

Anwendungsempfehlungen für Opioide im Sterbeprozess

Ein Konsensuspapier der Österreichischen Palliativgesellschaft (OPG) und der ARGE ETHIK in Anästhesie und Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)

Rudolf Likar, Markus Bruckner, Barbara Friesenecker, Sonja Fruhwald, Maria Luise Hoffmann, Gudrun Kreye, Thomas Pernerstorfer, Jürgen Wallner, Dietmar Weixler

Einleitung

Die Sterbephase stellt für Patient*innen, deren Angehörige und das betreuende ärztliche und pflegerische Personal eine große medizinische Herausforderung und gleichzeitig eine psychische Belastung dar. Umso wichtiger ist es, klare Indikationen für das pharmakologische Therapie regime zu definieren:

Merke

Welche Medikation wird gegeben

- gegen den Schmerz (Analgesie → Opioide),
- gegen Atemnot (→ Opioide),
- gegen Angst, Unruhe etc. (Sedierung → Benzodiazepine)?

Die folgenden Empfehlungen fokussieren sich auf das Thema Analgesie und Atemnot von Patient*innen im Sterbeprozess. Palliative Sedierung oder andere palliativmedizinisch relevante Indikationen wie Delir, Angst, Unruhe etc. werden in diesem Papier nicht diskutiert.

Opioide stellen in der Therapie von Schmerzen und Atemnot im Sterbeprozess eine unverzichtbare therapeutische Option dar. Auch wenn sich dieses Papier in weiterer Folge auf den Einsatz von Opioiden fokussiert, sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Opioide nicht das Panacea bei Schmerzen und Atemnot im Sterbeprozess darstellen und auch Therapieoptionen mit anderen Wirkstoffen in Betracht zu ziehen sind [1, 2].

Dieses Papier will Hilfestellung geben, wie Opioide in dieser definierten Behandlungsphase korrekt angewendet werden, sowohl was die **Wahl der Opioide** als auch deren **Dosierung** betrifft, um Schmerzen und Atemnot zu lindern und gleichzeitig unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Mit dieser Darstel-

lung will die OPG bestehenden Verunsicherungen innerhalb der Ärzteschaft hinsichtlich der Gabe und Dosierung von Opioiden sowie des Monitoringbedarfs aufklärend entgegenwirken.

Voraussetzung für die Durchführung einer adäquaten Analgesie bzw. Therapie der Atemnot ohne Konfliktpotenzial ist, dass Patient*innen und deren Angehörige über das medikamentöse Management informiert und in anstehende Entscheidungen miteinbezogen werden. Bei nicht entscheidungsfähigen Patient*innen ist ein Konsens über das Therapiemanagement mit deren gesetzlichen Vertreter*innen anzustreben.

Neben der medizinischen Betreuung ist auch die **Kommunikation im Kontext des Sterbeprozesses** sehr herausfordernd. Das Sprechen über Tod und Sterben ist schwierig und wird wegen vielfältiger Barrieren bei Ärzt*innen, Patient*innen und Zugehörigen häufig vermieden [3].

Merke

Eine frühzeitige, unmissverständliche und einfühlsame Kommunikation über das Sterben und die letzte Lebensphase kann jedoch positive medizinische und psychologische Effekte haben und sollte im medizinischen Kontext nicht ausgespart werden. Gespräche sollten daher regelmäßig angeboten und die Gesprächsbereitschaft geprüft werden.

Klinisch kritische Ereignisse und das Wissen um unrealistische Erwartungen sollten Anlass sein, ein Gespräch über Sterben und die Versorgung am Lebensende aktiv zu suchen.

Interne Abstimmung und Kommunikation

Medizinisch indizierte Therapiezieländerungen oder prognostische Einschätzungen sollten, v.a. im interdisziplinären Umfeld, immer zuerst intern innerhalb der Behandlungsteams abgesprochen werden, bevor Patient*innen und/oder Zugehörige damit konfrontiert werden. Es können erhebliche Missverständnisse resultieren, wenn zuvor im Behandlungsteam kein Konsens hergestellt wurde.

Opioide am Ende des Lebens: Beschleunigt eine Opioidanalgesie den Sterbeprozess?

Die Terminalphase stellt laut dem 4-Phasen-Modell nach Jonen-Thielemann nach der Rehabilitations- und Präterminalphase die Phase 3 dar, vor der Final- oder Sterbephase. Sie ist wie folgt definiert:

DEFINITION

Phase 3 (Terminalphase) im 4-Phasen-Modell nach Jonen-Thielemann

„Patient*innen sind die meiste Zeit bettlägerig, und es sind deutliche Zeichen (z. B. terminale Russellatmung) aufgrund der Nähe zum Tod ersichtlich [4].“

Kliniker*innen sind oft besorgt, dass die Symptomlinderung (insbesondere durch Opioide) im Terminalstadium den Tod beschleunigen könnte. In der Literatur finden sich jedoch keine Belege für eine solche These. In mehreren Studien wurde untersucht, ob die Verwendung von Opioiden bei Patient*innen mit Karzinomen im Terminalstadium einen Effekt auf die Lebenszeit hat. Keine dieser Stu-

dien lieferte Hinweise darauf, dass die Opioidverwendung das Leben verkürzt:

- Bercovitch et al. fanden bei Patient*innen in der Palliativ-Hospiz-Situation am Ende des Lebens, die hohe bzw. niedrige Dosen an Opioiden erhielten, weder einen Unterschied im Überleben noch einen negativen Einfluss auf die Respiration [5].
- Auch Morita et al., Thorns et al. oder Robert et al. stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosierung bzw. Dosiserhöhung von Opioiden und Zeit des Überlebens fest [6–9].
- Citron bzw. Edwards et al. konnten zeigen, dass die Gabe von Opioiden in der Schmerztherapie am Lebensende zu keiner Lebensverkürzung führt [10, 11].

UNSER FAZIT

Die besprochenen Studien zeigen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Opioidanwendung bzw. Opioiddosierung und Todeszeitpunkt bei kritisch kranken Patient*innen, sofern die Opioiden adäquat und an die Symptomlast orientiert dosiert wurden.

Um moralische Konflikte zu vermeiden, muss an dieser Stelle ein aus unserer Sicht wesentliches Prinzip der medizinischen Betreuung in der Terminalphase betont werden:

Ziel der Medizin am Lebensende ist es, die Symptomlast in der Sterbephase zu lindern, selbst wenn der Zeitpunkt des Todes möglicherweise durch die Verabreichung von Medikamenten beeinflusst werden könnte. Unsere Absicht bei der Betreuung schwerst kranker Menschen am Ende des Lebens besteht nicht darin, den Tod zu beschleunigen, sondern Sterben zuzulassen, dabei eine ausreichende Symptomlinderung zu gewährleisten und die Sterbephase nicht zu verlängern. Dieses Prinzip, bekannt als die „Doktrin des doppelten Effekts“, ist mit Ethik und Recht in vielen Rechtsordnungen und Religionen vereinbar und dient als

Grundlage für eine wirksame Behandlung [12].

Schmerzbeurteilung und Schmerzmessung

Voraussetzung für die Wahl des optimalen Schmerzmanagements im Rahmen einer Comfort-Terminal-Care (Definition s. Infobox) bzw. für Therapiezieländerungsentscheidungen bei Patient*innen am Lebensende ist das Benutzen standardisierter Instrumente, um den Schmerz und die Atemnot (sowie alle anderen Symptome) zu beurteilen.

DEFINITION

Analgesie und Therapie der Atemnot bei Comfort-Terminal-Care-Entscheidungen

Comfort Terminal Care (CTC; Komforttherapie) beschreibt die ganzheitliche Betreuung schwerst kranker Patient*innen in der letzten Phase ihres Lebens und im Rahmen des Sterbeprozesses. Belastende Interventionen werden zunehmend vermieden, denn das Hauptaugenmerk aller therapeutischen Handlungen und Interventionen liegt nun auf dem Erreichen einer bestmöglichen Lebensqualität mit größtmöglichem Wohlbefinden (Comfort) durch eine möglichst gute Symptomlinderung. So wird – wie auch in der Stellungnahme der Bioethikkommission des österreichischen Bundeskanzleramtes beschrieben – ein Sterben in Würde ermöglicht [18].

Wir empfehlen, dass Schmerzen mit einem standardisierten Bewertungssystem wie der Behavioral Pain Scale (BPS) oder dem Critical Care Pain Observation Tool (CCPOT) beurteilt werden [13, 14]. Weitere Schmerzmessungstools sind z.B. die Numerische Ratingskala, die Verbale Ratingskala oder die Visuelle Analgesieskala bei dementen Patient*innen (BESD, Doloplus) [15–17].

Es besteht auch die Möglichkeit einer Beurteilung von Schmerz durch Beobach-

tungen von indirekten Schmerzäußerungen:

Wir empfehlen, dass die Schmerzeinschätzung auf objektiven Anzeichen wie Tachypnoe, Tachykardie, Schwitzen, Nutzung der Hilfsmuskulatur, Nasenflügeln, Grimassieren, Steifheit, Zucken, Schließen der Augen, Fäuste ballen, verbalen Äußerungen und Stöhnen basieren sollte.

Wir geben keine Empfehlung zur Verwendung der Schmerzbeurteilungs-Verhaltensskala (Pain Assessment Behaviour Scale – PABS) oder zur Verwendung spezifischer Schwellenwerte von Vitalzeichen als Schmerzindikatoren (z.B. Herzfrequenz > 100, Atemfrequenz > 35).

Opioido und ihre Dosierung zur Schmerzbehandlung im Sterbeprozess und zur Behandlung von Atemnot

Merke

Opioido stellen für die Therapie von Schmerzen und Atemnot in der Sterbephase eine unverzichtbare therapeutische Option dar. Es gibt nach aktueller wissenschaftlicher Evidenz keinen Grund, Patient*innen in den letzten Tagen des Lebens Opioido vorzuenthalten. Vielmehr ist es geboten, bei entsprechender Symptomlast (Schmerzen und/oder Atemnot) Opioido für deren Therapie zu verwenden.

Dem Einsatz von Opioiden im Sterbeprozess sollte eine sorgfältige Untersuchung der Patient*innen zugrunde liegen, und er muss sich an der individuellen Symptomlast (Schmerz/Atemnot) orientieren [19].

Wie schon oben ausgeführt, haben Studien belegt, dass ein adäquates Management von Schmerz und Atemnot mit Opioiden zu keiner Lebensverkürzung führt. Evidenz liegt hingegen dafür vor, dass sowohl ein inadäquates Schmerzmanagement als auch eine ungenügende Behandlung der Atemnot für Patient*innen unkontrollierten Stress und vermehrtes Leiden bedeutet und die Sterbephase verlängern kann [7, 20, 21].

UNSER FAZIT

Der Stress, der durch das Nicht-behandeln von Schmerzen und Atemnot bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung entsteht, ist eine größere Gefahr, als das Risiko, den Tod zu beschleunigen. Ärzt*innen sollten ermutigt werden, Opioide zu verwenden, um das durch belastende Symptome von Patient*innen erlebte Leid am Ende des Lebens zu lindern [19].

Um die Sicherheit der betreuenden Ärzt*innen zu erhöhen, können bei Bedarf Spezialist*innen mit palliativmedizinischer Ausbildung beratend beigezogen werden, sobald eine Titration der Opioiddosierung auf das doppelte der Ausgangsdosis (oder mehr) erreicht wird.

Anfangsdosierungen von Opioiden

Morphin ist das meistverwendete Opioidanalgetikum im Sterbeprozess, daher wird Morphin als Referenzwirkstoff für die Dosierungsangaben der unterschiedlichen Opioide verwendet (zu Äquivalenzdosen anderer Opioide s. ►Tab. 1).

Empfohlen wird auch Hydromorphon (s. u.: „Exkurs: Morphin-6-glucuronid“).

Die wissenschaftliche Literatur liefert keine klare Empfehlung zur analgetischen Dosierung von Opioiden in der Terminalphase, weder was die Anfangsdosierung noch die Titration betrifft. Die Morphindosis in den letzten Stunden vor dem Tod variiert in den Studien massiv. Gleiches gilt für die Behandlung der Atemnot. In der klinischen Praxis erhalten Patient*innen auf der Intensivstation nicht selten auch hohe Dosierungen von Morphin ohne Indikation von Schmerz und/oder Atemnot [22].

Als Gründe für die massiven Unterschiede werden neben einer vorbestehenden Medikation mit Opioiden auch verschiedene Zugänge zur Verwendung adjuvanter Analgetika, psychologische Unterstützung und Verschiedenheit in der Opioidverwendung und „die Unter-

► Tab. 1 Umrechnungstabelle von Opioiden: empfohlene Äquivalenzdosen.

Wirkstoff	Angaben in mg bzw. µg							
Morphin oral	30	60	90	120	150	180	210	240
Morphin s. c., i. v.	10	20	30	40	50	60	70	80
Hydromorphon oral	6	12	18	24	30	36	42	48
Hydromorphon s. c., i. v.	2	4	6	8	10	12	14	16
Tramadol oral	150	300	450	600				
Tramadol s. c., i. v.	100	200	300	400	500			
DHC Dihydrocodein oral	120	240						
Oxycodon oral		30		60		90		120
Buprenorphin s. l.	0,3	0,6	0,8	1,2	1,8	2,0	2,2	2,4
Buprenorphin TTS µg/h			35	52,5		87,5		105
Fentanyl TTS µg/h		25		50		75		100

Abkürzung: TTS = transdermales Pflaster

schiedlichkeit in der Opioidverwendung“ vermutet.

Die Dosierungen der Opioide werden entsprechend der persistierenden Symptome (Schmerzen und Atemnot) adaptiert.

Können Opioide nicht oral verabreicht werden, z. B. aufgrund einer Schluckstörung, wird auf i. v. Verabreichung umgestellt. Sind Patient*innen bereits vorher auf transdermale Opioidsysteme eingestellt, werden diese belassen und zusätzlich i. v. Opioide verabreicht.

In der klinischen Praxis wird man bei Patient*innen, die opioidnaiv sind, mit jenen Dosierungen starten, die für die Analgesie auf der Intensivstation in den Leitlinien angegeben sind.

Merke

Demnach sollte die initiale Behandlung von moderaten bis schweren Schmerzen aus häufigen Bolusdosen eines Opioids mit schneller Anpassung bestehen, bis eine zufriedenstellende Analgesie erreicht ist.

Wir empfehlen als Startdosis bei i. v. Gabe:

- Morphin i. v.: 0,01–0,03 mg/kg/h
- Hydromorphon i. v.: 0,04 mg/kg/h

PRAXIS

Berechnungsbeispiel der Startdosis für Morphin für opioid-naive Patient*innen

Für einen 70 kg schweren, opioid-naiven Patienten entspricht das einer i. v. Morphin-Startdosis zwischen 0,7 mg und 2,1 mg alle 15–30 min als Bolus.

Sollte eine kontinuierliche Gabe von Morphin erwogen werden, empfehlen wir für einen 70 kg schweren, opioidnaiven Patienten 50 mg/50 ml mit einer Startlauf-rate von 1–2 ml/h.

Die Anfangsdosis wird basierend auf Größe, Alter, Organfunktionsstörungen und Symptomlast individuell angepasst hochtitriert.

Die Leitlinie für das Management von akuten Schmerzen am Lebensende gibt folgende Empfehlungen [23]:

- Morphin: 5–15 mg alle 30–60 min (oral) bzw. 2–5 mg alle 15–30 min i. v.
- Hydromorphon: 2–4 mg alle 30 min (oral) bzw. 0,4–0,8 mg alle 15–30 min i. v.

Für Patient*innen, die bereits Opioide erhalten, wird bei moderaten bis schweren Schmerzen eine Bolusdosierung von 10–20% der bisher erhaltenen Opioid-tagesdosis alle 15–60 min empfohlen.

Sollten die initialen Dosierungen inadäquat sein, wird eine Erhöhung der Bolusdosis von 25–50% bei moderaten bzw. 50–100% bei starken Schmerzen empfohlen.

Ist eine ausreichende Symptomentlastung bzw. eine ausreichende Symptomlinderung erreicht, sollte eine regelmäßige (basale) Dosis verordnet werden, die typischerweise als kontinuierliche Infusion verabreicht wird, um weitere Schmerzen zu verhindern, sowie intermittierende Bolusdosen nach Bedarf bei episodischer Verschlimmerung der Schmerzen („Durchbruchdosen“).

Titration von Opioiden

Im Verlauf des Sterbeprozesses benötigen Patient*innen häufig eine schnellere Dosisanpassung mit Dosissteigerung [24]. 5 Studien verglichen die Morphindosierung vor dem Absetzen der lebenserhaltenden Maßnahmen mit der Dosierung im Moment vor dem Tod [20, 25–28]. Alle Untersuchungen zeigten einen konsistenten Anstieg der Dosis während des Sterbeprozesses. Eine dieser Studien berichtete, dass auch bei opioidnaiven Patient*innen die durchschnittliche Morphindosis vor und nach der terminalen Extubation anstieg (von 5,2 auf 10,6 mg/h) [27]. Der gepoolte durchschnittliche Anstieg der Dosis betrug 2,6 mg/h [26, 27].

Wir empfehlen, dass Opioide während des Absetzens lebenserhaltender Maßnahmen angepasst an die Symptomlast titriert werden, ohne eine festgelegte Dosisobergrenze. Wenn Patient*innen eine Infusion von Morphin oder Hydro-

morphon erhalten und Schmerzen oder Atemnot entwickeln, ist es zielführend, eine Bolusdosis zu verabreichen, die das 2-Fache der stündlichen Infusionsdosis beträgt.

i. v. Bolusdosen von Morphin/Hydromorphon sollten alle 15 min verabreicht werden. Wenn Patient*innen in 1 h 2 Bolusdosen ohne adäquate Symptomlinderung erhalten, ist es zielführend, die Infusionsrate zu verdoppeln.

Wir empfehlen, dass akute Schmerzen oder Atemnot mit einer i. v. Bolusdosis Opioid behandelt werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Opioidinfusion.

Atemdepression bei Opioiden

Eine Arbeit von Clemens et al. konnte bei Anwendung von Opioiden zur Therapie von Dyspnoe bei opioidnaiven Palliativpatient*innen kein höheres Risiko einer Atemdepression und auch kein Ansteigen des transkutanen CO₂-Wertes im Vergleich mit Patient*innen, die mit Opioiden vorbehandelt wurden, feststellen [29]. Auch die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung findet in einer 1+-Empfehlung keine Hinweise, dass „eine lege artis durchgeführte Therapie der Atemnot mit Opioiden zu einer klinisch relevanten Atemdepression führt“ [30].

Merke

Morphin ist somit die Therapie der Wahl bei Patient*innen, die über Dyspnoe klagen. Die beste Wirksamkeit hat intravenös verabreichtes Morphin [31].

Exkurs: Morphin-6-glucuronid

Besondere Vorsicht bei der Gabe von Morphin ist bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz geboten. Etwa 10% des Morphins werden zu Morphin-6- β -Glucuronid (M6G) metabolisiert [33, 34]. M6G verstärkt die klinischen Effekte von Morphin [35]. Bei normaler Nierenfunktion verursacht M6G weniger Nebenwirkungen als Morphin. Im Gegensatz dazu wurde bei Patient*innen mit beeinträchtigter Nierenfunktion wiederholt berichtet, dass M6G nach der Verabreichung von Morphin schwere opioidassoziierte

UNSER FAZIT

Opioide für die Analgesie und zur Therapie der Atemnot sind sicher in der Anwendung bei Palliativpatient*innen im terminalen Stadium, wenn sie initial niedrig dosiert werden und eine adäquate, symptomorientierte Therapieanpassung erfolgt [32].

Die Menge der verwendeten Opioide variiert individuell, es kann daher keine generell anwendbare Dosisempfehlung gegeben werden. Die vorbestehende Analgetikatherapie, die zugrunde liegende Krankheit, zugrunde liegende Organdysfunktionen müssen berücksichtigt werden. Außerdem muss entschieden werden, ob Patient*innen eine zusätzliche Sedierung (z. B. mit Benzodiazepinen) benötigen.

Es existiert keine Maximaldosierung für die Analgesie bzw. Therapie der Atemnot.

Um Dosissteigerungen aufgrund einer inadäquaten Symptomlinderung zu rechtfertigen, ist eine zeitnahe und sorgfältige schriftliche Dokumentation erforderlich.

Nebenwirkungen verursacht [36]. Selbst wenn Morphin im Sterbeprozess reduziert bzw. ausgeschlichen wurde, kann M6G kumulieren, weil es aufgrund der Niereninsuffizienz verzögert ausgeschieden wird.

UNSER FAZIT

Bei Patient*innen mit schwerer Niereninsuffizienz empfehlen wir, in der Schmerztherapie eher mit Hydromorphon anstelle von Morphin zu arbeiten.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rudolf Likar
Feschnigstraße 11
9020 Klagenfurt
Österreich
E-Mail: rudolf.likar@kabeg.at

Literatur

- [1] Ekström M, Ferreira D, Currow DC et al. Effect of regular low-dose extended-release morphine on chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease: the BEAMS randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 328: 2022–2032
- [2] Gaertner J, Fusi-Schmidhauser T, Vennedey V et al. Effect of opioids for breathlessness in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2023; 109: 1064–1071
- [3] Seifart C, Nagelschmidt K, von Blanckenburg P. Barrieren für Gespräche über Tod und Sterben in der Medizin. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2020; 55: 334–339
- [4] Gágyor I, Simmenroth A, In der Schmitten J et al. Palliativmedizinische Betreuung unheilbar Kranker und Sterbender. Stuttgart: Thieme; 2007
- [5] Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting: a database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer* 1999; 86: 871–877
- [6] Morita T, Ichiki T, Tsunoda J et al. A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 1998; 15: 217–222
- [7] Morita T, Tsunoda J, Chihara S et al. Effect of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 282–289
- [8] Thorns A, Skykes N. Opioid use in the last week of life and implications for end of life decision-making. *Lancet* 2000; 356: 398–399
- [9] Robert R, Le Gouge A, Kentish-Barnes N et al. Sedation practice and discomfort during withdrawal of mechanical ventilation in critically ill patients at end-of-life: a post-hoc analysis of a multicenter study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1194–1203
- [10] Citron ML, Johnston-Early A, Cohen MH et al. Safety and efficacy of continuous intravenous morphine for severe cancer pain. *Am J Med* 1984; 77: 199–204
- [11] Edwards MJ. Opioids and benzodiazepines appear paradoxically to delay inevitable death after ventilator withdrawal. *J Palliat Care* 2005; 21: 299–302
- [12] Lindblad A, Lynøe N, Juth N. End-of-life decisions and the reinvented rule of double effect: a critical analysis. *Bioethics* 2014; 28: 368–377
- [13] Payen JF, Bru O, Bosson JL et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29: 2258–2263
- [14] Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA et al. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in adult patients. *Am J Crit Care* 2006; 15: 420–427
- [15] Mularski RA, Puntillo KA, Varkey B et al. Pain management within the palliative and end-of-life care experience in the ICU. *Chest* 2009; 135: 1360–1369
- [16] Hawryluck L, Harvey W, Lemieux-Charles L et al. Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying intensive care unit patients. *BMC Med Ethics* 2002; 3: E3
- [17] Dalal S, Bruera E. Assessment and management of pain in the terminally ill. *Prim Care* 2011; 38: 195–223
- [18] Schaden E, Dier H, Friesenecker B et al. Comfort terminal care auf der Intensivstation: Empfehlungen für die Praxis. *Anaesthesist* 2024; 73: 177–185. DOI: 10.1007/s00101-024-01382-9
- [19] Friesenecker B, Fruhwald S, Peintinger M et al. Therapiezieländerungen auf der Intensivstation – Definitionen, Entscheidungsfindung und Dokumentation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013; 48: 216–223
- [20] Chan JD, Treece PD, Engelberg RA et al. Narcotic and benzodiazepine use after withdrawal of life support: association with time to death? *Chest* 2004; 126: 286–293
- [21] Good PD, Ravenscroft PJ, Cavenagh J. Effects of opioids and sedatives on survival in an Australian inpatient palliative care population. *Intern Med J* 2005; 35: 512–517
- [22] Schulte E, Struk S, Nauck F. Morphine infusion pump at the end of life – evaluation with a surprising result. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 460
- [23] Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the hospital. *N Engl J Med* 2015; 373: 2549–2561
- [24] Portenoy RK, Sibirceva U, Fine PG et al. Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 532–540
- [25] Wilson WC, Smedira NG, Fink C et al. Ordering and administration of sedatives and analgesics during the withholding and withdrawal of life support from critically ill patients. *JAMA* 1992; 267: 949–953
- [26] Epker JL, Bakker J, Kompanje EJO et al. An observational study on a protocol for withdrawal of life-sustaining measures on two non-academic intensive care units in the Netherlands: few signs of distress, no suffering? *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 676–684
- [27] Mazer MA, Allgood CM, Wu Q. The infusion of opioids during terminal withdrawal of mechanical ventilation in the medical intensive care unit. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 44–51
- [28] Epker JL, Bakker J, Kompanje EJO. The use of opioids and sedatives and time until death after withdrawing mechanical ventilation and vaso-active drugs in a Dutch intensive care unit. *Anesth Analg* 2011; 112: 628–634
- [29] Clemens EK, Quednau I, Klschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med* 2008; 11: 204–216
- [30] AWMF. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. September. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020
- [31] Plonk WM, Arnold RM. Terminal care: the last week of life. *J Palliat Med* 2005; 8: 1042–1054
- [32] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68
- [33] Lötsch J, Geisslinger G. Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 485–499
- [34] Hasselström J, Alexander N, Bringel C et al. Single-dose and steady-state kinetics of morphine and its metabolites in cancer patients: a comparison of two oral formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 585–591
- [35] Kamata O, Watanabe S, Ishii S et al. Analgesic effect of morphine glucuronides. *Jpn J Pharmacol* 1969; 89: 443
- [36] Don HF, Dieppa RA, Taylor P. Narcotic analgesics in anuric patients. *Anesthesiology* 1975; 42: 745–747