

L. Radbruch¹ · F. Nauck²

¹Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln

²Zentrum für Palliativmedizin am Malteserkrankenhaus Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Morphin und andere Opioide in der Tumorschmerztherapie

Die Empfehlungen der EAPC

Zusammenfassung

Eine Expertengruppe der European Association for Palliative Care (EAPC) hat die Richtlinien für den Einsatz von Morphin in der Tumorschmerztherapie überarbeitet und erweitert. Die überarbeiteten Empfehlungen werden in dieser Arbeit dargestellt. Sie stellen eine Anleitung zum Einsatz von Morphin und alternativen starken Opioiden dar, die in vielen Ländern in den letzten Jahren eingeführt worden sind. Praxisbezogene Strategien werden beschrieben für problematische schmerztherapeutische Situationen in der Therapie, wobei der Konsensus der Experten dargestellt wird, falls eine ausreichende Evidenz fehlt. Die Stärke der Evidenz zu den einzelnen Empfehlungen wird angegeben.

Schlüsselwörter

Morphin · Alternative Opioide · Europäische Richtlinien

Tumorschmerzen sprechen in den meisten Fällen auf eine pharmakologische Therapie mit oral applizierten Analgetika und Adjuvantien an. Die aktuelle Therapie beruht auf dem Konzept der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von einer „analgetischen Stufenleiter“, nach dem die analgetischen Medikamente Schritt für Schritt eingesetzt werden. Das Konzept stellt eher einen Rahmen von Grundsätzen dar als ein rigides Protokoll [40]. Das lässt eine erhebliche Flexibilität in der Wahl der Medikamente zu. Die analgetische Stufenleiter der WHO sollte nur als ein Teil einer umfassenden Strategie zur Tumorschmerztherapie betrachtet werden. Die symptomatische medikamentöse Therapie wird gleichzeitig mit tumor-modifizierenden Therapien und mit nichtmedikamentösen Maßnahmen eingesetzt.

Der wichtigste Teil der WHO-Methode – und der Grund für deren Erfolg – ist der effektive Einsatz oraler Opioide für mittlere bis starke Schmerzen. Morphin ist das Referenzopioide für die WHO-Stufe 3. 1996 wurden von der Arbeitsgruppe der European Association for Palliative Care (EAPC) Richtlinien für den Einsatz dieser Substanz in der Tumorschmerztherapie veröffentlicht [12]. Mittlerweile ist eine Reihe von Alternativen zu Morphin verfügbar, obwohl es sich bei diesen Substanzen in der Regel nicht um neue Moleküle, sondern um neue Formulierungen bekannter Medikamente handelt. Zum direkten Vergleich verschiedener Opioide liegen

jedoch nur wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) vor, dies macht die Auswahl des bestmöglichen Opioids für eine gegebene Situation schwierig.

Angesichts der spärlichen Datenlage von RCTs hat die Expertengruppe zu Opioiden der European Association for Palliative Care die Empfehlungen für den Einsatz von Morphin in der Tumorschmerztherapie überarbeitet und diese Empfehlungen aktualisiert und erweitert, um den Einsatz alternativer Opioide mitzubewerten (Tabelle 1). Die Evidenz, mit der die einzelnen Empfehlungen unterstützt werden können, wird angegeben (Tabelle 2).

1. Morphin ist das Opioid der ersten Wahl für mittlere bis starke Tumorschmerzen (Evidenz C)

Der folgende Artikel stellt eine deutschsprachige Übersetzung der folgenden Übersichtsarbeit dar:

Hanks GW, deConno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Roca i Casas J, Säwe J, Twycross R, Ventafridda V (2001) Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84(5):587–593

Priv.-Doz. Dr. Lukas Radbruch
Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, 50924 Köln, E-mail: Lukas.Radbruch@uni-Koeln.de

Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations

Abstract

An expert working group of the European Association for Palliative Care (EAPC) has revised and updated its guidelines on the use of morphine in the management of cancer pain. The revised recommendations presented here give guidance on the use of morphine and the alternative strong opioid analgesics which have been introduced in many parts of the world in recent years. Practical strategies for dealing with difficult situations are described presenting a consensus view where supporting evidence is lacking. The strength of the evidence on which each recommendation is based is indicated.

Keywords

Morphine · Alternative opioids · European guidelines

Tabelle 1

Morphin und andere Opiode bei Tumorschmerzen

1. Morphin ist das Opioid der ersten Wahl für mittlere bis starke Tumorschmerzen C
2. Der optimale Applikationsweg ist oral. Idealerweise werden 2 Applikationsformen benötigt: mit normaler Freisetzung (zur Dosisfindung) und modifizierter Freisetzung (zur Erhaltungstherapie) C
3. Die einfachste Methode der Dosistitration ist die Gabe einer Morphindosis mit normaler Freisetzung alle 4 h und zusätzlich die gleiche Dosis bei Durchbruchschmerzen (breakthrough pain). Diese Zusatzmedikation kann so oft wie benötigt verabreicht werden (bis zu stündlich). Die Gesamtmenge an Morphin sollte täglich überwacht werden. Die Dauermedikation kann dann angepasst werden, um die Menge der Zusatzmedikationen zu berücksichtigen C
4. Wenn die Schmerzen immer wieder auftreten, bevor die nächste Dosis fällig ist, sollte die Dosis der Dauermedikation erhöht werden. Im Allgemeinen muss normal freisetzendes Morphin nicht häufiger als 4-stündlich verabreicht werden und modifiziert freisetzendes Morphin nicht häufiger als 12 oder 24 h (je nach der Wirkdauer der Formulierung). Patienten mit einer stabilen Einstellung von oral appliziertem Morphin benötigen die ständige Verfügbarkeit einer Zusatzmedikation zur Behandlung von Schmerzattacken (breakthrough pain) A
5. In mehreren Ländern steht eine normal freisetzende Applikationsform von Morphin nicht zur Verfügung, obwohl eine solche Applikationsform für eine optimale Schmerztherapie erforderlich ist. Eine andere Strategie ist notwendig, wenn die Behandlung mit modifiziert freisetzendem Morphin begonnen wird. Änderungen der Dosierung sollten nicht häufiger als alle 48 h erfolgen, sodass die Phase der Dosistitration verlängert wird C
6. Für Patienten, die normal freisetzendes Morphin 4-stündlich erhalten, kann die Verdoppelung der Dosis zur Schlafenszeit eine einfache und effektive Methode sein, um zu verhindern, dass sie nachts wegen Schmerzen aufwachen C
7. Mehrere Applikationsformen mit modifiziert freisetzendem Morphin sind verfügbar, wobei keine Hinweise vorliegen, dass die Applikationsformen für die 12-stündliche Anwendung (Tabletten, Kapseln oder Lösung) in ihrer Wirkdauer oder relativen analgetischen Potenz wesentliche Unterschiede aufweisen. Das gleiche gilt für die Applikationsformen für die 24-stündliche Anwendung, obwohl für diese Formen weniger Daten vorliegen A
8. Wenn Patienten Morphin nicht oral zu sich nehmen können, ist der bevorzugte Applikationsweg der subkutane Zugang. Es gibt grundsätzlich keine Indikation für die intramuskuläre Gabe von Morphin bei chronischen Tumorschmerzen, da die subkutane Applikation einfacher und weniger schmerzhaft ist C
9. Das durchschnittliche Verhältnis der relativen Potenz von oral appliziertem zu subkutanem Morphin liegt zwischen 1:2 und 1:3 (d. h. 20–30 mg Morphin oral entspricht 10 mg subkutan) C
10. Die bevorzugte Applikationsform für Patienten, die kontinuierlich parenterales Morphin benötigen, ist die subkutane Infusion C
11. Die intravenöse Infusion kann bevorzugt werden bei Patienten, a) die bereits einen intravenösen Zugang haben, b) mit generalisierten Ödemen, c) die unter der subkutanen Infusion Erytheme, Hautläsionen oder sterile Abszesse entwickeln, d) mit Störungen der Blutgerinnung, e) mit peripheren Durchblutungsstörungen C
12. Das durchschnittliche Verhältnis der relativen Potenz von oral appliziertem zu intravenösem Morphin liegt zwischen 1:2 und 1:3 A
13. Die Applikation von Morphin über den bukkalen oder sublingualen Weg oder durch Vernebelung wird nicht empfohlen, da es bis jetzt keinen Nachweis eines klinischen Vorteils gegenüber den herkömmlichen Applikationswegen gibt B
14. Oral transmukös appliziertes Fentanyl (OTFC) ist eine effektive Behandlung von Durchbruchschmerzen (breakthrough pain) für Patienten, die mit oralem Morphin oder einem anderen Opioid der WHO-Stufe 3 stabil eingestellt sind A

Tabelle 1 Fortsetzung

15. Erfolgreiche Schmerztherapie mit Opioiden bedeutet, dass eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht werden kann, ohne dass übermäßige Nebenwirkungen auftreten. Nach diesen Kriterien ist eine effektive Kontrolle der chronischen Tumorschmerzen mit den Richtlinien der WHO und der EAPC bei der Mehrzahl der Patienten möglich, mit Morphin als bevorzugtem Opioid der WHO-Stufe 3	B
16. Ein kleiner Teil der Patienten entwickelt unter der oralen Therapie mit Morphin (ggf. in Kombination mit Nichtopioiden und adjuvanten Analgetika) nicht tolerable Nebenwirkungen, bevor eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht werden kann. Für diese Patienten sollte ein Wechsel auf ein anderes Opioid oder auf einen anderen Applikationsweg erwogen werden	B
17. Hydromorphon oder Oxycodon, sofern sie in einer normal freisetzenden und modifiziert freisetzenden Form für die orale Anwendung vorhanden sind, stellen effektive Alternativen zu oralem Morphin dar	A
18. Methadon ist eine effektive Alternative, allerdings kann die Anwendung komplizierter sein als bei anderen Opioiden, da Plasmahalbwertszeit, relative analgetische Potenz und Wirkdauer ausgeprägte interindividuelle Unterschiede aufweisen können. Die Anwendung durch nichtspezialisierte Ärzte wird nicht empfohlen	C
19. Transdermales Fentanyl ist eine effektive Alternative zu oral appliziertem Morphin, bleibt jedoch am besten den Patienten mit stabilem Dosisbedarf vorbehalten. Es kann besondere Vorteile aufweisen für diese Patienten, wenn sie Morphin nicht oral zu sich nehmen können, als Alternative zur subkutanen Infusion	B
20. Die spinale (epidurale oder intrathekale) Applikation von Opioidanalgetika in Kombination mit Lokalanästhetika oder Clonidin sollte bei Patienten erwogen werden, die trotz optimalem Einsatz systemischer Opioide und Nichtopioide nur inadäquate Schmerzlinderung erleben oder unter nicht tolerablen Nebenwirkungen leiden	B

Morphin ist das Standardopioide der WHO-Stufe 3, mit dem alle anderen Opioide verglichen werden und das die weiteste Verbreitung in einer Vielzahl von oralen Applikationsformen aufweist. Morphin scheint mit keinem klinisch relevanten Ceilingeffekt für die Schmerzlinderung verbunden zu sein; die Dosierungen von oral appliziertem Morphin können um das 100fache variieren und trotzdem zur selben Schmerzlinderung führen.

Unbegründete Ängste im Zusammenhang mit Morphin. Über lange Zeit wurde Morphin sowohl in der Öffentlichkeit wie auch bei Ärzten gefürchtet [20]. Diesen Ängsten liegt die falsche Annahme zugrunde, dass die Probleme, die im Zusammenhang mit dem Missbrauch von Opioiden auftreten, auch unwiderruflich mit dem therapeutischen Einsatz verbunden sind. Befürchtungen zu Abhängigkeit, übermäßiger Sedierung und Atemdepression haben zu einer weitverbreiteten Vermeidung oder Unterdosierung geführt. Die umfangreiche und sorgfältig dokumentierte klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass diese Be-

fürchtungen nicht begründet sind [22]. Die regelmäßige Gabe von Morphin kann schon früh im Verlauf der Erkrankung indiziert sein, die Therapie kann auch zu diesem Zeitpunkt sicher eingestellt und über viele Monate weitergeführt werden. Patienten, die mit Morphin behandelt werden und bei denen die Schmerzen rückläufig sind, können die Dosis reduzieren und die Therapie ohne Probleme beenden.

Müdigkeit am Tage, Schwindel oder Konzentrationsstörungen treten üblicherweise zu Beginn der Therapie auf, bilden sich aber zurück, sobald eine stabile Dosiseinstellung erreicht ist (normalerweise nach wenigen Tagen). Bei den meisten Patienten, die mit stabilen Morphindosierungen behandelt werden, sind die Wirkungen auf kognitive und psychomotorische Funktionen minimal. Nach den vorliegenden Daten scheint die Fahrtüchtigkeit bei wachen Patienten mit stabilen Dosierungen nicht signifikant eingeschränkt zu sein [39]. Ebenso sind Übelkeit und Erbrechen, die bei bis zu 2/3 der Patienten mit Beginn der Morphintherapie auftreten, in der Regel rückläufig. Die wesentliche

anhaltende Nebenwirkung des Morphins ist Obstipation. Der prophylaktische Einsatz von Laxanzien ist fast immer erforderlich.

Morphin: Grenzen. Die systemische Verfügbarkeit des Morphins nach oraler Anwendung ist gering (20–30%), und dies trägt zum manchmal schlecht vorhersehbaren Einsetzen der Wirkung und zur großen interindividuellen Variabilität des Dosisbedarfs und der Wirkung bei [9]. Aktive Metabolite können zur Toxizität beitragen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen [23]. Außerdem lassen sich manche Schmerztypen, insbesondere neuropathische Schmerzen, nicht immer gut oder vollständig mit Morphin lindern. Jedoch hat bislang keine der Alternativen zu Morphin Vorteile erkennen lassen, die sie als Opioid der ersten Wahl bei Tumorschmerzen bevorzugen ließen. Morphin bleibt für uns die erste Wahl, allerdings eher aufgrund der Vertrautheit, Verfügbarkeit und aus Kostengründen als aufgrund eines Nachweises von Überlegenheit.

2. Der optimale Applikationsweg ist die orale Gabe. Idealerweise werden 2 Applikationsformen benötigt: mit normaler Freisetzung (zur Dosisfindung) und modifizierter Freisetzung (zur Erhaltungstherapie) (Evidenz C).

Der orale Applikationsweg ist der einfachste und wird von den Patienten am ehesten akzeptiert. Bei Tumorpatienten besteht eine große interindividuelle Schwankungsbreite in der Kinetik [34] und Dynamik. Zusätzlich schwanken die Schmerzintensitäten, sodass die Dosis für jeden Patienten bis zum gewünschten Effekt titriert werden muss, und die Anfangsdosis durch die vorherige analgetische Therapie bestimmt wird. Patienten, die von einer Dauermedikation mit einem Opioid der WHO-Stufe 2 (in Kombination mit einem Nichtopioide) umgestellt werden, beginnen in der Regel mit 10 mg alle 4 h. Falls die 2. Stufe der WHO-Leiter übersprungen worden ist, können 5 mg alle 4 h ausreichend sein, während Patienten, die von anderen Opioiden der WHO-Stufe 3 umgestellt werden, eine höhere Morphindosis benötigen werden.

Während der Dosis titration ist eine Applikationsform des Morphins mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirk-

Tabelle 2

Stärke und Konsistenz der Evidenz, mit der die Empfehlungen unterstützt werden. (Nach der Agency for Healthcare Policy and Research, USA)

- A Benötigt zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie als Teil der veröffentlichten Literatur zu dieser Empfehlung, die von insgesamt guter Qualität und Konsistenz sein soll (Evidenzkategorien Ia und Ib)
- B Benötigt sorgfältig durchgeführte klinische Studien zum Thema der Empfehlung, aber keine randomisierte kontrollierte Studie (Evidenzkategorien IIa, IIb und III)
- C Benötigt Evidenz von Expertenkomitees, Meinungen oder klinische Erfahrungen von anerkannten Autoritäten, zeigt den Mangel an relevanten klinischen Studien guter Qualität an (Evidenzkategorie IV)

Kategorie der Evidenz

- Ia Evidenz einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien
- Ib Evidenz mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa Evidenz mindestens einer kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb Evidenz mindestens einer Studie mit einem quasiexperimentellen Design
- III Evidenz deskriptiver Studien ohne experimentelles Design, z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fallberichte
- IV Evidenz von Expertenkomitees, Meinungen oder klinischen Erfahrungen anerkannter Autoritäten, oder beides

dauer zu bevorzugen, um so rasch wie möglich ein Gleichgewicht zu erreichen. Applikationsformen mit normaler Freisetzung erfüllen diese Voraussetzungen. Spitzenplasmakonzentrationen werden normalerweise innerhalb der 1. Stunde nach oraler Gabe erreicht [15], mit einem ausreichend schnellen Beginn der Analgesie, die für ungefähr 4 h anhält. Im Gegensatz dazu führen Morphinzubereitungen mit modifizierter Freisetzung zu verzögerten Spitzenplasmakonzentrationen nach 2–6 h [10, 15], die Konzentrationsspitzen sind abgeschwächt [15] und die Analgesie hält für 12 oder 24 h an [10, 11]. Mit den Formulierungen mit veränderter Freisetzung ist es infolgedessen schwieriger, schnell zu beurteilen, ob die Analgesie angemessen ist und die Dosis in der Phase der Dosisfindung dementsprechend anzupassen.

3. Die einfachste Methode der Dosistitration ist die Gabe einer Morphindosis mit normaler Freisetzung alle 4 h und zusätzlich die gleiche Dosis bei Durchbruchsschmerzen (breakthrough pain). Diese Zusatzmedikation kann so oft wie benötigt verabreicht werden (bis zu stündlich). Die Gesamtmenge an Morphin sollte täglich überwacht werden. Die Dauermedikation kann dann angepasst werden, um die Menge der Zusatzmedikationen zu berücksichtigen (Evidenz C).

Die Halbwertszeit der Plasmaelimination von Morphin beträgt 2–4 h [9], ein Gleichgewicht wird innerhalb von 4–5 Halbwertszeiten erreicht, also innerhalb von 24 h nach Behandlungsbeginn oder nach Dosiserhöhungen [35]. In diesem Intervall muss der Patient erneut untersucht und die tägliche Dosis angepasst werden. Mit dieser sicheren und effektiven Methode der Dosistitration müssen keine vorher festgelegten Dosierungsschritte eingehalten werden.

Während der Phase der Dosistitration mit 4-stündlich appliziertem Morphin und normaler Freisetzung sollte die volle Vierstundendosis als Zusatzmedikation dienen. Die Häufigkeit, mit der die Zusatzmedikation verabreicht werden kann, hängt von dem Applikationsweg ab und der Zeit bis zur maximalen Wirkung. Orale Zusatzmedikationen werden üblicherweise bis zu ein- oder 2-stündlich angeboten, parenterale Gaben (entsprechend einer Vierstundendosis des parenteralen Opioids) können sogar alle 15–30 min angeboten werden.

4. Wenn die Schmerzen immer wieder auftreten, bevor die nächste Dosis fällig ist, sollte die Dosis der Dauermedikation erhöht werden. Im Allgemeinen muss normal freisetzendes Morphin nicht häufiger als 4-stündlich verabreicht werden und modifiziert freisetzendes Morphin nicht häufiger

als 12 oder 24 h (je nach der Wirkdauer der Formulierung). Patienten mit einer stabilen Einstellung von oral appliziertem Morphin benötigen die ständige Verfügbarkeit einer Zusatzmedikation zur Behandlung von Schmerzattacken (breakthrough pain) (Evidenz A).

Der Therapieplan sollte so einfach wie möglich sein. Mit zunehmender Häufigkeit der Applikation können Compliance und Bequemlichkeit für den Patienten abnehmen. Eine Steigerung der Dosis ermöglicht die Einhaltung der 4-stündlichen, 12- oder 24-stündlichen Einnahme ohne belastende Nebenwirkungen durch die höheren Spitzenserkonzentrationen [10, 11]. Unter den Morphinapplikationsformen mit 12-stündiger Wirkdauer scheinen einige wenige Patienten keine 12 h Schmerzlinderung erreichen zu können, bei diesen Patienten sollten die Applikationszeiten auf alle 8 h verringert werden. Gelegentlich bevorzugen Patienten mit hohen Dosierungen die 8-stündliche Einnahme, um nicht zu viele Tabletten auf einmal nehmen zu müssen, v. a. in Ländern, in denen keine entsprechend hoch dosierten Applikationsformen verfügbar sind.

Patienten mit einer oralen Dauertherapie mit Opioiden können akute episodische Durchbruchschmerzen erleiden, die entweder Teil des Schmerzsyndroms sind oder durch willkürliche Maßnahmen wie Lastenheben oder Bewegung ausgelöst werden. Bislang liegen keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zur angemessenen Dosierung von Morphin zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen vor. Einzelne Erfahrungen unterstützen den Einsatz von Dosierungen zwischen 30 und 100% der 4-stündlichen Dosis [29]. Eventuell wird die optimale Dosierung der Zusatzmedikation nur durch eine entsprechende Titration zu finden sein, wir schlagen jedoch ein vereinfachtes Vorgehen vor, indem ähnlich wie in der Dosistitrationphase die 4-stündliche Morphindosis als Zusatzmedikation verordnet wird.

5. In mehreren Ländern steht eine normal freisetzende Applikationsform von Morphin nicht zur Verfügung, obwohl eine solche Applikationsform für eine optimale Schmerztherapie erfor-

derlich ist. Eine andere Strategie ist notwendig, wenn die Behandlung mit modifiziert freisetzendem Morphin begonnen wird. Änderungen der Dosierung sollten nicht häufiger als alle 48 h erfolgen, sodass die Phase der Dosistitration verlängert sein wird (Evidenz C).

Der tägliche Gesamtbedarf sollte auf der Basis des vorhergehenden Analgetikedarfs geschätzt werden. Durchbruchschmerzen werden durch einzelne Gaben von Nichtopioiden (nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, Paracetamol oder in Deutschland Metamizol) bei Bedarf behandelt, oder durch andere kurzwirksame starke Opioide, die für die orale Anwendung zur Verfügung stehen (z. B. Oxycodon, in Deutschland in dieser Form nicht im Handel) oder durch die orale oder rektale Applikation von Morphininjektionslösung (oder eine aus Pulver hergestellte Morphinlösung, sofern vorhanden und billiger).

6. Für Patienten, die normal freisetzendes Morphin 4-stündlich erhalten, kann die Verdoppelung der Dosis zur Schlafenszeit eine einfache und effektive Methode sein, um zu verhindern, dass sie nachts wegen Schmerzen aufwachen (Evidenz C).

Untersuchungen zu dieser Empfehlung liegen nicht vor. Diese Technik ist aber weit verbreitet [37] und scheint nicht zu Problemen zu führen [31].

7. Mehrere Applikationsformen mit modifiziert freisetzendem Morphin sind verfügbar, wobei keine Hinweise vorliegen, dass die Applikationsformen für die 12-stündliche Anwendung (Tabletten, Kapseln oder Lösung) in ihrer Wirkdauer oder relativen analgetischen Potenz wesentliche Unterschiede aufweisen. Das gleiche gilt für die Applikationsformen für die 24-stündliche Anwendung, obwohl für diese Formen weniger Daten vorliegen (Evidenz A).

Obwohl es wegen der möglichen Unterschiede im Freisetzungsprofil und in der oralen Bioverfügbarkeit grundsätzlich nicht sinnvoll ist, zwischen verschiedenen Präparaten zu wechseln, wenn Morphin mit modifizierter Freisetzung ein-

gesetzt wird, liegt keine eindeutige Evidenz vor, dass die verschiedenen oralen Applikationsformen mit 12-stündlicher Wirkdauer mit unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profilen bei den Patienten verbunden sind [3].

Für die einmal tägliche Einnahme von Morphin wurden ebenfalls schon mehrere Präparate entwickelt. Zwischen einigen der pharmakokinetischen Profile bestehen signifikante Unterschiede [10], obwohl bis jetzt kein Nachweis geliefert wurde, dass sich dies auch in klinisch signifikanten Unterschieden niederschlägt. Diese Präparate scheinen in Wirkstärke und Wirkdauer äquivalent zu sein.

8. Wenn Patienten Morphin nicht oral zu sich nehmen können, ist der bevorzugte Applikationsweg der subkutane Zugang. Es gibt grundsätzlich keine Indikation für die intramuskuläre Gabe von Morphin bei chronischen Tumorschmerzen, da die subkutane Applikation einfacher und weniger schmerzhaft ist (Evidenz C).

Vorteile der subkutanen Injektion bestehen darin, dass die benötigten Nadeln dünner sind, die Gefahr von Nervenschäden geringer ist, sodass die Wahl der Injektionsstelle nicht so wichtig ist, und in der besseren Sichtbarkeit der Venen, sodass die Gefahr einer versehentlichen intravenösen Injektion geringer ist. Die Absorption ist ähnlich, Spitzensplasmakonzentrationen werden nach 15–30 min erreicht, mit einem schnelleren Anfluten der Wirkung im Vergleich zur oralen Applikation.

Alternative Opioide, insbesondere Diamorphin in Großbritannien [36] oder Hydromorphon [27], können für die parenterale Anwendung bevorzugt werden, da aufgrund der höheren Lösbarkeit gegenüber Morphin geringere Injektionsvolumina erforderlich sind. Transdermal appliziertes Fentanyl kann eine nützliche nichtinvasive Alternative für Patienten mit stabilem Opioidbedarf sein.

Die rektale Applikation kann von manchen Patienten bevorzugt werden. Die Bioverfügbarkeit und Wirkdauer entsprechen der oralen Applikation, die Dosierungen bei oraler und rektaler Gabe sind äquianalgetisch [32].

9. Das durchschnittliche Verhältnis der relativen Potenz von oral appliziertem

zu subkutanem Morphin liegt zwischen 1:2 und 1:3 (d. h. 20–30 mg Morphin oral entsprechen 10 mg subkutan) (Evidenz C).

Nach parenteraler Applikation umgehen die verabreichten Medikamente die präsystemische Metabolisierung in der Leber (first-pass). Die relative Wirkstärke von parenteralem Morphin im Verhältnis zur oralen Dosis wird kontrovers diskutiert [14, 18, 38]. Anscheinend bestehen nicht nur interindividuelle Variationen, sondern zusätzliche Schwankungen in Abhängigkeit von den Umständen, unter denen Morphin eingesetzt wurde. Bei der Umrechnung von oraler auf subkutane Applikation sollte 1/3 der Dosierung gewählt werden, um eine grob äquianalgetische Wirkung zu erreichen, jedoch können Dosisanpassungen nach unten oder oben erforderlich sein.

10. Die bevorzugte Applikationsform für Patienten, die kontinuierlich parenterales Morphin benötigen, ist die subkutane Infusion (Evidenz C).

Mittlerweile werden häufig tragbare batteriegetriebene Spritzenpumpen eingesetzt, um Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, die eine orale Medikation nicht mehr zu sich nehmen können, mit einer kontinuierlichen langsamen Infusion zu versorgen [6].

11. Die intravenöse Infusion kann bevorzugt werden bei Patienten, (a) die bereits einen intravenösen Zugang haben, (b) mit generalisierten Ödemen, (c) die unter der subkutanen Infusion Erytheme, Hautläsionen oder sterile Abszesse entwickeln, (d) mit Störungen der Blutgerinnung, (e) mit peripheren Durchblutungsstörungen (Evidenz C).

Subkutane Infusionen haben mehrere Vorteile gegenüber intravenösen: ein intravenöser Zugang ist nicht erforderlich, die Überwachung ist weniger aufwendig und Infektionen sind selten. Unter bestimmten Bedingungen, wie oben aufgezählt, können intravenöse Infusionen jedoch vorteilhaft sein.

Transdermal appliziertes Fentanyl kann eine nützliche nichtinvasive Alternative für Patienten mit stabilem Opioidbedarf sein.

12. Das durchschnittliche Verhältnis der relativen Potenz von oral appliziertem zu intravenösem Morphin liegt zwischen 1:2 und 1:3 (Evidenz A).

Die relative Wirkstärke bei intravenöser und subkutaner Applikation ist gleich. Bei der Umstellung von oraler Gabe auf intravenös appliziertes Morphin sollte 1/3 der Dosis verabreicht werden [19].

13. Die Applikation von Morphin über den bukkalen oder sublingualen Weg oder durch Vernebelung wird nicht empfohlen, da es bis jetzt keinen Nachweis eines klinischen Vorteils gegenüber den herkömmlichen Applikationswegen gibt (Evidenz B).

Bei diesen Applikationswegen ist die Absorption von Morphin unsicher [2, 32], sodass sie möglichst vermieden werden sollten. Opioide mit einer hohen Lipophilie wie Methadon, Fentanyl und Buprenorphin werden dagegen sublingual gut aufgenommen, und Buprenorphin wird über diesen Applikationsweg verabreicht. Die sublinguale Gabe von Buprenorphin stellt eine nützliche Alternative zu niedrig dosiertem oral appliziertem Morphin dar. Die Erfahrungen mit der Langzeittherapie von Tumorschmerzen sind für Patienten mit Schluckstörungen jedoch begrenzt.

14. Oral transmukös appliziertes Fentanyl (OTFC) ist eine effektive Behandlung von Durchbruchschmerzen (breakthrough pain) für Patienten, die mit oralem Morphin oder einem anderen Opioid der WHO-Stufe 3 stabil eingestellt sind (Evidenz A).

OTFC bewirkt eine schnell einsetzende Schmerzlinderung nach 5–15 min mit einer kurzen Wirkdauer von ca. 2 h. Mit dieser neuen Behandlungsmethode liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, jedoch gute Daten zur Effektivität aus randomisierten kontrollierten Studien [30]. Der klinische Einsatz muss weitere Daten zur Sicherheit liefern. In Deutschland ist OTFC nicht verfügbar.

15. Erfolgreiche Schmerztherapie mit Opioiden bedeutet, dass eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht werden kann, ohne dass übermäßige Nebenwirkungen auftreten. Nach diesen Kriterien ist eine effektive Kontrolle

le der chronischen Tumorschmerzen mit den Richtlinien der WHO und der EAPC bei der Mehrzahl der Patienten möglich, mit Morphin als bevorzugtem Opioid der WHO-Stufe 3 (Evidenz B).

Mehrere Anwendungsstudien haben das therapeutische Vorgehen nach den Richtlinien der WHO untersucht, unter Einschluss von 8000 Patienten in verschiedenen Ländern und unter verschiedenen klinischen Bedingungen [17, 25]. Die berichteten Erfolgsraten für eine ausreichende Analgesie lagen zwischen 71 und 100%.

16. Ein kleiner Teil der Patienten entwickelt unter der oralen Therapie mit Morphin (ggf. in Kombination mit Nichtopioiden und adjuvanten Analgetika) nicht tolerable Nebenwirkungen, bevor eine ausreichende Schmerzlinderung erreicht werden kann. Für diese Patienten sollte ein Wechsel auf ein anderes Opioid oder auf einen anderen Applikationsweg erwogen werden (Evidenz B).

Bei einem Teil der Patienten mit belastenden Nebenwirkungen unter der Opioidtherapie können diese Symptome durch eine Reduktion der Opioiddosis gelindert werden, ohne dass die analgetische Wirkung verringert wird. Wenn dieses Vorgehen erfolglos bleibt, kann der Wechsel auf einen alternativen Opioidagonisten eine Dosistitration bis zur ausreichenden Analgesie ohne Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen ermöglichen.

Eine Dosisbegrenzung wird meist durch zentralnervöse toxische Nebenwirkungen bedingt (Müdigkeit, kognitive Einschränkungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Myoklonien). In einigen Zentren wurde die Notwendigkeit bzw. der Nutzen eines Opioidwechsels bei bis zu 40% der Patienten gesehen [5]. Unter Umständen wird das Opioid mehrfach gewechselt, der Begriff „Opioidrotation“ wurde für diese Praxis geprägt. In anderen Einrichtungen wird der Anteil der Patienten, der unter oraler Morphinterapie intolerable Nebenwirkungen erlebt, deutlich geringer eingeschätzt.

Der Wechsel des Opioids erschwert die Schmerztherapie, dies stellt für nichtspezialisierte Ärzte einen Nachteil dar. Für diese Ärzte wird der Opioid-

wechsel ohne Beratung durch schmerztherapeutische Experten nicht empfohlen. Strategien für diese Situation werden in einem eigenen Expertenbericht der EAPC dargelegt [8].

17. Hydromorphon oder Oxycodon, sofern sie in einer normal freisetzenden und modifiziert freisetzenden Form für die orale Anwendung vorhanden sind, stellen effektive Alternativen zu oralem Morphin dar (Evidenz A).

Hydromorphon ist ein semisynthetisches Congener von Morphin und ein stark wirksamer selektiver μ -Agonist ähnlich wie Morphin, aber mit dem 5- bis 10fachen der analgetischen Potenz [16]. Sowohl für die Effektivität wie auch bzgl. der Nebenwirkungen scheint es keine größeren Unterschiede zwischen Morphin und Hydromorphon in äquianalgetischen Dosierungen zu geben.

Oxycodon ist ein semisynthetisches Congener von Morphin, das bis vor kurzem v. a. in niedriger Dosierung und in Kombination mit Nichtopioiden für die orale oder rektale Applikation verordnet wurde. In einigen Ländern wurde es auch als Monosubstanz in der Therapie postoperativer Schmerzen oder Tumorschmerzen eingesetzt. Mittlerweile sind neue Applikationsformen mit normaler und modifizierter Freisetzung entwickelt worden. Oxycodon ähnelt in Analgesie und Nebenwirkungen dem Morphin [13, 19]. Aufgrund der besseren systemischen Verfügbarkeit (ca. 60–90%) liegen die äquianalgetischen Dosierungen von oralem Oxycodon zwischen der Hälfte und 2/3 von oralem Morphin [1].

18. Methadon ist eine effektive Alternative, allerdings kann die Anwendung komplizierter sein als bei anderen Opioiden, da Plasmahalbwertszeit, relative analgetische Potenz und Wirkdauer ausgeprägte interindividuelle Unterschiede aufweisen können. Die Anwendung durch nichtspezialisierte Ärzte wird nicht empfohlen (Evidenz C).

Methadon ist ein synthetisches Opioid, dessen orale Anwendung weit verbreitet ist. Aktive Metabolite sind nicht bekannt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen der Wirkdauer zu Beginn der Therapie (4–6 h) und der Eliminationshalbwertszeit im Plasma, die durchschnitt-

lich 24 h beträgt, mit einer Spannbreite von 17 bis mehr als 100 h [28]. Methadon kumuliert unter der Dauertherapie, sodass es nicht häufiger als 8-stündlich verabreicht werden sollte, um Nebenwirkungen zu vermeiden [4]. Beim Wechsel eines anderen Opioids auf Methadon ist die Bestimmung der äquianalgetischen Dosierung oft schwierig [33], v. a. bei Patienten, die mit hohen Opioiddosierungen vorbehandelt worden waren. In Deutschland steht Levomethadon zur Verfügung, die analgetische Potenz ist ca. doppelt so hoch wie bei Methadon.

19. Transdermales Fentanyl ist eine effektive Alternative zu oral appliziertem Morphin, bleibt jedoch am besten den Patienten mit stabilem Dosisbedarf vorbehalten. Es kann besondere Vorteile aufweisen für diese Patienten, wenn sie Morphin nicht oral zu sich nehmen können, als Alternative zur subkutanen Infusion (Evidenz B).

Fentanyl ist ein semisynthetisches Opioid und ein bewährtes Medikament für die intravenöse Anästhesie und Analgesie. Es ist ca. 80-mal potenter als parenterales Morphin. Die orale Gabe ist nicht sinnvoll, da es sofort einer hochgradigen First-pass-Metabolisation in der Leber unterliegt. Das geringe Molekulargewicht und die hohe Fettlöslichkeit erleichtern die Absorption durch die Haut. Fentanyl kann erst 1–2 h nach Applikation des Pflastersystems in der systemischen Zirkulation nachgewiesen werden, danach steigen die Serumkonzentrationen an, bis nach 8–16 h eine analgetische Wirkung erkennbar ist [21]. Nach 72 h ist ein stabiles Gleichgewicht erreicht. Jedes Pflastersystem wird für 3 Tage appliziert. Unter dem Pflastersystem bildet sich ein intradermales Depot, sodass die Serumkonzentrationen nach Entfernen des Systems erst nach ca. 16 h auf die Hälfte abgefallen sind.

Transdermales Fentanyl ist sicher und wird in der Tumorschmerztherapie gut toleriert, jedoch ist die Therapie insgesamt weniger flexibel als mit kürzer wirksamen Substanzen. Während die 3-tägige Wirkdauer ein wichtiger Vorteil ist für Patienten mit stabilem Opioidbedarf, kann diese lange Wirkdauer bei Patienten mit schwankendem Opioidbedarf die Behandlung erschweren. Es liegen klinische und experimentelle Daten

vor, dass transdermales Fentanyl mit weniger Obstipation verbunden ist als Morphin [24].

20. Die spinale (epidurale oder intrathekale) Applikation von Opioidanalgetika in Kombination mit Lokalanästhetika oder Clonidin sollte erwogen werden bei Patienten, die trotz optimalem Einsatz von systemischen Opioiden und Nichtopioiden nur inadäquate Schmerzlinderung erleben oder unter nicht tolerablen Nebenwirkungen leiden (Evidenz B).

Spinale Opiode (\pm Lokalanästhetika oder Clonidin) sind indiziert bei Patienten, die unter der systemischen Opioidtherapie unter intolerablen Nebenwirkungen leiden. Die Kombination mit einem Lokalanästhetikum (bei der epiduralen Applikation) kann v. a. sinnvoll sein bei bewegungsabhängigen Schmerzen [26], die Kombination mit Clonidin bei neuropathischen Schmerzen [7].

Wir bedanken uns beim British Journal of Cancer für die Genehmigung des Nachdrucks. Der Deutschen Krebshilfe gebührt besonderer Dank für die Übernahme der Copyrightgebühren.



Literatur

- Bruera E, Belzile M, Pituskina E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I (1998) Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16(10):3222–3229
- Chrubasik J, Wust H, Friedrich G, Geller E (1988) Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* 61(2):228–230
- Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ (1998) Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 16(6):388–402
- De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C (1996) Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 14(10):2836–2842
- De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M (1995) Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 10(5):378–384
- Dover SB (1987) Syringe driver in terminal cancer. *Br Med J* 294:553–555
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D (1995) Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 61(3):391–399
- Expert Working Group of the EAPC (2001) Strategies to relieve the adverse effects of oral morphine. *J Clin Oncol*, in press
- Glare PA, Walsh TD (1991) Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 13(1):1–23
- Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly kaptopril compared to twelve-hourly MS contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 69(3):295–302
- Hanks GW (1990) Controlled release morphine tablets in chronic cancer pain: a review of controlled clinical trials. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G (eds) *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York, pp 269–274
- Hanks GW, DeConno F, Ripamonti C, Ventafridda V, Hanna M, McQuay MJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Roca i Casas J, Sawe J, Twycross RG, Vainio A, Zech D (1996) Morphine in cancer pain: modes of administration. *Br Med J* 312:823–826
- Hanks GW, Hawkins C (2000) Agreeing a gold standard in the management of cancer pain: the role of opioids. In: Hillier R, Finlay I, Welsh D, Miles A (eds) *UK key advances in clinical practice series 2000: the effective management of cancer pain*. Aesculapius Medical Press, London, pp 57–75
- Hanks GW, Hoskin PJ, Aherne GW, Turner P, Poulain P (1987) Explanation for potency of repeated oral doses of morphine? *Lancet* 2(8561):723–725
- Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J (1989) The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27(4):499–505
- Houde RW (1986) Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM, Inturrisi CE (eds) *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York, pp 129–135
- Jadad AR, Browman GP (1995) The WHO analgesic ladder for cancer pain management. *J Am Med Ass* 274:1870–1873
- Kaiko RF (1988) The therapeutic equivalence of i.m. and p.o. administration of morphine – 1:3 or 1:6? *J Palliat Care* 4(1–2):64–66
- Kalso E, Vainio A (1990) Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47(5):639–646

20. Lasagna L (1965) Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and the eradication of myths, mirages and half-truths. In: Wilner DM, Kassebaum GG (eds) Narcotics. McGraw, New York, pp 53–56
21. Lehmann KA, Zech D (1992) Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 7:58–16
22. McQuay H (1999) Opioids in pain management. *Lancet* 353(9171):2229–2232
23. McQuay H, Moore RA (1997) Opioid problems, and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson J-M (eds) Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 335–360
24. Megens AA, Artois K, Vermeire J, Meert T, Awouters FH (1998) Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* 15(4):253–258
25. Mercadante S (1999) Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 85(8):1849–1858
26. Mercadante S (1999) Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 79(1):1–13
27. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI (1991) Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain [see comments]. *Lancet* 337(8739):465–468
28. Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ (1988) Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain* 33(3):313–322
29. Portenoy RK, Hagen NA (1990) Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41:273–284
30. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, Frigerio V, Ingham J, Loseth DB, Nordbrock E, Rhiner M (1999) Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 79(2–3):303–312
31. Regnard CFB, Badger C (1987) Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* 1:107–110
32. Ripamonti C, Bruera E (1991) Rectal, buccal, and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care* 7(1):30–35
33. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stravakis A, De Conno F (1998) Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain. What is the equianalgesic dose ratio. *J Clin Oncol* 16, in press
34. Säwe J (1986) High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet* 11(2):87–106
35. Säwe J, Dahlstrom B, Rane A (1983) Steady-state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 24(4):537–542
36. Twycross R (1994) Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone, New York
37. Twycross RG (1984) Control of pain. *J R Coll Physicians Lond* 18:32–39
38. Twycross RG (1988) The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliat Care* 4(1–2):67–68
39. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E (1995) Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 346(8976):667–670
40. World Health Organisation (1996) Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. World Health Organisation, Genf

Aktualisierte Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft

Die Deutsche Krebsgesellschaft hat ihre interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen überarbeitet und umfangreich ergänzt. Die Leitlinien sind als Empfehlungen für ärztliches Handeln im Sinne von „Handlungskorridoren“ anzusehen. Sie wurden in Zusammenarbeit und Abstimmung mit Vertretern verschiedener medizinischer Disziplinen erstellt. Die aktualisierten Leitlinien beinhalten neben wesentlichen Änderungen der älteren Fassung v. a. auch Ergänzungen im Bereich der pädiatrischen Onkologie und im Bereich anderer maligner Tumoren (z. B. Weichteilsarkome des Erwachsenen).

Die neuen Leitlinien sind erstmals auch im Taschenbuchformat erhältlich (Bezug über W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH oder über den Buchhandel, ISBN 3-88603-776-2) und stehen online unter www.krebsgesellschaft.de zur Verfügung. Ab Juli wird außerdem eine CD-ROM-Version über das ISTO (Informationszentrum für Standards in der Onkologie) der Deutschen Krebsgesellschaft zu beziehen sein.

Weitere Informationen über die Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Hanauer Landstraße 194, 60314 Frankfurt am Main (www.krebsgesellschaft.de, E-Mail: service@krebsgesellschaft.de) oder über das ISTO (E-Mail: isto@krebsgesellschaft.de).

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft e. V.