

# Morphin und Hydromorphon bei Palliativpatienten mit Niereninsuffizienz\*

## Morphine and hydromorphone in palliative care patients with renal impairment

K.E. Clemens<sup>1,2</sup> und E. Klaschik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Lehr- und Forschungsstelle Palliativmedizin, Zentrum für Palliativmedizin, Universität Bonn (Direktor: N.N.)

<sup>2</sup> Abteilung für Palliativmedizin und Schmerztherapie, Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg (Direktor: N.N.)

► **Zusammenfassung: Ziel:** Morphin gilt als Referenzopioid, an dessen Wirksamkeit und Nebenwirkungen sich andere Opioide messen lassen müssen. Es ist bekannt, dass die Morphin-Abbauprodukte M-3-Glucuronid und M-6-Glucuronid bei Niereninsuffizienz kumulieren und das Nebenwirkungsprofil von Morphin erhöhen können. Es ergab sich die Frage, inwiefern bei Palliativpatienten mit Niereninsuffizienz der Einsatz von Hydromorphon (HM) zu weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig besserer Schmerzreduktion führen würde.

**Methoden:** Für eine retrospektive Studie wurden die Daten von 546 Patienten analysiert, die von 2004 bis 2006 auf unserer Palliativstation aufgenommen worden waren. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten (n=140), die eine Therapie mit Morphin erhielten oder opioidnaiv waren, die an Niereninsuffizienz (Serumkreatinin  $\geq$  2,0 mg/dl) und an Tumorschmerz litten. Während des stationären Aufenthaltes wurden diese Patienten auf HM umgestellt. Demographische und krankheitsbezogene Daten wurden dokumentiert.

**Statistik:** Mittelwert $\pm$ SD, Median (Variation); Wilcoxon-Test, das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

**Ergebnisse:** Niereninsuffizienz bestand bei 140 (25,6 %) Patienten, (66,3 $\pm$ 12,5 Jahre, 60 (42,9 %) männlich). Ein Aufnahmegrund war bei allen Patienten Schmerz. Die Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Tumorerkrankung (am häufigsten waren Prostata-Ca, Lungen-Ca und Mamma-Ca). Der mittlere Karnofsky-Index betrug 49,0 $\pm$ 14,1. Der mittlere Serumkreatinin-Wert lag 4,8 $\pm$ 3,0 mg/dl, und der mittlere Serumharnstoff-Wert bei 64,0 $\pm$ 53,3 mg/dl. Von den 140 Patienten waren bei stationärer Aufnahme 9 opioidnaiv und 131 mit Morphin (M) vorbehandelt (mittlere Dosis 165,5 $\pm$ 135,0 mg). Bei Entlassung betrug die mittlere Tagesdosis von HM 37,0 $\pm$ 34,1 mg (277,8 $\pm$ 255,0 mg Morphinäquivalenz (Umrechnungsfaktor von M:HM = 7,5:1). Sowohl die Schmerzintensität als auch Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Myoklonus und Sedierung konnten durch den Einsatz von HM deutlich reduziert werden.

**Schlussfolgerung:** HM ist ein wirksames und sicheres Opioid zur Schmerztherapie bei Patienten mit

Tumorschmerzen, auch dann, wenn gleichzeitig eine Nierensuffizienz besteht.

► **Schlüsselwörter:** Morphin – Hydromorphon – Niereninsuffizienz – Opioide – Tumorschmerzen.

► **Summary: Aim:** Morphine (M) is the reference opioid against which the effectiveness and side effects of other opioids are evaluated. Its metabolites morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide are known to accumulate in the presence of renal impairment, which can enhance the spectrum of side effects. The aim of the present study was to determine whether the use of hydromorphone (HM) resulted in fewer side effects and improved pain relief in palliative care patients.

**Methods:** In this retrospective study the data of 546 patients admitted to our palliative care unit between 2004 and 2006 were analysed. Included were patients (n=140) with renal failure (serum creatinine concentration  $\geq$  2.0 mg/dl) and cancer pain who were opioid-naïve or previously treated with M. During their stay in our unit treatment was changed to HM. Demographic and epidemiological/disease-related data were documented.

**Statistics:** mean  $\pm$  SD, median (range); Wilcoxon's test, significance  $p < 0.05$ .

**Results:** Renal impairment was documented in 140 (25.6 %) patients, (age 66.3 $\pm$ 12.5 years, 60 (42.9 %) male). One of the reasons for admission was pain, and all patients had advanced-stage cancer (mainly carcinoma of the prostate, lung, and breast). Mean Karnofsky Index was 49.0 $\pm$ 14.1, mean serum creatinine concentration 4.8 $\pm$ 3.0 mg/dl, and mean blood urea nitrogen 64.0 $\pm$ 53.3 mg/dl. On admission, 9 of the 140 patients were opioid-naïve, and 131 pretreated with M (mean daily dose 165.5 $\pm$ 135.0 mg). On discharge, the mean daily dose of HM was 37.0 $\pm$ 34.1 mg (277.8 $\pm$ 255.0 mg M equivalent dose; (conversion ratio M:HM = 7.5:1). Under treatment with HM, pain intensity was significantly reduced, as were such adverse effects as nausea and vomiting, myoclonus and sedation.

\* Rechte vorbehalten

► **Conclusions:** HM is an effective and safe opioid for the treatment of pain in cancer patients also suffering from renal impairment.

► **Keywords:** Morphine – Hydromorphone – Renal Impairment – Opioids – Cancer Pain.

## Einleitung

Opioide werden häufig zur Behandlung von tumorbedingten und nicht tumorbedingten Schmerzen eingesetzt. Bei Verwendung reiner Opioid-Agonisten gibt es keinen Ceilingeffekt, und die Dosis wird durch das Ausmaß der Schmerzreduktion und der Nebenwirkungen begrenzt [1,2]. Dies können u.a. Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzstörungen oder Myoklonus sein [3-6].

Treten während einer Therapie mit Opioiden Nebenwirkungen auf, kann die Ursache eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz sein [7]. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei vorliegender Niereninsuffizienz ergibt sich bei den Opioiden, bei deren Abbau aktive Metabolite entstehen. Dies ist insbesondere bei einer Therapie mit Morphin zu berücksichtigen, da bei einer bestehenden Nierenfunktionsstörung der analgetisch aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid kumulieren und u.a. zur Atemdepression führen kann [8,9]. Deswegen ist der Wechsel von Morphin auf ein Opioid sinnvoll, dessen Abbauprodukte pharmakologisch inaktiv sind. Aus diesem Grund entschieden wir uns, bei Patienten, die eine nicht zufrieden stellende Schmerztherapie mit Morphin bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz hatten, auf Hydromorphon umzustellen.

In einer retrospektiven Studie verglichen wir die Schmerzintensität, erhoben anhand der Numerischen Rating-Skala (NRS 0-10), und die dokumentierten Nebenwirkungen sowie die Dosierungen von Morphin und Hydromorphon (Morphinäquivalenzdosis) bei Aufnahme und Entlassung.

## Patienten und Methoden

Von den 546 Patienten, die von Januar 2004 bis Dezember 2006 auf unserer Palliativstation aufgenommen wurden, konnten 140 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen werden, die vor der stationären Aufnahme Morphin zur Schmerztherapie erhalten hatten bzw. opioidnaiv waren und während des stationären Aufenthaltes Hydromorphon zur Schmerztherapie erhielten. Eingeschränkte Nierenfunktion wurde definiert als Serumkreatinin  $\geq 2,0$  mg/dl und/oder Serumharnstoffwert  $\geq 50,0$  mg/dl.

Dokumentierte demographische und Tumor-bezogene Daten wie Diagnose, Symptome, klinisch relevante Laborparameter, Karnofsky-Index (0-100 %), Schmerzstärke (NRS 0-10) und analgetische Dosierung von Opioiden bei Aufnahme und Entlassung wurden verglichen. Der dokumentierte Einsatz von nichtopioidhaltigen Analgetika und Ko-Analgetika zur Symptomkontrolle wurde ebenfalls ausgewertet. Die Datenlage: Bei unzureichender Schmerzreduktion oder ausgeprägten Nebenwirkungen durch die Vormedikation mit Morphin wurde dieses abgesetzt. Bei Patienten, die von Morphin auf Hydromorphon umgestellt wurden, betrug die Konversionsrate 7,5:1. Nachdem ein zufriedenstellendes und stabiles Schmerzniveau erreicht war, wurde die Opioidgabe auf eine (8-)12-stündliche Gabe der retardierten Zubereitungsform umgestellt. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen wurde eine individuell angepasste Bedarfsmedikation (1/6 der berechneten Tagesdosis) verordnet. In Fällen, in denen mehr als drei Bedarfsgaben pro Tag notwendig waren, wurde die Dosis des retardierten Hydromorphons erhöht. Die Schmerzstärke wurde anhand einer Numerischen Rating-Skala gemessen (0=kein Schmerz, 10=stärkster vorstellbarer Schmerz). Der Karnofsky-Performance-Scale-Index wurde zur Klassifizierung der funktionellen Einschränkungen eingesetzt (0-100 %: 100 % = normal, keine Beschwerden, keine Anzeichen einer Krankheit; 50 % = bedarf häufig der Hilfe und medizinischer Versorgung; 10 % = moribund, rascher Verlauf zum Tode führender Prozess). Kachexie, Medikamenten-Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue und Dyspnoe wurden als bestehend oder nicht bestehend dokumentiert. Alle Werte, bis auf den Karnofsky-Index, wurden täglich erhoben und dokumentiert.

## Statistik

Deskriptive Übersichten zu patientenbezogenen demographischen und krankheitsbezogenen Daten sowie Schmerzstärke und Medikamentennebenwirkungen. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Wilcoxon's Test für vergleichendes Testen der Patientengruppen. Die angegebenen p-Werte werden zweiseitig angegeben, und das Signifikanzniveau wurde auf p-Werte  $< 0,05$  festgelegt. Die Schmerzintensität wird mit Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 11.5 für Windows 2000.

## Ergebnisse

Eingeschränkte Niereninsuffizienz und Behandlung von Tumorschmerzen mit Hydromorphon war bei 140 (25,6 %) Patienten dokumentiert (Alter  $66,3 \pm 12,5$  Jahre, 60 (42,95 %) männlich). Demographische Daten der Patienten sind in **Tabelle 1** dargestellt. Aufnahmegrund war bei allen Patienten unzurei-

Tab. 1: Demographische und krankheitsbezogene Daten (n=140) (Mittelwerte $\pm$ SD).		
<b>Demographische Daten</b>	<b>Opioid-naive</b>	<b>9 (6,4)</b>
	<b>Mit Opioiden vorbehandelt</b>	<b>131 (93,6)</b>
Alter (Jahre)	66,3 $\pm$ 12,5	
Weiblich	80 (57,1%)	
Männlich	60 (42,95%)	
<b>Diagnose n (%)</b>	Prostatakarzinom	25 (17,9)
	Bronchialkarzinom	18 (12,9)
	Mammakarzinom	17 (12,1)
	Kolorektales Karzinom	16 (11,4)
	Harnblasenkarzinom	12 (8,6)
	Nierenzellkarzinom	3 (2,1)
	Sonstige	49 (35,0)
Karnofsky-Index	49,0 $\pm$ 14,1	
Liegedauer (Tage)	14,3 $\pm$ 6,1	
Überlebenszeit (Tage)	64,2 $\pm$ 101,0	
Haemoglobin g/dl	11,2 $\pm$ 1,7	
Kreatinin mg/dl	4,8 $\pm$ 3,0	
Harnstoff mg/dl	64,0 $\pm$ 53,3	
Opioid-Vorbehandlung (Tage)	171,0 $\pm$ 285,0	

chend vorbehandelter Schmerz. Als Hauptgrund für den Opioid-Wechsel galt bei 98 (74,8 %) (n=131 Patienten) unzureichende Analgesie. Bei 68 (48,6 %) der Patienten waren zusätzlich Nebenwirkungen mit verantwortlich für die Umstellung des Opioids auf Hydromorphon.

Neben Müdigkeit (n=81/61,8 %) wurden bei Patienten, die mit Morphin vorbehandelt wurden (n=131), am häufigsten kognitive Beeinträchtigungen, davon Verwirrtheit bei 48 (36,6 %) und Halluzinationen bei 38 (29 %) Patienten, dokumentiert. Die Feststellung der Verwirrtheit wurde vom Arzt als Fremdbeurteilung dokumentiert. Halluzinationen hingegen wurden von den Patienten selbst angegeben (entweder spontan oder auf Nachfragen). Bei allen betroffenen Patienten wurde die Opioidmedikation zumindest teilweise als kausal für das Auftreten dieser Nebenwirkungen erachtet.

Weitere Symptome waren Übelkeit, Erbrechen, Obstipation sowie Dyspnoe und Myoklonien (**Abb. 1**). 41 (29,3 %) der Patienten hatten eine Tumorkachexie. Die meisten Patienten befanden sich im fortgeschrittenen Stadium ihrer Tumorerkrankung. Der mittlere Karnofsky-Index betrug  $49,0 \pm 14,1$ . Der mittlere Serumkreatin-Wert betrug  $4,8 \pm 3,0$  mg/dl und der mittlere Serumharnstoff-Wert  $64,0 \pm 53,3$  mg/dl. Von den 140 Patienten waren bei Aufnahme 9 opioid-naiv und 131 waren mit Morphin (M) vorbehandelt und wurden auf Hydromorphon (HM) umgestellt. Die mittlere Morphindosis bei Aufnahme war  $165,5 \pm 135,0$  mg. Im Mittel betrug die Vorbehandlung der Patienten mit Morphin  $171,0 \pm 285,0$  Tage.

Die mittlere Tagesdosis von HM bei allen Patienten (n=140) betrug bei Entlassung  $37,0 \pm 34,1$  mg ( $277,8 \pm 255,0$  mg Morphinäquivalenzdosis bei einem Umrechnungsfaktor von M:HM = 7,5:1). Die Schmerzintensität bei allen Patienten (n=140) (NRS  $4,2 \pm 2,6$  in Ruhe /  $7,2 \pm 2,2$  unter Belastung bei Aufnahme vs.  $1,0 \pm 1,0$  /  $2,2 \pm 1,1$  bei Entlassung) (**Abb. 2**) nahm signifikant ab ( $p < 0,001$ ). Bei den mit Morphin vorbehandelten Patien-

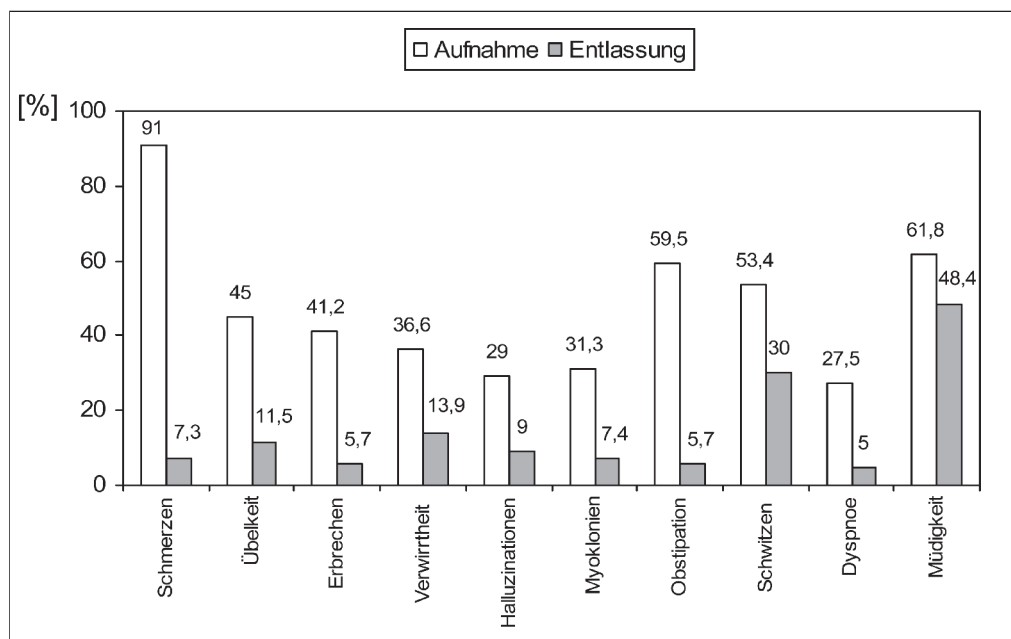


Abb. 1: Symptome (%) bei Aufnahme (n=131) von mit Morphin vorbehandelten Patienten, und bei Entlassung unter Therapie mit Hydromorphon (n=122). Schmerzen und Dyspnoe NRS>3.

ten (n=131) nahmen alle in **Abbildung 1** dokumentierten Nebenwirkungen und Symptome unter der Gabe von HM signifikant ( $p < 0,001$ ) ab. Bei den opioidnaiven (n=9) Patienten waren bei Aufnahme/Entlassung Schmerzen (100 %/11%;  $p=0,005$ ), Übelkeit (44,4 %/0 %;  $p=0,046$ ), Erbrechen (33,3 %/11 %;  $p=0,157$ ), Obstipation (33,3 %/11 %;  $p=0,157$ ), Schwitzen (11 %/11 %), Dyspnoe (67 %/0 %;  $p=0,014$ ) und Müdigkeit (56 %/44,4 %;  $p=0,317$ ) dokumentiert worden.

Von den Patienten, die auf Hydromorphon umgestellt wurden, hatten 126 (90 %) somatische, 2 (1,4 %) neuropathische und 12 (8,6 %) somatische und neuropathische Schmerzen.

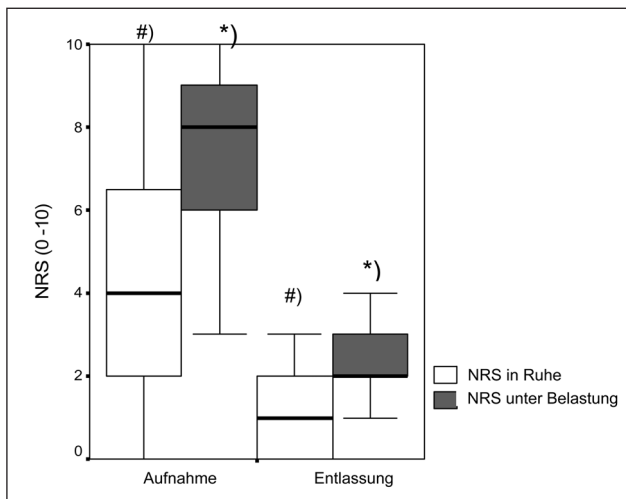


Abb. 2: Schmerzintensität (NRS 0-10) bei Aufnahme (n=140) und Entlassung (n=140).  
#)  $p < 0,001$ ; \*)  $p < 0,001$  (Wilcoxon-Test).

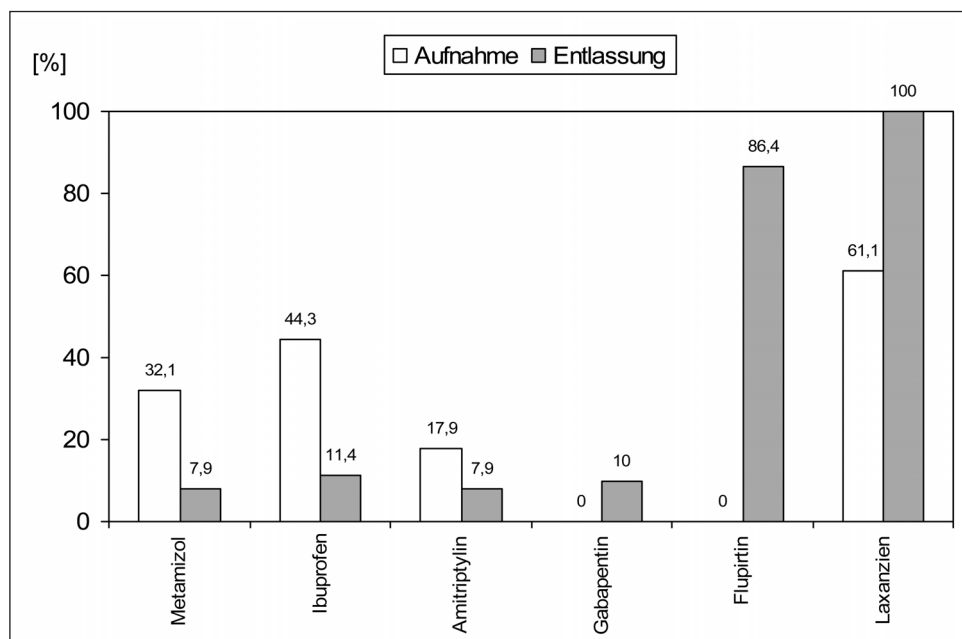


Abb. 3: Ko-Analgetika und Laxanzien (%) bei Aufnahme (n=140) und Entlassung (n=140).

Bei Aufnahme wurden bei 111 Patienten folgende Ko-Analgetika dokumentiert: Metamizol bei 45 (32,1 %), Ibuprofen bei 62 (44,3 %) und Amitriptylin bei 25 (17,9 %) Patienten. Mit Laxanzien vorbehandelt waren 87 (62,1 %) Patienten. Bei 29 (21,0 %) Patienten waren die Daten unvollständig. Als Ko-Analgetika erhielten bei Entlassung 56 (40,0 %) Patienten Metamizol, 16 (11,4 %) Ibuprofen, 14 (10 %) Gabapentin, 11 (7,9 %) Amitriptylin und 121 (86,4 %) Flupirtin (**Abb. 3**).

Kein Patient war dialysepflichtig. Die mittlere Überlebenszeit (n=140) betrug  $64,2 \pm 101,0$  Tage.

## Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse unserer Daten aus den Jahren 2004 bis 2006 überprüften wir die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Morphin und Hydromorphon in der Therapie von Tumorschmerzen bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, mit Niereninsuffizienz und im weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung.

Der Einsatz von Opioidanalgetika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann problematisch sein [10]. Es ist bekannt, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die Ausscheidung von Opioiden und/oder ihrer Metaboliten beeinträchtigt ist [11-13]. Während in diesen Studien nachgewiesen wurde, dass die Abbauprodukte der Opiode akkumulieren, legten andere Studien einen Zusammenhang zwischen diesen erhöhten Abbauprodukten von Morphin und dem Auftreten von Nebenwirkungen nahe [8,14,15]. Morphin hat eine orale Bioverfüg-

barkeit von 30-40 %. Es wird hauptsächlich durch Glukuronidierung abgebaut, zum größten Teil in der Leber, jedoch wird der Anteil extrahepatischer (vor allem renaler) Glukuronidierung mit bis zu 35 % angegeben. Morphin selbst wird mit ca. 10 % unverändert renal ausgeschieden. Durch die Glukuronidierung entstehen zwei Hauptmetabolite, Morphin-3-Glukuronid (M3G) und Morphin-6-Glukuronid (M6G) [9,16]. Die Clearance von M6G ist bei Niereninsuffizienz deutlich ver-

► mindert. Wegen ihrer verminderten Clearance kumulieren die Glukuronid-Metabolite. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden im Vergleich zu Nierengesunden bis zu 15mal höhere M6G-Konzentrationen gemessen. Die hohen ZNS-Konzentrationen des aktiven Metaboliten M6G können zu lang anhaltender Atemdepression, chronischer Übelkeit und sogar Koma nach Gabe üblicher Morphindosen führen [9,17].

Bei 140 unserer Patienten lag bei Aufnahme auf die Palliativstation eine eingeschränkte Nierenfunktion – wie eingangs definiert – vor.

Während der Anstieg der Metabolite und deren Wirksamkeit bei Morphin bei Patienten mit Niereninsuffizienz gut untersucht ist [8,9,14,18-20], ist die Bedeutung von Hydromorphon für die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, z.B. in Hinblick auf seine Verträglichkeit [13,21,22] und Pharmakokinetik, Gegenstand nur weniger Studien gewesen [23-28].

Lediglich Babul et al. [29] konnten bei einem Patienten mit Nierensuffizienz einen vierfach erhöhten Wert des Hauptmetaboliten Hydromorphon-3-Glukuronid nachweisen; Nebenwirkungen werden in dieser Arbeit nicht berichtet. Es ergibt sich die Frage, ob davon ausgegangen werden kann, dass Hydromorphon trotz Akkumulation der Metabolite bei eingeschränkter Nierenfunktion zu weniger Nebenwirkungen als Morphin führt. Lee et al. [21] untersuchten die Daten von 55 mit Hydromorphon behandelten Patienten, fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den für die Schmerztherapie benötigten Dosierungen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, verglichen mit Patienten mit Niereninsuffizienz. Fitzgerald et al. [30] berichteten über ihre klinischen Erfahrungen mit Hydromorphon und konnten ebenfalls kein erhöhtes Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit Niereninsuffizienz nachweisen. In unserer Untersuchung verglichen wir die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Morphin und Hydromorphon bei dieser Patientengruppe und konnten zeigen, dass die bessere Schmerzreduktion unter Hydromorphon mit weniger Nebenwirkungen verbunden war, im Vergleich zur Vortherapie mit Morphin. Als weiterer Grund für die seltener auftretenden Nebenwirkungen von Hydromorphon kann die Tatsache gesehen werden, dass im Gegensatz zu Morphin Hydromorphon nicht über das Cytochrom P450 und dessen Isoenzym 3A4 metabolisiert wird, sondern über Glukuronidierung zu Hydromorphon-3-Glukuronid. Folge davon ist, dass Hydromorphon weniger Interaktionen mit anderen Arzneimitteln aufweist [4,31]. Durch Anwendung genomtechnischer Untersuchungen konnte man nachweisen, dass das Auftreten von Nebenwirkungen und die Variation in

der therapeutischen Wirksamkeit, z.B. bei Tramadol, durch Enzymaktivitäten beeinflusst wird [32]. Ob dies auch auf Hydromorphon zutrifft, ist bisher nicht geklärt.

Alle Patienten, außer den opioid-naiven Patienten, sind aus klinischen Gründen wie dem Auftreten opioidbedingter Nebenwirkungen und unzureichender Analgesie von Morphin auf Hydromorphon umgestellt worden. Eine Atemdepression kam auch unter hochdosierter Langzeit-Morphintherapie bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Patienten vor. In Anbetracht des reduzierten Allgemeinzustands unserer Patienten musste bedacht werden, dass eine Erhöhung der laufenden und teilweise bereits hoch dosierten Opioiddosis weitere Nebenwirkungen bewirken würde. Ob die insuffiziente Analgesie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei Aufnahme auf die fehlende Gabe von Koanalgetika, wie z.B. Antiepileptika, zurückzuführen war und ob diese Patienten möglicherweise von einer Kombinationstherapie mit Morphin und z.B. Gabapentin profitiert hätten, kann nicht ausgeschlossen werden. Jedoch sahen wir aufgrund der bestehenden Niereninsuffizienz und dem belastenden Nebenwirkungsprofil bei Aufnahme eine Indikation für einen Opioidwechsel. Die 14 auf Hydromorphon umgestellten Patienten mit neuropathischen Schmerzen erhielten alle zusätzlich Gabapentin und 11 von ihnen Amitriptylin. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass bei allen Patienten, die mit Morphin vorbehandelt waren, nach der Umstellung auf orales Hydromorphon eine zufriedenstellende Schmerzreduktion erreicht werden konnte bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen. Bei den opioidnaiven Patienten konnte eine sehr gute Reduktion der Schmerzen sowie der Dyspnoe erzielt werden. Andere bei Aufnahme bestehende, nicht opioid-induzierte Symptome konnten während des stationären Verlaufs zufriedenstellend reduziert werden. Verwirrtheit, Halluzinationen oder Myoklonien traten nicht auf.

Der Einsatz von Flupirtin erfolgte mit der Absicht, die Wirksamkeit des Opioids zu verstärken und zur Behandlung der myofaszialen Schmerzen, die häufig bei Patienten mit langer Bettlägerigkeit oder bei Patienten mit Knochenmetastasen auftreten. Flupirtin kann in einer angepassten Dosierung bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden.

Wir sind uns der begrenzten Aussagekraft retrospektiver Studien bewusst. Bisher basieren aber die meisten Erkenntnisse über Opioidwechsel auf retrospektiven Studien und Fallberichten [21,29]. Es besteht deswegen ein großer Bedarf an prospektiven Studien zur Klärung möglicher Verbesserungen von Konversionsstrategien und Umrechnungsfaktorberech- ►

► nung. Die Durchführung prospektiver randomisierter Studien zum Opioideneinsatz und -wechsel bei Patienten mit einer Tumorerkrankung, vor allem im terminalen Stadium ihrer Erkrankung, ist wegen der Vulnerabilität dieser Patientengruppe eine besondere Herausforderung.

## Schlussfolgerung

Die Schmerztherapie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, kann problematisch sein. Dies betrifft insbesondere die Therapie mit Morphin, da die pharmakologisch aktiven Metabolite akkumulieren können mit der Folge auftretender Nebenwirkungen. Der Wechsel auf Hydromorphon bewirkte bei unseren Patienten eine bessere Schmerzreduktion bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen.

## Literatur

- Inturrisi CE, Hanks G.** Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald RN, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford Press; 1993:169.
- Enck RE.** Opioids. In: Enck RE (ed.). The medical care of terminally ill patients. Baltimore: John Hopkins University Press; 1994:107-131.
- Foley KM.** Supportive care and the quality of life of the cancer patient: In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Cancer, principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:2417-2448.
- Kalso E, Vainio A.** Morphine and oxycodone in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990;47:639-646.
- Fainsinger R, Scholler T, Boiskin M, et al.** Cognitive failure and coma after renal failure in a patient receiving captopril and hydromorphone. J Palliat Care 1993;9:53-55.
- Hagen N, Swanson R.** Multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration. Proc Am Acad Neurol 1993;43:400.
- Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, et al.** Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady state concentrations and the consequences of renal failure. Pain 1991;47:13-19.
- Osbourne RJ, Joel SP, Slevin ML.** Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. Br Med J 1986;292:1548-1549.
- Tegeder I, Lötsch J, Geislinger G.** Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. Schmerz 1999;13:183-195.
- Davies G, Kingswood C, Street M.** Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. Clin Pharmacokinet 1996; 31:410-22
- Guay DRP, Awni WM, Findlay JWA, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther 1988;43:63-71.
- Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, Olkkola KT.** The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantations. J Clin Anesth 1996;8:13-18
- Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ.** The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21(2):5-16.
- Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE.** Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. J Pain Symptom Manage 1991;6:125-128.
- Dubs A, Wiedemeier P, Caduff B.** Morphin-Intoxikation bei chronischer Niereninsuffizienz. Morphin-6-Glucuronid als pharmakologisch aktiver Morphin-Metabolit. Dtsch Med Wochenschr 1999;1124:869-898.

- Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ.** Studies on morphine disposition: Influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. Br J Anaesth 1989;62:28-32.
- Sjogren P, Thunedborg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J.** Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42:1070-1075.
- Christrup LL.** Morphine metabolites. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:116-122.
- Ashby M, Flemming B, Wood M, Somogoy A.** Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. J Pain Symptom Manage 1997; 14:157-167.
- Pasero C, McCaffery M.** Hydromorphone. A first-line analgesic without clinically relevant metabolites. AJN 2001;101(2):22-23.
- Lee MA, Leng ME, Tiernan EJJ.** Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. Palliative Medicine 2001;15:26-34.
- Durnin C, Hind ID, Wickens MM, Yates DB, Molz KH.** Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (dilaudid IR) in subjects with renal impairment. Proc West Pharmacol 2001;44:81-82.
- Hagen N, Thirwell MP, Dhaliwal HS, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC.** Steady-State Pharmacokinetics of Hydromorphone and Hydromorphone-3-Glucuronide in Cancer Patients after Immediate and Controlled-release Hydromorphone. J Clin Pharmacol 1995;35:37-44.
- Zheng M, McErlane KM, Ong MC.** LC-MS-MS-analysis of hydromorphone and hydromorphone metabolites with application to a pharmacokinetic study in the male Sprague-Dawley rat. Xenobiotica 2002;32(2):141-151.
- Babul N, Darke AC.** Putative role of hydromorphone metabolites in myoclonus. Pain 1992;51(2):260-261.
- Cone EJ, Phelps BA, Corodetzky CW.** Urinary excretion of hydromorphone, hydrocodone and their metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs and rabbits. J Pharm Sci 1977;12(66):1709-1713.
- Cone EJ, Darwin WD.** Simultaneous determination of hydromorphone, hydrocodone and their 6- $\alpha$  and 6- $\beta$ -hydroxy metabolites in urine using selected ion recording with methane chemical ionization. Biomed Mass Spectrum 1978;5:291-295.
- Wright AW, Mather LE, Smith MT.** Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuroexcitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. Life Sci 2001;69(4):409-420.
- Babul N, Darke AC, Hagen N.** Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure. J Pain Symptom Manage 1995;10:184-186.
- Fitzgerald J.** Narcotic analgesics in renal failure. Connecticut Med 1991;55(15):701-704.
- Wright AW, Nocente ML, Smith MT.** Hydromorphone-3-glucuronide: biochemical synthesis and preliminary pharmacological evaluation. Life Sci 1998;63(5):401-411.
- Stamer UM, Bayere B, Stuber F.** Genetics and variability in opioid response. Eur J Pain 2005;9(2):101-104.

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Katri Elina Clemens  
 Lehr- und Forschungsstelle Palliativmedizin  
 Zentrum für Palliativmedizin  
 Universität Bonn  
 Abteilung für Palliativmedizin und Schmerztherapie  
 Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg  
 Von-Hompesch-Straße 1  
 53123 Bonn, Deutschland  
 Tel.: +49(0)228 648113169  
 E-Mail: katri-elina.clemens@malteser.de