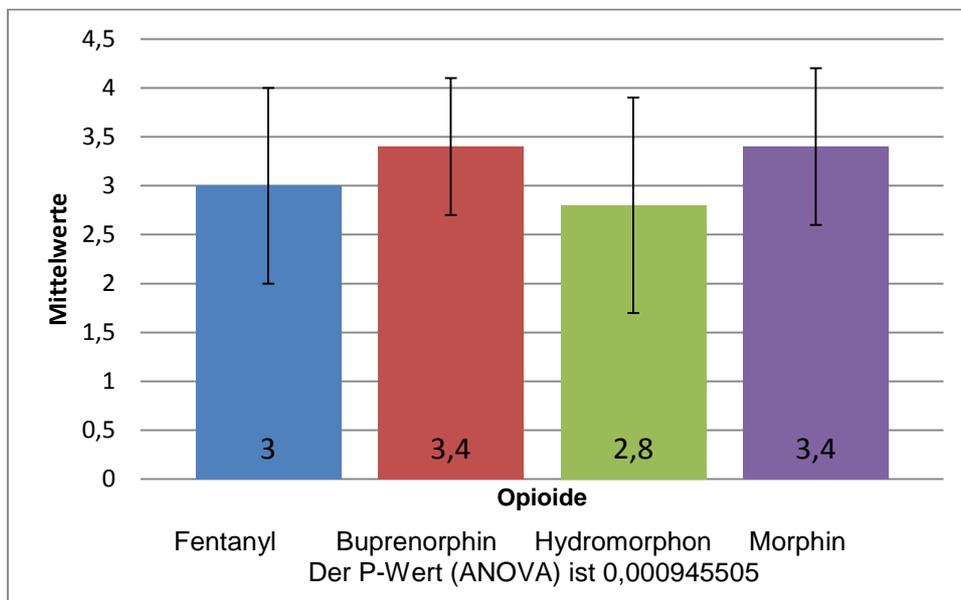


Abb. 5: Beantwortung der Frage 2 des EORTC - Fragebogens „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova.

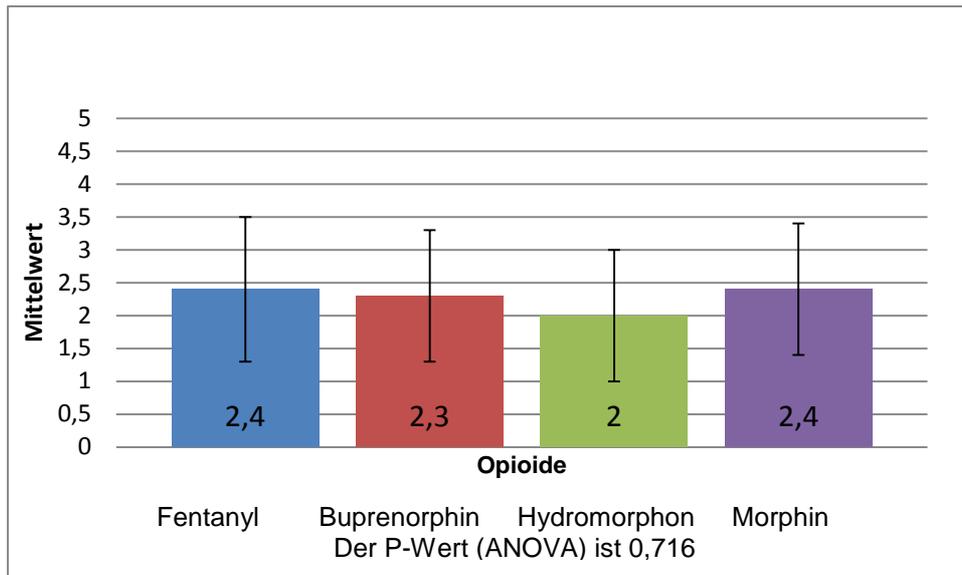


Abb. 6: Beantwortung der Frage 3 des EORTC - Fragebogens „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova.

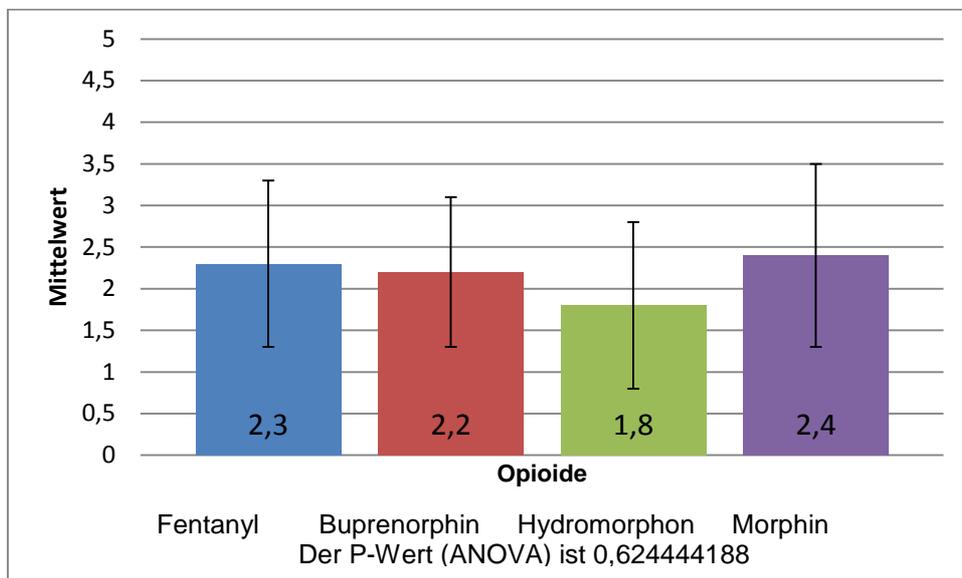


Abb. 7: Beantwortung der Frage 4 des EORTC - Fragebogens „Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

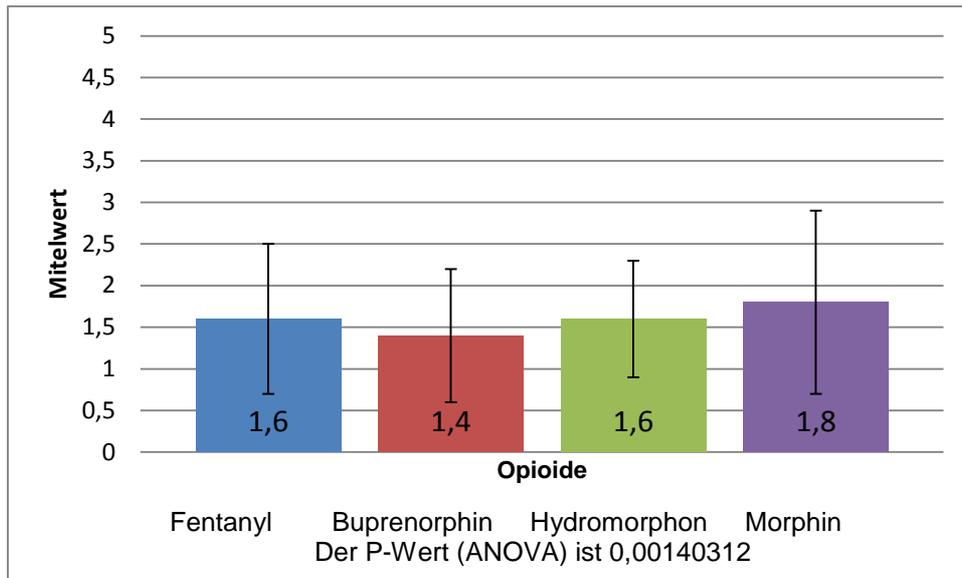


Abb. 8: Beantwortung der Frage 5 des EORTC - Fragebogens „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

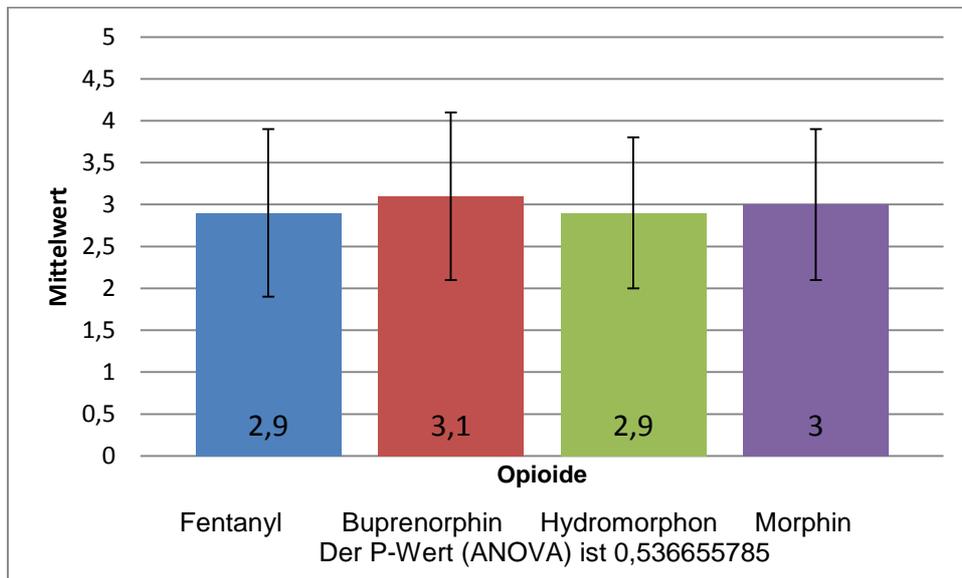


Abb. 9: Beantwortung der Frage 6 des EORTC - Fragebogens „Waren Sie bei ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

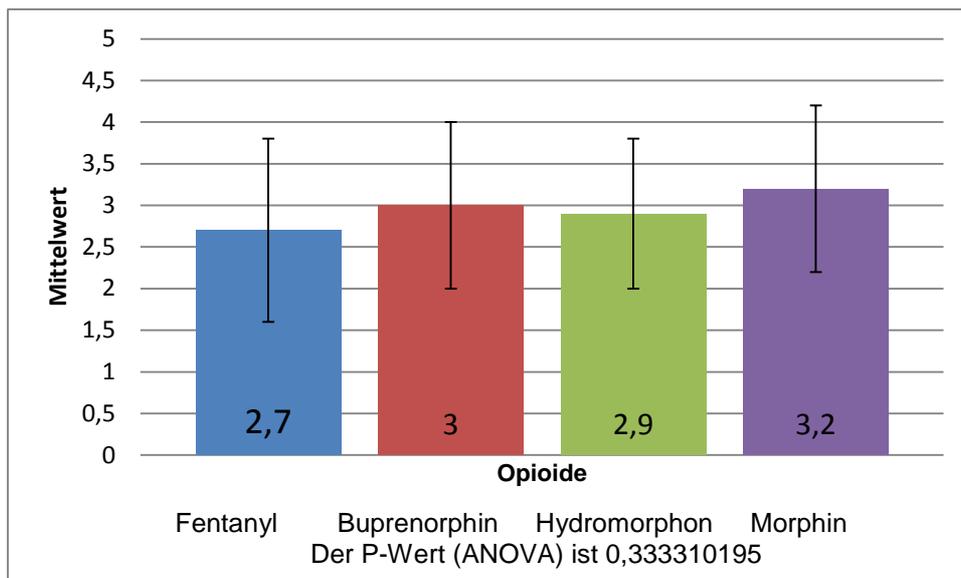


Abb. 10: Beantwortung der Frage 7 des EORTC - Fragebogens „Waren Sie bei ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

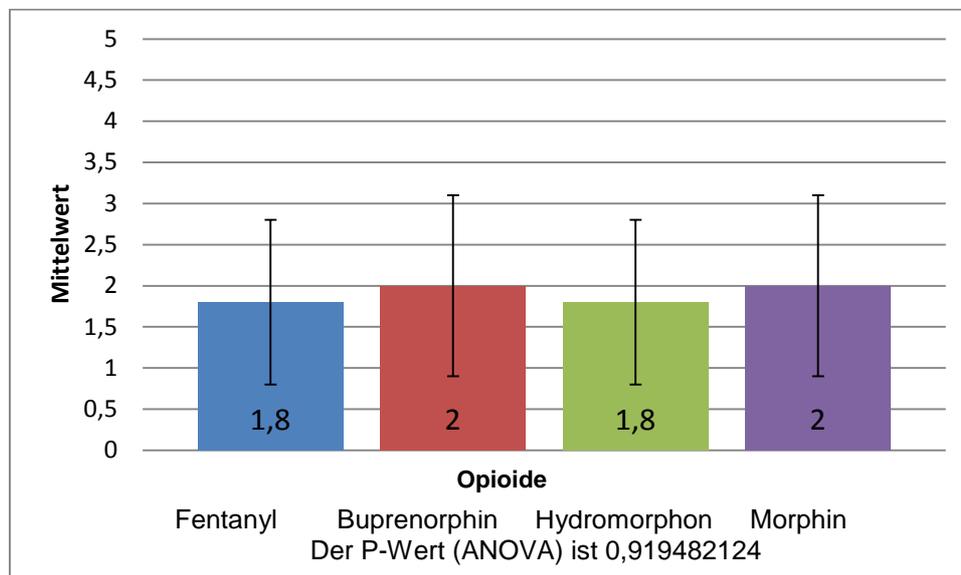


Abb. 11: Beantwortung der Frage 8 des EORTC - Fragebogens „Waren Sie kurzatmig?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

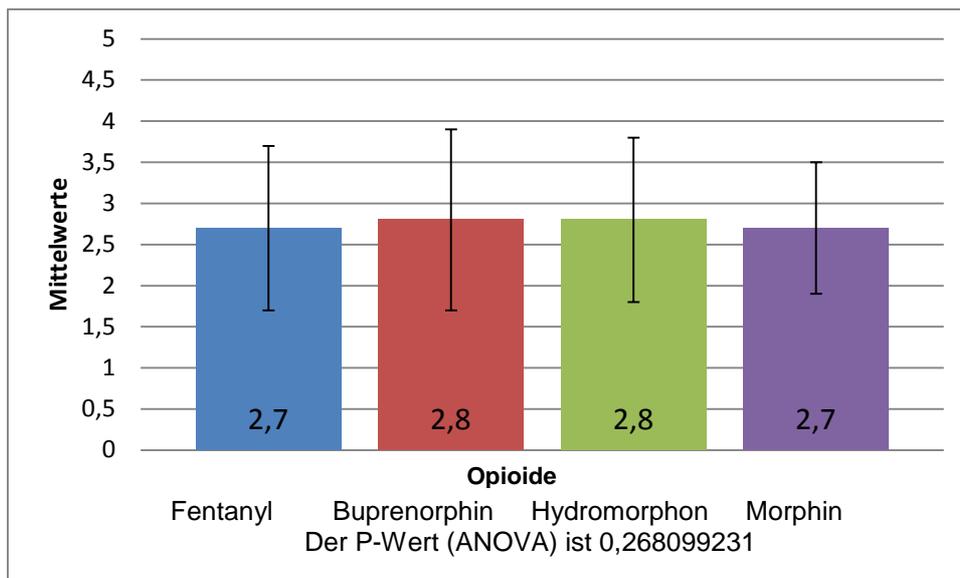


Abb. 12: Beantwortung der Frage 9 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Schmerzen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

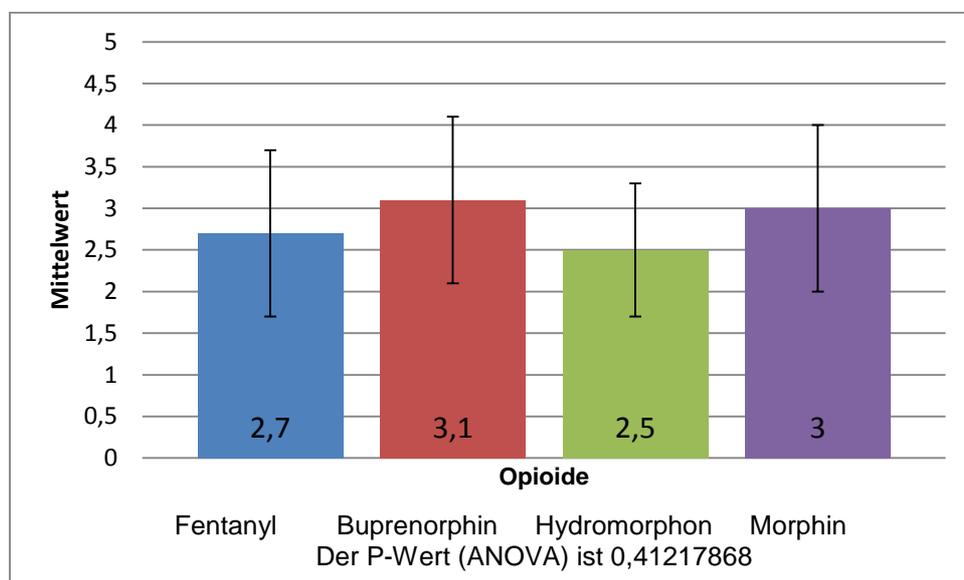


Abb. 13: Beantwortung der Frage 10 des EORTC - Fragebogens „Mussten Sie sich ausruhen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

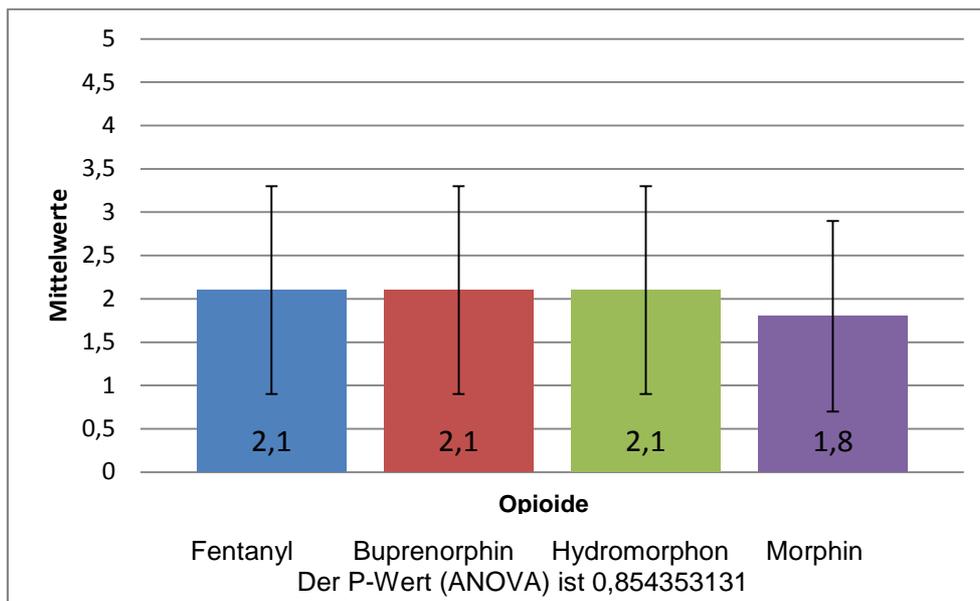


Abb. 14: Beantwortung der Frage 11 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Schlafstörungen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

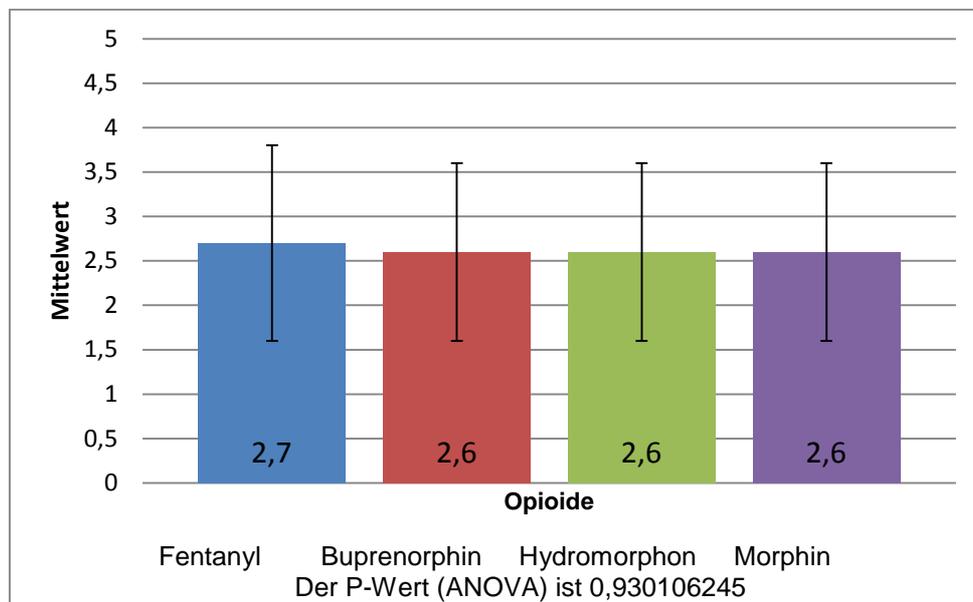


Abb. 15: Beantwortung der Frage 12 des EORTC - Fragebogens „Fühlten Sie sich schwach?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

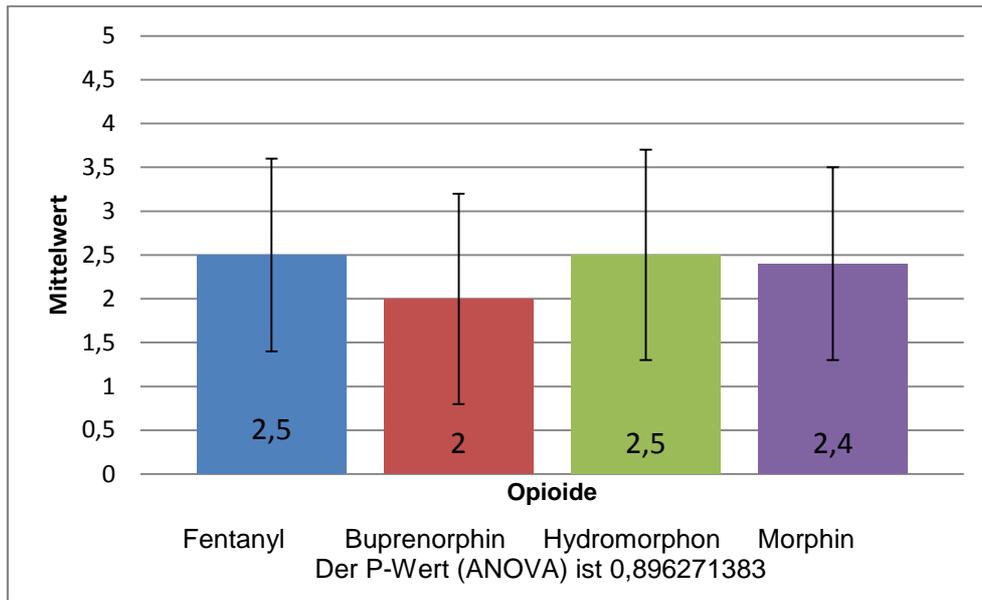


Abb. 16: Beantwortung der Frage 13 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Appetitmangel?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

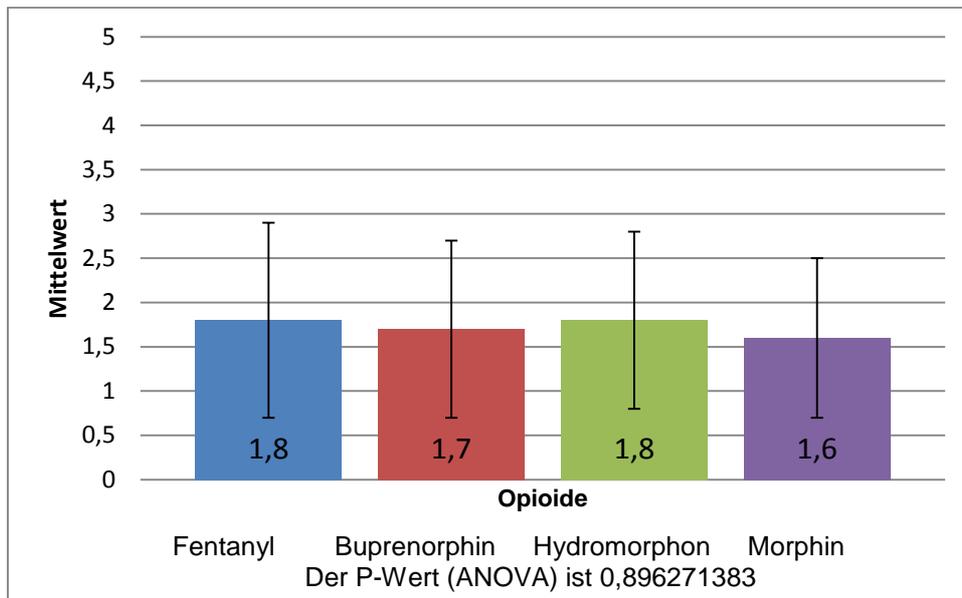


Abb. 17: Beantwortung der Frage 14 des EORTC - Fragebogens „War Ihnen übel?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

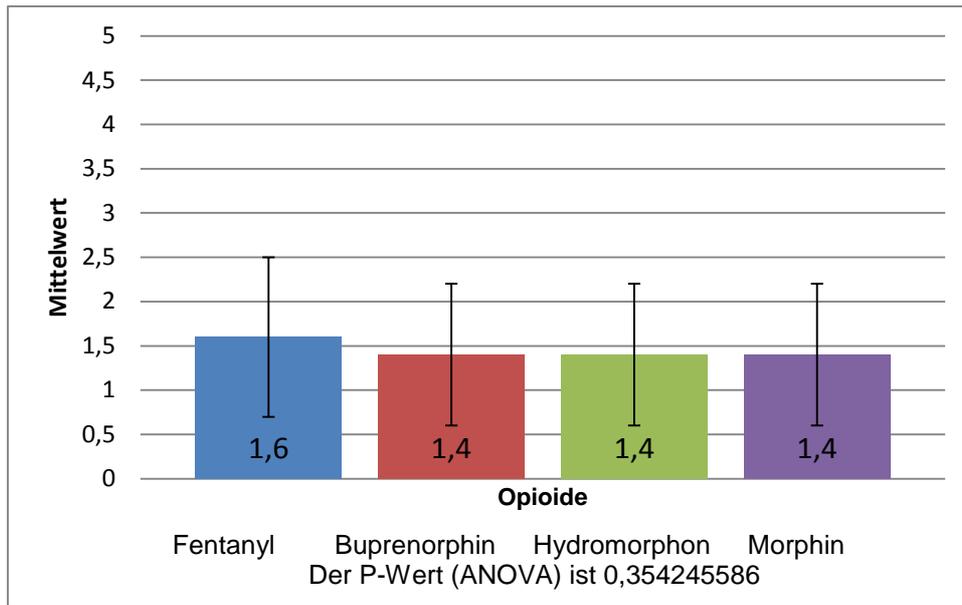


Abb. 18: Beantwortung der Frage 15 des EORTC - Fragebogens „Haben Sie erbrochen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

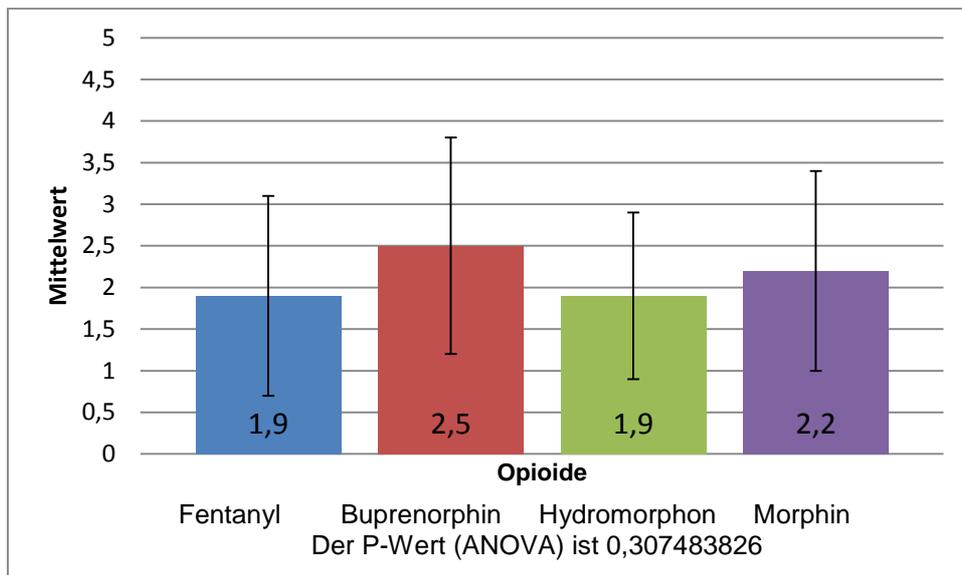


Abb. 19: Beantwortung der Frage 16 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Verstopfungen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

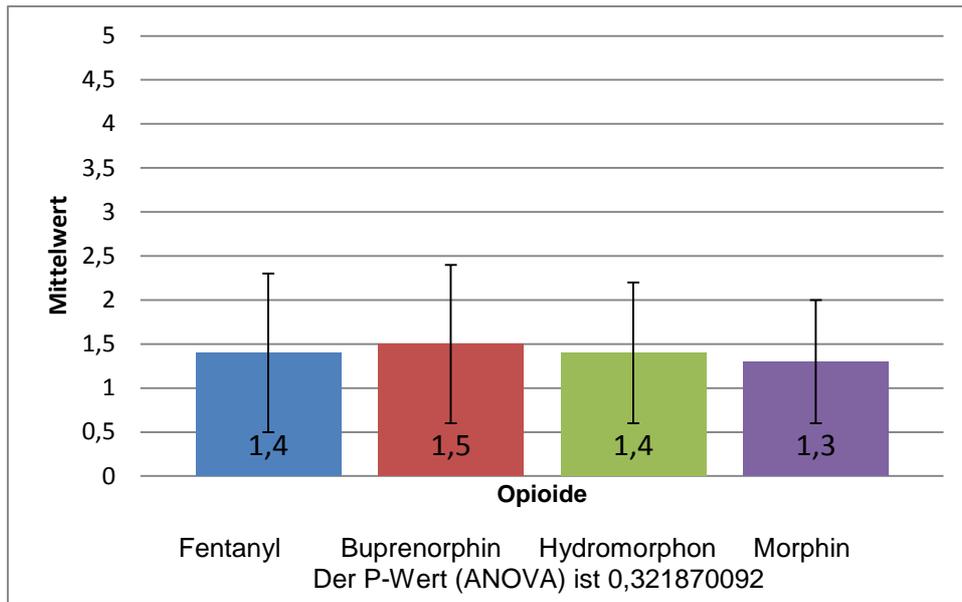


Abb. 20: Beantwortung der Frage 17 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Durchfall?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

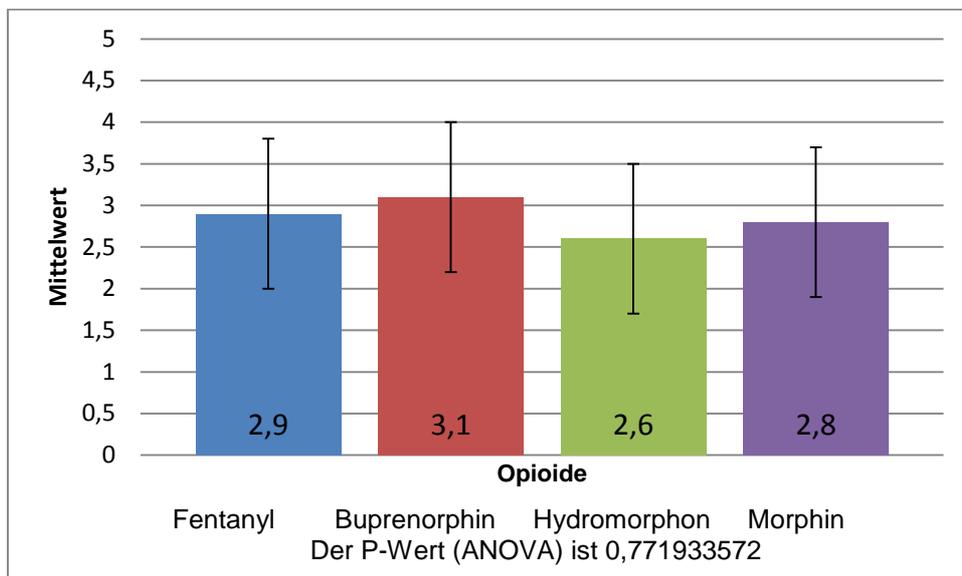


Abb. 21: Beantwortung der Frage 18 des EORTC - Fragebogens „Waren Sie müde?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

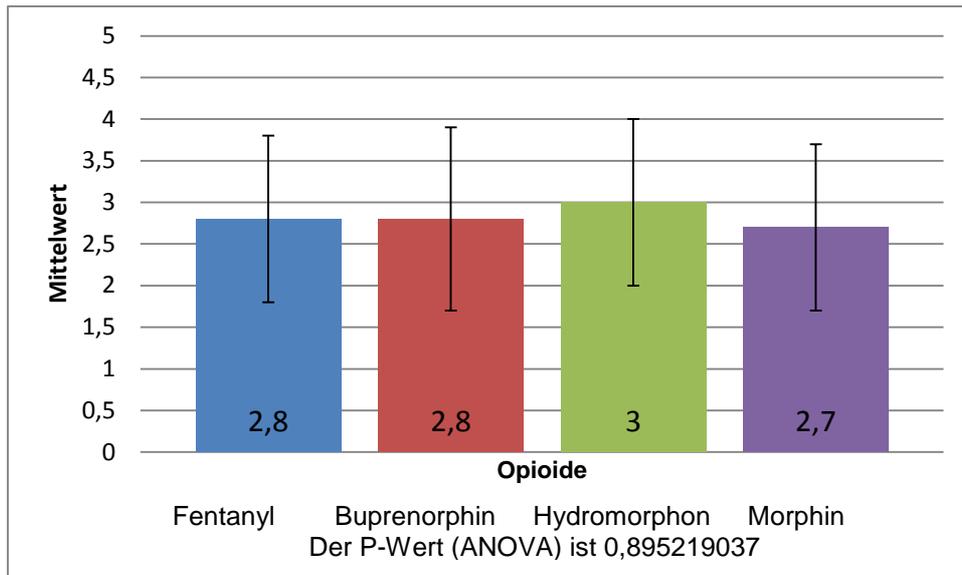


Abb. 22: Beantwortung der Frage 19 des EORTC - Fragebogens „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

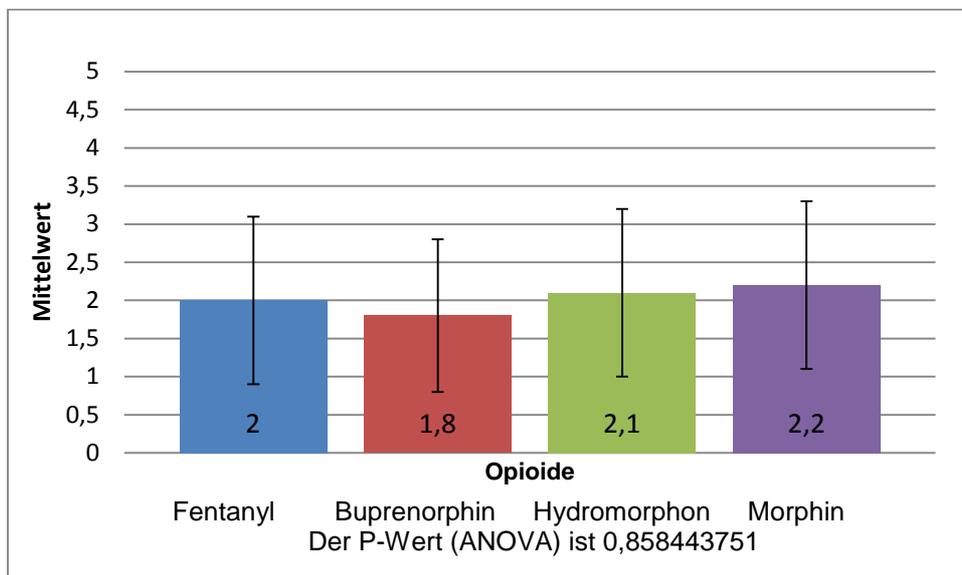


Abb. 23: Beantwortung der Frage 20 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

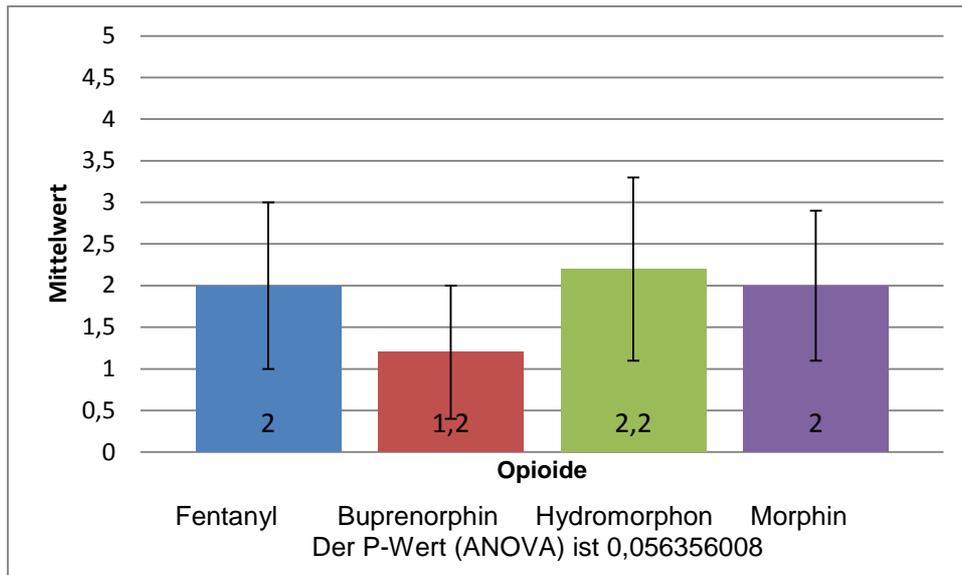


Abb. 24: Beantwortung der Frage 21 des EORTC - Fragebogens „: Fühlten Sie sich angespannt?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung d es Mittelwertes, der Standartabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

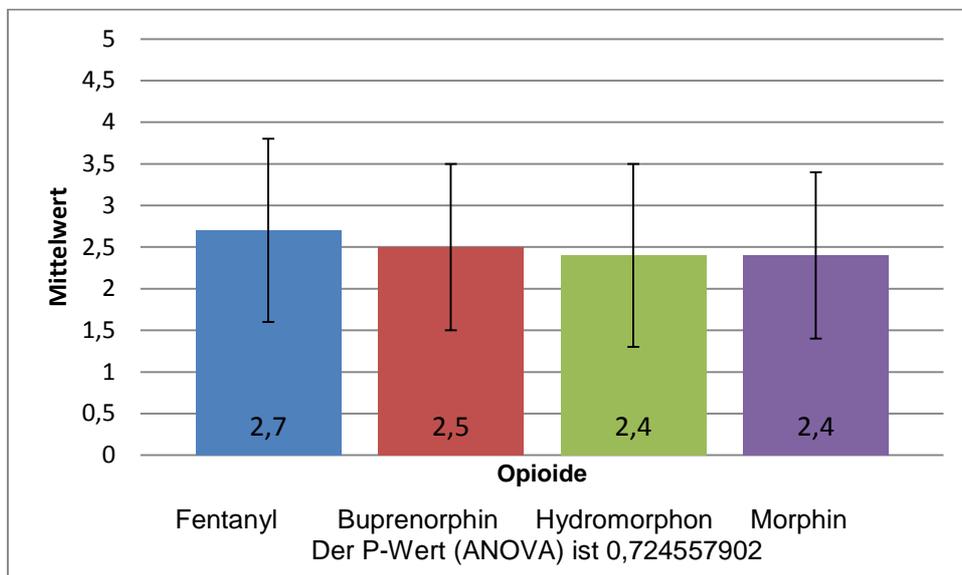


Abb. 25: Beantwortung der Frage 22 des EORTC - Fragebogens „:Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung d es Mittelwertes, der Standartabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

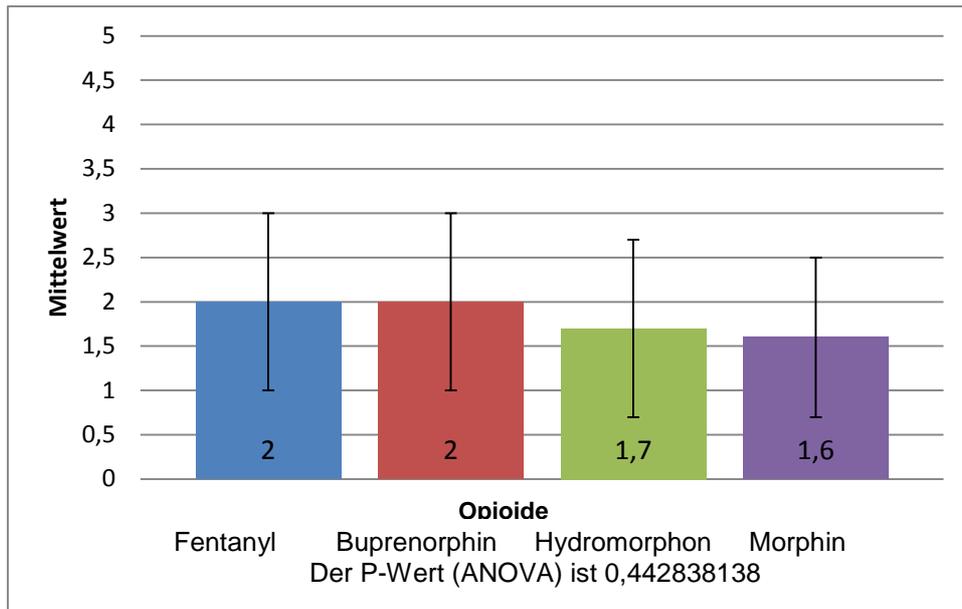


Abb. 26: Beantwortung der Frage 23 des EORTC - Fragebogens „:Waren Sie reizbar?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

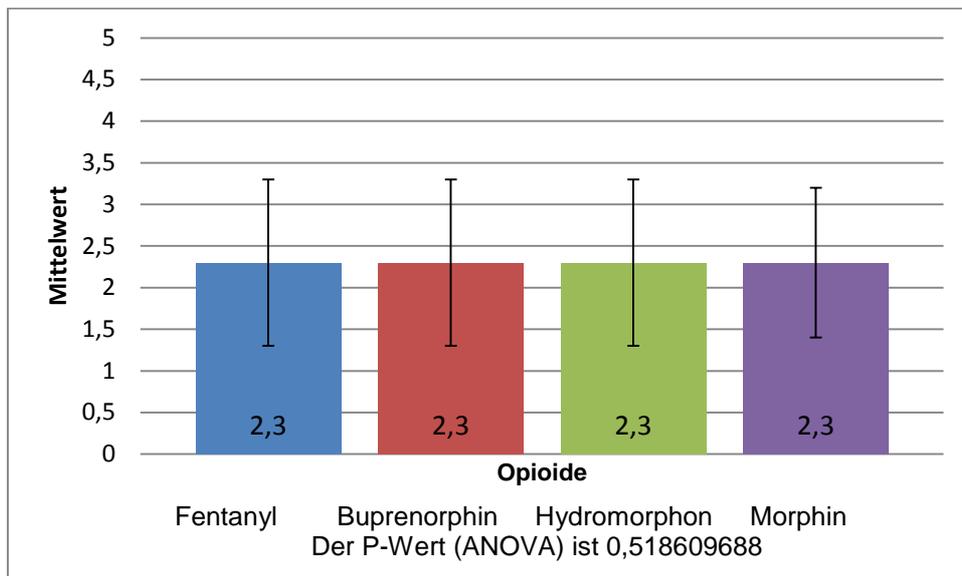


Abb. 27: Beantwortung der Frage 24 des EORTC - Fragebogens „:Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

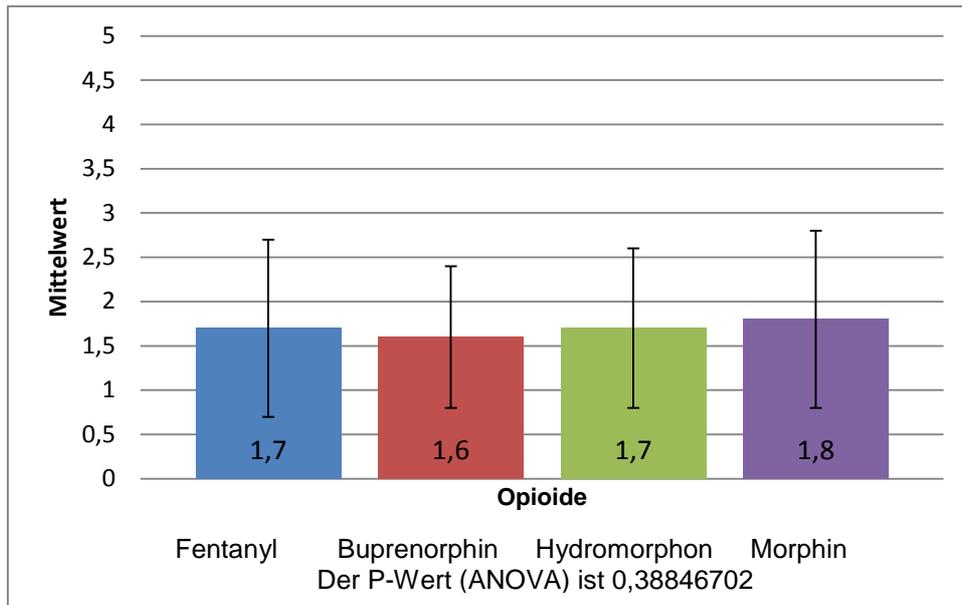


Abb. 28: Beantwortung der Frage 25 des EORTC - Fragebogens „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

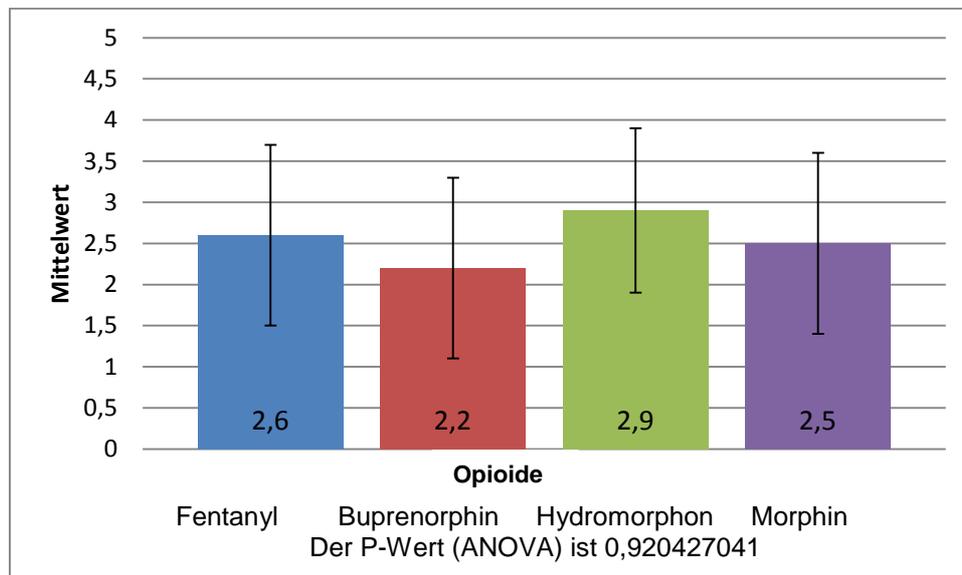


Abb. 29: Beantwortung der Frage 26 des EORTC - Fragebogens „Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung ihr Familienleben beeinträchtigt?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

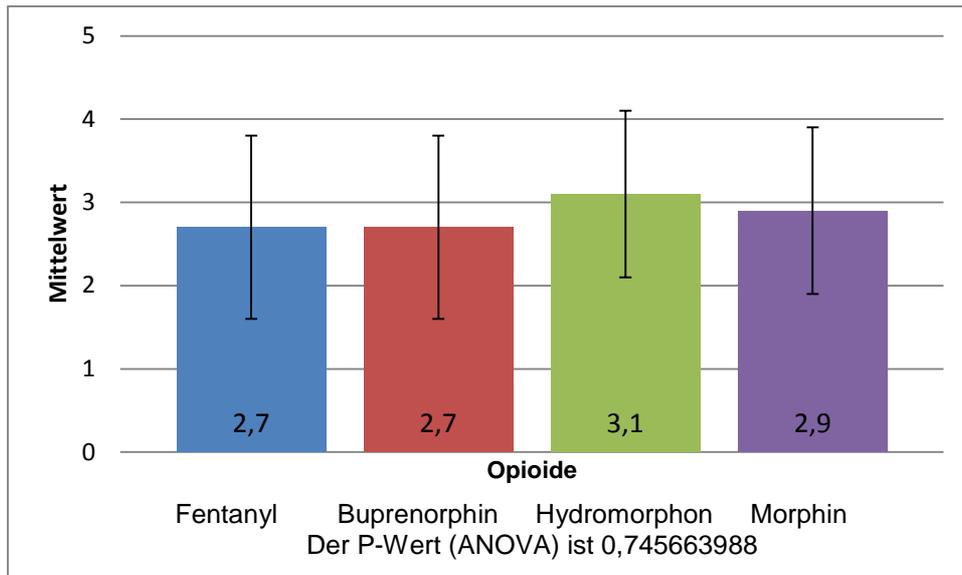


Abb. 30: Beantwortung der Frage 27 des EORTC - Fragebogens „:Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung ihr Zusammensein oder ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinflusst?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung d es Mittelwertes, der Standartabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

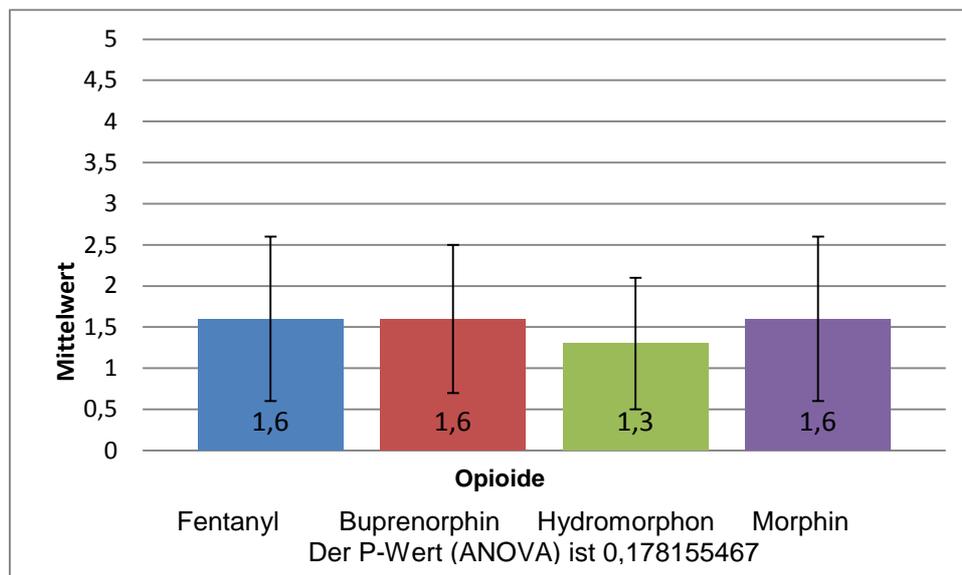


Abb. 31: Beantwortung der Frage 28 des EORTC - Fragebogens „:Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung d es Mittelwertes, der Standartabweichung und des P - Wertes der Vari- ananalyse nach Anova

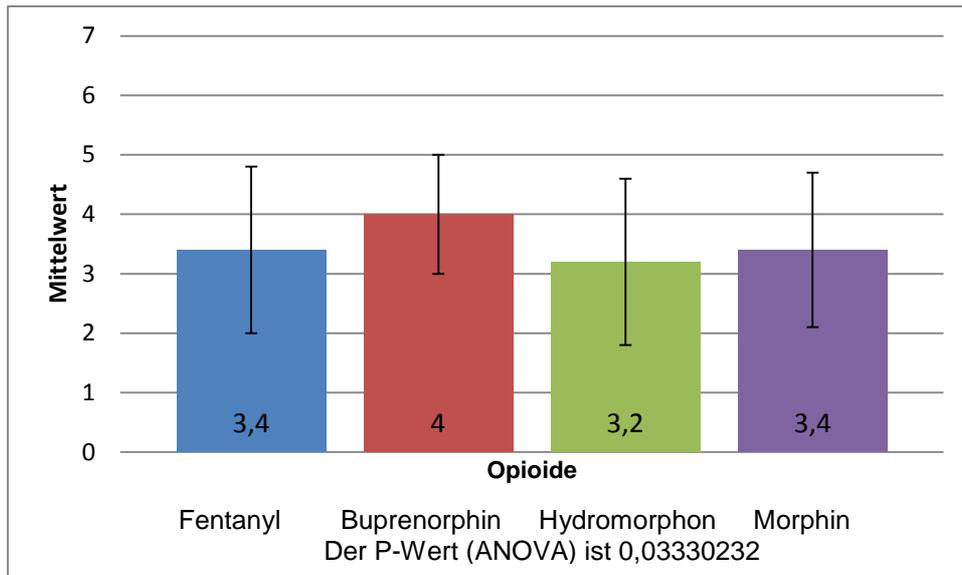


Abb. 32: Beantwortung der Frage 29 des EORTC - Fragebogens „Wie würden Sie insgesamt ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

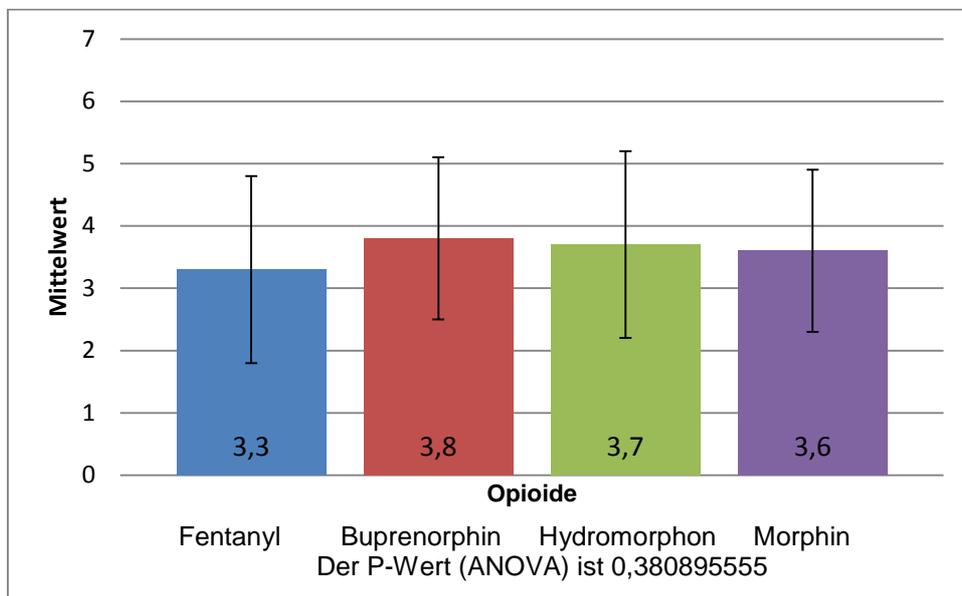


Abb. 33: Beantwortung der Frage 30 des EORTC - Fragebogens „Wie würden Sie insgesamt ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ unter Angabe der Beeinträchtigungen anhand einer Skala von 1 - 4 unter Erfassung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des P - Wertes der Varianzanalyse nach Anova

5. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss der vier Opioide orales Hydromorphon, orales Morphin, transdermales Fentanyl und transdermales Buprenorphin auf die Lebensqualität von Tumorpatienten untersucht. Die Lebensqualität wurde hierbei anhand der Lebensqualitätsparameter des EORTC QLQ-C30-Fragebogens an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, deskriptive, nicht randomisierte Observationsstudie vom Typ der Kohortenstudie. Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission wurden Patienten verschiedener Altersklassen mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in die Untersuchung inkludiert, die bereits zur Schmerzreduktion mit einem der oben genannten Opioide behandelt wurden. Auf eine Randomisierung wurde auf Grund der ethischen Bedenken bei Tumorschmerzpatienten verzichtet. Um die Lebensqualität der Patienten zu bestimmen, beantworteten diese unter ärztlicher Aufsicht den in mehreren Ländern validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30. Bei diesem Fragebogen handelt es sich um 28 Vier-Punkt-Skalen und zwei Sieben-Punkt-Skalen, anhand derer unterschiedliche Parameter und Symptome mit Bezug auf die Lebensqualität der Patienten gemessen werden können. Im Anschluss an die Datenerhebung wurden die Daten deskriptiv und konfirmatorisch mit Hilfe der Varianzanalyse ANOVA aufbereitet, um Aufschlüsse über die den Daten immanenten Gesetzmäßigkeiten zu erlangen und festzustellen, ob sich die verschiedenen verabreichten Opioide in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität signifikant unterscheiden. Der p-Wert für die Bestimmung der Signifikanz wurde auf $\leq 0,05$ festgelegt. Außerdem wurden die EORTC-Scores bestimmt.

Insgesamt komplementierten 280 Patienten die Studie. Von ihnen wurden 66 mit Hydromorphon, 68 mit Morphin, 86 mit Fentanyl und 60 mit Buprenorphin behandelt. Die demographischen und medizinischen Merkmale waren in allen Gruppen ähnlich verteilt. Die häufigsten Tumordiagnosen bei den inkludierten Patienten waren abdominale und pulmonale Tumore und Tumore des Hals-Nasen-Ohrentraktes. Ein signifikanter Unterschied zwischen den vier standardmäßig im Rahmen der Schmerztherapie verabreichten Opioiden Morphin, Hydromorphon, Fentanyl und Buprenorphin in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität von Tumorpatienten ergab sich lediglich in vier von dreißig Fällen. Eine Signifikanz wurde im Rahmen der statistischen Analyse festgestellt, sofern die Va-

rianz zwischen den Gruppen größer war als die Varianz innerhalb der Gruppen. Dies war der Fall, wenn der p-Wert, $\leq 0,05$ betrug.

Drei der vier Signifikanzen ergaben sich im Rahmen der Fragen nach der Beeinträchtigung der Patienten im Alltag, eine Signifikanz bei den Fragen nach der Beeinträchtigung der Gesundheit und der Lebensqualität allgemein.

Die Auswertung zeigt, dass im Hinblick auf den Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten unter Umständen eine schwache Empfehlung für die Verabreichung von Hydromorphon ausgesprochen werden könnte, da die mit Hydromorphon behandelten Patienten bei drei von vier signifikanten Fragen jeweils die geringste Beeinträchtigung angaben. Der höchste Punktwert der Beeinträchtigung wurde bei drei von vier signifikanten Fragen von Patienten angegeben, denen Buprenorphin verabreicht wurde. Jedoch ist im Rahmen dieser Auswertung zu beachten, dass lediglich bei vier von dreißig Fragen, mithin nur bei 13,32 % überhaupt ein signifikanter Unterschied in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten abhängig von dem verordneten Opioid festgestellt werden konnte. Somit lässt sich eine generelle Empfehlung für die Verordnung eines der vier untersuchten Opioide in Hinblick auf eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität von Tumorpatienten nach der hier durchgeführten Untersuchung nicht feststellen. Dies ermöglicht es dem behandelnden Arzt, bei der Wahl des Opioids neben der Beachtung eventueller Kontraindikationen auf Grund von Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Leber- oder Nierenschäden auch subjektive Erwägungen des Patienten in seine Entscheidung mit einzubeziehen. So kann hier zum Beispiel auf die transdermale Applikation von Fentanyl oder Buprenorphin zurückgegriffen werden, sollte eine orale Verabreichung auf Grund von Schluckbeschwerden nicht möglich sein. Auch kann zur Verbesserung der Compliance des Patienten und somit zur effektiveren Schmerzreduktion auf die bei einigen Tumorpatienten mediengeschürten Bedenken gegen die Einnahme von Morphin Rücksicht genommen werden, so dass auf ein in den Medien weniger negativ konnotiertes Opiat zurückgegriffen werden kann.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses der vier standardmäßig zur Schmerztherapie eingesetzten Opioide Hydromorphon, Morphin, Fentanyl und Buprenorphin auf die Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten.

Obwohl das Bestehen chronischer Tumorschmerzen die Hauptindikation für die Lang-

zeitverordnung von Opioiden darstellt, existieren bislang wenige Studien, die sich mit der Erhebung von Daten betreffend der Parameter und Symptome der Langzeitopioidbehandlung und ihrem Einfluss auf die Lebensqualität befassen.

Die meisten Studien auf diesem Gebiet befassen sich lediglich mit den durch die Opiode hervorgerufenen Symptomen und Nebenwirkungen, ohne auf ihren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten einzugehen. Als besonders gravierende opioidbedingte Nebenwirkungen werden Emesis, Nausea und Obstipation angegeben (Abdulla et al., 2013; Gregorian et al., 2010; Jitpakdee und Mandee, 2014; Shimoyama et al., 2014).

Auch sind die existierenden Studien oftmals uneinheitlich in ihrer Aussage darüber, welches der standardmäßig eingesetzten Opiode das günstigste Wirkungs- Nebenwirkungsprofil hat und in wie weit sich die Opiode hier unterscheiden.

Felden kam im Rahmen seiner Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass das Nebenwirkungsspektrum und die Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen von Morphin und Hydromorphon keine signifikanten Unterschiede aufweisen (Felden et al., 2011). Dieses Ergebnis wird von der Studie von Hong bestätigt (Hong et al., 2008). Auch ein Vergleich von oral verabreichtem Hydromorphon, transdermalem Fentanyl und transdermalem Buprenorphin ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens oder der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen (Wirz et al., 2009). In einer Studie von Melilli et. al. wurde festgestellt, dass bei einer Behandlung von Tumorschmerzpatienten sowohl mit transdermalem Buprenorphin als auch mit transdermalem Fentanyl in 60,8 % der Fälle Nebenwirkungen auftraten, sich diese aber innerhalb der Gruppen nicht unterschieden (Melilli et al., 2014). Zu demselben Ergebnis kommt auch die Studie von Bach, in der jedoch noch ergänzend festgestellt wird, dass es sowohl unter der Anwendung von Buprenorphin als auch unter der Anwendung von transdermalem Fentanyl seltener zu Obstipationen kommt als bei der Verabreichung von Morphin (Bach et al., 1991). Morphin gilt ebenfalls nach der Studie von Rosti und Wolff als das Opioid mit der höchsten Prävalenz für Obstipationen (Rosti et al., 2010; Wolff et al., 2012).

Andere Studien hingegen sehen das Auftreten von Obstipationen unter der Gabe von

Buprenorphin reduziert. So wird in der Studie von Wolff angegeben, dass es bei der Anwendung von Fentanyl-Patches im Vergleich zu der Anwendung von Buprenorphin-Patches häufiger zu Obstipationen kam und eine höhere Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen auftraten. Bei dem Auftreten von Müdigkeit, Nausea und Schwindel zeigten sich hingegen keine Unterschiede (Wolff et al., 2012). Nach der Untersuchung von Robbie traten bei der Gabe von Buprenorphin überhaupt keine Obstipationen auf (Robbie, 1979). Dem stehen jedoch neuere Studien entgegen. Nach der Studie von Daitch traten bei 12,1 % der mit Buprenorphin behandelten Patienten sehr wohl Obstipationen auf (Daitch et al., 2012). Gleiches gilt für die von Correa-Illanes durchgeführte Untersuchung, bei der bei acht von 57 Patienten unter der Gabe von Buprenorphin Obstipationen vorkamen (Correa-Illanes et al., 2014).

In wieder anderen Studien wird Fentanyl im Vergleich mit Morphin und Hydromorphon eine seltenere Verursachung von Obstipationen bescheinigt (Schwarzer et al., 2005). Auch existieren Studien, die das Auftreten von Müdigkeit und Nausea unter der Gabe von Fentanyl im Gegensatz zu der Gabe von Morphin reduziert sahen (Okamoto et al., 2010).

Soweit innerhalb dieser symptombezogenen Studien überhaupt ein Vergleich zwischen verschiedenen Opioiden vorgenommen wird, werden nie alle vier der in dieser Studie verglichen Opiode in die Untersuchung mit einbezogen.

Auch ist hier noch einmal zu betonen, dass primärer Endpunkt der vorliegenden Studie nicht die Darstellung von Symptomen und opioidinduzierten Nebenwirkungen, sondern der Einfluss der vier untersuchten Opiode auf die Lebensqualität und ihre Messung war. Denn für eine möglichst geringe Beeinflussung der Lebensqualität von Tumorschmerzpatienten durch die verordnete Opioidmedikation existieren, anders als für die Verringerung bestimmter Symptome, bislang keine Empfehlungen für die Verabreichung eines bestimmten Opioids.

Die Studien, die eine Erhebung von Daten zur Erfassung der Lebensqualität vornehmen, unterscheiden sich in wesentlichen Punkten von der vorliegenden Studie. Ein Teil dieser Studien beschränkt sich auf die Auswertung nur einzelner Parameter zur Bestimmung

der Lebensqualität, insbesondere des Auftretens von Nausea, Emesis und Obstipation, ohne alle Parameter des EORTC QLQ 30 – Fragebogens in die Auswertung mit einzu beziehen, so dass eine weniger detaillierte Messung der Lebensqualität erreicht wird. (Guo et al., 2014; Wirz et al., 2007; Wirz et al., 2009).

Die Studien, die den EORTC QLQ 30-Fragebogen vollumfänglich in ihre Auswertung mit einbeziehen, differenzieren entweder nicht nach den verwendeten Opioiden (Zoëga et al., 2012) oder umfassen nicht alle der in dieser Untersuchung verglichenen Opioide (Ahmedzai und Brooks, 1997).

Für die Durchführung dieser Studie wurde bewusst ein prospektives Design gewählt. Dies unterscheidet sie von vielen der bereits bezüglich des Einflusses von Opioiden auf die Lebensqualität durchgeführten Studien, die lediglich retrospektiv erfolgten (Bennett und Cresswell, 2003; Bruera et al., 1991; Bruera et al., 1996; Lawlor et al., 1997; Mancini et al., 2001; Mercadante et al., 2001; Staats et al., 2004).

Der Grund für die Entscheidung für ein retrospektives Studiendesign liegt in den ethischen Bedenken zur Durchführung von randomisierten Studien im Bereich der Tumorschmerztherapie. Diesen Bedenken konnte hier jedoch entgegengetreten werden, da in die Studie ausschließlich Patienten inkludiert wurden, die bereits seit einiger Zeit eines der vier untersuchten Opioide erhielten, so dass die Zuteilung der jeweiligen Opiate lediglich nach klinischen Gesichtspunkten erfolgte, ohne dass es zu einer Beeinflussung durch die Datenerhebung kam.

Durch das hier gewählte Studiendesign der Längsschnittstudie hebt sich diese Studie von dem sonst oftmals gewählten Studiendesign der Querschnittsstudie ab. Denn nur die Längsschnittstudie kann den wellenförmigen Charakter von Tumorschmerzen und das Auftreten von Durchbruchschmerzen als ein die Lebensqualität beeinträchtigender Faktor ausreichend berücksichtigen (Leppert und Majkowitz, 2010; Zoëga et al., 2013). Zwar wurden in dieser Untersuchung lediglich die Daten von Patienten aus der Uniklinik Bonn mit einbezogen, dies entspricht jedoch der üblichen Vorgehensweise bei der Datenerhebung. Veröffentlichungen von Datenerhebungen aus verschiedenen Kliniken sind eher die Ausnahme (Weinstein et al., 2006).

Der Validität der in dieser Studie erhobenen Daten kommt zu Gute, dass nur wenige der

primär inkludierten Patienten die Teilnahme abbrachen. Außerdem waren die demographischen und medizinischen Daten innerhalb der vier Opioid-Gruppen vergleichbar. Die Tatsache, dass in die Studie Patienten mit verschiedenen Tumorarten einbezogen wurden, erhöht die Anzahl der einbezogenen Patienten und entspricht dem sogenannten „real life“ Szenario in klinischen Studien (Bruera et al., 1995; Hays et al., 1994; Lee et al., 2001; Mercadante et al., 2001).

6. Zusammenfassung

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Beeinträchtigung der Lebensqualität in den unterschiedlichen Kohorten der vier untersuchten Opioide festgestellt werden. Somit lässt sich eine generelle Empfehlung für die Verordnung eines der vier untersuchten Opioide in Hinblick auf eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität von Tumorpatienten nach der hier durchgeführten Untersuchung nicht feststellen. Die Auswertung zeigt aber, dass im Hinblick auf den Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten unter Umständen eine schwache Empfehlung für die Verabreichung von Hydromorphon ausgesprochen werden könnte, da die mit Hydromorphon behandelten Patienten bei drei von vier signifikanten Fragen jeweils die geringste Beeinträchtigung angaben. Zu beachten ist hier jedoch, dass lediglich bei 13,32 % der Fragen überhaupt ein signifikanter Unterschied in der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten abhängig von dem verordneten Opioid festgestellt werden konnte.

7. Anhang

1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (zum Beispiel, eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen) ?
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?
8. Waren Sie kurzatmig?
9. Hatten Sie Schmerzen?
10. Mussten Sie sich ausruhen?
11. Hatten Sie Schlafstörungen?
12. Fühlten Sie sich schwach?
13. Hatten Sie Appetitmangel?
14. War Ihnen übel?
15. Haben Sie erbrochen?
16. Hatten Sie Verstopfungen?
17. Hatten Sie Durchfall?
18. Waren Sie müde?
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, zum Beispiel auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?
21. Fühlten Sie sich angespannt?
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?
23. Waren Sie reizbar?
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
26. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung ihr Familienleben

beeinträchtigt?

27. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung ihr Zusammen-
sein oder ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
28. Hat ihr körperlicher Zustand oder ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle
Schwierigkeiten mit sich gebracht?

Die übrigen zwei Fragen bezogen sich auf Gesundheitszustand und Lebensqualität der Patienten anhand einer Skala von 1 – 7 (1 = keine Beeinträchtigung, 7 = sehr starke Beeinträchtigung):

29. Wie würden Sie insgesamt ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
30. Wie würden Sie insgesamt ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

8. Literaturverzeichnis

Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, Knaggs R, Martin D, Sampson L, Schofield P. Guidance on the management of pain in older people, Age Ageing. 2013; 42 Suppl 1: i1-5

Addington-Hall J, McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based survey. Palliat Med 1995; 9: 295-303

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. JPSM. 1997; 13: 254-261

Bach V, Kamp-Jensen M, Jensen N-H, Eriksen J. Buprenorphine and sustained release morphine—effects and side effects in chronic use. Pain Clinic 1991; 4: 87-93

Bennett M, Cresswell H. Factors influencing constipation in advanced cancer patients: a prospective study of opioid dose, dantron dose and physical functioning. Palliat Med 2003; 17: 418-422

Böhm S. Analgetika. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer Verlag, 2012: 233

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

Bonika JJ, Dubner R., Cervero F. Treatment of Cancer Pain: current status and future needs. In: Fields HL, Hrsg. Advanced in pain research and therapy. Proceedings of the fourth world congress of pain. New York: Raven press, 9. Auflage 1985: 589

Bornemann-Cimenti H, Wejborra M, Szilagyi IS, Sandner-Kiesling A. Fentanyl zur Behandlung von tumorbedingten Durchbruchschmerzen. Dtsch Ärztebl 2013; 110: 271-277

Breitbart W, Passik SD, Rosenfield BT. Cancer mind and spirit. In: Wall PD, Melzack R, Hrsg. Textbook of Pain. Edinburgh: Churchill Livingstone, 4. Auflage 1999: 1065-1113

British Medical Association/Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary. Pharmaceutical Press 2002; 43: 1-818

Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 287-291

Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System ESAS: a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9

Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996; 78: 852-857

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

Caraceni A, Bertetto O, Labianca R, Maltoni M, Mercadante S, Varrassi G, Zaninetta G, Zucco F, Bagnasco M, Lanata L, De Conno F. Episodic Breakthrough Pain prevalence in a population of cancer pain patients. Comparison of clinical diagnoses with the QUDEI-Italian Questionnaire for Intense Episodic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 833-841

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand E, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G. European Palliative Care Research Collaborative EPCRC, European Association for Palliative Care EAPC. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68

Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, Jackson KA, Lickiss N, Muirden N, Pisasale M, Moulin D, Schulz VN, Rico Pazo MA, Serrano JA, Andersen H, Henriksen HT, Mejholm I, Sjogren P, Heiskanen T, Kalso E, Pere P, Poyhia R, Vuorinen E, Tigerstedt I, Ruismaki P, Bertolino M, Larue F, Ranchere JY, Hege-Scheuing G, Bowdler I, Helbing F, Kostner E, Radbruch L, Kastrinaki K, Shah S, Vijayaram S, Sharma KS, Devi PS, Jain PN, Ramamani PV, Beny A, Brunelli C, Maltoni M, Mercadante S, Plancarte R, Schug S, Engstrand P, Ovalle AF, Wang X, Alves MF, Abrunhosa MR, Sun WZ, Zhang L, Gazizov A, Vaisman M, Rudoy S, Gomez Sancho M, Vila P, Trelis J, Chaudakshetrin P, Koh ML, Van Dongen RT, Vielvoye-Kerkmeer A, Boswell MV, Elliott T, Hargus E, Lutz L. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-183

Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 186-192

Cherny NI. Opioid analgesics: Comparative features and prescribing guidelines. *Drugs* 1996; 51: 713-737

Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V, Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network 2001. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-2554

Coluzzi PH. Cancer pain management: new perspectives on opioids and episodic pain. *Am J Hospice Palliat Care* 1998; 15: 13-22

Correa-Illanes G, Roa RG, B Piñeros JL, Ferrer FT, Adriasola VR. Retrospective analysis of 4 years of clinical experience with transdermal buprenorphine Transtec® in post-traumatic pain. *Pain Manag* 2014; 4: 181-190

Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic non-cancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Medicine* 2003; 4: 340-351

Dahlöf C. Well-being quality of life in connection with hypertensive treatment. *Clin Cardiol* 1991; 14: 97-103

Daitch J, Frey ME, Silver D, Mitnick C, Daitch D, Pergolizzi J Jr. Conversion of chronic pain patients from full-opioid agonists to sublingual buprenorphine. *Pain Physician* 2012; 15: ES59-ES66

De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994; 57: 161-166

De Wit R, van Dam F, Hanneman M, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, Leenhouts G, Loonstra S, Abu-Saad HH. Evaluation of the use of a pain diary in chronic cancer pain patients at home. *Pain* 1999; 79: 89-99

Dimenäs ES, Dahlöf CG, Jern SC, Wiklund IK. Defining quality of life in medicine. *Scand J Prim Health Care Suppl* 1990; 1: 7-10

Donath C. Schmerztherapie in der postoperativen Phase. In: Kretz FJ, Teufel F, Hrsg *Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006: 218

Donner B, Raber M, Zenz M, Strumpf M, Dertwinkel R. Experiences with the Prescription of Opioids: A Patient Questionnaire. *J Pain Sympt Manage* 1998; 15: 231-235

EORTC, 2001: EORTC QLQ-C30 Scoring Manual: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf> (Zugriffsdatum: 20.09.2015)

Fallowfield L. What is quality of life? What is...? series 2 Auflage 2009; NPR09/1104

Felden L, Walter C, Harder S, Treede RD, Kayser H, Drover D, Geisslinger G, Lötsch J. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 107: 319-328

Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, Collins J, Raisch D, Casadonte P, Goldsmith RJ, Ling W, Malkerneker U, McNicholas L, Renner J, Stine S, Tusel D. Office based treatment of Opioid addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003; 349: 949-958

Fuessgen I, Gruss HJ, Hardt R, Wanitschke R, Wirz S. Consensus-conference: Constipation – a problem related to pain therapy? *Eur J Geriatr* 2004; 2: 102-107

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334

Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2: 165-172

Gregorian RS Jr, Gasik A, Kwong WJ, Voeller S, Kavanagh S. Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians, *J Pain* 2010; 11: 1095-1108

Grond S, Radbruch L. Schwach wirksame Opiode, Metaanalyse zur Therapie chronischer Schmerzen. *Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin Universität zu Köln* 1998; 12: 142-155

Grond S, Radbruch L, Meuser T. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1999; 64: 107-114

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

Guo SP, Wu SG, Zhou J, Feng HX, Li FY, Wu YJ, Sun JY, He ZY. Transdermal fentanyl for pain due to chemoradiotherapy-induced oral mucositis in nasopharyngeal cancer patients: evaluating efficacy, safety, and improvement in quality of life. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 497-503

Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 125-128

Hanks GW, de 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. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593

Hanks GW, de Conno F, Ripamonti C, Ventafridda V, Hanna M, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier, Poulain P, Roca i Casas J. Morphine EPAC Morphine In Cancer Pain: Modes Of Administration Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 1: 4

Hanna M. Quality of life benefits of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Pain* 2006; 7: 36

Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer* 1994; 74: 1808-1816

Hearn J, Higginsoni. Epidemiology of cancer pain - a systematic review. In: Bruera E, Portenoy RK, Hrsg. Cancer pain: Assessment and management. Cambridge: Cambridge University press, 2003: 19-37

Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. Eur J Pain 2007; 11: 490-518

Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. Anesth Analg 2008; 107: 1384-1389

Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. Pain 2003; 101: 55-64

Jacox A, Carr DB, Payne R, Berde CB, Brietbart W, Cain JM, Chapman CR, Cleeland CS, Ferrell BR, Hester NO. Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guideline. N Engl J Med 1994; 330: 651-655

Jitpakdee T, Mande S. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in post-operative pediatric patients. Paediatr Anaesth 2014; 24: 561-568

Junker U, Freynhagen R. Tumorschmerzen: Hoch differenzierte Opioidtherapie. Dtsch Arztebl 2008; 105: A-384,B-344,C-340

Junker U, Ludwig H. Sustained release hydromorphone in the treatment of elderly patients: Excellent efficacy and tolerability, Poster. European Association of Palliative Care, Venice 2006; Poster 1

Junker U, Ludwig H. Wirksamkeit und Verträglichkeit von retardiertem Hydromorphon zur Behandlung älterer Schmerzpatienten – Multizentrische Beobachtungsstudie mit 1419 Tumorpatienten mit starken Schmerzen, Poster. Deutscher Schmerzkongress, Berlin, 2006; Poster 2

Junker U, Kniesel I. Opioide. In: Junker U, Nolte T Hrsg. Grundlagen der speziellen Schmerztherapie. München: Urban & Vogel, 2005: 159

Ketwaroo GA, Cheng V, Lembo A. Opioid-induced bowel dysfunction. Curr Gastroenterol Rep 2013; 15: 344

Khroyan TV, Polgar WE, Jiang F, Zaveri NT, Toll L. Nociceptin/orphanin FQ receptor activation attenuates antinociception induced by mixed nociceptin/orphanin FQ/mu-opioid receptor agonists. J Pharm Exp Ther 2009; 331: 946-953

King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliative Med 2011; 25: 525-529

Klaschik E. Vorzüge der medikamentös-oralen Schmerztherapie. In: Klaschik E, Hrsg. Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Bonn: Pallia Med Verlag, 5. Auflage 1998 Bonn: 5

Korte W, de Stouts N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 139-146

Lancee WJ, Vachon ML, Ghadirian P. The impact of pain and impaired role performance on distress in patients with cancer. *Can J Psychiatry* 1994; 39: 617-622

Larsen B, Macher-Hanselmann F. Medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen, *Anästhesist* 1995; 44: 451-466

Lasek R, Müller-Oerlinghausen B. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2. Auflage 2000; 7

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

Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 2001; 15: 26-34

Leppert W, Majkovicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1681-1687

Leslie J, Bell T, Annunziata K, Freedman D. Opioid-induced Constipation Compromises Pain Management and Impacts Patient Quality of Life. *Anesthesiology* 2006; 105: A1490

Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *New Engl J Med* 1996; 335: 1124-1132

Likar R. Transdermales Buprenorphin zur Behandlung persistierender Schmerzen – Sicherheitsaspekte. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2/1: 115-125

Lötsch J, Dudziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1051-1060

Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera ED. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J Palliative Med* 2001; 3: 49-56

Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-416

McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D. Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2003; 4: 253

McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer. *Pain Review* 2007; 2: 2

McQuay HJ, Jadad AR. Incident pain. *Cancer Surveys* 1994; 21: 17-24

Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, Mellone R, Pannuti F. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *J Opioid Manag.* 2014; 10: 85-93

Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 425-432

Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2898-2904

Mercadante S, Dardanoni G, Salvaggio L, Armata MG, Agnello A. Monitoring of opioid therapy in advanced cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 204-212

Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247-257

Nauck F. Opiode – Die Grundlagen Im Focus Onkologie. *Tumorschmerztherapie* 2001; 7: 45-47

Nauck F, Radbruch L. Systemische medikamentöse Schmerztherapie. In: Aulbert E, Nauck F, Radbruch L, Hrsg. *Lehrbuch der Palliativmedizin*, Stuttgart: Schattauer, 3. Auflage 2011: 188-189

Ohnesorge H, Siebrecht D, Gleim M. *Tumorschmerztherapie.* 2003; 38: 406-416
Okamoto Y, Tsuneto S, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. A retrospective chart review of opioid-induced nausea and somnolence on commencement for cancer pain treatment. *J Opioid Manag* 2010; 6: 431-434

Oliveira KG, von Zeidler SV, Podestá JR, Sena A, Souza ED, Lenzi J, Bissoli NS, Gouvea SA. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer* 2014; 14: 39

Ophoven van A. Urogenitale Schmerzen. In: Peuker ET, Fischer L, Hrsg. *Lehrbuch Integrative Schmerztherapie.* Stuttgart: Haug Thieme, 2011: 547

Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: The role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 1986; 292: 1548-1549

Pergolizzi J1, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone. *Pain Prac* 2008; 8: 287–313

Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, Ruiz L, Jarrod M, Costafreda S, Coll S, Alguacil J, Corominas JM, Solà R, Salas A, Real FX. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 189-197

Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24:16; 7–12

Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281

Portenoy RK, Payne RD, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134

Radbruch L. Bruprenorphine TDS, use in daily practice, benefits for patients. *IJCP* 2003; 13: 19-22

Radbruch L, Nauck F. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Schmerz* 2002; 16: 186-193

Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15: 309-321

Radbruch L, Sabatowski R, Lehmann KA. Tumorschmerztherapie. In: Egle U, Hoffmann S, Lehmann K, Nix W, Hrsg. *Handbuch chronischer Schmerz; Grundlagen Pathogenese Klinik und Therapie aus bio-psycho-sozialer Sicht*. Stuttgart: Schattauer, 2003: 453

Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Løge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P. Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliat Med* 2008; 22: 13-32

Robert Koch - Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013; 9: 17

Robert Koch - Institut/1, 2015: Krebs Rki.de: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html (Zugriffsdatum: 09.06.2015)

Robbie DS. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 315–317

Rosti G, Gatti A, Costantini A, Sabato AF, Zucco F. Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 1045-1050

Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E. Strong opioids and constipation. *Schmerz* 2005; 19: 214-219

Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, Okada M, Yukitoshi N, Ohta N, Shimoyama M. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial, *Int J Clin Oncol* 2014; 20: 198-206

Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide-a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 1990; 47: 579-585

Smith WB, Gracely RH, Safer MA. The meaning of pain: cancer patient's ratings and recall of pain intensity and affect. *Pain* 1998; 78: 123-129

Sorge J. The lesson from cancer pain; *Eur J Pain* 2000; 4: 3-7

Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97: 129-134

Strang P. Cancer pain-a provoker of emotional, social and existential distress. *Acta Oncol* 1998; 37: 641-644

Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Tumorschmerz; *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A-916, B-772, C-723

Swegle JM, Logemann C. Management of Common Opioid-Induced Adverse Effects; *A F P* 2006; 74: 1347-1354

Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11: 133-153

Twycross RG. Advances in cancer pain management. *J Pharm Care Pain Symptom Control* 1993; 1: 5-30

Twycross RG, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. Palliativ care formulary. *Radcliffe medical Press* 2006; 2: 186

Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 3-10

Van den Beuken-van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, Van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in the Netherlands. *Pain* 2007; 132: 312-320

Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessel AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 1

Ventafriidda V, Caraceni A, Gamba A. Field testing of the WHO-guidelines for cancer pain relief: summary report of demonstration projects. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafriidda V, Hrsg. *Proceedings of the Second International Congress on Pain. Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 451-464

Ventafriidda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990; 18: 21

Ventafriidda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856

Weber M, Jage J. 12 basic rules in drug therapy of tumor pain; *Med Klin Munich*. 1999; 94: 51-54

Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985; 4: 53-58

Weinstein SM, Shi M, Buckley BJ, Kwarcinski MA. Multicenter, open-label, prospective evaluation of the conversion from previous opioid analgesics to extended-release hydromorphone hydrochloride administered every 24 hours to patients with persistent moderate to severe pain. *Clin Ther* 2006; 28: 86-98

Wei J. Ist Lebensqualität messbar? *D M W* 2009; 134: 14

WHO. *Cancer pain relief, With a guide to opioid availability* 1996; 2: 1-62

Wirz S, Klaschik E. Einsatz und Effektivität von Laxantien in der palliativen Therapie tumorkrankter Patienten mit einer Morphintherapie. Eine retrospektive Studie unter besonderer Berücksichtigung des Wirkstoffs Macrogol. *Schmerz* 2003; 17: 233-239

Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain; *Support Care Cancer* 2007; 2

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. *EJP* 2009; 13: 737-743

Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, Kleijnen J. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 833-845

Wolff RF, Reid K, di Nisio M, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, Kleijnen J. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag* 2012; 2: 351-362

Woodruff R. Opioid analgesics. In: Woodruff R, Hrsg. *Palliat Med*. Melbourne: Asperula Pty Ltd 1993; 61-88

Jurna I, Motsch J. Nichtanalgetika: Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin, Cortison. In: Zenz M, Jurna I, Hrsg. *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993: 281

Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD004311

Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92

Zoëga S, Fridriksdottir N, Sigurdardottir V, Gunnarsdottir S. Pain and other symptoms and their relationship to quality of life in cancer patients on opioids. *Qual Life Res* 2013; 22: 1273-1280

9. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei vielen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Stefan Wirz für die wissenschaftliche Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertation.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern.

Mein größter Dank gilt meiner Frau. Sie wusste mich zu motivieren, war für mich da und hat immer an mich geglaubt.