

## Nächtliche Atemnot im Alter

# Niedrigdosiertes Morphin verbessert Schlafqualität

Refraktäre Atemnot ist eine häufige Begleiterscheinung vieler fortgeschrittener und zum Tode führender Erkrankungen.

Rodrogo T. Martins und Kollegen der University of New South Wales in Sydney, Australien, untersuchten nun, ob die niedrigdosierte Gabe retardierten Morphins durch die Linderung der nächtlichen Luftnot auch den Nachtschlaf verbessern kann.

Respirology (2015), doi: 10.1111/resp. 12681



Bild: Silke Weinsheimer/Thieme

## Hintergrund

Auch wenn die exakten Wirkmechanismen, mit denen Opiode eine Reduktion der Atemnot bewirken, noch nicht vollständig geklärt sind, ist hinlänglich bekannt, dass die Gabe von Morphin die Atemnot vieler Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen mindern kann. Allerdings wird argumentiert, dass Morphin ab einer Dosis von über 30 mg/Tag zu schlafbedingten Atemstörungen beitragen kann. Dies geschieht z.B. beim gleichzeitigen Vorliegen eines Schlafapnoe Syndroms durch Reduktion der zentralen und peripheren Chemoreflex-Responsivität. Die

bisher vorliegenden unkontrollierten Studien waren in ihrer diesbezüglichen Bewertbarkeit unter anderem dadurch eingeschränkt, dass die Studienteilnehmer häufig mit verschiedenen zentralnervös wirksamen Medikamenten behandelt wurden.

## Methodik

In der hier vorliegenden doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie wurden ältere, opioid-naive Patienten mit chronisch refraktärer Ruhedyspnoe untersucht. Die Patienten erhielten entwe-

der 4 Tage lang Placebo und dann weitere 4 Tage lang 20 mg orales, retardiertes Morphin oder zuerst Morphin und dann Placebo. Täglich wurde auf einer binären Skala (ja/nein) erfragt, ob der Nachtschlaf durch Atemnot gestört wurde und wie die Patienten die Schlafqualität beurteilten (VAS 4; 1=sehr gut, 2=ziemlich gut, 3=schlecht, 4=Schlaflosigkeit).

## Ergebnisse

Von 48 eingeschlossenen Patienten konnten die Daten von 38 Patienten vollständig ausgewertet werden (intend-to-treat). Das Durchschnittsalter der 38 Studienteilnehmer (davon 30 Männer) betrug 76 +/- 0,9 Jahre. 33 Patienten (87%) litten an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die übrigen an Krebs oder anderen Erkrankungen. Der Allgemeinzustand der meisten der Teilnehmer war deutlich eingeschränkt. 71% der Teilnehmer hatten einen Eastern-Cooperative-Oncology Group Score von über 2 (ECOG > 2). 28 Patienten erhielten während des gesamten Studienzeitraums Sauerstoff. 20 Teilnehmer erhielten zuerst Placebo, 18 Teilnehmer zuerst Morphin.

Die Wahrscheinlichkeit atemnotbedingter Schlafunterbrechungen betrug unter Placebo 13% bis 32% und unter Morphin 13% bis 26%. Diese Wahrscheinlichkeit einer Schlafunterbrechung aufgrund von Atemnot nahm unter Morphintherapie um 21% je Behandlungstag ab, während sie in der Placebogruppe um 27% je Tag zunahm. Während der Morphintherapie litten die Patienten seltener unter einer geringen Schlafqualität (Odds Ratio [OR] = 0,55, 95% Konfidenzintervall [CI] = 0,34-0,88, p = 0,01).

## Fazit der Autoren

Die Morphintherapie verbessert den Nachtschlaf und reduziert nächtliche Luftnot. Dieser positive Effekt kann gegebenenfalls auch weitere Symptome verbessern, da ein verbesserter Schlaf unter anderem zur Abschwächung von Schmerzen führen kann.

## Kommentar

Die Autoren sehen ihre Forschungshypothese, dass eine opioid-bedingte Besserung der nächtlichen Luftnot auch den Nachtschlaf verbessert, bestätigt. Aus palliativmedizinischer Sicht sind darüber hinaus einige weitere Aspekte der Untersuchung erwähnenswert.

Es handelt es sich bei der vorgestellten Arbeit um die *Sekundär*-Analyse einer Meilensteinstudie der Arbeitsgruppe von Amy Abernethy und David Currow [1], deren Daten 12 Jahre nach Erscheinen der Primärpublikation von den Autoren erneut unter einem anderen Fokus untersucht wurden. Das verdeutlicht, dass aus den kostbaren und seltenen Daten klinischer Studien im Bereich Palliativmedizin auch nachträglich wichtige Erkenntnisse gewonnen werden können. Grundlegende Fragen z.B. der pharmakologischen Symptomkontrolle können aufbereitet und einer größeren wissenschaftlichen und medizinischen Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Interessanterweise bezeichnen die Autoren eine tägliche (Einstiegs-) Dosis von 20 mg Morphin bei älteren, schwer betroffenen, meist sauerstoffpflichtigen und zu über 85% unter einer COPD leidenden Patienten als „niedrige Dosis“. Dieses entspricht nicht der Praxis und Erfahrung mancher Palliativmediziner und die Autoren selbst wählten in einer Arbeit aus dem Jahre 2011 [2] eine vorsichtigeren Einstiegsdosis von 10 mg/Tag, die um lediglich 10 mg pro Woche bis zu einer täglichen Maximaldosis von 30 mg erhöht wurde.

In der aktuellen Arbeit wird über typische Nebenwirkungen der Opioidtherapie nicht explizit berichtet. Die Lektüre der Primärpublikation zeigt jedoch eine erwartungsgemäß stark erhöhte Inzidenz der ausgeprägten und von den Patienten als belastend empfundenen Obstipation (9 vs. 1 Patient,  $P=0,021$ ). Hierbei handelt es sich zwar um palliativmedizinische Binsenweisheiten, dennoch wäre es wichtig gewesen, von diesen zu berichten.

Leider können die Autoren mit den Daten noch keine Aussage über die Sicherheit der Opioidtherapie der Luftnot bei Patienten mit einem obstruktiven oder zentralen Schlafapnoe Syndrom treffen. Zukünftige Kohortenstudien werden diesbezüglich hoffentlich bald belastbare Erkenntnisse liefern, die für die Sicherheit der Arzneimitteltherapie unserer Patienten wichtig sind.

Jan Gärtner, Freiburg

### Literatur

- 1 *Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of Morphine, sleep quality and breathlessness (2015) sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea.* BMJ 2003; 327: 523–8
- 2 *Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study.* J Pain Symptom Manage 2011; 42:388–99 Bükki Johannes, München