

Ketamin in der Behandlung tumorassoziierter Schmerzen

Systematic Review

Diplomarbeit

an der Medizinischen Universität Graz

Name: **Annina Scholz**
Matrikelnummer: 0211689

Zur Erlangung
des akademischen Grades: **Doktorin der gesamten Heilkunde**
(Dr. med. univ)

Klinik: **Allgemeine Anästhesie und Intensivmedizin**

Unter der Anleitung von: **Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ.**
Andreas Sandner- Kiesling

und von: **Dr.med.**
Imke Strohscheer

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Meiner Betreuerin Frau Dr. Imke Strohscheer gilt ein besonderer Dank, da sie mich trotz privater und beruflicher Veränderungen, durchgehend gut betreut hat.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Andreas Sandner- Kiesling für seine unterstützende Betreuung danken.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Jage möchte ich für, die von ihm zur Verfügung gestellte, Grafik des NMDA-Rezeptors ebenso danken, wie für das nette und motivierende Telefonat.

Für die Betreuung in Computerfragen, eine Einführung in die Textverarbeitung mit Latex und die Sicherung meiner Diplomarbeitsdaten möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten Felix Nairz bedanken, der mich auch sonst während des Verfassens meiner Diplomarbeit liebevoll unterstützte.

Ich bin auch dankbar, dass es mir ermöglicht wurde im Rahmen des Erasmus-Programmes ein Jahr in Lund (Schweden) zu studieren. Dabei habe ich eine interenationalere Perspektive erlangt und bezüglich Selbstständigkeit viel gelernt.

Zu guter Letzt möchte ich noch einen herzlichen Dank an meine Eltern, Maria und Helmut Scholz, aussprechen, die mich das gesamte Studium finanziell unterstützten und auch sonst immer für mich da waren, wenn ich sie brauchte.

Zusammenfassung

Hintergrund: Ketamin wird in einer steigenden Frequenz, hauptsächlich ohne Richtlinien für die Dosierung und Indikation, als Komedikation zu Opioiden in der Behandlung von Tumorschmerz eingesetzt. Diese systematische Übersichtsarbeit soll die vorhandene Evidenz der Ketaminanwendung in der Tumorschmerztherapie beschreiben.

Methoden: Durchgeführt wurde eine limitierte systematische Übersichtsarbeit, die randomisierte, kontrollierte klinische Studien, andere kontrollierte klinische Studien und Fallberichte beinhaltet. Identifiziert wurden die Publikationen durch eine Datenbanksuche. Gesucht wurde in der Cochrane Library (Issue 3, 2008), OvidMEDLINE (1990-2008 week 44), PubMed (1985- 2008 week 44) und Embase (1988-2008 week 44) unter der Anwendung der Suchoperatoren "Ketamine AND Cancer AND Pain". Ebenso wurden Referenzlisten von anderen Übersichtsarbeiten "systematic reviews" und bereits identifizierten Artikeln manuell durchsucht.

All jene Studien und Fallberichte, welche Ketamin zur Tumorschmerztherapie bei erwachsenen Patienten einsetzten, wurden inkludiert.

Resultate: Vier randomisierte, kontrollierte Studien, sieben kontrollierte klinische Studien, zwei retrospektive Studien und 16 Fallberichte, die 19 Patienten beschreiben, wurden identifiziert. Ein Evidenzgrad von I wurde für den oralen, den epiduralen und den intrathekalen Gebrauch von Ketamin mit den Indikationen "neuropathischer Schmerz", "terminaler Tumorschmerz" oder "refraktärer Schmerz" in drei Studien gefunden.

Die Studien inkludierten zwischen 30 und 48 Patienten. In der gesamten Anzahl an gefundenen Studien war das üblichste Applikationsverfahren die intravenöse Applikation mit einer Dosierung von 1 mg/kgKG bis zu 15 mg/kgKG pro 24 Stunden. Andere übliche Verabreichungsarten waren die orale Ketaminanwendung mit Dosierungen von 1mg/kgKG bis zu 1,5mg/kgKG pro 24 Stunden und die subkutane Ketaminapplikation von 1–15 mg/kgKG pro 24 Stunden. Es konnte keine klare Evidenz für die Dosierungen und Indikationen gefunden werden.

Diskussion: Durchgehend alle Studien und Fallberichte zeigen auf, dass Ketamin einen guten Effekt auf Tumorschmerz hat. Dennoch besteht nach wie vor ein Bedarf an randomisierten, kontrollierten Studien mit hoher Qualität und größeren Teilnehmerzahlen für die Ketaminanwendung bei Tumorschmerz, vor allem die Dosierung und genaue Indikationen betreffend.

Abstract

Background: Ketamine is being used increasingly as an adjuvant to opioids in the treatment of cancer pain, mainly without guidelines regarding dosages and indications. We conducted a systematic review to examine the available evidence of using ketamine in the treatment of cancer pain.

Methods: A limited systematic review including randomized, controlled studies, controlled clinical studies and case reports was performed. Studies were identified by a database search which used the Cochrane Library (Issue 3, 2008), OvidMEDLINE (1990-2008 week 44), PubMed (1985- 2008 week 44) and Embase (1988-2008 week 44). Using the operators "Ketamine AND Cancer AND Pain". Reference lists from review articles and already identified papers were handsearched.

All studies and case reports which used ketamine for the therapy of cancer pain in adult patients were included.

Results: Four randomized, controlled studies, eight controlled clinical trials, two chart reviews and 16 case reports including 19 patients in total were identified. We found evidence grade I for the use of oral, epidural and intrathecal use in three studies with the indication "neuropathic pain", "terminal" or "refractory cancer pain".

The studies included between 30 and 48 patients. In all studies, the most common application is the intravenous way with dosages ranging from 1 mg/kg up to 15 mg/kg per 24 hours. Other common applications are the oral use of ketamine in dosages from 1 mg/kg to 1,5 mg/kg per 24 hours and the subcutaneous application of 1- 15 mg/kg ketamine per 24 hours. We found no clear evidence for the dosages and especially indications.

Conclusion: Throughout all studies and case reports show that ketamine has a good effect on cancer pain. But high quality, randomized, controlled trials with larger numbers of participants are still needed to provide stronger evidence for ketamine use in cancer pain regarding the dosages and the indications.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	9
1 Einleitung	11
1.1 Fragestellung	11
1.2 Schmerz	11
1.2.1 Tumorschmerz	11
1.2.2 Schmerzmessung	14
1.3 Ketamin	15
1.3.1 Ketaminwirkung	15
1.3.2 S(+)-Ketamin	18
1.3.3 Geschichte von Ketamin	19
1.3.4 Anerkannte Anwendungsgebiete von Ketamin	19
1.3.5 Mögliche neue Anwendungsbereiche von Ketamin	20
2 Methoden	21
2.1 Systematic review	21
2.2 Einschlusskriterien	21
2.3 Eingesetzte Evidenz-Grading-Systeme	22
3 Ergebnisse – Resultat	26
3.1 Zahl der Studien	26
3.2 Evidenzgrade der Studien	26
3.3 Analyse der Studien	28
3.3.1 Indikationen für Ketamin	28
3.3.2 Unterschiede in der Applikation	28
3.3.3 Publikationen zu S(+)-Ketamin	29
3.3.4 Dosierungen	29
3.3.5 Wirksamkeit von Ketamin gegen Tumorschmerz	31
3.3.6 Zeitintervall der Ketaminwirkung und Zeitdauer bis Schmerzlinderung durch Ketamin	38
3.3.7 Nebenwirkungen	38
4 Diskussion	41
4.1 Studienqualität	41
4.2 Kritische Würdigung der Evidenzbasierten Medizin	44
4.3 Analyse der Studien – Outcome des Literaturüberblicks	46
4.3.1 Wirksamkeit von Ketamin bei Tumorschmerz	46

4.3.2	Beschriebene Form der Schmerzen	48
4.3.3	Applikationsarten	49
4.3.4	Eingesetzte Dosierungen	50
4.3.5	Reduktion von Nebenwirkungen	51
4.3.6	Empfehlungen zum Einsatz von S(+)-Ketamin	52
4.4	Schlusswort	53
5	Tabellen	56

Glossar und Abkürzungen

CEBM Centre for Evidence-based Medicine

EBM Evidenzbasierte Medizin

GABA γ -Aminobuttersäure

i.th. intrathekal

i.v./iv intravenös

mg/kgKG Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht

mg/kgKG/Tag Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag

mg/Std Milligramm pro Stunde

NMDA N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist

NRS Numerische-Rating Skala

NSAR Nichtsteroidale Antirheumathika

pCO₂ Kohlendioxid Partialdruck

PCP Phencyclidin

PHN Postherpetische Neuralgie

R(-)-Ketamin Razemisches Ketamingemisch

RCT Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte klinische Studie)

S(+)-Ketamin reines S-Enantiomer von Ketamin

sc subkutan

Std Stunde

UK United Kingdom (Großbritannien)

VAS Visuelle Analogskala

VRS Verbale-Rating Skala

WHO World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	10
1.1 WHO Stufenschema	12
1.2 Chemische Struktur von Ketamin	15
1.3 NMDA-Rezeptor ¹⁹	16
2.1 Levels of Evidence ⁵⁰	23
2.2 Levels of Evidence ⁵⁰	24
2.3 Jadad-Score ⁵²	25
3.1 Ergebnis: Literatursuche	27

Tabellenverzeichnis

3.1	Indikationen	29
3.2	Applikationsart	30
3.3	Indikationen	31
3.4	Nebenwirkungen	40
5.1	Randomisierte klinische Studien 1	56
5.2	Randomisierte klinische Studien 2	57
5.3	Randomisierte klinische Studien 3	58
5.4	Kontrollierte klinische Studien 1	59
5.5	Kontrollierte klinische Studien 2	60
5.6	Kontrollierte klinische Studien 3	61
5.7	Chart Reviews	62
5.8	Fallberichte	63

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

In der terminalen Phase einer Tumorerkrankung nimmt die Schmerztherapie einen wichtigen Stellenwert ein. Dabei wäre es wünschenswert, wenn Patienten den letzten Abschnitt ihres Lebens sowohl schmerzarm als auch mit möglichst geringen Einschränkungen der Vigilanz sowie anderen opioidbedingten Nebenwirkungen leben könnten.

Obwohl die meisten Tumorpatienten mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Opioiden gut versorgt werden können, gibt es leider auch Ausnahmen.

Welche Möglichkeiten bestehen jedoch zur Behandlung von Schmerzen, wenn Opiode nicht ausreichend wirken?

In solchen Fällen können eventuell Koanalgetika helfen. Als Koanalgetika gelten zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva und auch Ketamin.

Ketamin wird nachgesagt, dass es schon in niedrigen Dosen die Analgesie steigert und den Opioidbedarf herabsetzt. Es stellt sich nun die Frage, ob dessen Einsatz für Tumorpatienten im terminalen Stadium für diese von Vorteil ist. Schon seit einiger Zeit wird niedrig dosiertes Ketamin als Koanalgetikum zu Opioiden klinisch angewandt. Hier stellt sich die Frage, ob es evidenzbasierte Daten zum Einsatz von Ketamin in der Tumorschmerztherapie gibt. In kleinen Studien und klinischen Fallberichten wurden schon gute Wirkerfolge berichtet. Dennoch fehlen jegliche Richtlinien für Dosierung und Indikation.

Mit diesem Literatur-Überblick (systematic review) möchte ich aufzeigen, ob die Therapie mit Ketamin sinnvoll ist und bei welchen Indikationen es angewandt werden kann. Zusätzlich möchte ich einen Überblick über die Arten der Applikation und über die Dosierung geben.

Doch bevor ich mich dieser Fragestellung widme, soll noch zu Beginn ein Überblick über die Entstehung und die Ursachen von Schmerz, sowie die Wirkung von Ketamin auf diesen, gegeben werden.

1.2 Schmerz

1.2.1 Tumorschmerz

Laut der IASP (International association for the study of pain) ist Schmerz im Allgemeinen "ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird."¹

Doch so einfach diese Definition klingt, so komplex ist das Schmerzspektrum eines jeden einzelnen Patienten. Tumorschmerzen bei fortgeschrittenen Erkrankungen setzen sich in der Regel aus verschiedenen Schmerzkomponenten zusammen. Außerdem darf man die interindividuellen Unterschiede sowohl körperlicher, psychischer und sozialer Natur nicht außer Acht lassen.

Tumorasoziierte Schmerzen sind ein Problem, das mehr als 9 Millionen Menschen weltweit pro Jahr betrifft.² Ist der Tumor bereits metastasiert, bekommen über 50 % der Krebspatienten Schmerzen, mit einem Anstieg auf 75% bei fortgeschrittenen und terminalen Stadien. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren wird in 40-50 % der Fälle der Schmerz als mittelstark bis stark und in 25–30% der Fälle als sehr stark beschrieben.³

Die WHO schlägt ein 3-Stufen-Schema zur Tumorschmerztherapie vor, wobei die orale Therapie immer bevorzugt wird. Schmerzmedikamente sollten in folgender Reihenfolge verabreicht werden: Nicht-Opioide (wie Aspirin und Paracetamol); danach schwache Opioide (wie Codein); wenn nötig starke Opioide (wie Morphin) bis der/die PatientIn schmerzfrei ist. Bei richtiger Anwendung ist diese Therapie kostengünstig und in 80–90% effektiv. Als ergänzende 4. Stufe schlägt die WHO für eine weitere Schmerzkontrolle eine interventionelle Therapie, z.B.: chirurgische Intervention an passenden Nerven, vor.⁴

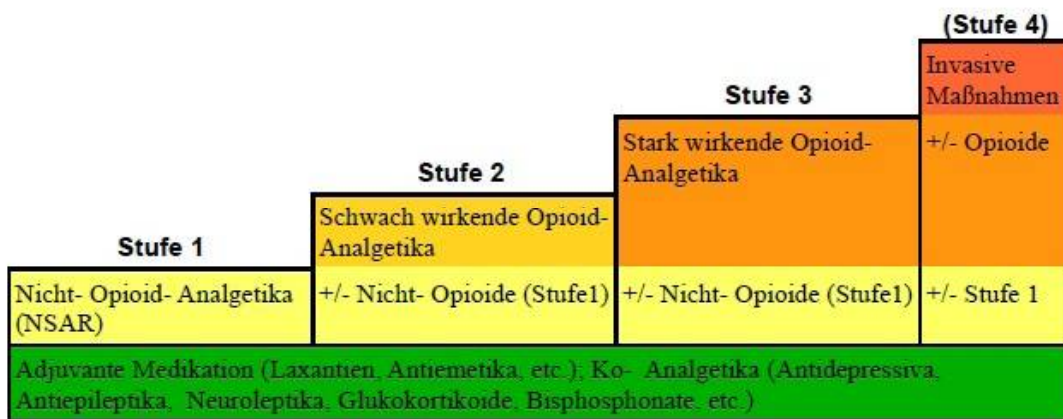


Abbildung 1.1: WHO Stufenschema

Doch invasive Maßnahmen sind nicht immer sinnvoll bzw. bewirken sie auch nicht immer den gewünschten Effekt. Ca. 10 % der Tumorschmerztherapie ist nicht ausreichend.⁵ Die Schmerztherapie spielt besonders in der Palliativmedizin eine große Rolle, da wie bereits erwähnt, Schmerz, je fortgeschrittener das Tumorstadium ist, umso häufiger auftritt.

Von der WHO ist Palliativmedizin definiert als "...ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung

und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.“ Ziel für palliativmedizinisch betreute Patienten und deren Familie sollte es sein, eine höchst mögliche Lebensqualität zu erreichen.⁶

Daher ist es sinnvoll nach neuen Wegen der Schmerztherapie zu suchen, damit noch mehr Tumorpatienten eine schmerzarme Lebensendphase erleben können.

Neue Therapieansätze sind oft kompliziert, da Tumorschmerz unterschiedliche Schmerztypen umfasst. Es kann ein Schmerztyp alleine vorkommen oder aber auch eine Kombination, zum Beispiel aus viszeralem und neuropathischem Schmerz, was viel häufiger der Fall ist. Damit ergibt sich das Problem, dass unterschiedliche Schmerzen auch unterschiedlich auf bestimmte Therapien ansprechen.

Die folgenden Schmerztypen stellen sich in der Therapie von Tumorpatienten als besonders problematisch dar:

- Neuropathischer Schmerz wird durch Verletzung oder Erkrankung der peripheren oder zentralen neuronalen Strukturen verursacht. Ebenso kann es sein, dass er durch ständige somatosensorische Weiterverarbeitung an diesen Strukturen aufrecht erhalten wird. Die Diagnose basiert im Normalfall auf der Identifizierung einer neurologischen Läsion und abnormaler Empfindungen wie Dysästhesie, Allodynie und Hyperalgesie. Charakteristisch sind permanente, brennende, stechende und krampfartige Schmerzen.

In einer Studie mit 1095 Teilnehmern zeigt sich, dass die Schmerzursache bei 40% der Tumorpatienten eine neuropathische Komponente hatte. Neuropathischer Schmerz alleine trat allerdings nur in 7,7% auf. Neuropathischer Schmerz wird mit einer größeren Resistenz gegen Opioidtherapie in Verbindung gebracht und stellt deswegen ein Problem dar.⁷

- Durchbruchschmerz ist definiert als vorübergehender Anstieg der Schmerzintensität bei Patienten, deren Hintergrundschmerz im Großen und Ganzen durch Opioide gut kontrolliert ist. Durchbruchschmerz kann bewegungsassoziiert sein, aber auch in Ruhe auftreten, wodurch er weniger vorhersagbar wird. Meist ist Durchbruchschmerz eine Verschlimmerung von bereits bestehenden Schmerzen. Die Inzidenz von Durchbruchschmerz bei Tumorpatienten mit chronischen Schmerzen ist sehr hoch. In der Regel zeigt Durchbruchschmerz ein im Gesamten schwereres Schmerzsymptom an und ist mit schmerzverbundener funktioneller Beeinträchtigung und psychologischem Stress verbunden. Für den bewegungsassoziierten Durchbruchschmerz sind häufig Knochenmetastasen verantwortlich. Durchbruchschmerz kann jedoch sowohl somatische, viszerale als auch neuropathische oder gemischte Schmerzcharakteristika haben. Da die Schmerzepisoden rasch und unerwartet eintreten, ist ein schnell wirksames Analgetikum wichtig. Da häufig schon hohe Opioiddosen in der Basisedikation angewandt werden, ist es sinnvoll für den Durchbruchschmerz andere Alternativen in Erwägung zu ziehen.⁸

- Opioide können überraschenderweise auch abnorm erhöhtes Schmerzempfinden hervorrufen. Dieses ist charakterisiert durch steigende Sensitivität gegenüber

Schmerzstimuli (Hyperästhesia) und Schmerzen, die durch normalerweise harmlose Reize, wie zum Beispiel einfache Berührung, ausgelöst werden (Allodynie). Man spricht deshalb vom opioidinduzierten Schmerz.⁹ Die Schmerzen unterscheiden sich in der Qualität und der Auftretsstelle vom ursprünglichen Schmerz. Der Grund für dieses Phänomen ist noch nicht ganz klar und man diskutiert auch unterschiedliche Mechanismen, die dahinter stehen könnten.¹⁰

- Zusätzlich zu den oben genannten Schmerzformen gibt es abhängig vom Tumorbefall Schmerzen, die so stark sind, dass sie schwer zu bewältigen sind. Hier können komplexe anatomische Strukturen, Knochenschmerzen bei multiplen Metastasen aber auch eine psychische Komponente eine bedeutende Rolle spielen. Bei der Behandlung solcher Schmerzen gibt es das Problem, dass man die Opioiddosis nicht beliebig hoch steigern kann. In höheren Dosen kommt es auch zu stärkeren Nebenwirkungen, auf Grund derer oft die Opioiddosis nicht weiter gesteigert werden kann. Auch hier müssen Alternativen zur Opioidtherapie in Erwägung gezogen werden.

1.2.2 Schmerzmessung

Um die Wirksamkeit einer Therapie gegen Schmerzen zu verifizieren, muss die subjektive Empfindung Schmerz messbar gemacht werden. Dazu gibt es verschiedene Ansätze.

Naturwissenschaftlich am leichtesten nachvollziehbar sind sicher die biologischen Begleitprozesse, die bei Schmerz auftreten, wie eine gesteigerte Herzfrequenz, vermehrtes Schwitzen oder andere körperliche Erscheinungen. Diese Messparameter geben jedoch wenig Aufschluss über das subjektive Befinden des Patienten.

Eine weitere Möglichkeit ist die Erfassung des offenen Schmerzverhaltens, bei dem der Schmerz aus der Perspektive des Gegenübers beschrieben wird. Auch hier fehlt die subjektive Meinung der Person, die den Schmerz empfindet.

Am weitesten verbreitet sind die recht einfachen Messmethoden für die subjektiv-erlebnisbezogene Schmerzebene. Als Schnelltest haben sich hierbei die Verbale-Rating Skala (VRS), die Numerische-Rating Skala (NRS) und die Visuelle Analogskala (VAS) durchgesetzt. Die VRS umfasst Schmerz mit den Worten "nicht vorhanden, leicht vorhanden, mittelstark vorhanden, stark vorhanden und am stärksten vorhanden". Während die NRS eine Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkst möglicher Schmerz) umfasst. Die VAS ist ein 10 cm langer Balken, auf dem der Befragte seine Schmerzintensität zeigen kann.

Allen drei Methoden ist gemeinsam, dass sie stark von den jeweils Befragten abhängig sind und daher die Werte von zwei verschiedenen Individuen schwer vergleichbar sind. Eine gute Aussagekraft haben sie jedoch bei der Verlaufskontrolle einer Einzelperson.¹¹

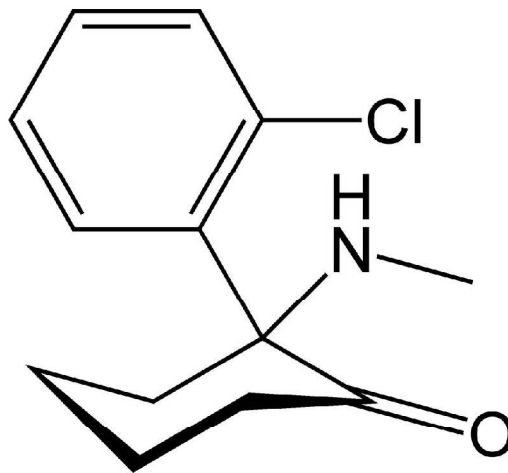


Abbildung 1.2: Chemische Struktur von Ketamin

1.3 Ketamin

1.3.1 Ketaminwirkung

Nun stellt sich die Frage, wie Ketamin wirkt und welchen Vorteil diese Wirkungsweise für die Tumorschmerztherapie und die Facetten des Tumor-assoziierten Schmerzes hat.

Wie schon in Kapitel 1.2.1 zu lesen, sind Opioide zur Schmerztherapie in den meisten Fällen effektiv. Doch sie haben auch Nebenwirkungen wie Sedierung, Atemdepression, Übelkeit und Obstipation. Zudem gibt es Schmerzzustände, die durch Opioide kaum gelindert werden können. Durch diese Tatsachen werden alternative Therapieformen nötig.

Die Medikamentengruppe der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten (NMDA), zu der auch Ketamin gehört, könnte als Koanalgetikum zu Opioiden von Vorteil sein.

Ketamin wirkt auf unterschiedliche Rezeptoren der Nervenzellen. Jeder dieser Rezeptoren ist für unterschiedliche Mechanismen zuständig, dadurch wird auch die Wirkung von Ketamin vielfältig.

- Primär wirkt es auf die NMDA- Rezeptoren, welche durch Schmerzreize stimuliert werden und für die Opioidtoleranz mitverantwortlich sind. Zusätzlich fördern sie durch die Sensibilisierung der nozizeptiven Leitungsbahn die Entwicklung einer Hyperalgesie und Übererregbarkeit, sowie die Vergrößerung rezeptiver Felder. NMDA-Rezeptoren sind bei Gewebsschädigung an der gesteigerten Erregbarkeit nozizeptiver Neuronen, dem so genannten "wind-up-Phänomen", beteiligt. Das bedeutet, dass bei einer erneuten Schädigung einer bereits vorher geschädigten Region dieser eine erhöhte Priorität zugeordnet wird und der Schmerz dadurch stärker als zuvor auftritt.¹²⁻¹⁵

Der primäre endogene Neurotransmitter für NMDA-Rezeptoren ist Glutamat.

NMDA-Rezeptoren sind hochpermeabel für Calcium und medieren einen intracellulären Calciumanstieg, der zu einer Kaskade von stimulierenden Ereignissen führt. Der intracelluläre Signalweg ist komplex, führt aber im Endeffekt zur Aktivierung von Proteinkinase und zur Erhöhung der NO-Levels. Das wiederum führt zur vermehrten Ausschüttung anderer stimulierender Aminosäuren (EAAs, excitatory amino acids). Normalerweise wird diese Aktion spannungsabhängig durch Magnesium blockiert. Wird die synaptische Membran durch zum Beispiel einen längeren Schmerzreiz stimuliert, wird die Magnesiumblockade entfernt. Dadurch kommt die Stimulationskaskade in Gang. NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wie Ketamin, binden an die Phencyclidin(PCP)-Bindungsstelle und senken somit die pro-nociceptive Neurotransmission.^{16,17} Siehe auch Abbildung 1.3.

Ketamin wirkt am NMDA-Rezeptor nicht kompetitiv antagonistisch. Klinisch resultiert auf Rückenmarksebene ein starker analgetischer Effekt an den afferenten Fasern des Hinterhorns und über die supraspinalen NMDA-Rezeptoren "die dissoziative Anästhesie". Auf diesem Wege könnte Ketamin auch der Chronifizierung von Schmerzen vorbeugen und die Empfindlichkeit für Opioide erhöhen.^{13,15,18}

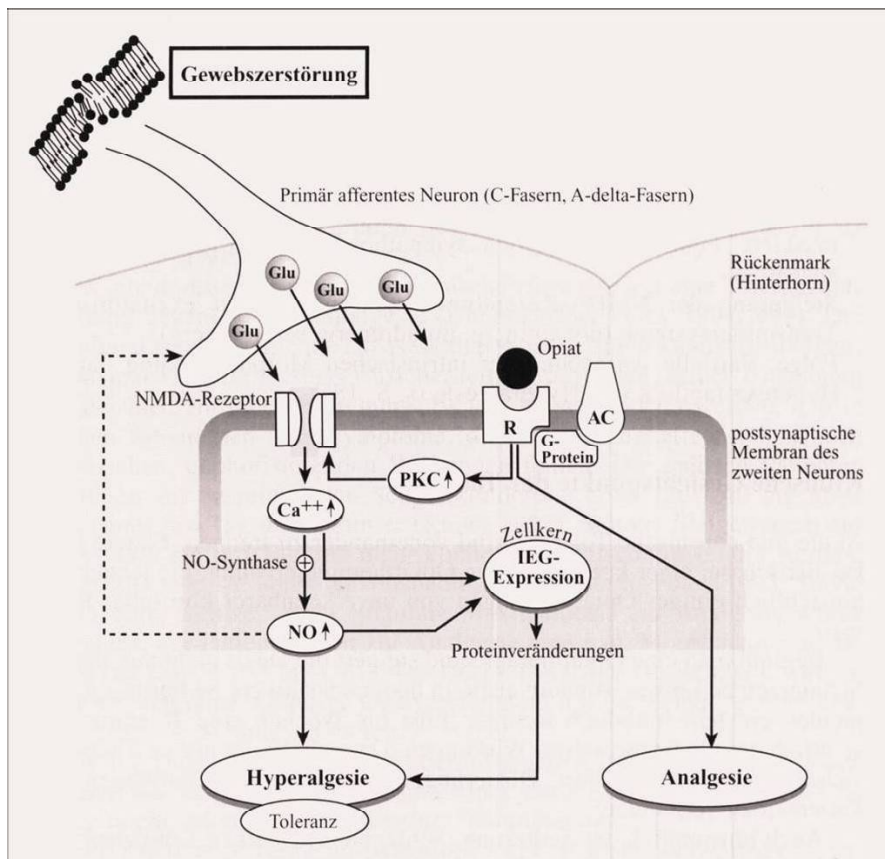


Abbildung 1.3: NMDA-Rezeptor¹⁹

- Ketamin wirkt nicht nur auf die NMDA-Rezeptoren sondern auf eine ganze Reihe anderer Rezeptorbindungsstellen. Unter ihnen befinden sich auch die μ -Opioidrezeptoren, die eine Rolle bei der Opioidtoleranzentwicklung spielen.¹³

Diese Rezeptoren befinden sich hauptsächlich supraspinal. Sie bewirken durch Öffnung von Kaliumkanälen eine Hyperpolarisation der Neuronen. μ -Agonismus vermindert die Reaktion auf erhöhtes pCO₂, ferner vermindert er die Propulsiv-Motorik (verdauungsfördernde Motorik) des Magen-Darm-Trakts. Er führt zu Euphorie und ist auch für die Suchtentstehung verantwortlich.²⁰

An den μ -Rezeptoren werden für Ketamin sowohl agonistische als auch antagonistische Eigenschaften diskutiert. Wong et al.²¹ meinen auf jeden Fall, dass die Ketaminbindung nicht nur die Opioidtoleranz herabsetzt, sondern auch den antinozizeptiven Effekt von Opioiden verstärkt.

- Außerdem wirkt Ketamin noch an einer Reihe anderer Rezeptoren, diese Bindungen rufen vor allem Nebenwirkungen hervor.

Durch agonistische Eigenschaften vermittelt Ketamin am κ -Opioidrezeptor dysphorische Reaktionen und in geringem Maße auch Analgesie.²² κ -Rezeptoren vermitteln Analgesie vorwiegend auf Rückenmarksebene.²⁰

Die Effekte am δ -Rezeptor sind zu vernachlässigen.¹³

Ketamin ist an Norepinephrin-, Serotonin- und muskarinergen-cholinergen Rezeptoren wirksam. Als Katecholamin-reuptake-Inhibitor erhöht Ketamin die zirkulierende Menge an Epinephrin und Norepinephrin. Dieses Phänomen wird für Nebenwirkungen, wie supraventrikuläre Tachykardie, verantwortlich gemacht.^{23,24}

Zusätzlich besitzt es eine Affinität zu GABA-Rezeptoren.

Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin ist inkomplett und unregelmäßig. Ca. 17-20% der verabreichten Dosis gelangt ins Zirkulationssystem. Die höchste Plasmakonzentration ist bereits 30 Minuten nach der Administration erreicht. Für die Abnahme der Wirkung von Ketamin sind primär Umverteilungsvorgänge verantwortlich. Zuerst wird Ketamin in gut durchblutetes Gewebe aufgenommen, dann in Muskelgewebe und peripheres Gewebe und schlussendlich ins Fettgewebe. Ketamin wird in der Leber zu 80% durch das Cytochrom P450-System zu Norketamin metabolisiert.²⁵ Allerdings ist bei Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung nötig. Es gibt Studien, dass keine signifikanten Unterschiede im Metabolismus von Ketamin bei leberinsuffizienten Patienten bestanden.^{26,27}

Der stärkste analgetische Effekt korreliert mit dem höchsten Norketaminlevel und nicht mit dem eigentlichen Ketamin. Norketamin wirkt drei- bis fünfmal so stark wie Ketamin. Durch den First-Pass-Effekt der Leber sind die Norketaminspiegel bei oraler Gabe zwei- bis dreimal höher als bei parenteraler Gabe.²⁸⁻³⁰

Norketamin wird weiter verstoffwechselt und schließlich renal ausgeschieden. Bei Nierenversagen sollte man eine Dosisverminderung abwägen.²⁵

Durch seine geringe Größe und seinen lipophilen Charakter kann Ketamin die Blut-Hirn-Schranke passieren. Wenn Ketamin ins Blut gelangt, geschieht dies bereits nach

1–3 Minuten.³¹ Die Zeit der maximalen Schmerzlinderung wird allerdings kontrovers diskutiert und ist zudem auch vom Schmerzmechanismus abhängig. Auch die, in diesem "Systematic review" verwendeten Artikel, kommen zu jeweils unterschiedlichen Ergebnissen. Doch auf diese Problematik wird noch später im Laufe dieser Arbeit eingegangen.

Wird Ketamin intravenös verabreicht, zeigen sich erste Effekte bereits nach 30 Sekunden und der volle Effekt nach 1 Minute. Die Wirkungsdauer ist mit nur 60 Minuten ebenfalls kurz. Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketaminhydrochlorid liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrigdosierter i.v.-Gabe), für (e)-Norketamin wurden 240 Minuten gemessen.³²

Ketaminhydrochlorid ist nach i.m.-Applikation zu 93 % bioverfügbar.³² Diese Art der Verabreichung spielt vor allem in der Notfallmedizin eine Rolle, wenn durch die bestehende Situation die intravenöse Gabe schwierig durchführbar wird.

Wie jedes Medikament hat Ketamin auch Nebenwirkungen, hier steht vor allem der psychomimetische Effekt von Ketamin im Vordergrund. Dahinter verbergen sich Zustände wie Sedierung, Schwindelgefühl, Somnolenz, visuelle Halluzinationen, Alpträume und Illusionen. Diese Effekte werden allerdings durch die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen vermindert.^{31,33–36}

Außerdem kann Ketamin zu Blutdruckanstieg und Herzfrequenzsteigerung führen.³²

Nur in Einzelfällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben.³²

Schlafmittel, speziell Benzodiazepine oder Neuroleptika, schwächen die Nebenwirkungen von Ketamin ab und führen zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer.

Schilddrüsenhormone und direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika können in Kombination mit Ketamin zu einer Blutdrucksteigerung und Tachykardie führen.

Mischt man Ketamin direkt mit Barbituraten, Diazepam, Theophyllin und Furosemid-Natrium, kommt es durch chemische Inkompatibilität zur Ausfällung.³²

1.3.2 S(+)-Ketamin

Ketamin stand bis in die 1990er als racemisches Gemisch der beiden Enantiomere S(+)- und R(-)-Ketamin zur Verfügung. Heute ist auch das reine S(+)-Enantiomer erhältlich. Das allgemeine pharmakologische Profil von S(+)-Ketamin entspricht weitgehend dem des Razemates. Jedoch ist die analgetische und anästhetische Potenz von S(+)-Ketamin etwa doppelt so hoch wie die des Razemats, daher ist zur Erzielung gleichartiger Wirkungen mit S(+)-Ketamin gegenüber dem Razemat eine Dosisreduktion um die Hälfte möglich. Darüber hinaus wird S(+)-Ketamin schneller eliminiert und ist damit insgesamt besser steuerbar. Neben der reduzierten Substanzbelastung führt dies zu eindeutig verkürzten Aufwachzeiten, wenn es als Anästhetikum eingesetzt wird.

S(+)-Ketamin bewirkt eine ausgeprägte Analgesie schon in subdissoziativen Dosen und zeigt eine geringere hypnotische Potenz und geringere kardiodepressive Eigenschaften als das Razemat.

Im Bereich der klinischen Anwendung sollte S(+)-Ketamin das Razemat vollständig ersetzen. Abgesehen von den geringeren Nebenwirkungen stellt S(+)-Ketamin auch vom

pharmakologischen Gesichtspunkt eine Verbesserung dar, da keine gleichzeitige Zufuhr des kaum wirksamen R(-)-Ketamins erfolgt.

Haupteinsatzgebiete des S(+)-Ketamins sind die Intensiv- und Notfallmedizin.³⁷

1.3.3 Geschichte von Ketamin

Um die Entwicklung des Einsatzes von Ketamin zu verstehen, ist es interessant ein wenig über dessen Geschichte in Erfahrung zu bringen.

Abgesehen von dem reinen S-Enantiomer ist Ketamin eine Substanz, die schon relativ lange bekannt ist. Im Rahmen eines Forschungsauftrages der Firma Parke-Davis bei der Suche nach einem Ersatz für das mit starken Nebenwirkungen behaftete Narkosemittel Phencyclidin (PCP, „Angel Dust“) synthetisierte Calvin L. Stevens, Pharmakologe an der Wayne State University (Detroit, Michigan, USA), im April 1962 erstmalig die Substanz Ketamin. Edward Felix Domino, Professor für klinische Pharmakologie an der Universität in Michigan (USA), erkannte 1964 das psychedelische Potential der Substanz. Die Bezeichnung „dissoziatives Anästhetikum“ für Ketamin wurde von ihm dann im folgenden Jahr 1965 eingeführt.³⁸ Im Jahre 1966 erhielt dann Parke-Davis ein Patent für die Herstellung von Ketamin als Arzneimittel sowohl für die Humanmedizin als auch für die Tiermedizin.³⁹

Seit diesem Zeitpunkt wird Ketamin als Anästhetikum verwendet. In den 1970ern wurde Ketamin sowohl als Therapeutikum als auch als Missbrauchsdroge über die ganze Welt verbreitet.⁴⁰

Durch den Missbrauch von Ketamin als Droge wurden in einigen Ländern die Regelungen für diese Substanz verschärft. So wurde zum Beispiel in den USA 1999 Ketamin auf Liste III des „U.S. Drug Enforcement Administration (DEA)“ gesetzt.⁴¹ Der illegale Besitz bedeutet also Gefängnis- und Geldstrafen. In Großbritannien ging man noch weiter und Ketamin wurde im Jänner 2006 gesetzlich verboten und als Klasse C Droge eingeordnet.⁴² Solche strengen Richtlinien schützen nicht nur vor Drogenabusus sondern behindern leider zum Teil auch eine weitere Erforschung von Substanzen und deren möglichem Benefit.

Dennoch wurde und wird weltweit an der Substanz Ketamin weiter geforscht.

1.3.4 Anerkannte Anwendungsgebiete von Ketamin

Ketamin wird in der Anästhesie zu Narkosezwecken angewandt. Heute verwendet man zur Narkoseeinleitung S(+)-Ketamin in der Dosierung 1–2 mg/kg KG.

In der Notfallmedizin wird Ketamin zur Schmerzbehandlung (Analgesie) angewandt, hier im Speziellen bei Trauma, Verbrennungen, eingeklemmten Patienten und bei Kindern. Dosierungen von S(+)-Ketamin: intravenös 0,25–1 mg/kg KG; intramuskulär 0,5–2mg/kg KG.

Notfallmedizinisch relevante Kontraindikationen stellen ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma ohne Narkose, eine manifeste Herzinsuffizienz, eine perforierte Augenverletzung, Prä-Eklampsie, Eklampsie und Uterusruptur dar.

Zusätzlich wird Ketamin bei Therapie-resistenten Status asthmaticus eingesetzt.

Auch in der Notfallmedizin kann Ketamin in Kombination mit Benzodiazepinen angewandt werden um die Nebenwirkungen abzuschwächen. Allerdings muss man durch die Benzodiazepine eine größere hämodynamische Instabilität in Kauf nehmen und daher Nutzen und Risiko genau abwägen.⁴³ Dennoch empfiehlt das Lehrbuch "Die Intensivmedizin von H. Burchardi, R. Larsen, R. Kuhlen, K.-W. Jauch, J. Schölmerich" schon bei der Verabreichung von 0,5–2 mg/kgKG/h Ketaminrazemat oder von 0,3–1 mg/kgKG/h die gleichzeitige Gabe von Midazolam oder Propofol.⁴⁴

1.3.5 Mögliche neue Anwendungsbereiche von Ketamin

Ketamin wird mehr und mehr als Therapie chronischer Schmerzen angewandt.

Es hat den Anschein, dass Ketamin sowohl bei "Zentralem Schmerz", der durch Rückenmarksschädigung entsteht, wirksam ist, als auch beim "Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom", bei dem zentrale und periphere Mechanismen beteiligt sind.

Es gibt Studien, dass Ketamin das Phänomen des "Phantomschmerzes" lindert.⁴⁵ Testweise wird Ketamin bei Fibromyalgie angewandt.⁴⁶ Ebenso gibt es Versuche diesen Wirkstoff bei postherpetischer Neuralgie (PHN) anzuwenden.⁴⁷

Hauptanwendungsgebiete von Ketamin als Schmerzmedikament sind heute allerdings die "akuten und chronischen neuropathischen Schmerzen".⁴⁸

Zur Zeit wird ebenfalls Forschung zur Anwendung von Ketamin als Medikament bei "Major Depression" betrieben. Wobei Ketamin den Vorteil eines schnellen Wirkeintritts haben soll.⁴⁹

Wie bereits in Kapitel 1.2.1 erwähnt, gibt es nicht "den Tumorschmerz", sondern bei Tumorerkrankungen sind Schmerzen aus unterschiedlichen Komponenten zusammengesetzt. Angewandt wird Ketamin in der Tumorschmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen, bei Opioidtoleranz oder opioidinduzierten Schmerzen, bei "Wind-up Phänomen", sowie beim Durchbruchschmerz. Die Verabreichung von Ketamin wird auch versucht, wenn andere Analgetika einfach nicht mehr wirksam sind bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen.

2 Methoden

2.1 Systematic review

Durchsucht wurden folgende elektronische Datenbanken:

- Cochrane Library (Issue 3, 2008)
- OvidMEDLINE (1990- 2008/09/week 44)
- PubMed (1985- 2008/09/week44)
- Embase (1988-2008/09/week 44)

Zu Beginn war die Suche breit gesteckt und bestand aus einer MeSH term–Suche sowie einer Freitext–Suche. Gesucht wurde nach den englischen Worten "ketamine", "ketalar", "NMDA receptor antagonist", "cancer", "malignant disease", "neoplasm", "pain" und "palliative". Benutzt wurden die booleanischen Verknüpfungen "OR" und "AND".

Da das so erlangte Suchergebnis zu einer sehr großen Zahl an irrelevanten Artikeln und Publikationen führte, wurde die Suche verfeinert. In der verfeinerten Suche wurden die Suchfunktionen "ketamine" "AND" "cancer" "AND" "pain" verwendet. Selbst mit dieser stark eingeschränkten Suche lieferten die Cochrane Library 15, OvidMEDLINE 88, PubMed 127 und Embase 378 Ergebnisse bei der letzten Suche (Oktober 2008, Woche 44).

Bei der Handsuche wurden die Referenzlisten von Review–Artikeln und von Artikeln, welche die elektronische Suche lieferte, durchforstet.

Von der Suche ausgeschlossen wurde "grey literature", sprich noch unveröffentlichte oder schwer zugängliche Abstracts, Artikel oder Statistiken, wie sie zum Beispiel von manchen Pharma–Konzernen durchgeführt werden.

Alle so gefundenen Publikationen wurden inspiziert und deren Titel und Zusammenfassung (Abstract) auf potentielle Relevanz für diese Arbeit untersucht. Alle Studien und Fallberichte, welche diese ersten Prüfungen überstanden haben, wurden genau gelesen und beurteilt und weiter aussortiert.

2.2 Einschlusskriterien

Da durch die oben beschriebene Suche nur vier randomisierte klinische Studien identifiziert werden konnten, wurden auch nicht–randomisierte klinische Studien sowie interessante Fallberichte eingeschlossen um zu einem größeren und aussagekräftigeren Datenpool zu gelangen.

Prinzipiell inkludiert wurden Publikationen in den Sprachen Englisch, Deutsch und Französisch.

Eingeschlossen wurden Publikationen über erwachsene Patienten (älter als 18 Jahre) mit Tumor-assoziierten Schmerzen. Das gesamte Spektrum von opioidresistentem Schmerz, neuropathischem Schmerz, Durchbruchschmerz bis hin zum nicht näher beschriebenen Tumorschmerz wurde berücksichtigt und eingeschlossen.

Es wurden alle Arten der Applikation von Ketamin inkludiert. Auch die Basismedikation spielte beim Ein- und Ausschließen der Studien und Fallberichte keine Rolle.

Da sich auch die Messmethoden für die Wirksamkeit von Ketamin stark unterschieden und daher nur eine geringe Datenmenge erzielt würde, wenn nur eine Methode eingeschlossen worden wäre, wurden alle Methoden eingeschlossen. Dabei war es egal, ob sie sich auf Schmerzskaalen oder den zusätzlichen Opioidverbrauch bezogen.

Ausgeschlossen wurden Studien mit gesunden Teilnehmern, Kindern oder Tierversuchen, ebenso wie Publikationen über den Ketamineinsatz bei nicht tumorbedingten Schmerzen.

2.3 Eingesetzte Evidenz-Grading-Systeme

Um die Evidenz der einzelnen Publikationen darzustellen werden die "Levels of Evidence" des "Centre of Evidence-based medicine (CEBM)" in Oxford (UK) verwendet.⁵⁰ Diese Liste berücksichtigt bei der Bewertung der Evidenz die Art der Studie sowie deren Genauigkeit. Siehe auch Abbildung 2.1 und 2.2.

Um die Qualität der Vorgehensweise bei randomisierten klinischen Studien besser darzustellen, wird bei diesen zusätzlich der Jadad-Score verwendet. Dieser reicht von 0 schlecht bis 5 sehr gut.⁵¹ Siehe Abbildung 2.3.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)

(for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Abbildung 2.1: Levels of Evidence⁵⁰

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Abbildung 2.2: Levels of Evidence⁵⁰

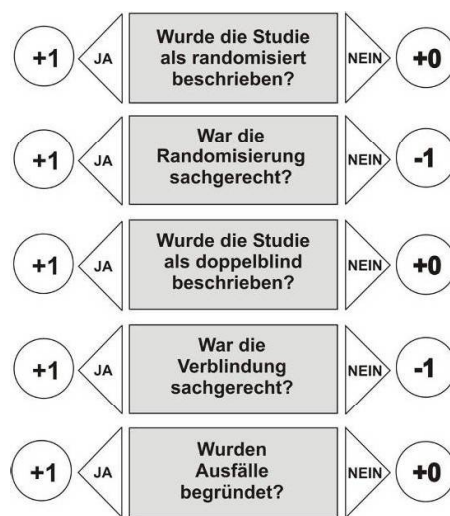


Abbildung 2.3: Jadad-Score⁵²

3 Ergebnisse – Resultat

3.1 Zahl der Studien

Trotz der großen Anzahl an in den Datenbanken gefundenen Publikationen blieben nach dem Lesen der Titeln und Zusammenfassungen nur noch 51 möglicherweise einbeziehbare Arbeiten übrig.

Dabei stellte sich heraus, dass von den 14 gefundenen randomisierten kontrollierten klinischen Studien nur 4 für das Thema dieser Arbeit relevant sind. Die anderen sind entweder nicht Tumor-spezifisch oder beschreiben Nebenwirkungen von Ketamin.

Bei den kontrollierten klinischen Studien ergab die Abstract-Suche eine Zahl von 11, wobei zwei Studien nicht Tumor-spezifisch waren und eine andere mit Kindern durchgeführt wurde, was eine Endzahl von 8 relevanten Studien ergab.

Damit ergeben sich 12 inkludierte Studien mit immerhin einer Gesamtzahl von 232 Probanden, die auf irgendeine Weise mit Ketamin gegen Tumorschmerz behandelt wurden. Dennoch sollte man nicht vergessen, dass durch die unterschiedliche Studienqualität und die Schmerzmessmethoden ein Vergleich unter den einzelnen Studien schwierig ist.

Schwierig war ebenfalls die Entscheidung, ob und welche Fallberichte einbezogen werden sollten. Da einige der Fallberichte Aspekte aufzeigen, die in den Studien nicht vorkommen, wurde schlussendlich auch die große Anzahl an Fallberichten miteinbezogen. Die Qualität der Fallberichte unterschied sich stark, so dass bereits bei der Abstractsuche viele ausgeschlossen werden konnten. Danach blieben 36 Berichte übrig. Davon sind allerdings nur 16 für das Thema dieser Arbeit relevant. In diesen 16 Fallberichten werden im Gesamten 19 Patienten besprochen. Die exkludierten Fallberichte waren entweder über Kinder, nicht Tumor-spezifisch, nicht Ketamin-spezifisch, Berichte von Nebenwirkungen, in einer nicht inkludierten Fremdsprache geschrieben oder einfach nur nicht wirklich aussagekräftig, da die Beschreibung der Ketaminwirkung zu stark von anderen Phänomenen überlagert war.

Zusammenfassend kann man daher sagen, dass in diesem Systematic review 28 Studien oder Fallberichte behandelt werden.

Um sich den Auswahlvorgang besser vorstellen zu können, siehe auch Abbildung 3.1.

3.2 Evidenzgrade der Studien

Von den vier randomisierten klinischen Studien erreichen nur die Studien von Mercadante 2000³¹ und von Yang 1996⁵³ einen Evidenzgrad von 1b und jeweils einen Jadad-Score von 3/5. Bei der Studie von Lauretti 1999⁵⁴ ist das Studiendesign verwirrend und zweifelhaft, ob die Blindung gut gelang. Außerdem wurde kein einheitliches "Outcome-

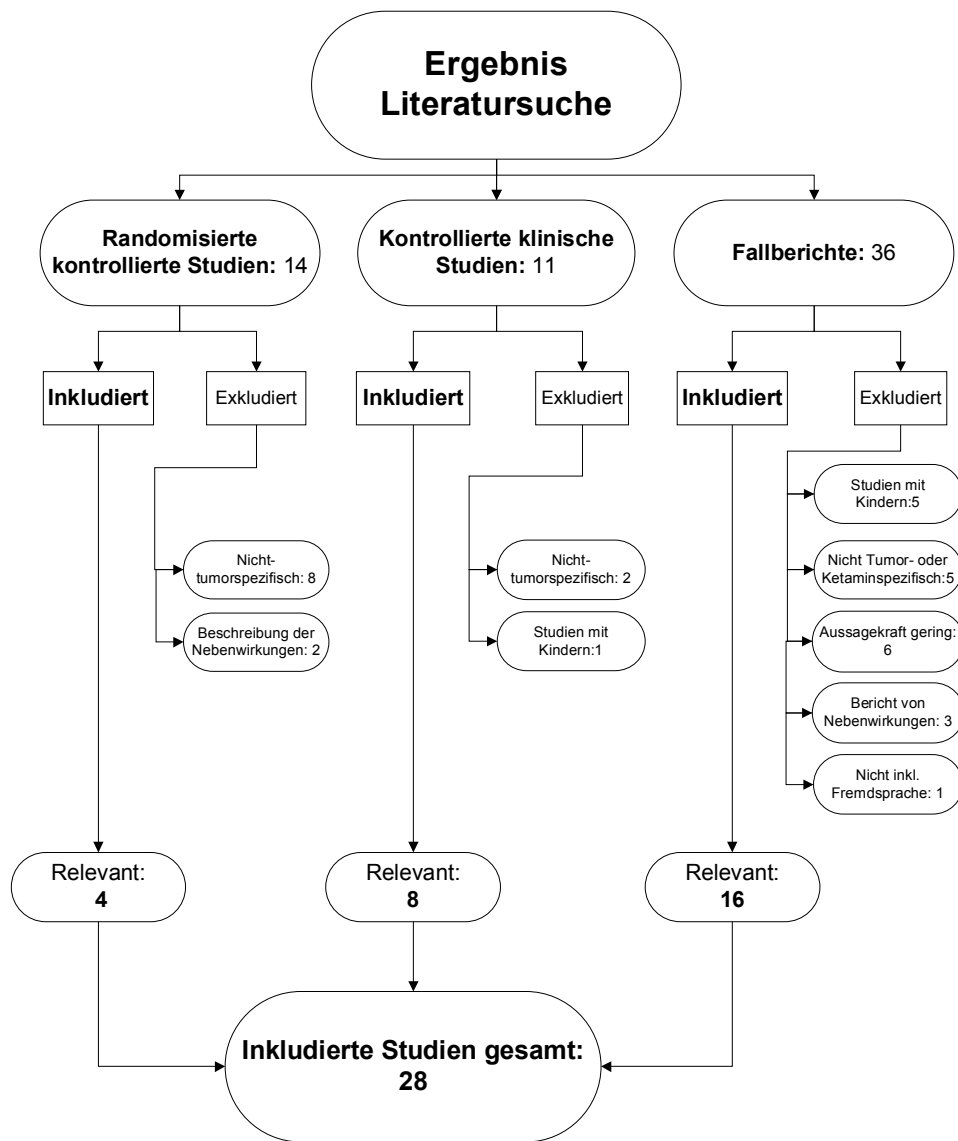


Abbildung 3.1: Ergebnis: Literatursuche

measurement” verwendet. Diese Studie erlangt zwar auch einen Evidenzgrad von 1b, aber nur einen Jadad-Score von 2/5. Die zweite Studie von Lauretti ebenfalls 1999⁵⁵ ist von vorne herein nicht geblindet. Zusätzlich wurde Morphin als Kontrolle und Morphinverbrauch als Outcome-measurement verwendet. Der Jadad-Score kommt gar nur auf 1/5. Diese Studien von Lauretti erlangen nach den Oxford Levels of Evidence einen Evidenzgrad von 2b.

Auch bei den kontrollierten klinischen Studien findet sich noch eine mit Evidenzgrad 2b, sie stammt von Good et al. 2005.⁵⁶

Zusätzlich finden sich noch 5 Studien mit dem Evidenzgrad 3b jeweils von Lossignol et al. 2004, von Kannan et al. 2002, von Jackson et al. 2001, von Ogawa et al. 1994 und von Oshima et al. 1990.^{35,57-60}

Es wurden zwei Chart Reviews gefunden. Bei ihnen werden Patientenakten im nachhinein durchgesehen um eine retrospektive Analyse der Daten durchzuführen. Sie erreichen daher nur einen Evidenzgrad von 4 nach den Oxford-Richtlinien. Die Chart Reviews stammen von Fitzgibbon et al. 2005 und von Berger et al. 2000.^{61,62}

Laut dem Oxford Centre of EBM erlangen auch die Fallberichte einen Evidenzgrad von 4.

3.3 Analyse der Studien

3.3.1 Indikationen für Ketamin

Auch bei den Indikationen für den Ketamineinsatz unterscheiden sich die Studien.

So wurde in 6 Studien nicht näher beschriebener unkontrollierbarer Tumorschmerz mit Ketamin behandelt, in 2 neuropathischer Schmerz, in 3 opioidresistenter Tumorschmerz und in einer Durchbruchschmerz. Die Studie von Fitzgibbon et al. 2005⁶¹ behandelte sowohl unkontrollierbaren als auch neuropathischen Schmerz.

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei den einzelnen Fallberichten. Von 19 Patienten wurden 10 mit unkontrollierbaren Schmerzen, 7 mit neuropathischen Schmerzen und 2 mit opioidinduzierten Schmerzbildern behandelt.

3.3.2 Unterschiede in der Applikation

Die mit 1b bewertete randomisierte Studie von Mercadante 2000³¹ verwendet Ketamin intravenös. Bei der ebenfalls gleich bewerteten Studie von Yang 1996⁵³ wird Ketamin intrathekal eingesetzt. Bei den anderen Studien waren die Applikationsarten gereiht nach Häufigkeit wie folgt: Intravenös (n= 4), oral (n= 2), subkutan (n= 1), sublingual (n= 1), und epidural (n= 1). Bei den Fallberichten sieht die Situation etwas anders aus. 9 Patienten wurde Ketamin intravenös, 8 subkutan, einem intrathekal und einem oral verabreicht.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die häufigste Art Ketamin zu verabreichen, die intravenöse Applikation ist, gefolgt von der subkutanen Applikation. Obwohl bei der großen randomisierten kontrollierten Studie von Yang⁵³ bei 20 Patienten intrathekal Ketamin verabreicht wurde, kann man diese Methode außer Acht lassen, da dies durch die

Häufigkeit des Ketamineinsatzes in den verschiedenen Indikationen		
Indikation	Häufigkeit in Studien	Patientenzahl
unkontrollierbarer Tumorschmerz, nicht näher beschrieben	6	138
neuropathischer Schmerz	2	48
opioidresistenter Schmerz	3	43
Durchbruchschmerz	1	3
Indikation	Häufigkeit in Fallberichten	
unkontrollierbarer Schmerz	10	
neuropathischer Schmerz	6	
opioidinduzierter Schmerz	2	

Tabelle 3.1: Indikationen

Zytotoxizität von Ketamin obsolet ist. Siehe auch Kapitel 4.3.3

Auch wenn es so scheint, als ob die neuropathologischen Veränderungen eher auf Konservierungsmittel als auf Ketamin selbst zurückzuführen sind, sollte man es in dieser Form nicht mehr verabreichen.

Nur geringe Fallzahlen gibt es leider zum Thema orale Verabreichung und auch zur sublingualen Verabreichung, die für den Patienten am schonendsten, da am wenigsten invasiv, wären.

Wie bereits im Kapitel 1.3.1 erwähnt ist Ketamin auch oral zu ca. 17% bioverfügbar. Es stellt sich nun auch die Frage, ob und welche Unterschiede in der Wirkung von Ketamin, abhängig von der Applikationsart, entstehen. Auf dieses Thema möchte ich noch einmal genauer im Kapitel 3.3.5 zurückkommen.

3.3.3 Publikationen zu S(+)-Ketamin

Verwunderlicherweise gibt es keine einzige Studie, die explizit S(+)-Ketamin in der Behandlung von Tumorschmerz einsetzt. Dafür gibt es mehrere Gründe: S(+)-Ketamin ist erst seit Mitte der 1990er am Markt, ältere Studien hatten es daher gar nicht zur Verfügung. Bei neueren Studien könnte der Grund darin liegen, dass der Einsatz vom reinen S(+)-Enantiomer heute schon so selbstverständlich ist, dass auch S(+)-Ketamin einfach nur als Ketamin bezeichnet wird.

Es gibt auch nur zwei Fallberichte, jeweils von Benrath et al. 2005⁶³ und Vranken et al. 2004⁶⁴, die explizit S(+)-Ketamin verwenden.

3.3.4 Dosierungen

Normalerweise wird Ketamin zur Behandlung von Schmerzen in niedrigen Dosen eingesetzt. In der Dosierung gibt es jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen

Unterschiede in der Applikation		
Applikationsart	Häufigkeit in Studien	Patientenzahl
intravenös	6	140
oral	2	24
intrathekal	2	40
subkutan	1	13
sublingual	1	3
epidural	1	12
Applikationsart	Häufigkeit in Fallberichten	
intravenös	9	
subkutan	8	
intrathekal	1	
oral	1	

Tabelle 3.2: Applikationsart

Studien.

Auf den Tabellen (siehe Kapitel 5 Tabellen) befinden sich jeweils die originale Dosis und Zeiteinheit, die in den einzelnen Studien beschrieben wurden. Um den Vergleich zu erleichtern wurde an dieser Stelle die Dosierung auf die Einheit Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (mg/kgKG pro Tag) gleichgerechnet. Wenn die ursprüngliche Einheit den Faktor Körpergewicht nicht berücksichtigte, wurde zur Umrechnung ein Körpergewicht von 60 kg angenommen.

So reichte die intravenöse Dosis von 1 mg/kgKG⁶¹ bis zu 15 mg/kgKG pro Tag^{56,61}.

Interessant ist, dass selbst in ein und derselben Studie, wie bei Fitzgibbon et al. 2005⁶¹, große Unterschiede in der für Patienten wirksamen Dosis bestanden. Dies kam dadurch zu Stande, dass sich Fitzgibbon et al. besonders mit der Dosisfindung auseinander setzten und die einzelnen Patienten unterschiedlich auf die einzelnen Dosen ansprachen.

Bei der oralen Verabreichung scheinen sich die Autoren der einzelnen Publikation einiger zu sein. So erreichte hier die Dosis nur ein Spektrum von 1 mg/kgKG⁵⁵ bis zu 1,5 mg/kgKG⁵⁸ pro Tag.

Auch die subkutane Dosis unterschied sich bei den einzelnen Studien stark. So waren die subkutanen Dosierungen zwischen 1 und 15 mg/kgKG pro Tag. Die niedrige Dosis von 1 mg/kgKG wurde von Fitzgibbon⁶¹ und Bell⁶⁵ vorgeschlagen. Interessanterweise wurde die höchste Dosierung ebenfalls von Fitzgibbon et al. erwähnt.⁶¹ Am häufigsten wurden jedoch niedrige Dosierungen so um die 2 mg/kgKG pro Tag verwendet.⁶⁶⁻⁶⁸

Intrathekal möchte ich einfachheitshalber die Tagesdosierung unabhängig vom Körpergewicht angeben. Dabei möchte ich unterscheiden, ob Ketamin oder S(+)-Ketamin verwendet wurde. Für das Ketaminrazemat fand sich eine Dosierung von 1 mg zweimal täglich bei Yang et al. 1996⁵³. Für die intrathekale Dosierung von S(+)-Ketamin gab

es zwei Vorschläge: Der eine stammt von Benrath et al. 2005 mit einer Dosis von 7,5 mg/Tag⁶³, der andere von Vranken et al. 2004 mit einer Dosis von 20 mg/Tag⁶⁴.

Sublingual wurden 25 mg mit einer Einwirkzeit von 2 Minuten einmalig bei Mercadante et al.⁶⁹ zur Behandlung des Durchbruchschmerz eingesetzt. Da in dieser Studie nur 3 Patienten mit Ketamin behandelt wurden und es keinen Vergleich gibt, ist dieser Dosisvorschlag leider nur von geringer Relevanz.

Epidural wurde bei Lauretti et al. 1999⁵⁴ eine einmalige Verabreichung von 0,2 mg/kgKG genannt. Wie bereits im Kapitel 3.3.2 erwähnt finden sich auch für diese Verabreichungsform keine weiteren Studien.

Dosierung in Abhängigkeit von der Applikation	
Applikation	Dosierung
Intravenös	1–15 mg/kgKG/Tag
Oral	1–1,5 mg/kgKG/Tag
Subkutan	1–15 mg/kgKG/Tag
Intrathekal	7,5–20 mg/Tag (= 0,15–0,4 mg/kgKG/Tag)
Epidural	0,2 mg/kgKG/Tag
Sublingual	25 mg einmalig

Tabelle 3.3: Indikationen

Mit der Thematik der Dosisfindung beschäftigten sich eher wenige Studien. So verglichen zum Beispiel Mercadante in seiner randomisierten Studie zwei mögliche Ketamindosen.³¹ Good, Lossignol, Jackson und Ogawa passten die Dosen den Bedarf der Patienten an.^{35,56,57,59} Wobei man im Allgemeinen sagen kann, dass höhere Dosen stärkere Wirkungen erzielten, jedoch auch stärkere Nebenwirkungen.

In den Fallberichten wurde die Dosis ebenfalls individuell an die einzelnen Patienten angepasst.

3.3.5 Wirksamkeit von Ketamin gegen Tumorschmerz

Outcome measures in den verschiedenen Studien

Bevor man die Frage der Wirkung von Ketamin auf tumorassoziierte Schmerzen beantworten kann, muss man klären, welche Messmethoden für die Wirksamkeit angewandt wurden. Siehe auch Kapitel 1.2.2.

Am häufigsten in Studien angewandt wurden subjektive, vom Patienten abhängige Messmethoden. Hierbei wiederum am beliebtesten war die verbale Schmerzskala (Numeric rating Scale NRS) von 0–10, wobei 0 gar keinen Schmerz und 10 den schlimmsten sich vorstellbaren Schmerz darstellen. Diese Methode wurde in 6 Studien angewandt. Die visual analoge Skala (VAS), die 4 Mal verwendet wurde. Die älteste Studie von allen verwendete eine verbale Beurteilung mit nur 4 Stufen: 0 (keiner); 1 (leicht); 2 (stark, aber ertragbar); 3 (intolerabel).⁶⁰

Die Menge des zusätzlichen Morphinbedarfs wurde in 4 Studien gemessen. Die Menge der Dosis ist zwar einfach zu messen, hat aber auf Grund der individuellen Unterschiede einzelner Patienten wenig Aussagekraft bezüglich einer adäquaten Schmerztherapie.

Die Messung der Länge der Analgesiedauer wurde nur in einer Studie ausgeführt. Diese Messung ist ethisch problematisch, da man Patienten wieder in den ursprünglichen starken Schmerzzustand zurückfallen lässt.

Vergleich der Studien

Auch die vier randomisierten Studien verwendeten unterschiedliche Studien-Designs und sind daher schwierig zu vergleichen. Dennoch lieferten sie interessante Ergebnisse zur Wirkung von Ketamin. Diese sind wie folgt:

- Die randomisierte Studie von Mercadante et al 2000 verwendete ein Cross Over Design. Ein und derselbe Patient erhielt so alle 3 möglichen Therapieoptionen, damit wurden deren Wirksamkeit auch durch die subjektiven NRS gut vergleichbar, da jeder einzelne Patient von seinem Grundschmerz ohne Therapie ausging. Behandelt wurden neuropathische Schmerzen.

Bei dieser Studie zeigte sich, dass Ketamin i.v. als Koanalgetikum zu Morphin besser wirkte als das Placebo physiologische Kochsalzlösung i.v. Der Wirkungsunterschied war auch noch 180 Minuten nach der Verabreichung statistisch signifikant. Es ergab sich ebenfalls ein Wirkungsunterschied zwischen Ketamin in der Dosierung 0,25 mg/kgKG und 0,5 mg /kgKG. Eine statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied allerdings nur bei der Messung zum Zeitpunkt 180 Minuten.³¹

- Auch Yang et al. 1996 verwendeten ein Cross- Over Design, maßen jedoch den Erfolg von Ketamin an der Reduktion des Morphinbedarfs. Dabei wurde reines intrathekales Morphin mit einem intrathekalen Mix von Ketamin und Morphin verglichen. Zuerst wurde Morphin mit einer Startdosis von 0,05 mg so lange gesteigert, bis eine zufriedenstellende Schmerzlinderung eintrat, zufrieden war man mit einer NRS ≤ 3 . Danach wurde Ketamin 1,0 mg i.v. verabreicht und das gleiche Prinzip wie zuvor angewandt. Im Gegensatz zu Mercadante et al 2000 wurde bei Yang et al 1996 als Endergebnis die Höhe des endgültigen Morphinbedarfs zur Schmerzlinderung gemessen. In der Phase, in der nur Morphin verabreicht wurde, wurde eine Dosis von durchschnittlich 0,38 mg benötigt. In Kombination mit Ketamin war nur eine Durchschnittsdosis von 0,17 mg Morphin pro Tag nötig. Dieser Unterschied ist mit einem $p \leq 0,05$ statistisch signifikant.⁵³

In dieser Studie wurde Tumorschmerz mit Ketamin therapiert, der durch Opioide und NSAR unzureichend behandelbar war und ansonsten nicht näher beschrieben wurde.

- In der Studie von Lauretti et al. 1999, die Morphin und Ketamin epidural verabreichte und Ketamin ebenfalls mit Neostigmin und Midazolam verglich, zeigt sich allein in der Ketamin Gruppe ein morphinsparender Effekt. Wobei man mit

einer Schmerzlinderung von VAS ≤ 4 zufrieden war. Der morphinsparende Effekt war laut t-test statistisch signifikant. Zusätzlich wurde die Zeitdauer gemessen, bis die Intensität des Schmerzes nach Applikation der Studiendroge wieder ihren Ursprungswert erlangte. Hierbei war die Zeit länger bei der Ketamin und der Neostigmingruppe als in der Kontrollgruppe, die nur mit Ketamin behandelt wurde. Die Relevanz dieser Messung ist jedoch fraglich, da die Patienten die Möglichkeit hatten zum Zeitpunkt der Studiendrogenapplikation deren Morphindosis selbst anzupassen. Außerdem wurde die VAS während der gesamten Studienzeit verglichen. Auch hier schnitt Ketamin am besten ab, es stellt sich jedoch ebenfalls die Frage, inwiefern dieses Ergebnis von der selbstständigen Adjustierung der Morphindosis abhing.

Auch bei Lauretti et al. wurde nicht näher beschriebener untolerierbarer Tumorschmerz behandelt.⁵⁴

- Bei der zweiten Studie von Lauretti et al., ebenfalls aus dem Jahr 1999, wurden die Patientengruppen zwar randomisiert, die Verabreichung war jedoch nicht geblin-det. Auch hier konnte die orale Morphindosis von den Probanden selbst beeinflusst werden. In dieser Studie wurde jedoch nur die Höhe der Morphindosis bei einheitlichem Therapieerfolg (VAS ≤ 4) gemessen. Bei der Verabreichung von Ketamin 0,5 mg/kgKG zweimal täglich war der Morphinbedarf statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die mit Morphin oral alleine behandelt wurde. Die maximal mögliche tägliche Morphindosis wurde bei 80-90 mg festgelegt.

Es wurde nicht näher beschriebener Tumorschmerz, der mit Tramadol und NSAR nicht behandelbar war, therapiert.

Hier ist noch zu erwähnen, dass Ketamin auch bei den Nebenwirkungen besser abschnitt. So wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe kein Fall von Somnolenz gemeldet.⁵⁵

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den klinischen Studien. Auch hier wurden unterschiedliche Messmethoden angewandt und auch hier kamen die Studien daher auf unterschiedliche Ergebnisse.

- Good et al. 2005 benutzten für ihre Studie die NRS. Sie haben jedoch zusätzlich festgelegt, wann eine Senkung der NRS als Therapieerfolg angesehen werden kann. Es wurden zwei Möglichkeiten des Therapieerfolgs festgelegt. 1. NRS besitzt einen Wert von 0, was keine Schmerzen bedeutet oder 2. eine Reduktion des Ausgangs-NRS-Wertes um 50% oder größer. Zusätzlich musste noch eines der folgenden Kriterien erfüllt werden: Entweder eine mindestens 50%ige Reduktion der 24 Stunden Opioiddosis oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Episoden von Durchbruchschmerz. Ein zusätzliches Kriterium war auch die Verbesserung der Mobilität und/oder der Funktion.

Von den 18 in der Studie inkludierten Patienten mit unkontrollierbarem Tumorschmerz wurden auf diese Art und Weise 12 als Therapieerfolg klassifiziert. Bei den

somatischen Schmerzen waren 7 von 9 Behandlungen erfolgreich und beim kombinierten somatischen/neuropathischen Schmerz 3/5. Die Wirkung von Ketamin wurde schwächer je länger die Schmerzdauer anhielt.⁵⁶

- Bei der Studie von Lossignol et al. 2004 wurde zur Behandlung von neuropathischen Tumorschmerzen zuerst eine Testdosis von 5 mg Ketamin als i.v. Bolus verabreicht. Diese Testdosis wurde als erfolgreich erachtet, wenn die VAS 2 Minuten nach Applikation mindestens 50 % unter den Ausgangswert absank. War diese Testdosis nicht erfolgreich, wurde nach 5 Minuten eine erneute Dosis Ketamin verabreicht. Nach 5 Minuten konnte bei allen 12 Testpersonen der gewünschte Effekt erzielt werden. Der durchschnittliche VAS-Wert lag bei 3/10.

Auch der Langzeiteffekt der Kombination Morphin und Ketamin mit einem dosismäßig auf den einzelnen Patienten abgestimmten Perfusor brachte gute Erfolge in der Schmerzlinderung. Als Kontrolle wurde auch hier der VAS-Wert erhoben. Zusätzlich erhob man den Morphinbedarf. Dieser sank im Schnitt um 50% des Ausgangswertes vor Ketaminbehandlung.⁵⁷

- In der Studie von Kannan et al. 2002 wurde zur Objektivierung der Schmerzen die NRS verwendet. Als Therapieziel wurde eine NRS von ≤ 3 oder ein Absinken des ursprünglichen Werts von mindestens 3 Punkten festgelegt. Auch hier wurde neuropathischer Schmerz behandelt.

Vor Beginn der zusätzlichen oralen Ketamineinnahme war der durchschnittliche tägliche Wert aller 9 Patienten bei 7,55 +/- 1,13. Schon nach 24 Stunden fiel dieser Wert auf 3,55 +/- 1,13. Bei 7 von 9 Patienten sank die NRS um mehr als 3 Stufen. Bei ihnen konnten in den folgenden 2 Monaten NRS-Werte zwischen 2,5–4,0 erhoben werden.⁵⁸

- Bei Jackson et al. 2001 wurden refraktäre tumorassoziierte Schmerzen behandelt. Zur Messung des erfolgreichen Einsatzes von Ketamininfusionen wurde ebenfalls die NRS eingesetzt. Allerdings wurde nur eine NRS-Reduktion von 50% oder höher als Therapieerfolg angesehen.

Insgesamt wurden 29 Schmerzepidosen behandelt. Beim somatischen Schmerz waren 15 der 17 Behandlungen erfolgreich und beim neuropathischen 14/23, jedoch sprach keines der 3 viszerale Schmerzsymptome auf Ketamin an.⁵⁹

- Die Studie von Ogawa et al. 1994 umfasste 15 Patienten. Auch bei ihr wurde die VAS zur Objektivierung von Schmerzen angewandt. Als Indikation für den Ketamineinsatz im Rahmen der Studie gibt Ogawa an: Patienten, bei welchen durch Morphin kein weiterer Effekt erzielt werden konnte, auch nicht durch Dosissteigerung. Oder auch wenn die Nebenwirkungen von Morphin untolerierbar wurden bzw. chirurgische Intervention zur Schmerzreduktion unmöglich war.

2 der 15 Patienten beendeten auf Grund der Nebenwirkungen frühzeitig ihren Einsatz bei der Studie. Die restlichen 13 zeigten durch eine Ketamininfusion von 3–20 mg/h einen durchschnittlichen VAS-Wert von 0,3 (mit Werten zwischen 0 und

3). Wenn man beachtet, dass der durchschnittliche VAS-Wert vor der Behandlung 5,9 +/- 2,0 betrug, ist dies durchaus eine beachtliche VAS-Senkung.³⁵

- Oshima et al. verwendeten 1990 auch eine verbale subjektive Messung der Schmerzen. Hierbei wurden jedoch nur 4 Grade verwendet: 0 (kein Schmerz), 1 (leichte Schmerzen), 2 (starke, noch tolerierbare Schmerzen) und 3 (untolerierbare Schmerzen). Die Patienten mit unkontrollierbarem Tumorschmerzen sollten innerhalb von 3 Bewertungsperioden (0-8, 8-16 und 16-24 Stunden nach subkutaner Ketaminapplikation) ihren Maximalschmerz angeben. Als Therapieerfolg wurden Schmerzwerte von 0 und 1 gewertet.

Ketamin zeigte eine effektive, schmerzlindernde Wirkung bei 13 von 18 Tumorpatienten. Subkutane Dosen Ketamin von 2,5–15 mg/Std erreichten eine Analgesie sowohl in spinalen als auch in cranialen Nerven. Eine wache Bewusstseinslage blieb erhalten.

Bei 3 Patienten stellte sich nicht die erwünschte Wirkung ein und bei zweien blieb die Wirkung fraglich. Ebenfalls interessant ist, dass bei zwei Patienten mit Langzeitadministration von Ketamin (202 und 147 Tage) dessen analgetisches Potenzial zu sinken schien. Dieser Effekt wird in keiner der neueren Studien beschrieben.⁶⁰

An dieser Stelle möchte ich auch noch auf die Chart reviews eingehen, da sie trotz geringer Evidenz interessante Ergebnisse aufzeigen.

- Die retrospektive Studie von Fitzgibbon et al. 2005 verwendete 3 Hauptkriterien um den Erfolg der Ketamintherapie festzulegen: Eine Reduktion der NRS von mindestens 4 Punkten. Eine Frequenzreduktion zusätzlicher Opioidverabreichung auf Grund von Durchbruchschmerz um mindestens 50 %. Ebenfalls berücksichtigt wurde die Dokumentation in den Patientenakten, ob sich der Zustand des Patienten subjektiv verbesserte und der Patient sich wohler fühlte. Ketamin wurde als effektiv angesehen, wenn alle 3 Kriterien erfüllt wurden. In die Studie inkludiert wurden 16 Patienten, wobei einer davon eine nicht-tumorbezogene terminale Erkrankung hatte. Jeder der Patienten hatte klinisch mehr als einen Schmerztyp. Dennoch überwog bei 14 Patienten die neuropathische Komponente. Bei 15 Patienten konnte die Schmerzskala auf mindestens 4 gesenkt werden. Eine 50%ige Senkung der Notwendigkeit Opioiden bei Durchbruchschmerz anzuwenden, konnte immerhin bei 12 Patienten erreicht werden. Bei 8 von diesen Patienten konnte sogar die 24 Stunden Opioiddosis gesenkt werden. Insgesamt 11 der 16 Patienten erfüllten alle drei zu Beginn festgelegten Kriterien und wurden als ketaminsensitiv eingestuft.⁶¹
- Die retrospektive Zusammenschau von 9 verschiedenen Fällen durch Berger et al. 2000 verwendete, um die Ketaminwirkung zu messen, die beschreibenden Worte aus den klinischen Aufzeichnungen. Auch wenn es so scheint, als ob diese Aufzeichnungen nach der Infusion von Ketamin positiver wären, ist dies leider nur schwer

objektivierbar. Es wurde auch versucht aus den Aufzeichnungen die durchschnittliche VRS zu erlangen. Es gibt allerdings leider nur bei 2 der 9 Fälle sowohl einen Wert vor als auch nach der Ketamintherapie.⁶²

Bei den Fallberichten fällt auf, dass Ketamin fast immer als ultima ratio verwendet wurde, nachdem alle anderen Therapien versagten. Hier stellt sich die Frage, ob ein zusätzlicher Einsatz von Ketamin eine Schmerzlinderung herbeiführen kann.

Nichts desto trotz ist allen Fallberichten gemein, dass Ketamin einen positiven Effekt auf den behandelten Patienten hat. Allerdings sollte man hierbei nicht auf den Publikationsbias vergessen, denn positive Fallberichte werden mit einer viel höheren Wahrscheinlichkeit publiziert. Ich möchte an dieser Stelle nicht alle Fallberichte separat besprechen, sondern nur einzelne Fallberichte herausnehmen um in den Studien noch nicht erwähnte Dinge darzustellen.

- So lehrt uns zum Beispiel der von Davis et al. 2007 beschriebene Fall, dass Ketamin selbst in aussichtslosen Situationen noch von Wirkung sein könnte. Der beschriebene Patient litt unter einem neuropathischen Schmerz durch spinale Kompression. Er gab eine NRS von 10/10 an, selbst bei einer Kombinationstherapie mit hohen Dosen und einer Umstellung auf intravenöse Opioide. Daher wurde ein opioidinduzierter Schmerz postuliert. Die Behandlung von opioidinduzierten Schmerzen bei der Tumorschmerztherapie wurde in keiner anderen Arbeit erwähnt.

Zuvor blieb auch mit Ketamin 13 mg/Std i.v. die NRS des Patienten auf 4–5/10 Punkten. Dennoch konnte eine Verbesserung seiner Allodynie und auch Myokloniefreien Intervalle erzielt werden. Der mentale Zustand des Patienten stieg und fiel abwechselnd bis zu seinem Tod.⁷⁰

- Mercadante et al. 2003 wollten den Effekt von Ketamin, eine Opioidtoleranz zu reversieren, aufzeigen. Auch in ihrem Fall zeigte die Patientin neuropathische Schmerzen. Durch die zusätzliche Verabreichung von Ketamin konnte die Morphinosis zwar reduziert werden, es setzten jedoch die Schmerzen nach Absetzen des Ketamins sofort wieder ein. Mercadante et al. waren ursprünglich davon ausgegangen, dass Ketamin die Opioidtoleranz dauerhaft bessert, dies schien nicht der Fall zu sein.⁷¹
- Bei Vranken et al. 2004 wird neuropathischer Schmerz im Bein durch Rückenmarkskompression auf Grund einer Knochenmetastase beschrieben. Radiotherapie zeigte keine Wirkung. Hier war das Problem, dass bei weiterer Dosissteigerung des intrathekalen Morphins, Bupivacains und Clonidins der Patient eine unakzeptable Schwäche in beiden unteren Extremitäten bekam. Deshalb wurde eine zusätzliche intrathekale Applikation von S(+)-Ketamin versucht. Die Patientin hatte während dieser Behandlung keine neurologischen Defizite mehr und blieb gehfähig.⁶⁴
- In ihrem Fallbericht beschreiben Lloyd-Williams et al. 2000 einen insofern interessanten Fall, da sowohl orales als auch subkutanes Ketamin bei ein und demselben Patienten ausprobiert wurden. Dieser Patient reagierte auf das orale Ketamin

kaum, sprach aber sehr gut auf die subkutane Verabreichung an. Der Patient konnte mit einer subkutanen Infusion von 1,8 g Ketamin/24 Std, 100 mg Diamorphin und 10 mg Midazolam in einem separaten Infusionsgerät nachhause entlassen werden. In den nächsten 3 Wochen wurde Ketamin auf eine vergleichsweise hohe Dosis von 3,2 g/24 Std gesteigert. Hiermit handelt es sich um die höchste beschriebene Dosis aus allen Papers. Interessant ist, dass der Patient auch bei dieser Dosierung kaum Ketamin-typische Nebenwirkungen beschrieb. Zur Minimierung dieser Nebenwirkungen erhielt er jedoch orales Diazepam.⁷²

- Beim Fallbericht von Tamuri et al. 2000 ist die hohe Dosis der Ketamininfusion interessant. Die nur 48 kg schwere Patientin erhielt 600 mg Ketamin iv pro Tag. Damit konnte die Morphindosis von 1800 mg i.v. auf 1500 mg i.v. gesenkt werden. Diese Therapie half ausgezeichnet gegen die Allodynie und die neuropathischen Schmerzen der Patientin und verursachte keine nennenswerten Nebenwirkungen.⁷³
- Beim Fallbericht von Wood et al. 1997 ist interessant, dass ein Patient mit zentralem Schmerz sekundär bei zerebralen Tumor mit Ketamin behandelt wurde. Obwohl er bereits 600 mg Morphin oral bekam, stiegen seine Schmerzen weiter an. Auch orales Dexamethoson, Carbamezepin, Amytriptylin und NSAR konnten keine signifikante Besserung bringen. Subkutane Infusionen von Ketamin via eines Perfusors mit einer Dosierung von 2 mg/kg/24 Std konnten die NRS von 7/10 auf 1/10 senken.⁶⁷
- Das Besondere bei der Fallbeschreibung von Mercadante et al. 1995 ist die lange Dauer der Ketaminanwendung. Die gesamte Dauer der Ketamintherapie betrug hier nämlich 13 Monate. Ursprünglich erhielt der Patient Ketamin als Komedikation, da eine Steigerung der Opioiddosis mit Nebenwirkungen wie Benommenheit, Halluzinationen, Verwirrung, Übelkeit, Agitation und Myoklonusepisoden verbunden war. Der Patient vertrug eine lumbospinale Infusion von Bupivacain und Morphin ebenfalls nicht. Deshalb wurde eine kontinuierliche subkutane Ketamininfusion von 150 mg/Tag (2mg/kgKG) begonnen. Die Morphindosis konnte so auf 200 mg/Tag reduziert werden. Nach zwei Monaten musste die Ketamindosis auf 200 mg/Tag (ca. 10 mg/Std) gesteigert werden. Als sich die Tumorsituation beim Patienten verschlechterte, mussten Morphin auf 300 mg ebenfalls subkutan und Ketamin auf 246 mg täglich gesteigert werden. Zum Schluss erhielt der Patient 200 mg Morphin und 450 mg Ketamin am Tag.⁶⁸
- Clark et al. 1995 beschrieben einen Fall von Opioidtoleranz, bei dem Ketamin erfolgreich eingesetzt wurde. Hier konnten hohe Opioiddosen transdermal, intravenös als auch epidural keine Abhilfe mehr schaffen. In einer Phase eines extrem schweren Kopfschmerzes wurde 50 mg Ketamin i.v. verabreicht, was 30 min eine Besserung verschaffte. Aus diesem Grund bekam der Patient danach eine Ketamininfusion in der Höhe von 100 mg/Std. Es konnten sowohl der epidurale Opioidkatheter als auch das transdermale Fentanylpflaster entfernt werden. Das intravenöse Morphin wurde weiterhin mit einer Rate von 330 mg/Std verabreicht. Der Patient benötig-

te kein zusätzliches Morphin für Durchbruchschmerz. Der Patient entwickelte eine Pneumonie, wobei gleichzeitig der Schmerz wieder stark anstieg. Kurz vor seinem Ableben benötigte er innerhalb kürzester Zeit Morphin 1000 mg/Std; Midazolam 12 mg/Std und Ketamin 200 mg/Std zur Kontrolle der Schmerzen. Hier stellt sich die Frage ob sich erneut eine Opioidtoleranz einstellte oder sich gar ein opioidinduzierter Schmerz entstand. Der Patient starb 13 Tage nach Beginn der Ketamintherapie.⁷⁴

3.3.6 Zeitintervall der Ketaminwirkung und Zeitdauer bis Schmerzlinderung durch Ketamin

Die Zeit bis zum Wirkeintritt von Ketamin und wie lange diese Wirkung anhält ist nicht in allen Studien erhebbar. Das liegt einerseits daran, dass viele Studien Ketamin als Dauerinfusion verwendeten, andererseits auch an der fehlenden Dokumentation. Auf die dennoch gefundenen Daten wird an dieser Stelle eingegangen.

Bei Mercadante et al. 2000³¹ trat die beste Wirkung von Ketamin sofort nach der 30-minütigen Infusion auf. Die Wirkung flachte langsam ab, war jedoch auch noch 2 Stunden nach Applikation vorhanden.

Bei der geblindeten Studie von Lauretti et al. 1999⁵⁴ war das epidural verabreichte Ketamin im Schnitt 20 Minuten wirksam.

Bei Mercadante et al. 2005⁶⁹ konnte durch sublinguales Ketamin in 11 von 12 Durchbruchschmerzepisoden der Schmerz bereits nach 5 Minuten gelindert werden. Nach 10 Minuten waren alle 12 Episoden unter Kontrolle.

Bei Lossignol et al. 2005⁵⁷ zeigte sich bereits 5 Minuten nach der i.v. Testdosis gute Schmerzkontrolle bei allen Patienten. Diese Schmerzkontrolle hielt länger als 60 Minuten an. Danach wurde auf eine kontinuierliche Infusion von Morphin und Ketamin umgestellt.

Im Fallbericht von Kotlinska-Lemieszek et al.⁶⁶ wird berichtet, dass die Wirkung von Ketamin erst nach ein paar Stunden auftrat. Man kann jedoch die Art der Verabreichung nicht nachvollziehen.

Bei McQueen et al. 2002⁷⁵ trat die Wirkung der i.v.-Testdosis ebenfalls nach 5 Minuten ein.

Beim Fall von Lloyd-Williams von 2000⁷² setzte die Wirkung von subkutan verabreichtem Ketamin rasch ein, das orale Ketamin blieb jedoch wirkungslos.

Fine beschreibt 1999⁷⁶ ebenfalls, dass die Verabreichung von Ketamin i.v. bei seinen Fällen innerhalb einiger Minuten wirkte.

3.3.7 Nebenwirkungen

Bei der Häufigkeit der Nebenwirkungen muss man unterscheiden, in wie vielen unterschiedlichen Studien eine Nebenwirkung erwähnt wird und wie häufig sie in Prozent an der gesamten Patientenzahl ist. In diesen Vergleichen werden die 12 identifizierten Studien verwendet mit einer Gesamtpatientenzahl von 232. All diese Patienten wurden mit Ketamin behandelt.

Relativ häufig waren zentrale Nebenwirkungen. Eine der gefürchtetsten, nämlich die Halluzinationen, wird in 6 von 12 Studien geschildert. Halluzinationen sind daher am häufigsten in unterschiedlichen Studien erwähnt. Rechnet man allerdings das Vorkommen von Halluzinationen in Prozent an den gesamt mit Ketamin behandelten Patienten, so ergibt das nur eine Zahl von 6. Vom Gefühl des Realitätsverlustes sind 18 Patienten betroffen. Das macht 7,8 Prozent gesamt. Verwirrtheit als unerwünschte Nebenwirkung wurde in einer Studie beschrieben und betrifft 1,7 Prozent der Patienten. Hier sollte jedoch noch einmal darauf hingewiesen werden, dass alle Studien mit racemischen Ketamin durchgeführt wurden.

Obwohl Müdigkeit nur in 3 Studien als Nebenwirkung erwähnt wird, tritt diese immerhin bei 7,3 Prozent aller 232 Patienten auf. Richtige Somnolenz wird jedoch nur in einer Studie beschrieben und kommt auf eine Zahl von 0,9 Prozent.

Es kam jedoch auch zur Agitation. Ruhelosigkeit durch Ketamingabe trat allerdings insgesamt eher selten auf.

Schwindel war eher selten und trat nur bei 1,3 Prozent aller Patienten auf.

Ebenfalls selten war eine Harnretention. Sie wurde aber immerhin in 2 Studien, allerdings nur bei jeweils einem Patienten, beschrieben. Dies könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass Ketamin durch seine Wirkung auf den NMDA-Rezeptor die Opioidwirkung steigert. So entsteht bei Ketamingabe eine relative Überdosierung des Opioids.

Vermehrte Salivation trat in der Studie von Oshima et al. 1990 bei zwei Patienten auf.⁶⁰

Ein besonderes Vorkommnis beschrieben Jackson et al. Bei ihnen kam es bei einem Patienten nach Ketamingabe zu einem Blutdruckanstieg. Es scheint, als ob dieses Geschehen eine Nebenwirkung von Ketamin war, da der Blutdruck nach Absetzen des Ketamins wieder auf sein Ursprungslevel sank.⁵⁹ Blutdruckanstieg und Herzfrequenzsteigerung werden in der Gebrauchsinformation von Ketamin der Firma Pfizer durchaus als Nebenwirkung von Ketamin angegeben.³²

Generell scheint die Tendenz zu bestehen, dass die Nebenwirkungen von der Dosis abhängig sind. Je niedriger die Dosen desto weniger Nebenwirkungen wurden beobachtet. Ebenfalls interessant ist, dass es nur selten zu einem Abbruch der Ketaminapplikation auf Grund starker oder für den Patienten untolerierbarer Nebenwirkungen kam. Dies betraf 2 Patienten bei Kannan et al. 2002⁵⁸, 2 bei Ogawa et al. 1994³⁵ und 2 bei Fitzgibbon et al. 2005⁶¹.

Es scheint ebenfalls so, als ob Patienten, welche auf die Schmerztherapie mit Ketamin nicht gut ansprechen, zumindest gleich stark, wenn nicht sogar stärker, von den Nebenwirkungen betroffen sind.³¹

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Übelkeit und Erbrechen in 3 Studien als Nebenwirkung beschrieben werden. Ebenso wird Appetitverlust in zwei Studien beschrieben. In zwei Studien kommt Obstipation als Nebenwirkung vor. Bei all diesen Nebenwirkungen ist fraglich, ob es sich um echte Nebenwirkungen von Ketamin oder ob es sich um ein Zustandsbild handelt, das durch den schlechten allgemeinen Zustand der Patienten oder durch andere Medikation hervorgerufen wird.

Bei den Fallberichten möchte ich mich nur auf eine Aufzeichnung besonderer Vorkommnisse und noch nicht erwähnter Nebenwirkungen beschränken.

In einem Fall wird berichtet, dass der Patient nach 15 mg Ketamin i.v. Benommenheit und aufsteigende Wärme empfand.⁷⁵ Auch bei Walker et al. 1997 werden bei einem Patienten 3 Episoden von leichten Halluzinationen beschrieben. Die Gruppe Vranken et al. 2005 fand nach ihrer intrathekalen Verabreichung von S(+)-Ketamin mit Konservierungsmittel post mortem histopathologische Veränderungen im Rückenmark.⁷⁷

Bei den Fallberichten war es oft schwierig zwischen den Nebenwirkungen von Opioiden und Ketamin zu unterscheiden. Es wurden aber in 13 von 15 Berichten keine gravierenden Nebenwirkungen beschrieben.

Häufigkeit von Nebenwirkungen		
Nebenwirkung	Studienzahl mit Erwähnung	betroffene Patienten
Halluzinationen	6	14 (6,0%)
Realitätsverlust	3	18 (7,8%)
Verwirrtheit	1	4 (1,7%)
Müdigkeit	3	17 (7,3%)
Somnolenz	1	2 (0,9%)
Agitation	2	3 (1,3%)
Schwindel	3	3 (1,3%)
Harnretention	1	2 (0,9%)
Salivation	1	2 (0,9%)

Tabelle 3.4: Nebenwirkungen

4 Diskussion

Bevor ich nun das Outcome dieser systematischen Übersichtsarbeit offen lege, möchte ich noch auf ein paar Probleme eingehen, die sich im Laufe dieser Arbeit ergaben. Vor allem beschäftigte mich, dass es so viele Studien mit mangelnder Studienplanung und Studienqualität gab, aber auch die Tatsache, dass evidenzbasierte Medizin trotz ihrer eindeutigen Vorteile auch Nachteile mit sich bringt. Da diese meist kaum beachtet werden, ist es mir ein Anliegen auch darauf einzugehen.

4.1 Studienqualität

Placebokontrollierte Studien mit Schmerzpatienten sind insofern schwierig, da man im Studiendesign berücksichtigen muss, dass eine Placebokontrolle nur schwer möglich ist, denn diese würde die Patienten in unnötige Schmerzen versetzen.

Es ist ebenfalls schwierig eine große Anzahl an Studienteilnehmern zu rekrutieren. Die zwei besseren der vier RCTs verwendeten ein cross-over design. So wird garantiert, dass jeder Patient die gleiche Behandlung erfuhrt.

Bei der Studienqualität ist bei fast allen Studien die Wahl und Dokumentation des Outcome-Measurements, also der Messmethoden zur Verifizierung des Studienergebnisses und -erfolgs, zu kritisieren. Es wäre von Vorteil das Outcome so klar wie möglich festzulegen, doch wurden hier in vielen Studien mehrere Parameter gemessen, oder gar das Outcome zu Beginn nicht klar festgelegt. Es sollte von Anfang an klar sein, welches Outcome gewünscht wird, welche Messungen Sinn ergeben und auch vergleichbar sind. Bei der in dieser Arbeit behandelten Fragestellung steht im Raum, ob der Standard für das Outcome der Schmerzurückgang, die Reduktion des Morphinverbrauchs oder ganz ein anderes Ergebnis sein sollten.

Auch für andere Bereiche gilt, dass die Studie umso besser wird, je genauer diese im Vorhinein festgelegt wurde. So wurde zum Beispiel nur in einer der vier RCTs der zu behandelnde Schmerztyp festgelegt, in den anderen drei Studien wurde nur tumorindizierter Schmerz behandelt. Natürlich wird auch hier das Ergebnis genauer und leichter zu verwerten, wenn beispielsweise zwischen viszeralen, neuropathischen Schmerzen und Knochenschmerzen unterschieden wird.

Ebenfalls ein Problem ist die genaue Definition der Komedikation. Diese sollte bereits bei der Studienplanung festgelegt und möglichst genau dokumentiert werden. Ebenso muss jegliche Änderung während der laufenden Studie dokumentiert werden. Da die Komedikation natürlich trotzdem von Studie zu Studie variiert, wird genau durch diese die Vergleichbarkeit der Studien noch zusätzlich erschwert. Hier spielt ebenfalls eine Rolle, dass der Schmerzmittelbedarf individuell verschieden ist und sowohl NSAR als auch Opioide individuell angepasst werden müssen.

Auch Bias, das bedeutet systematischer Fehler, können die Aussagekraft und die Richtigkeit eines Studienergebnisses negativ beeinflussen. Sie sind differenzierte Fehler, die auf Grund nicht randomisierter Faktoren zu verzerrten Ergebnissen führen. Die zwei Hauptgruppen sind der Detektionsbias und der Studienanordnungsbias.⁷⁸ Man kann in Studien verschieden Subtypen dieser Kategorien beobachten. Welche Fehler auftreten können, hängt sowohl von der Art und dem Aufbau der Studie, als auch deren Genauigkeit in der Ausführung, ab.⁷⁹ In diesem Abschnitt wird im Besonderen auf die Fehler eingegangen, die eine Relevanz für das Outcome dieser Arbeit haben.

- Bei vielen Studien findet sich ein Informationsbias. Er ist ein Subtyp des Detektionsbias und ist durch Beobachtungsgleichheit auszuschalten. Es müssen daher alle Untersuchungseinheiten von denselben Personen, im selben Zeitraum und mit denselben Methoden beobachtet werden.⁷⁹ Das ist nur bei gut geplanten klinischen Studien möglich. Chart reviews, also rückblickende Arbeiten, eignen sich für möglichst genaue und einheitliche Angaben zur Behandlung und zum Therapieerfolg nicht. Dies spiegelt sich auch in den 2 retrospektiven Studien, welche in diesem Systematic Review verwendet wurden, wieder.^{61,62}

Das Mittel der Wahl um möglichst einheitliche und unbeeinflusste Informationen zu bekommen ist die Blindung.⁷⁹ Idealerweise wird hierbei eine doppelte Blindung angewandt. Bei ihr wissen weder Arzt noch Proband um den Inhalt des verabreichten Medikaments Bescheid. In einer seiner beiden Studien randomisierten Lauretti et al. ihre Probandengruppen zwar sachgerecht, es fehlte jedoch jegliche Blindung. So fällt diese Studie trotz eines nicht unwesentlichen Informationsbias in die Gruppe der randomisierten klinischen Studien, was wiederum Kritik an den EBM-Scores und Bewertungsschemen in sich birgt.⁵⁵

Ebenfalls problematisch stellen sich auf Grund der mangelnden Vergleichbarkeit von Untersucher, Behandlungseinheit und anderem mehr, Multicenter-Studien, wie die Studie von Jackson et al. 2001⁵⁹, dar. Man könnte sagen, dass hier ein Informationsbias bereits vorprogrammiert ist.

- Confounder sind verzerrende Störgrößen, die den Zusammenhang zwischen Einflussgröße und der Zielgröße verfälschen.⁷⁸

Ein Confounder findet sich zum Beispiel im Bereich des Schmerztyps. Bei den zahlreichen Studien, die den Tumorschmerz nicht näher klassifizierten, könnte es zum Beispiel passiert sein, dass in der Ketamingruppe nur neuropathische Schmerzformen und in der Kontrollgruppe nur viszerale Schmerzen vorhanden waren. Das dies eine Verfälschung der Ergebnisse bewirken könnte, liegt zwar auf der Hand, ist aber natürlich im Nachhinein nicht mehr nachvollziehbar.

- Ähnlich wie Confounder, verhalten sich Synergismen. Synergismen sind Interaktionen von scheinbar unabhängigen Variablen.⁷⁸

So könnte es durchaus sein, dass Ketamin in Kombination mit Opioid A und Medikament B besser wirkt als in Kombination mit Opioid A alleine, oder eben auch umgekehrt.

- Ein Selektionsbias tritt vorwiegend bei klinischen Studien auf, wenn die Patientengruppe schlecht randomisiert wurde, sodass zum Beispiel Geschlecht und Alter in den Gruppen total abweichen.⁷⁸

Aber auch Studienabbrecher können zu einem Selektionsbias führen, wenn die Gründe des Ausscheidens mit der Zielgröße in Zusammenhang stehen. Brechen zum Beispiel Patienten auf Grund der starken Nebenwirkungen ab und wird dieser Abbruchgrund nirgends erwähnt, so erscheint das Studienergebnis positiver, als es eigentlich ausfällt.⁷⁹

So wurde zum Beispiel bei der nicht-geblindeten Studie von Lauretti et al. 1999⁵⁵ ein Studienabbrecher einfach durch einen anderen Patienten ersetzt. Das eine solche Vorgehensweise das Ergebnis verfälschen kann, sollte immer bedacht werden.

Es ist jedoch durchaus legitim einen Patienten durch einen anderen auszutauschen, wenn man bei der Auswertung einer Studie, eine Intention-to-treat-Analyse durchführt. Die Patienten werden dabei nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben, oder ob sie in die alternative Behandlungsgruppe übergewechselt haben.⁸⁰

Viele Studien erwähnen in der Publikation kein Wort von Studienabbrechern. Hier müsste meiner Meinung nach zumindest der Satz eingefügt werden, dass es keine Studienabbrecher gab. Denn die Anzahl der Studienabbrecher gibt auch an, inwiefern in unserem Fall die Applikation von Ketamin vertragen wird, durchführbar ist und vom Patienten toleriert wird.

- Die Fehlerquelle; die durch den Publikationsbias entsteht, sollte man auf keinem Fall unterschätzen, denn mit dem Publikationsbias ist der falsche Eindruck gemeint, der dadurch entsteht, dass nur Arbeiten mit positiven Ergebnissen publiziert werden.⁸¹

Wenn man die Literatursuche über Datenbanken und Handsuche betreibt und keine "Grey-Literature" verwendet, erhält man nur positive Ergebnisse zum Einsatz von Ketamin in der Tumorschmerztherapie. Hier kann man sich nie ganz sicher sein, ob die negativen Ergebnisse einfach nicht publiziert wurden.

Dies gilt insbesondere für Fallberichte. Alle gefundenen Fallberichte zeigen eine positive Wirkung von Ketamin auf Tumorschmerzpatienten. Siehe auch Tabelle 5.8.

Das liegt daran, dass niemand von einem unspektakulären Fall berichten möchte. Außerdem werden negative Fallberichte zum Teil auch von den Fachzeitschriften abgelehnt. So kann man im besten Fall einen Fallbericht, der über Nebenwirkungen von Ketamin berichtet, finden, nicht jedoch einen Fall, in dem einfach keine Wirkung eintritt.

Dadurch wird klar, dass der Selektionsbias starke Auswirkungen auf systemische Übersichtsarbeiten hat. Er ist in ihnen ein gewisser Unsicherheitsfaktor für die Aussagekraft der evidenzbasierten Medizin.

Um dieses Kapitel abzuschließen möchte ich nocheinmal auf die Fehler der nicht-geblindeten Studie von Lauretti et al. 1999⁵⁵ zurückkommen. Obwohl die Studie ein vergleichsweise große Zahl an Teilnehmern aufweist mangelt es ihr an Qualität.

Hier spielt einerseits das verwirrende Studiendesign eine Rolle. Die Outcome-Parameter sind schwierig herauszulesen und es ist fraglich ob die Wahl der Patienten Sinn macht, da diese mit dem WHO-Stufen-Schema noch nicht austherapiert sind (sie befinden sich erst auf Stufe 2 des Schemas). Die Dosis der Morphingruppe ist so gering, dass sie als reines Placebo angesehen werden kann. Ebenso zu sehen ist der Einsatz von Nitroglycerin und Dipyron in der Schmerztherapie. Man könnte in diesem Zusammenhang fast von einer Verum- und drei Placebogruppen sprechen.

Andererseits kann, wie bereits oben erwähnt, in einer klinischen Studie ein Patient nicht ohne weiteres durch einen anderen ersetzt werden. Wenn man auf diese Weise vorgeht wäre eine Intention-to-treat-Analyse nötig. Bei ihr werden auch aus der Studie ausgeschiedene Patienten in der Ergebnisauswertung berücksichtigt.⁷⁹

4.2 Kritische Würdigung der Evidenzbasierten Medizin

Prinzipiell hilft die evidenzbasierte Medizin Entscheidungen an Hand von wissenschaftlichen Daten zu fassen. Sie ist sozusagen eine Entscheidungshilfe für Ärzte und im medizinischen Bereich Tätige, welche Therapie für die Patienten sinnvoll ist. Dabei wird sowohl die interne Evidenz, also die Erfahrung des jeweiligen Arztes, als auch die externe Evidenz, wie evidenzbasierte Richtlinien, berücksichtigt.⁷⁹

Trotz dieser positiven Eigenschaft gibt es einige Kritikpunkte an der EBM.

Hier möchte ich einen besonderen Augenmerk auf die EBM-Grading Systems legen, denn diese geben schlussendlich eine Aussage darüber, wie gut zum Beispiel die Wirkung eines bestimmten Medikamentes nachgewiesen wurde und ob man es mit ruhigem Gewissen einsetzen kann und darf.

Mein erster Kritikpunkt ist, dass es kein einheitliches System zur Bewertung des Evidenz-Levels gibt. So haben viele Universitäten und auch diverse wissenschaftliche Journale ihre eigenen Bewertungssysteme und Entscheidungsbäume zur Beurteilung der Evidenz. Auch wenn sich diese Systeme im Grunde genommen alle ähneln, sind einige Details doch unterschiedlich, was die Vergleichbarkeit verschiedener Review-Arbeiten, die unterschiedliche Systeme verwenden, erschwert.

In meiner Arbeit habe ich mich bewusst für die "Levels of Evidence" des "Centre of Evidence-based medicine (CEBM)" aus Oxford (UK) entschieden, da es sehr genaue Entscheidungshilfen gibt.⁵⁰ Außerdem ist das CEBM ein großes Zentrum für evidenzbasierte Medizin und somit international angesehen.

Dennoch sind diese Richtlinien nicht perfekt.

So ist zu kritisieren, dass die verwirrend durchgeführte, randomisierte Studie von Lauretti 1999 immerhin einen Evidenzgrad von 2b erlangt.⁵⁵ In dieser Studie war das Outcome-measurement nicht klar definiert. Außerdem konnten die Patienten ihre Morphindosis selbst anpassen und so die möglichen Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin verschleiern. Hier stellt sich für mich eindeutig die Frage, warum eine schlechte

Studie, nur weil sie randomisiert ist, besser abschneidet als eine genau und ordentlich durchgeführte kontrollierte klinische Studie. Ebenso unklar ist, warum eine solche Studie in einem anerkannten Journal publiziert wird.

Um die randomisierten kontrollierten Studien noch genauer beurteilen zu können wurde in dieser Diplomarbeit noch zusätzlich der Jadad-Score (oft auch Oxford-Scale genannt) verwendet.⁵¹ Siehe Abbildung 2.3.

Hier ergibt sich das Problem, dass dieser Score dafür erdacht wurde, die Qualität der Studie zu beurteilen und nicht die Qualität der Publikation. So kann es sein, dass die Randomisierung und die Verblindung sachgerecht durchgeführt wurden, dies jedoch in der Publikation leider nicht aufscheint und die Studie dadurch im Nachhinein eine schlechtere Bewertung in einem Review bekommt.

Dennoch können das Problem der schlechten und ungenauen Schreibweise einer Publikation nur die Autoren selbst lösen. Denn wenn der Leser bei einer Studie nicht selbst als Mitarbeiter dabei war, ist die Publikation die einzige Information, auf die er sich verlassen kann.

Trotz des weithin anerkannten Status von EBM, als Werkzeug zur richtigen Diagnose und Therapie, wird auch immer wieder Kritik gegenüber des Einsatzes der EBM laut.

- Eine dieser Kritiken ist, dass es bei EBM nicht mehr auf den Inhalt einer Studie sondern auf die Eleganz der Ausführung ankommt.⁸²

Was eine etwas verzerrte Betrachtungsweise ist, denn je genauer und eleganter eine Studie ausgeführt wird, desto aussagekräftiger und verlässlicher wird auch ihr Ergebnis.

- Es wird oft gefordert, dass in der modernen Medizin Ärzte, Patienten, Pfleger und auch Angehörige gleichberechtigte Partner sein sollten. EBM wird kritisiert nach wie vor den Paternalismus von Ärzten zu stärken, da EBM nur von Menschen angewandt werden kann, die eine statistische Ausbildung erhalten haben und das Konzept von EBM deshalb vielen Patienten unzugänglich ist.⁸²

Andererseits müsste, wenn jeder dasselbe weiß, niemand mehr Medizin studieren. Ein gleichberechtigtes Verhältnis aller am Gesundheitssystem Beteiligten bedeutet vielmehr ein gleichberechtigtes und sich ergänzendes Miteinander. So kann durchaus das Konzept von Krankheit des Patienten mit dem medizinischen Konzept abgeglichen und vereinbart werden, ohne auf EBM zu verzichten.

- Eine ähnliche Kritik wird an der Randomisierung geübt. Die zufällige Randomisierung von Patienten in zwei Gruppen widerspricht der Patientenautonomie.⁸²

Bei dieser Kritik ist jedoch einzuwenden, dass sich die Patienten freiwillig zur Teilnahme an einer Studie verpflichten und genau über diese Randomisierung aufgeklärt werden. Sie stimmen demnach als autonome Persönlichkeit der zufälligen Behandlung zu.

- Ebenfalls problematisch stellt sich die Unwissenheit gegenüber einer getesteten Substanz dar. Auch wenn eine Substanz in präklinischen Studien oder in anderen

Bereichen gut wirksam ist, können wir für die gerade getestete Gruppe nicht sicher sein, dass die Substanz zumindest gleich gut wirkt wie die Kontrollsubstanz. Hier stellt sich die Frage, ob man es verantworten kann, Patienten durch ihre Teilnahme an einer Studie eventuell zu schaden.⁸²

Man könnte sich jedoch ebenfalls fragen, ob es verantwortlich ist, der Menschheit eine möglicherweise besser wirksame Substanz vorzuenthalten.

- Ein weitere Kritikpunkt an der EBM ist, dass sie die persönlichen Bedürfnisse von Patienten übergeht und nur mit harten Fakten arbeitet statt auf die ebenso wichtige emotionale Ebene einzugehen.⁸³

Doch auch hier ist einzuwenden, dass EBM nicht alleine benützt werden sollte, sondern ebenfalls das biosoziale Modell in die Behandlung der Patienten einfließen sollte. Denn Medizin ist im Gegensatz zu Physik keine exakte, berechenbare Wissenschaft. Jeder Mensch ist verschieden und bedarf unterschiedlicher Behandlung. Daher sind Erfahrung und Intuition ebenso wichtige Parameter des ärztlichen Handelns, wie statistisch belegte Daten.

Persönlich stehe ich EBM durchaus positiv gegenüber. Sie hilft uns unser Handeln wissenschaftlich zu begründen und sollte daher meiner Meinung nach ein Teil der täglichen ärztlichen Routine sein. Dennoch bin auch ich der Meinung, dass auch das biopsychosoziale Modell in Entscheidungen, im Bezug auf den Umgang mit Patienten, miteinbezogen werden sollte.

4.3 Analyse der Studien – Outcome des Literaturüberblicks

Schließlich möchte ich die für uns interessanten Ergebnisse, nämlich in welchen Dosierungen und bei welcher Indikation Ketamin wirkt, offen legen.

Hierbei werde ich Empfehlungen und Hinweise zur Anwendung von Ketamin in der Tumorschmerztherapie geben, ohne jedoch voreilige Schlüsse zu ziehen. Denn es muss schon vorweg gesagt werden, dass zur Erstellung von Richtlinien leider zu wenig Daten vorliegen.

4.3.1 Wirksamkeit von Ketamin bei Tumorschmerz

Da nur drei der hier diskutierten Studien Placebo-kontrolliert durchgeführt wurden, muss an dieser Stelle zuerst die Wichtigkeit der Placebowirkung erwähnt werden.^{31,54,55} Die vierte randomisierte kontrollierte Studie setzt als Kontrolle eine Standardtherapie bei Tumorschmerzen ein und ermöglicht somit einen direkten Vergleich zwischen dieser und der Koanalgesie mit Ketamin.⁵³

Wenn es allerdings, wie in den anderen hier verwendeten klinischen Studien, keine Kontrollgruppe gibt, muss immer in Frage gestellt werden, ob eine tatsächliche Wirkung besteht oder ob diese auf einem reinen Placeboeffect beruht.

Die Placebowirkung in der Schmerztherapie darf man nämlich keinesfalls unterschätzen. Im Cochrane Review von Hróbjartsson und Gøtzsche wird immerhin eine durchschnittliche Schmerzlinderung um 25% rein durch diesen Effekt beschrieben.⁸⁴ Wenn also Ketamin in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie eine Wirksamkeit von ca. 25% erreicht, kann man von einem reinen Placeboeffekt ausgehen.

Vorweg kann gesagt werden, dass die Placebo-kontrollierten Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ketamingruppe und der placebokontrollierten Gruppe finden. Es ist also von einer positiven Wirkung von Ketamin auf tumorbedingte Schmerzen auszugehen. Auch die Studie von Yang et al. 1996⁵³ zeigt, dass die Ketamingruppe deutlich weniger Morphin braucht als die Kontrollgruppe, die rein mit Morphin behandelt wird. Hier ist davon auszugehen, dass Ketamin eine bessere Wirkung hat als Morphin alleine, da die Verabreichung geblendet war und die Einsparung in einem statistisch signifikanten Ausmaß nachgewiesen wurde.

Da diese Studien jedoch alle mit geringen Fallzahlen und teilweise auch mit mangelnder Qualität durchgeführt wurden, sollte man mit Aussagen zur Wirkung von Ketamin vorsichtig sein. Um zu einer klaren Aussage zu kommen, müssten zumindest eine sehr große Studie oder noch mehr kleine Studien von hervorragender Qualität vorliegen.

Um die Wirkung von Ketamin besser beurteilen zu können müssen daher auch alle anderen klinischen Studien zu Rate gezogen werden. Immerhin konnten in der Studie von Good et al 2005⁵⁶ 12 von 18 Patienten und bei Lossignol et al. 2005⁵⁷ alle 12 Patienten eine Schmerzreduktion von über 50% erlangen. Auch bei Jackson et al. 2001⁵⁹ galt eine Schmerzreduktion um mehr als 50% als Erfolg. Diese wurde bei 15 von 17 Episoden von viszeralem und bei 14 von 23 Episoden von neuropathischem Schmerz erreicht. Bei den 3 viszeralen Schmerzenepisoden wurde kein Erfolg erzielt. Bei Kannan et al. 2002⁵⁸ konnte eine durchschnittliche Schmerzlinderung um 53% erzielt werden. Oshima et al. 1990 erreichen eine Schmerzreduktion von 94,4%. Diese Studie hatte allerdings nur 15 Teilnehmer, wovon 2 auf Grund der Nebenwirkungen abbrechen mussten.

Betrachtet man die Studien auf diese Weise, kann man somit sagen, dass bei all diesen Studien die Ketaminwirkung eindeutig höher ist als die anzunehmende Placebowirkung.⁸⁴

Kaum zu erheben ist die Höhe der Ketaminwirkung bei der Studie von Oshima et al. 1990⁶⁰, da im Nachhinein kein Ausgangswert für die Stärke der Schmerzen vorliegt. Es scheint zwar so, dass dieser Ausgangswert der höchstmögliche Wert der verwendeten 4 Punkteskala ist, dies steht jedoch nirgends explizit im Artikel.

Auch die beiden retrospektiven Studien und die Fallberichte zeigen durchwegs die Wirksamkeit von Ketamin auf. Hier darf man jedoch den Faktor des nun schon öfters erwähnten Publikationsbias nicht vergessen. Denn gerade bei Case reports werden gerne nur die positiven berichtet.

Unter den 232 in allen gefundenen Studien teilnehmenden Patienten gab es 6 Studienabbrüche auf Grund starker Nebenwirkungen, das sind ca. 2,5%.^{35,58,61}

Es trat eine ganze Liste von schwächeren Nebenwirkungen auf. Siehe auch Kapitel 3.3.7. Hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es bei den meisten Studien schwierig war, zwischen den Nebenwirkungen von Ketamin und den Nebenwirkungen der Basismedikation mit Opioiden zu unterscheiden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass alles auf eine gute Wirksamkeit von Ketamin als Koanalgetikum in der Tumorschmerztherapie hinweist. Dennoch ist Vorsicht mit voreiligen Schlussfolgerungen geboten. Auf Grund der geringen Anzahl an RCTs, von denen auch nur 2 mit ausreichendem Standard durchgeführt wurden, sind weitere größer angelegte, gut durchgeführte randomisierte klinische Studien nötig, um eine endgültige Aussage zu treffen.

4.3.2 Beschriebene Form der Schmerzen

Da die meisten Studien Ketamin gegen allgemeinen Tumorschmerz einsetzen, kann man davon ausgehen, dass Ketamin auf unterschiedliche Schmerztypen wirkt.

Hier ist noch anzumerken, dass Ketamin in fast allen Arbeiten (Ausnahme Lauretti et al. 1999⁵⁵) als ultima ratio eingesetzt wurde, sprich bei Tumorschmerz, der mit starken Opioiden nicht mehr ausreichend behandelbar war.

In einigen Studien wurde gemessen, inwiefern Ketamin den Opioidbedarf herabsetzt. All diese Studien zeigen eine Senkung dieses Bedarfs.^{53–55,57,61} Das bringt den Vorteil, dass dadurch weniger Opioidnebenwirkungen zu erwarten sind, aber auch weniger Schmerzpumpen nötig sein könnten, denn diese werden erst ab einem gewissen Bedarf an Opioiden nötig.

Es kann davon ausgegangen werden, dass Ketamin bei Patienten mit hohen Opioiddosen ein sinnvolles Koanalgetikum darstellt, jedoch sollte der Mangel an harten Fakten dafür nicht vergessen werden.

Da drei Studien, davon eine randomisierte klinische Studie, Ketamin explizit gegen den sonst schwer behandelbaren neuropathischen Schmerz einsetzen und gute Ergebnisse erzielen, ist anzunehmen, dass Ketamin bei diesem Schmerztyp gut wirkt.^{31,57,61} Dies lässt sich auch gut mit der Wirkung von Ketamin auf die NMDA-Rezeptoren vereinbaren. Diese Rezeptoren sitzt auf der postsynaptischen Membran des 2. Neurons und sind mitverantwortlich für die verstärkte Sensibilisierung der nozizeptiven Leitungsbahn. Sie sind somit mitverantwortlich für Hyperalgesie und das "wind-up-Phänomen", also für das gesteigerte Schmerzempfinden bei wiederholter Reizung. Siehe auch Kapitel 1.3.1. Obwohl es, wie bei allen Bereichen des Einsatzes von Ketamin in der Tumorschmerztherapie, an genügend, ausreichend großen und qualitativ hochwertigen Studien fehlt, sollte man Ketamin dennoch speziell für diese Anwendung in Betracht ziehen.

Auch bei der Behandlung von Durchbruchschmerzen scheint Ketamin gut wirksam zu sein. Dazu existieren leider nur 3 Patientenfälle mit 12 Schmerzepisoden im Rahmen der Studie von Mercadante et al. 2005.⁶⁹ Es existiert allerdings eine Studie, die sich mit der Vorbeugung von Durchbruchschmerzen durch eine dreimal tägliche orale Gabe von Ketamin beschäftigt.⁵⁸ Es scheint zwar so, als ob dieses Vorgehen gut funktionierte, doch durch das Fehlen weiterer Studien können auch hier keine sicheren Angaben gemacht werden, ob Ketamin gegen Durchbruchschmerzen eingesetzt werden sollte. Interessant ist hierbei, dass die Therapie bei den drei beobachteten viszeralen Schmerzepisoden keine Wirkung zeigte. Doch auch hier gilt, dass auf Grund der Fallzahl von nur 3 Patienten weitere wissenschaftliche Arbeiten nötig wären, um diesen Umstand zu beweisen.

Zum Thema Ketamin als Behandlung von Opioidtoleranz gibt es drei Fallberich-

te.^{65,71,74} Wobei Ketamin in allen fünf beschriebenen Fällen gut wirkt. Dennoch ist der Ausdruck und die Definition von Opioidtoleranz kritisch zu betrachten. Hier gilt immer die Frage, ob die Opioide auf Grund der langen und intensiven Anwendung oder weil der Schmerzreiz immer größer wird, nicht mehr wirken. In den Fallberichten konnte während der Gabe von Ketamin eine Besserung der Opioidtoleranz beobachtet werden. Dies lässt sich auch gut über die Wirkung von Ketamin auf den NMDA-Rezeptor erklären. Siehe auch Kapitel 1.3.1.

Die Opioidtoleranz trat allerdings sofort nach Absetzen der Ketamintherapie wieder ein. Es konnte keine dauerhafte Besserung durch eine kurzzeitige Ketamingabe erzielt werden.

Es gibt nur einen Fallbericht zum Einsatz von Ketamin bei opioidindiziertem Schmerz.⁷⁰ Biochemisch ist man der Meinung, dass Ketamin durch seine Wirkung auf μ -Rezeptoren diesen Nebeneffekt von Opioiden wieder rückgängig macht. Die Wirkung von Ketamin auf den NMDA-Rezeptor setzt auf einer anderen Ebene der Schmerzentstehung an als die Opioidwirkung und trägt so ebenfalls zur Behandlung des opioidindizierten Schmerz bei. Im Bereich der Wirkung von Ketamin auf opioidindiziertem Schmerz ist sicherlich noch interessante Forschungsarbeit möglich.

4.3.3 Applikationsarten

Ketamin wird in der Anästhesie und Notfallmedizin klassischer Weise intravenös oder intramuskulär verabreicht. Es ist jedoch auch oral und sublingual wirksam. Ebenfalls wurde Ketamin bereits intrathekal und epidural eingesetzt.

Anbetracht dieser verschiedenen Möglichkeiten ist es leichter von einer Applikationsart definitiv abzuraten als eine bestimmte Verabreichungsform zu empfehlen.

Definitiv abzuraten ist nämlich vom intrathekalen Einsatz von Ketamin. So ergab die Verabreichung von Ketaminrazemat mit Konservierungsstoffen histopathologische Veränderungen^{85,86} Auch bei der Verabreichung von S(+)-Ketamin plus Konservierungsmittel konnten Vranken et al 2005⁷⁷ histopathologische Veränderungen im Rückenmark feststellen.

Zwar gab es solche Fälle mit konservierungsmittelfreiem Razemat zumindest in Tierversuchen nicht⁸⁷⁻⁸⁹, dennoch kann man auch für das reine Ketamin eine neurotoxische Wirkung nicht ganz ausschließen. Ergebnisse aus Tierversuchen sind, um sie auf Menschen umzulegen, zu unsichere Daten. Zum Einsatz von konservierungsmittelfreiem S(+)-Ketamin und seiner möglicher Neurotoxizität gibt es keine Tierversuche. Zwar fanden Kozek et al 2006⁹⁰ in der Obduktion eines Patienten, der mit konservierungsmittelfreiem S(+)-Ketamin behandelt wurde, keine histopathologischen Veränderungen. Allerdings kann man einen einzigen Fall nicht als Beweis dafür ansehen, dass die Konservierungsmittel der Grund für die Neurotoxizität sind.

Um kein Risiko einzugehen, dass Patienten geschädigt werden könnten, sollten daher Ketamin und auch S(+)-Ketamin, weder in seiner üblichen Zubereitung mit Konservierungsmitteln, noch in der konservierungsmittelfreien Form, intrathekal verabreicht werden.

Ebenfalls abzuraten ist von der epiduralen Applikation. Sie wird zwar erfolgreich in der

postoperativen Schmerztherapie eingesetzt⁹¹, doch im Zusammenhang mit der Tumorschmerztherapie findet man diese Verabreichungsform nur in der Studie von Lauretti et al. 1999.⁵⁴ Diese Studie ist zwar verblindet durchgeführt und randomisiert, hat allerdings ein verwirrendes Studiendesign und nur 12 Patienten in der Ketamingruppe. Zudem ist anzuzweifeln, ob dieser hohe Invasivitätsgrad zur Schmerzbehandlung durch Ketamin wirklich nötig ist. Außerdem sind auch hier Bedenken betreffend der Neurotoxizität zu äußern.

Bei den Studien und Fallberichten wurde zur Tumorschmerztherapie eindeutig die intravenöse Verabreichung bevorzugt. Siehe ebenfalls Kapitel 3.3.2. Mit ein Grund dafür ist, dass Ketamin klassischerweise intravenös verabreicht wird. Zusätzlich ist ein rascher Wirkungseintritt und die sichere Menge der Dosis, die im Körper angelangt, ein weiterer Vorteil der i.v.-Applikation.³² Der intravenöse Einsatz von Ketamin ist somit gut belegt und durchaus zu empfehlen. Man sollte dabei jedoch nicht vergessen, dass eine kontinuierliche intravenöse Infusion ein invasiver Eingriff ist und eventuell eine orale Applikation bevorzugen.

Leider gibt es zur oralen Anwendung von Ketamin nur zwei Studien.^{55,58} Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin ist mit ca. 17% akzeptabel.²⁵ Man kann also davon ausgehen, dass genügend Ketamin systemisch angelangt um wirksam zu sein. Außerdem entsteht durch die orale Einnahme eine größere Menge an dem stärker wirksamen Metaboliten Norketamin, so dass man oral etwa gleiche Dosen wie intravenös benötigt.²⁸⁻³⁰ Es ist zu hoffen, dass weitere Studien zur oralen Ketaminanwendung in der Tumorschmerztherapie erscheinen werden, da diese Anwendung für den Patienten sicher die komfortabelste ist.

Anekdotisch wird auch von der sublingualen Anwendung von Ketamin berichtet. So zeigen Mercadante et al. 2005⁶⁹ drei Fälle, bei denen Ketamin erfolgreich sublingual verabreicht wird. Wie bei jeder sublingualen Verabreichung muss man sich hierbei fragen, wie viel von der Substanz tatsächlich systemisch ankommt und wie viel Zeit bis zum Wirkeintritt vergeht. Leider gibt es hier noch weniger Daten als zur oralen Ketamingabe.

Subkutan wurde Ketamin nur in einer Studie eingesetzt⁶⁰, dennoch ist diese Applikation bei den Fallberichten sehr beliebt. Ein Grund dafür könnte sein, dass eine subkutane Injektion in der Praxis einfacher durchzuführen ist als eine intravenöse Injektion. Viele Patienten benötigen für die venöse Langzeittherapie einen zentralvenösen Port. Dennoch ist der intravenösen Injektion im Bezug auf die konstantere Zeit bis zum Wirkeintritt der Vorzug zu geben.

4.3.4 Eingesetzte Dosierungen

Wie schon im Kapitel 3.3.4 erwähnt werden in den verschiedenen Publikationen unterschiedliche Dosierungen eingesetzt. So reicht das Spektrum bei der intravenösen und subkutanen Applikation von 1 bis zu 15 mg/kgKG pro Tag und bei der oralen von 1–1,5 mg/kgKG pro Tag.

Eine genaue Dosisempfehlung ist auf Grund der geringen Anzahl an Studien nicht möglich. Außerdem lassen sich die einzelnen Applikationsarten schwer vergleichen.

Im Allgemeinen kann man jedoch sagen, dass bei jeder Applikationsform die niedri-

geren Dosierungen von 1–2 mg/kgKG pro Tag überwiegen. Prinzipiell ist daher bei der Anwendung von Ketamin in der Tumorschmerztherapie mit einer niedrigen Dosis zu beginnen. Eine hohe Dosis hat zwar eine stärkere Wirkung doch auch die Nebenwirkungen treten öfter und stärker auf.³¹

Die Dosisfindung sollte daher nach wie vor individuell für jeden Patienten erfolgen. Gestartet wurde in den meisten Studien zu Beginn mit einer intravenösen Dosis von 1 mg/kgKG Ketamin pro Tag, sollte diese Dosis nicht ausreichen, wurde noch weiter gesteigert. Bei einer Dosissteigerung sollten jedoch die steigenden Nebenwirkungen mitbeachtet werden und eine Nutzen–Risiko–Abschätzung erfolgen. Nach dieser Phase der Dosisfindung kann eventuell auch auf orales Ketamin umgestiegen werden. Wobei zu beachten ist, dass Ketamin in der oralen Form, durch seinen Metabolismus und den dadurch erzielten höheren Norketaminspiegel, eventuell stärker wirkt als intravenös verabreichtes Ketamin. Es ist daher an eine Dosisanpassung zu denken.^{25,28–30}

Es kann ebenfalls direkt mit der oralen Gabe von Ketamin begonnen werden, auf Grund der gefundenen Daten ist auch hier der Dosisvorschlag zu Beginn 1 mg/kgKG pro Tag.

Für die subkutane Applikation gelten eigentlich die gleichen Höhen und Prinzipien der Dosierung, doch wie schon im Kapitel 4.3.3 erwähnt, sollte der intravenösen und oralen Gabe der Vorrang gegeben werden.

Wie bereits im Kapitel 1.3.1 erwähnt, sollte bei Nierenversagen durch die verminderte Norketaminausscheidung an eine Dosisverminderung gedacht werden.²⁵

Bei Leberinsuffizienz ist hingegen keine Dosisanpassung nötig. So konnte bereits 1977 und 1979 in Studien festgestellt werden, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz keine signifikanten Unterschiede im Metabolismus von Ketamin im Vergleich zu anderen Patienten bestanden.^{26,27}

Eine Aussage, wie und in welchen Dosen Ketamin bei Durchbruchschmerz verabreicht werden sollte, ist auf Grund der mangelnden Datenlage nicht möglich.

4.3.5 Reduktion von Nebenwirkungen

In der Anästhesie wurden Benzodiazepine als Komedikation zu racemischen Ketamin schon relativ früh erfolgreich eingesetzt.^{92–95} Hierbei kommt es zu einer deutlichen Besserung der psychomimetischen Effekte.

Doch liegen wenige Daten darüber vor, ob Benzodiazepine auch bei einer niedrigen, analgetischen Dosierung von Vorteil sind.⁹⁶ Und auch in den in dieser Arbeit angeführten Studien herrscht keine Einigkeit darüber, ob eine Komedikation zu Ketamin von präventiv nötig wäre.

Von den Studien verwendet nur eine einzige, nämlich die von Mercadante et al. 2000³¹, Benzodiazepine als fixe Komedikation. Hierbei wird Diazepam verwendet, alternativ wird in der Studie jedoch auch das Neuroleptikum Haloperidol verwendet. Dennoch werden zentrale Nebenwirkungen bei der intravenösen Ketaminbolusdosis von 0,5 mg/kgKG, beschrieben. Diese traten nicht bei der geringeren Dosis von 0,25 mg/kgKG auf. Da jedoch kein Vergleich vorliegt, wie die Patienten ohne die Beigabe eines Benzodiazepins reagiert hätten, kann man keine Aussage über den Nutzen dieser Behandlung treffen.

Interessant ist jedoch, dass auch bei den anderen Studien, die keine Benzodiazepine verwenden, oder zumindest schriftlich nicht darauf hinweisen, keine schlechteren Ergebnisse bei den Nebenwirkungen erzielt werden. Bei Kannan et al.⁵⁸ haben die Patienten sogar explizit keine Benzodiazepine erhalten, die zentralen Nebenwirkungen sind annähernd gleich groß, nämlich bei 4/9 Patienten, wie bei Mercadante et al. 2000³¹. Hier liegt die Rate bei 4/10 Patienten.

Auch bei den Fallberichten wird selten ein Benzodiazepin als Komedikation zu Ketamin verwendet. So setzen nur Davis et al.⁷⁰ Lorazepam und Lloyd-Williams et al.⁷² Diazepam ein.

Obwohl es bei Jackson et al.⁵⁹ ebenfalls psychomimetische Nebenwirkungen gab, wird berichtet, dass kein Patient Benzodiazepine benötigte.

Interessant ist auch, dass sowohl Lauretti in beiden Studien als auch Ogawa standardmäßig ein Neuroleptikum als Komedikation zu Ketamin verwendeten.^{35,54,55}

Bei Ogawa wird als Grund für diese Behandlung die zentral dämpfende Wirkung des Neuroleptikums Droperidol genannt. Dadurch sollen die "Angsträume", die durch Ketamin verursacht werden, vermindert werden. Es wurde jedoch leider nicht dokumentiert, auf welche Quellen sich der Grund für diese Entscheidung bezieht. Dennoch ist auch dieser Ansatz ein alter^{33,34} und scheint zumindest in der Anästhesie eine gewisse Wirkung aufzuweisen.

Leider ist der Grund für die Anwendung von Amitriptylin bei Lauretti nicht ersichtlich. Man kann nicht sagen, ob es als Komedikation zur Verminderung der Nebenwirkungen von Ketamin eingesetzt wird.

Es gibt ebenfalls einen Fallbericht, der Neuroleptika als Komedikation einsetzt. Mercadante et al 1995⁶⁸ setzten auf Grund der steigenden neurologischen Nebenwirkungen Haloperidol 5 mg ein.

Schlussendlich kann keine klare Aussage darüber getroffen werden, ob Benzodiazepine oder auch Neuroleptika noch vor Auftreten der Nebenwirkungen von Ketamin in der Tumorschmerztherapie als fixe Komedikation eingesetzt werden sollten, dazu ist der derzeitige Stand der Daten leider zu ungenau.

Bei Auftreten von psychomimetischen Nebenwirkungen, bei sonst guter Wirkung des Ketamins, sollte man Benzodiazepine oder Neuroleptika durchaus einsetzen, statt sofort das Ketamin abzusetzen.

Beim Einsatz von S(+)-Ketamin treten vermutlich weniger Nebenwirkungen auf. Hierbei ist völlig unklar, ob Psychopharmaka überhaupt erforderlich sind.

4.3.6 Empfehlungen zum Einsatz von S(+)-Ketamin

Den expliziten Einsatz von S(+)-Ketamin beschreiben nur Benrath et al. 2005⁶³ und Vranken et al. 2004⁶⁴ in ihren beiden Fallberichten. Beide Male wurde konservierungsmittelfreies S(+)-Ketamin intrathekal appliziert. Der Vorteil von S(+)-Ketamin gegenüber dem Razemat sollen die geringeren neuropsychologischen Nebenwirkungen sein. Siehe auch Kapitel 1.3.2. In den beiden beschriebenen Fällen traten keine psychomimetischen Nebenwirkungen auf. Durch die geringe Fallzahl kann man jedoch nicht beurteilen, ob dieser Effekt auf die geringere psychomimetische Wirkung von dem reinen Enantiomer

S(+)-Ketamin zurückzuführen ist. Es können daher eigentlich auch keine Empfehlungen gegeben werden, ob in der Tumorschmerztherapie nun das reine S(+)-Ketamin eingesetzt werden sollte, da dazu keine Studien und zu wenig Erfahrungsberichte bestehen.

Dennoch möchte ich auch an dieser Stelle die Vorteile von S(+)-Ketamin hervorheben, da es vor allem eine geringere hypnotische Potenz als das Razemat aufweist.

Grundsätzlich entspricht das allgemeine Wirkprofil von S(+)-Ketamin dem des Razemats, jedoch erfolgt dessen Metabolsierung in der Leber schneller als die der R(-)-Form und des Razemats. Die Eliminationsrate des Razemats wird durch das R(-)-Enantiomer behindert.^{97,98} Dadurch zeigt sich, dass die Verabreichung von reinem S(+)-Ketamin besser steuerbar ist. Außerdem kommt es bei der Verabreichung des Razemats zu einer zusätzlichen Belastung des Organismus durch den für die Analgesie kaum wirksamen R(-)-Anteil.⁹⁹

S(+)-Ketamin wird erfolgreich in den Bereichen der Anästhesie und der Notfallmedizin eingesetzt. Hier wurde diese Substanz ausreichend auf die Probe gestellt und hat sich gegenüber dem Razemat durchgesetzt. Man kann also von einer sicheren und guten Wirkung dieser Substanz ausgehen.

Obwohl alle in dieser Arbeit angesprochenen Studien den Einsatz des razemische Gemisches von S(+)- und R(-)-Ketamin beschreiben, liegen die Vorteile des S(+)-Ketamins auf der Hand und es sollte deshalb auch zur Tumorschmerztherapie eingesetzt werden.

Zu bedenken ist jedoch, dass man, wenn man statt des Razemates das reine S(+)-Ketamin einsetzt, unbedingt an eine Dosisanpassung gegenüber des Razemats denken sollte. Denn die analgetische Potenz von S(+)-Ketamin ist etwa doppelt so hoch wie die des Razemates.¹⁰⁰ Eine Halbierung der oben angeführten Dosis auf 0,5 mg/kgKG pro Tag würde also sowohl als Startdosis bei der oralen als auch der intravenösen Applikation durchaus Sinn machen.

Diese Dosis ähnelt sehr den Dosen, die für die Analgesie in der Notfallmedizin empfohlen werden.⁴³

4.4 Schlusswort

An dieser Stelle möchte ich noch einmal die Resultate dieser Arbeit zusammenfassen und auch meine eigenen Gedanken dazu einfließen lassen.

Im Laufe dieser Arbeit wurde sehr schnell klar, dass zu wenig große und gut angelegte randomisierte kontrollierte klinische Studien zum Thema Ketamin in der Tumorschmerztherapie existieren. Daher möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse nur Hinweise auf eine Therapie mit Ketamin sein können, und nicht als fixe Richtlinien betrachtet werden können. Dennoch möchte ich einen kurzen Überblick darüber geben, in welcher Art und Weise ich den Einsatz von Ketamin, auf Grund dieser Arbeit, für richtig halte.

Prinzipiell gilt nach wie vor, dass Ketamin eine ultima ratio für die Tumorschmerztherapie bei Patienten ist, wobei das WHO-Stufenschema, auch bei korrekter Anwendung, nicht mehr ausreicht um die gewünschte Schmerzreduktion zu erzielen. Insbesondere ist

die Gabe von Ketamin bei Patienten mit vorwiegend neuropathischen Schmerzen eine gute Alternative zur üblichen Medikation.

Bei der Höhe der Dosierung gibt es einen großen Unterschied zwischen den hier gefundenen evidenzbasierten Daten und dem tatsächlichen klinischen Alltag. So werden in diesem Systematic review intravenös zwischen 1–15 mg/kgKG/Tag und oral zwischen 1–1,5 mg/Std racemisches Ketamin verabreicht. In Graz wird im klinischen Alltag jedoch nur mehr reines S(+)-Ketamin verwendet, häufig verwendet wird eine Dosis von 3–4 mg/Std oder 1mg/kgKG/Tag intravenös oder von 10–25 mg 4mal täglich oral.^{101–103} Am EAPC-Kongress 2004 stellen Strohscheer et al. 5 Fälle vor, bei der zur Tumorschmerztherapie gar nur eine intravenöse Gabe von 1mg/Std S(+)-Ketamin erfolgreich war. Auch OA Dr. Wolfgang Hartmann im Wilhelminenspital Wien setzt ähnliche Dosierungen ein. Die Anwendung einer in vielen Studien durchgeführten Startdosisgabe wird im klinischen Gebrauch nicht mehr durchgeführt.

Durch das seltenere Auftreten von Nebenwirkungen sollte aber auf jeden Fall S(+)-Ketamin bevorzugt werden. Wobei auch hier die niedrigen Dosierungen, welche aus der oben angeführten Expertenmeinung hervorgehen, den Vorteil mit sich bringen, dass weniger Nebenwirkungen auftreten. Bei Nichteintreten der erwünschten Wirkung kann die Dosis immer noch gesteigert werden.

Da orales Ketamin gut bioverfügbar ist, spricht nichts dagegen, es sowohl nach parenteraler Dosisfindung als auch direkt als erste Ketamingabe oral zu verabreichen. Denn obwohl die intravenöse Applikation durch Studien besser dokumentiert ist, so ist auf Grund der leichteren Verabreichung die orale Anwendung im klinischen Gebrauch von Vorteil.

Auf Grund der niedrigen Dosis und der geringeren halluzinogenen Potenz von S(+)-Ketamin würde ich erst dann Benzodiazepine als Komedikation einsetzen, falls bei Patienten Nebenwirkungen auftreten. Für eine generelle Kombination von Ketamin mit Benzodiazepinen sehe ich zur Zeit keinen Grund, denn je mehr unterschiedliche Medikamente eingesetzt werden, desto höher wird auch das Risiko für Interaktionen von Medikamenten.

Um eine stärkere Evidenz in der Tumorschmerztherapie mit Ketamin zu erhalten, wären auf jedem Fall noch eine große placebokontrollierte, randomisierte, klinische Studie oder mehrere kleine Studien von diesem Typus von Nöten.

Hierbei hoffe ich vor allem auf Studien, die sich mit der oralen Gabe von Ketamin beschäftigen, denn davon gibt es leider gar keine RCT und nur zwei kontrollierte klinische Studien. Ebenfalls sollte die modernere Substanz des reinen S(+)-Ketamins eingesetzt werden. Optimalerweise sollte bei verschiedenen Studien sowohl die Prüfung der Wirksamkeit von Ketamin bei den verschiedenen Schmerztypen als auch eine genaue Dosisfindung durchgeführt werden. Wünschenswert dabei wäre ebenfalls, wenn von vorne herein auf ein gutes Studiendesign geachtet würde, dabei sollten insbesondere die Outcome-Parameter sinnvoll festgelegt werden. Außerdem fände ich es gut, wenn besonders auf die bisher schwer zu therapierenden neuropathischen Schmerzformen Wert gelegt würde.

Weiters sollten noch klinische Studien im Bereich des durch Tumorerkrankungen hervorgerufenen Durchbruchschmerzes durchgeführt werden. Hierbei könnten sowohl Stu-

dien mit einer Einzeldosis, direkt beim Eintreten des Schmerzes, als auch mit einer kontinuierlichen Verabreichung von Ketamin, zur Vorbeugung von Durchbruchschmerzen, durchaus interessante Ergebnisse liefern. Ketamin ist jedenfalls als eine mögliche Chance zu einer besseren Lebensqualität für Patienten mit diesem Schmerzmodus zu werten. Es kann also gespannt auf Ergebnisse gewartet werden.

Zusätzlich sollten sich noch Studien damit beschäftigen, ob Ketamin gut gegen Knochenschmerzen einsetzbar ist, da auch diese häufig schwierig zu kontrollieren sind.

Obwohl Ketamin auch in jüngster Zeit immer wieder als "Partydroge" in Verruf gekommen ist und in manchen Ländern daher strengen Richtlinien unterliegt (siehe auch Kapitel 1.3.3), glaube ich, dass die mittlerweile 47 Jahre alte Substanz Ketamin, vor allem in der Form des weniger halluzinogenen S(+)-Ketamins, durchaus in verschiedenen Anwendungsgebieten Zukunft hat. Neben den klassischen Anwendungsbereichen in der Anästhesie und Notfallmedizin könnte Ketamin durch die Wirkung auf den NMDA-Rezeptor, aber auch anderen an der Schmerzentstehung beteiligten Rezeptoren, das Potenzial haben, komplexe und schwierige Schmerzsituationen zu lindern. Die Tumorschmerztherapie ist nur einer dieser Bereiche, wenn auch meines Erachtens nach ein wichtiger.

5 Tabellen

Charakteristika der inkludierten Studien

Studie	Mercadante 2000
Methoden	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte cross-over Studie Vormedikation der Patienten wurde beibehalten
Indikation	neuropathischer Schmerz nicht behandelbar durch Morphin Patienten, die noch keine Komedikation erhalten
N	30 10 pro Gruppe
Intervention	Gruppe 1: NaCl 0,9% iv Gruppe 2: Ketaminbolus 0,25 mg/kgKG iv Gruppe 3: Ketaminbolus 0,5 mg/kgKG iv Diazepam 1-2 mg iv bei Nebenwirkungen
Outcome-	Verbale Schmerzskala (0-10) nach 0 min, 30 min, 60 min, 120 min, 180 min
Parameter	Skala 1-3 für Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Verwirrtheit und trockenen Mund Ketamin reduziert in beiden Dosierungen die Schmerzintensität signifikant ($p \leq 0,05$)
Anmerkung	keine Studienabbrüche beschrieben zentrale Nebenwirkungen bei 4/10 Patienten in der Gruppe 3
Evidenz	Oxford: 1b; Jadad score: 3
Studie	Yang 1996
Methoden	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte cross-over Studie Vormedikation der Patienten wurde beibehalten

Tabelle 5.1: Randomisierte klinische Studien 1

Charakteristika der inkludierten Studien (Fortsetzung)

Indikation	Tumorschmerz, nicht näher beschrieben, unzureichend behandelbar mit Opioiden und NSAR Patienten, die mit intrathekaler Applikation einverstanden sind
N	40 20 pro Gruppe
Intervention	Gruppe 1: Morphin alleine i.th. Gruppe 2: Morphin und Ketamin 1,0 mg i.th.
Outcome-Parameter	Verbale Schmerzskala (1-10) Morphinbedarf Ketamin reduziert den Morphinbedarf statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) bei guter Schmerzkontrolle ($VAS \leq 3$)
Anmerkung	keine Studienabbrüche beschrieben keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beschrieben, kein Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen
Evidenz	Oxford: 1b; Jadad score:3
Studie	Lauretti 1999
Methoden	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie Epidurale Morphinpumpe durch Patienten selbst kontrollierbar mit einem Maximum von 20mg/Tag
Indikation	Tumorschmerz, nicht näher beschrieben, unzureichend behandelbar mit Opioiden und NSAR
N	48 12 pro Gruppe
Intervention	Gruppe 1: Morphin 2 mg epidural Gruppe 2: Ketamin 0,2 mg/kgKG epidural Gruppe 3: Midazolam 500 μ g epidural Gruppe 4: Neostigmin 100 μ g epidural
Outcome-Parameter	$VAS \leq 4$ als Therapieerfolg Analgesiedauer (Dauer bis Patienten wieder $VAS \leq 5$) Morphinbedarf Ketamin reduziert den VAS-Wert und Morphinbedarf signifikant ($p \leq 0,05$), außerdem erhöht es die Analgesiedauer. Signifikanztestung durch t-Test

Tabelle 5.2: Randomisierte klinische Studien 2

Charakteristika der inkludierten Studien (Fortsetzung)

Anmerkung	keine Studienabbrüche beschrieben keine signifikanten Unterschiede bei den Nebenwirkungen der einzelnen Gruppen beschrieben Verwirrendes Studiendesign verschiedene Out-come-Messurements
Evidenz	Oxford 1b, Jadad score: 2

Studie	Lauretti 1999
Methoden	Randomisierte, kontrollierte Studie nicht blind! Basismedikation: Morphin oral maximal 80–90mg/Tag
Indikation	Tumorschmerz, nicht näher beschrieben, Tramadol und NSAR ineffektiv
N	60 15 pro Gruppe
Intervention	Gruppe 1: Morphin 10 mg alle 12Std oral Gruppe 2: Ketamin 0,5 mg/kgKG alle 12Std oral Gruppe 3: Nitroglycerin 5 mg/Tag Pflaster Gruppe 4: Dipyron 500 mg alle 6Std oral
Outcome-Parameter	Morphinbedarf bei $VAS \leq 4$ Ketamin reduziert den Morphinbedarf laut an Tag 25, 20 und 30 signifikant ($p \leq 0,05$)
Anmerkung	ein Studienabbruch beschrieben, wurde durch anderen Patienten ersetzt ein Patient aus Ketamingruppe hatte Halluzinationen
Evidenz	Oxford: 2b; Jadad:1

Tabelle 5.3: Randomisierte klinische Studien 3

Charakteristika der inkludierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Good 2005
Methoden	kontrollierte klinische Studie
Indikation	unkontrollierbarer Tumorschmerz
N	18
Intervention	Ketamin 100–700mg/24Std als Koanalgetikum zu Opioiden iv und anti-inflammatorischen Medikamenten (steroidal oder nicht-steroidal) iv
Outcome-Parameter	VRS (1–10) Reduktion des VRS um mindestens 50%
Anmerkung	12 Patienten haben gut angesprochen, wobei Patienten mit somatischen Schmerzen die beste Ansprechrate erzielten. (77,8%) keine Studienabbrüche beschrieben Grundtherapie bei Patienten stark variabel, keine Vergleichsgruppe Bei 4 Patienten treten geringe zentrale NW auf
Evidenz	2b
Studie	Lossignol 2004
Methoden	kontrollierte klinische Studie
Indikation	behandlungsresistenter neuropathischer Tumorschmerz
N	12
Intervention	Testdosis: Ketamin 5 mg iv. Wenn erfolgreich kontinuierliche Infusion von Ketamin 1,5 mg/KGkg/Tag iv plus die Hälfte der letzten Morphintagesdosis. Danach individuelle Dosisanpassung
Outcome-Parameter	VAS-Reduktion um mindestens 50% wurde als erfolgreich angesehen Morphinbedarf
Anmerkung	Ketamin reduziert den VAS-Wert signifikant schon nach 5 min und reduziert bei Langzeitapplikation den Morphinbedarf im Schnitt um 50% keine Studienabbrüche beschrieben geringe Nebenwirkungen keine Kontrollgruppe
Evidenz	3b

Tabelle 5.4: Kontrollierte klinische Studien 1

Charakteristika der inkludierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Kannan 2002
Methoden	kontrollierte klinische Studie
Indikation	unkontrollierbarer neuropathischer Schmerz Patienten, die bereits die Morphin, Amitriptylin, Natriumvalproat oder eine Kombination dieser Medikamente, bis zur Nebenwirkungsgrenze, einnahmen VRS mindestens 6
N	9
Intervention	Ketamin 0,5 mg/kgKG 3 mal täglich oral
Outcome-Parameter	VRS (1–10) Ziel: VRS um 3 Punkte gesunken oder ≤ 3
	Dieses Ziel wurde bei 7 Patienten erreicht
Anmerkung	3 Studienabbrecher Nebenwirkungen wie Appetitverlust (2 Patienten), Schläfrigkeit zu Beginn (8) und Übelkeit (4) beschrieben Bei 4 Patienten treten geringe zentrale NW auf
Evidenz	3b
Studie	Jackson 2001
Methoden	open-label Studie; nicht geblindet; multizentrisch
Indikation	refraktärer tumorassoziierter Schmerz
N	43 Schmerzepisoden bei 39 Patienten
Intervention	Ketamin 100-, 300- oder 500 mg/24Std iv über 3–5 Tage(Dosisfindung)
Outcome-Parameter	Therapieerfolg: VAS-Minderung um mindestens 50%
	Bei 29 der 43 Schmerzepisoden wurde das Therapieziel erreicht, wobei das Ansprechen bei somatischen Schmerz 15/17, bei neuropathischem Schmerz 14/23 und bei viszeralem Schmerz 0/3 war.
Anmerkung	4 Studienabbrecher 12 Patienten mit psychomimetischen Nebenwirkungen
Evidenz	3b

Tabelle 5.5: Kontrollierte klinische Studien 2

Studie	Ogawa 1994
Methoden	kontrollierte klinische Studie
Indikation	unkontrollierbarer Tumorschmerz
N	15
Intervention	Ketamin Startdosis 20 mg/Std iv; danach individuelle Dosisreduktion
Outcome-Parameter	VAS (1–10) Schmerzurückgänge von 5,9 +/- 2,0 auf 0,3 +/- 0,8 bei allen in der Studie gebliebenen Patienten
Anmerkung	2 Studienabbrecher Zentrale Nebenwirkungen wurden bei 9 Patienten mit Doperidol 10–20 mg behandelt.
Evidenz	3b
Studie	Oshima 1990
Methoden	kontrollierte Studie
Indikation	Tumorpatienten im Endstadium mit hartnäckigen Schmerzen
N	13
Intervention	Subkutane kontinuierliche Pumpe 2.5 mg täglich bis 15 mg/Std
Outcome-Parameter	Vier Stufen von Schmerz: 0 (keiner); 1 (leicht); 2(stark, aber ertragbar); 3 (intolerabel). Stufe 0 und 1 als Therapieerfolg In 3 Fällen keine Wirkung, in 2 Fällen fragliche Wirkung, sonst gut wirksam
Anmerkung	Probleme durch Infektion der Injektionsstelle
Evidenz	3b

Tabelle 5.6: Kontrollierte klinische Studien 3

Charakteristika der inkludierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Fitzgibbon 2005
Methoden	Chart Review
Indikation	unkontrollierbarer Schmerz, neuropathischer Schmerz
N	16
Intervention	Ketamin 50–700 mg/24 Std iv oder sc. Opioidreduktion der ursprünglichen Dosis um 25–50 % Haloperidol 1 mg po 2 mal tägl. oder Benzodiazepam Equivalenzdosis
Outcome-Parameter	VRS-Senkung um ≥ 4 als erfolgreiche Therapie Opioidreduktion VRS-Senkung bei 11 Patienten erfolgreich Durchschnittliche Opioid einsparung 25 % (bei Durchbruchschmerz sogar größer 50 %)
Anmerkung	Bei 4 Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen, wurde diese abgesetzt. 12 Patienten mit psychomimetischen Nebenwirkungen
Evidenz	4
Studie	Berger 2000
Methoden	Chart Review
Indikation	unkontrollierbarer Tumorschmerz
N	9
Intervention	Verabreichung einer Mischung aus Ketamin 2 mg/ml, Fentanyl 5 μ g/ml und Midazolam 0,1 mg/ml iv
Outcome-Parameter	Verbesserung der Patienten in der subjektiven Beschreibung in den klinischen Aufzeichnungen Leistungen bei allen Patienten verbessert
Anmerkung	Daten unvollständig VAS nur bei 2 Patienten erhältlich
Evidenz	4

Tabelle 5.7: Chart Reviews

Charakteristika der inkludierten Fallberichte

Nr	Autor	Jahr	Indikation	Dosierung–Ketamin
1	Mellar– Davis	2007	opioidinduzierter Schmerz	Startdosis: 1mg/Std iv, Dosisfindung: wirksame Dosis: 13mg/Std iv
2	Chung	2007	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis: 0.2 mg/kgKG/Std iv, Dosisfindung: wirksame Dosis: 0.6 mg/kgKG/Std iv
3	Benrath Kress	2005	neuropathischer Tumorschmerz	7.5 mg/Tag it S(+)-Ketamin
4	Vranken	2005	neuropathischer Tumorschmerz	20 mg S(+)-Ketamin/Tag it
5	Kotlinska– Lemieszek	2004	1. Pat.: neuropa- thischer Schmerz 2. Pat.: Rücken- markkompression	Startdosis: 70 mg/Tag sc, wirksame Dosis: 105 mg/Tag sc 255 mg/Tag sc
6	Mercadante	2003	opioid-induzierter Schmerz	“bursts“ Ketamin 100 mg/Tag iv für 2 Tage
7	McQueen	2002	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis 5 mg/Std iv; wirksame Dosis: 5 mg/Std–15mg/Std
8	Vranken	2001	neuropathischer Tumorschmerz	Ketamin oral: 200mg/Tag
9	Lloyd- Williams	2000	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis: 50–100 mg/4Std po, zusätzlichen sc Dosen für Durchbruchschmerz, wirksame Dosis: sc Infusion 1,8–3,2g/24Std
10	Tamuri	2000	neuropathischer Schmerz	Startdosis: 50mg Ketamin iv über 30 min verteilt; Wirkdosis Ketamin 600mg/24Std iv
11	Bell	1999	1. u. 2. Pat.: unbewältigbarer Schmerz 3. Pat.: neuropa- thischer Schmerz	1mg/kgKG/Tag (85mg/Tag)sc 1 mg/kgKG/Tag sc
12	Fine	1999	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis: 5mg iv einmalig wirksame Dosis: max. 1 mg/min iv
13	Wood	1997	unbewältigbarer Schmerz	2mg/kgKG/24 Std sc
14	Mercadante	1995	2 Pat.: neuropa- thischer Tumor- schmerz	Startdosis: 150 mg/Tag (2 mg/kgKG) sc, wirksame Dosis: 200–300 mg/Tag sc
15	Clark	1995	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis: 25 mg iv und 100 mg im, wirksame Dosis: 100–200 mg/24Std iv
16	Laird	1993	unbewältigbarer Schmerz	Startdosis: 0,5 mg/kgKG/Std iv, wirksame Dosis: 0,25–0,5 mg/kgKG/Std iv

Literaturverzeichnis

- [1] Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res.* 1994 Dec;3(Suppl 1):S69–76.
- [2] Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's Management of Pain.* 3rd ed. Bonica JJ, editor. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2001.
- [3] Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer.* 1982 Nov;50(9):1913–1918.
- [4] World Health Organisation. WHO's pain ladder.; 2008. Zuletzt besucht am 19.7.2008. online: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
- [5] Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain.* 1995 Oct;63(1):65–76.
- [6] Davies E, Higginson IJ. *Palliative Care – Die Fakten* (Deutsche Übersetzung der WHO-Veröffentlichung „Palliative Care – The Solid Facts“ aus dem Jahr 2004);. Englischen Ausgabe liegt bei World Health Organization 2004. Deutsche Fassung: Prof. Dr. med. Friedemann Nauck und Birgit Jaspers. zuletzt besucht am 02.01.2009. <http://www.dgpalliativmedizin.de/pdf/downloads/080915%20Solid%20Facts%20Deutsche%20Endfassung.pdf>.
- [7] Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain.* 1999 Sep;82(3):263–274.
- [8] Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990 Jun;41(3):273–281.
- [9] Sjøgren 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 Oct;42(9):1070–1075.
- [10] Morley JS, Miles JB, Wells CJ, Bowsher D. Paradoxical pain. *Lancet.* 1992 Oct 24;340(8826):1045.
- [11] Scholz OB. *Schmerzmessung und Schmerzdiagnostik: Methoden, Analysen, Ergebnisse am Beispiel rheumatischer Erkrankungen.* 13th ed. Basel: Karger, Freiburg i.B; 1994.

- [12] Lipton SA. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends i Neurosci.* 1993 Dec;16(12):527 – 532. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T0V-485RJJ5-CR/2/0066612ee91086728975ad7e1b6a2580>.
- [13] Baker AK, Hoffmann VLH, Meert TF. Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of mu- but not delta- or kappa-opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Dec;74(1):73 – 86. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T0N-46THYF2-3/2/5b47f7e7bb82d9cadda9c4dce30f4d84>.
- [14] Kress HG. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist.* 1997 März;46(Supplement 1):8–19.
- [15] Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain.* 2000;4(1):5–15. Review.
- [16] Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA- receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature.* 1997 Apr 17;386(6626):721–724.
- [17] Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long lasting hyperalgesia induced bei fentanyl in rats: preventive effect of Ketamine. *Anesthesiology.* 2000 Feb;92(2):465–472.
- [18] Freye E, Latasch L. Toleranzentwicklung unter Opioidgabe– Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung. *Anästhesiol intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003 Jan;38(1):14–26.
- [19] Jage J. Schmerz nach Operationen-: ein Leitfaden zur Therapie. Studgard: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1997. Grafik wurde verwendet mit freundlicher Zustimmung von Prof. Dr. Jage.
- [20] Aktories HS Förstermann. Allgemeine und spezielle Pharmakoloie und Toxikologie. 9th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2005. Begründet von W. Forth, D. Henschler, und W. Rummel.
- [21] Wong CS, Cherng CH, Luk HN, Ho ST, Tung CS. Effects of NMDA receptor antagonists on inhibition of morphine tolerance in rats: binding at mu-opioid receptors. *Eur-J-Pharmacol.* 1996 Feb 15;297(1-2):27–33.
- [22] Mori T, Nomura M, Yoshizawa K, Nagase H, Sawaguchi T, Narita M, et al. Generalization of NMDA-receptor antagonists to the discriminative stimulus effects of kappa-opioid receptor agonists U-50,488H, but not TRK-820 in rats. *J Pharmacol Sci.* 2006 Feb;100(2):157–161. Epub 2006 Feb 11.
- [23] Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth.* 1989 Mar;36(2):186–197. Review.

- [24] Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of Ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):520–528.
- [25] Lo JN, Cumming JF. Interaction between sedative premedicants and ketamine in man in isolated perfused rat livers. *Anesthesiology*. 1975 Sep;43(3):307–312.
- [26] Schaps D, Hauenschild E. Anwendung von Ketamin bei lebergeschädigten Patienten. *Anaesthesia*. 1977 Apr;26(4):172.
- [27] Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KF, Stenberg P. Ketamin infusions: Pharmacokinetics and Clinical Effects. *Br J Anaesth*. 1979 Dec;51(12):1167–1173.
- [28] Grant S, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth*. 1981 Aug;53(8):805–810.
- [29] Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain*. 1999 May;81(1-2):85–93.
- [30] Yanagihara Y, Othani M, Kariya S. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2003 JAn;24(1):37–43.
- [31] Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Oct;20(4):246–252.
- [32] Pfizer, Parke-Davis. Ketanest S; 2003. Gebrauchsinformation und Fachinformation.
- [33] Abajian JC, Page P, Morgan M. Effects of droperidol and nitrazepam on emergence reactions following ketamine anesthesia. *Anesth Analg*. 1973 May-Jun;52(3):385–389.
- [34] Oguchi K, Arakawa K, Nelson SR, Samson F. The Influence of Droperidol, Diazepam, and Physostigmine on Ketamine-induced Behavior and Brain Regional Glucose Utilization in Rat. *Anesthesiology*. 1982 Nov;57(5):353–358.
- [35] Ogawa S, Kanamaru T, Noda K, Saekia S, Katsumata N, Kato J, et al. Intravenous microdrip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *The Pain Clinic*. 1994;7(2):125–129.
- [36] McDonnell FJ, Sloan JW, Hamann SR. Advances in cancer pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Jun;5(3):265–271.
- [37] Adams HA, Werner C. Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin. Renaissance einer Substanz? *Anaesthesist*. 1997 Dez;46(12):1026–1042.

- [38] Corssen G, Miyasaka M, Domino EF. Changing concepts in pain control during surgery: Dissociative anesthesia with CI-581 — A progress report. *Anesth Analg* (Cleveland). 1968 Nov-Dec;47(6):746.
- [39] Stevens LC. Aminoketones and methods for their production; U.S. Patent 3,254,124; 1966. Assigned to Parke, Davis and Company. U.S. Patent.
- [40] Mozayani A. Ketamine- Effects on human performance and behavior. *Forensic Sci Rev*. 2002 Jan;14(1-2):123–132.
- [41] U.S. Drug Administration Enforcement Administration (DEA). Drug Scheduling; 2008. Zuletzt besucht am 21.07.2008. online: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>.
- [42] homeoffice uk government. Class A, B and C drugs; 2008. Homepage zuletzt besucht am 21.07.2008. online: <http://www.homeoffice.gov.uk/drugs/drugs-law/Class-a-b-c/>.
- [43] Abdulla W. Interdisziplinäre Intensivmedizin. 3rd ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2007.
- [44] Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R, Jauch KW, Schölmerich J. Die Intensivmedizin. 9th ed. Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R, Jauch KW, Schölmerich J, editors. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2004.
- [45] Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*. 2008 Mar;135(1-2):108–118. Epub 2007 Jun 20.
- [46] Guedj E, Cammilleri S, Colavolpe C, de Laforte C, Niboyet J, Mundler O. Follow-up of pain processing recovery after ketamine in hyperalgesic fibromyalgia patients using brain perfusion ECD-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2115–2119. Epub 2007 Sep 21.
- [47] Sasaki A, Serizawa K, Andoh T, Shiraki K, Takahata H, Kuraishi Y. Pharmacological differences between static and dynamic allodynia in mice with herpetic or postherpetic pain. *J Pharmacol Sci*. 2008 Nov 6;108(3):266–273. Epub 2008 Nov 6.
- [48] Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1730–1739. Review.
- [49] Zarate CAJ, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856–865.
- [50] Centre of Evidence– based medicine (CEMB). Levels of Evidence; 2009. Zuletzt besucht am 25.03.2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

- [51] Jadad AR, Haynes RB, Hunt D, Browman GP. The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *CMAJ*. 2000 Feb 8;162(3):362–365.
- [52] Uhl C. Jadad- Score; 2008. Homepage zuletzt besucht am 25.03.2009. <http://www.ebn.at/cms/beitrag/10089199/1486478/>.
- [53] Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth*. 1996 April;43(4):379–383.
- [54] Lauretti GR, Gomes JM, Reis MP, Pereira NL. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *J Clin Anesth*. 1999 Dec;11(8):663–668.
- [55] Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral Ketamine and Transdermal Nitroglycerin as Analgesic Adjuvants to Oral Morphine Therapy for Cancer Pain Management. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1528–33.
- [56] Good P, Tullio F, Jackson K, Goodchild C, Ashby M. Prospective audit of short-term concurrent ketamine, opioid and anti-inflammatory ('triple-agent') therapy for episodes of acute on chronic pain. *Intern Med Journal*. 2005 Jan;35(1):39–44.
- [57] Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer*. 2005 Mar;13(3):188–193. Epub 2004 Oct 6.
- [58] Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jan;23(1):60–65.
- [59] Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Oct;22(4):834–842.
- [60] Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Urabe N. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can J Anaesth*. 1990 Apr;37(3):385–386.
- [61] Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral Ketamine as an Analgesic Adjuvant for Severe Pain: Development and Retrospective Audit of a Protocol for a Palliative Care Unit. *J Palliat Med*. 2005 Feb;8(1):49–57.
- [62] Berger JM, Ryan A, Vadivelu N, Merriam P, Rever L, Harrison P. Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Mar-Apr;17(2):127–134. Comment in: *Am J Hosp Palliat Care*. 2000 Mar-Apr;17(2):76–7.
- [63] Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HG H A and Kress. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2005 Aug;95(2):247–249. Epub 2005 Jun 10.

- [64] Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruis MR. Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S +-ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Feb;48(2):249–252.
- [65] Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain*. 1999 Oct;83(1):101–103.
- [66] Kotlinska-Lemieszek A, Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Aug;28(2):100–102.
- [67] Wood T, Sloan R. Successful use of ketamine for central pain. *Palliat Med*. 1997 Jan;11(1):57.
- [68] Mercadante S, Lodi F, Sapio M, Calligara M, Serretta R. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995 Oct;10(7):564–568.
- [69] Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Nov;30(5):485–491.
- [70] Davis MP, Shaiova LA, Angst MS. When Opioids Cause Pain. *J Clin Oncol*. 2007 Oct;25(28):4497–4498.
- [71] Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Apr;25(4):302–305.
- [72] Lloyd-Williams M. Ketamine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Oct;19(2):79–80.
- [73] Tarumi Y, Watanabe S, Bruera E, Ishitani K. High-dose ketamine in the management of cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jun;19(6):405–407.
- [74] Clark JL, Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *J Pain Symptom Manage*. 1995 May;10(4):310–314.
- [75] McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother*. 2002 Oct;36(10):1614–1619. Review. Erratum in: *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1346.
- [76] Fine PG. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Apr;17(4):296–300.
- [77] Vranken JH, Troost D, Wegener JT, Kruis MR, van der Vegt MH. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain*. 2005 Sep;117(1-2):231–235.

- [78] James F, Jekel DL, Katz JG, Elmore DMG, Wild MD. *Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine*. 3rd ed. Sciences EH, editor; 2007. Illustrated.
- [79] Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2008.
- [80] Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.; EBM-Glossar;. Zuletzt besucht am 30.04.2009. online: <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar>.
- [81] Fletcher RH. *Clinical epidemiology: the essentials*. vol. 4. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2005.
- [82] Little M. 'Better than numbers...' A gentle critique of evidence-based medicine. *ANZ J Surg*. 2003 Apr;73(4):177–182. Discussion 182.
- [83] Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. The pros and cons of evidence-based surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 1999 Oct;384(5):423–431.
- [84] Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2004;(3):CD003974.
- [85] Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E. Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain*. 1997 Oct;73(1):103–105.
- [86] Stotz M, Oehen HP, Gerber H. Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Sep;18(3):223–228.
- [87] Brock-Utne JG, Mankowitz E, Kallichurum S, Downing JW. Effects of intrathecal saline and ketamine with and without preservative on the spinal nerve roots of monkeys. *S Afr Med J*. 1982 Mar;61(10):360–361.
- [88] Malinovsky JM, Y LJ, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology*. 1993 Jan;78(1):109–115.
- [89] Errando CL, Sifre C, Moliner S, Valía JC, Gimeno O, Mínguez A, et al. Subarachnoid ketamine in swine—pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Mar-Apr;24(2):146–152.
- [90] Kozek SA, Sator-Katzenschlager S, Kress HG. Intrathecal S(+)-ketamine in refractory neuropathic cancer pain. *Pain*. 2006 Apr;121(3):283–284. Author reply 284. Epub 2006 Mar 2.
- [91] Sandler AN, R S, Katz J. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can j Anesth*. 1998 Feb;45(2):99–102.
- [92] Dundee JW, Lilburn JK. Ketamine-lorazepam: attenuation of psychic sequelae of ketamine by lorazepam. *Anaesthesia*. 1978 Apr;33(4):321–314.

- [93] Cartwright PD, Pingel SM. Midazolam and diazepam in ketamine anesthesia. *Anesthesia*. 1984 May;39(5):439–442.
- [94] Kothary S, Zsigmond EK. A double-blind study of the effective antihallucinatory doses of diazepam prior to ketamine anesthesia. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:108–109.
- [95] White P. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction-thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology*. 1982 Oct;57(4):279–284.
- [96] Luczack J, Dickenson A, Kotlinska-Lemieszek A. The role of ketamine, an NMDA receptor antagonist in the management of pain. *Progr Palliat Care*. 1995;3(4):127–134.
- [97] Kharasch E, Labroo R. Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1201–1207.
- [98] Trevor AJ. Biotransformation of ketamine. In:Domino EF (ed) *Status of ketamine in anesthesiology*. Arbor A, editor. NPP books; 1990.
- [99] Mutschler E. *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1996.
- [100] Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider T, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth*. 1996;77(5):625–632.
- [101] Stohscheer I. Ketamine in cancer pain. In: EAPC-Congress; 2004. .
- [102] Strohscbeer I. Oral ketamine in patients with difficult cancer pain. *Eur J Palliat Care*. 2005;12(2):54–56.
- [103] Strohscbeer I. S(+)-Ketamin bei chronischen Schmerzen und in der Palliativmedizin. *Österreichische Ärztezeitung*. 2007 Sept;Suppl:9–10. Experten Statement: S(+)-Ketamin– Wirkung und klinische Indikationen.