



Opioidanalgetika

Opioidanalgetika – ein langer Weg bis zur richtigen Einstellung	1
Multimorbides Behandlungskonzept	2
Problematik der Einstellung am Beispiel von Tumorpatienten	2
Gefährdung durch Substitution	3
Unerwünschte Opioidwirkungen	4
Studien zur Substitution	5
Fazit – Kritische Indikation Opioidanalgetika	7
Literatur	8

Opioidanalgetika – ein langer Weg bis zur richtigen Einstellung

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament Therapieprobleme auslösen. Diese Arzneimittelgruppen werden unter dem Begriff kritische Indikationen zusammengefasst.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatica	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

[Quelle: Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V. \(8\)](#)

Opioidanalgetika zählen zu den Kritischen Wirkstoffgruppen, weil die Behandlung bei chronischen und starken Schmerzen sehr vielschichtig ist. Die meisten chronischen Schmerzpatienten werden multimodal und interdisziplinär therapiert. Das heißt, es werden mehrere unterschiedliche Wirkstoffe, die exakt aufeinander abgestimmt sind, in die Therapie mit eingebunden. Die Einstellung des Patienten mit einem für ihn optimal wirksamen und verträglichen Schmerzmittel und der bestmöglichen Einbindung in das vielschichtige Behandlungskonzept kann mehrere Wochen oder Monate dauern. Der



Austausch des Opioidanalgetikums gegen eine wirkstoffgleiches Schmerzmittel kann bereits den gesamten Therapieplan in Frage stellen, der mit viel Disziplin erarbeitet wurde.

Multimodales Behandlungskonzept

Von einer Therapie mit Opioiden profitieren insbesondere Menschen mit starken und chronischen Schmerzzuständen. Das sind nicht nur Tumorpatienten, sondern auch Menschen mit degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen, neuropathischen Schmerzen, Neuralgien oder postoperativen Schmerzen. Bevor mit der Therapie begonnen werden kann, ist allerdings viel Vorarbeit nötig. Der Patient muss zunächst über die Therapie ausführlich informiert werden. Das Therapieziel, die Mitarbeit des Patienten und mögliche Nebenwirkungen müssen besprochen werden. Ganz wichtig ist auch die Aufklärung bezüglich der vorherrschenden Vorurteile und Ängste, die in Verbindung mit der Einnahme von Opioiden stehen. „Wenn man erst mal Morphin bekommt, ist nichts mehr zu machen“ oder „Opioide machen süchtig und zerstören den Körper“ – so die Stimmen aus dem Volksmund. Hier sind Arzt und Apotheker gefragt. Mit fachkompetenter Beratung können Ängste und Unsicherheiten verringert oder sogar beseitigt werden.

Willigt der Patient in die Therapie ein, muss eine Schmerzanalyse erstellt werden. Sie ist die Grundlage für den Behandlungsplan. Je nach Art der Erkrankung werden Schmerzpatienten nicht nur mit einem oder mehreren Analgetika (Opioide kombiniert mit Nicht-Opioiden) therapiert, sondern zusätzlich auch mit Adjuvantien. Das sind „Therapiebegleiter“, beispielsweise Antidepressiva. Die Adjuvantien können über ihren jeweils spezifischen Wirkmechanismus den schmerzstillenden Effekt der Opioide ergänzen oder eventuelle Nebenwirkungen mildern. Neben medikamentösen Maßnahmen unterstützen auch andere Heilmethoden die Therapie. Physiotherapie oder TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation) werden sehr häufig therapiebegleitend eingesetzt.

Problematik der Einstellung am Beispiel von Tumorpatienten

Die Behandlung von Tumorpatienten ist ein gutes Beispiel für die Komplexität der Therapie chronischer Schmerzen und für die Schwierigkeiten bei der Suche nach dem für den Patienten individuell wirksamsten und verträglichsten Präparat, der effektivsten Dosis und der optimalen Einbindung in ein multimodales Behandlungskonzept. Das kann Wochen, Monate oder sogar Jahre dauern. Als Leitfaden für die Therapie hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Drei-Stufen-Schema entwickelt. (7)

Es wird seit vielen Jahren in der Schmerztherapie erfolgreich umgesetzt. Dem Schema zufolge richtet sich die Auswahl des Schmerzmittels nicht nach der Diagnose, sondern nach der Stärke der Schmerzen. Nicht-invasive Therapieformen (orale Medikation, ggf. auch sublinguale, rektale oder transdermale Applikation) sollten bevorzugt zur Anwendung kommen.

Die Einnahme der Medikamente muss zu bestimmten Uhrzeiten entsprechend ihrer Wirkdauer und unter Berücksichtigung einer eventuellen Tagesrhythmik des Schmerzes erfolgen, wobei meist retardierte Arzneiformen gegeben werden. Nicht retardierte Mittel kommen nur noch zur Bekämpfung des akuten Schmerzes zum Einsatz.

Entsprechend der Schmerzart und -intensität wird die Therapie stufenweise aufgebaut. In Stufe I wird ein Nicht-Opioidanalgetikum gegeben. Bei unzureichender Analgesie wird um ein Opioid der Stufe II (Opioide bei mäßig starken bis starken Schmerzen) ergänzt. Bestehen trotz Dosissteigerung weiterhin opioidsensible Schmerzen, wird das Opioid der Stufe II durch ein Opioid der Stufe III (Opioide bei starken bis stärksten Schmerzen) ersetzt. In allen drei Stufen ist die Gabe von Ko-Analgetika entsprechend der Pathophysiologie des



vorherrschenden Schmerztyps empfehlenswert. Bei Ersteinstellung mit Opioiden können zunächst kurz wirkende Präparate zur Titration gegen den Schmerz eingesetzt werden. Nach Abschluss der Dosisfindung wird dann auf Retardzubereitungen umgestellt. Für Durchbruchschmerzen (plötzlich auftretende Schmerzen bei ansonsten suffizienter Schmerzbehandlung) sollte eine schnell wirkende Zubereitung eines Analgetikums als zusätzliche Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Ihre Dosis richtet sich nach der Höhe der regelhaften Tagesmedikation (zum Beispiel ein Sechstel der Tagesdosis des oralen Morphins als Einzeldosis der zusätzlichen oralen Bedarfsmedikation). (6)

Stufe 3 Starkes Opioid + Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien		Starkes Opioid wie: Fentanyl, Morphin
Stufe 2 Schwaches Opioid + Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien		Schwaches Opioid wie: Tramadol, Tilidin/Naloxon, Dihydrocodein
Stufe 1 Nicht-Opioidanalgetikum +/- Adjuvantien	Nicht-Opioidanalgetikum wie: Metamizol, Diclofenac, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Paracetamol	

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002; 3. Auflage 2002 (6)

Gefährdung durch Substitution

Der Austausch eines Opioidanalgetikums durch ein rabattbegünstigtes Mittel sollte immer in Frage gestellt werden, da der Therapieerfolg maßgeblich von der genauen Einhaltung eines sehr komplexen Behandlungsplans abhängt. Eine kleine Veränderung der Galenik kann die Wirkintensität und die Wirkdauer bereits beeinträchtigen. Auch die synergistischen oder additiven Effekte der Co-Medikation können nachteilig verändert werden und dementsprechend auch das Verhältnis „Erwünschte Wirkung/Unerwünschte Wirkung“.

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Opioiden wie Verstopfung, Müdigkeit, Übelkeit oder Schwindel werden bei Schmerzfreiheit vom Patienten weitestgehend akzeptiert, er lernt damit umzugehen und kann gegebenenfalls mit Medikamenten gegensteuern. Eine Umstellung durch ein wirkstoffgleiches Medikament kann diese und andere unerwünschte Wirkungen bis in den Bereich des für den Patienten Unerträglichen verschieben.



Unerwünschte Opioidwirkungen

Opioidwirkung	Häufigkeit	Tachyphylaxie	Therapie
Obstipation	< 90%	keine	obligate prophylaktische Laxantiengabe, 1. Wahl antiresorptiv /hydragog wirkende Laxantien (z.B. Macrogol); ergänzend Osmotika, Gleitmittel, Irritantien (Quellstoffe), Kombinationen sinnvoll
Nausea/Emesis	ca. 20 - 40%	ja	initial empfohlen Antiemetika, 1.Wahl Haloperidol 0,5 bis 1,5 mg/d oder Metoclopramid. Ergänzend Dimenhydrinat, Cyclizin, Hyoscin, Cisaprid, Domperidon, Kortikosteroide, 5 HT3-Blocker; keine Kombination von prokinetisch und anticholinerg wirksamen Substanzen
Sedierung	ca. 20%	ja	Überprüfung der Opioiddosis (geringerer Bedarf?), Psychoanaleptica, Opioidwechsel
Verwirrtheit Halluzinationen Alpträume	selten (erfragen!)	keine/selten	Überprüfung der Opioiddosis (geringerer Bedarf?), Opioidwechsel, Neuroleptika (z.B. Haloperidol in adäquater Dosis) ggf. rückenmarknahe Analgesie
Schwitzen	selten	keine/selten	Anticholinergika, Opioidwechsel
Juckreiz	selten	keine/selten	Antihistaminika, Hautpflege, ggf. Opioidwechsel
Harnverhalt	selten	ja	Medikamentenrevision (Synergismus mit anderen Substanzen?) Parasympathomimetika, Opioiddosisreduktion / -wechsel
Myoklonien	selten	keine	Antikonvulsiva, Benzodiazepine (Clonazepam), Opioiddosisreduktion / -wechsel, Myotonolytika



Xerostomie	häufig	keine	lokale Maßnahmen, Stimulation der Salivation, Reduktion anticholinergischer Medikation
-------------------	--------	-------	--

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002; 3. Auflage 2002 (6)

Studien zur Substitution

Bereits 2007 mehrten sich die Berichte von Patienten, die auf eine Dauertherapie mit stark wirksamen Schmerzmitteln vom Opioidtyp eingestellt waren und auf substanzgleiche Mittel umgestellt wurden: Die Wirkprofile waren verändert, die Wirkdauer war kürzer oder länger, es kam zu Über- oder Unterdosierung. Das Fehlen valider Daten gab Anlass für eine Querschnittsbefragung, bei der 424 chronische Schmerzpatienten teilnahmen. Bei ihnen wurde das stark wirksame Opioidanalgetikum, mit dem sie ursprünglich eingestellt waren, gemäß der Rabattverträge substituiert. (1)

Das Ergebnis:

Es zeigte sich eine statistisch hochsignifikante Zunahme der Schmerzintensität. So dokumentierten unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens 76,2% bzw. 42,7% der Betroffenen im Rahmen der Umstellung eine absolute Zunahme ihrer Schmerzintensität um mindestens eine bzw. zwei Stufe(n) auf der NRS-11 (Numeric Rating Scale for Clinical Pain) und mit 53,6% über die Hälfte eine relative Zunahme um mindestens 30%. Parallel hierzu zeigte sich in allen Bereichen des alltäglichen Lebens eine deutliche umstellungsbedingte Zunahme der schmerzbedingten Beeinträchtigungen. Insgesamt erweist sich die wirkstoffidentische Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika für Betroffene als schwerwiegende therapeutische Intervention, die entscheidend und nachhaltig Einfluss auf das Behandlungsergebnis nimmt und bei der Hälfte der Betroffenen mit einer signifikanten Verschlechterung der Schmerzintensität einhergeht.

Kosten und Nutzen im Vergleich

Die Untersuchungen zum Verlauf der Schmerzintensität nach Substitution bei 424 chronischen Schmerzpatienten konnten zeigen, dass umstellungsbedingte Wirksamkeitsänderungen (Schmerzintensität) die Therapie deutlich beeinträchtigen (1). Unabhängig von den medizinischen Nachteilen stellt sich die Frage, ob wirtschaftliche Aspekte bei der Entscheidung für eine Umstellung der Therapie im Vordergrund stehen. Die entsprechende Kosten-Nutzen-Analyse ergab durch die Substitution eine Senkung der mittleren absoluten Tagestherapiekosten um € 0,96 ± 0,63, was einer relativen Kostensenkung um 19,6 ± 1,8% entsprach. Parallel zeigte sich eine umstellungsbedingte absolute Zunahme der Schmerzintensität um 1,35 ± 0,95 Punkte auf der NRS-11, was einer relativen Zunahme um 32,0 ± 26,1% entsprach ($p < 0,001$).

Damit erweist sich die wirkstoffidentische Substitution der Therapie mit stark wirksamer Opioid-Analgetika bei isolierter Betrachtung der reinen verordnungsbedingten Tagestherapiekosten zwar als kostenreduzierende Maßnahme, angesichts der deutlichen Wirkungsverschlechterungen und den damit verbundenen direkten wie indirekten Folgekosten ist sie jedoch ökonomisch nicht vertretbar. Die differenzierten Bemühungen um eine suffiziente Therapie chronischer Schmerzpatienten werden durch die Substitution ad absurdum geführt, wenn es zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit kommt. (2)



Umstellung entspricht in vielen Fällen einer Neueinstellung

Wie häufig ist die Umstellung auf ein rabattbegünstigtes Arzneimittel bei Schmerzpatienten problematisch?

Im Rahmen einer standardisierten Querschnittsbefragung wurden 11.186 deutsche Ärzte zu verschiedenen Aspekten der Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika innerhalb der ersten vier Wochen nach Inkrafttreten der Substitutionspflicht befragt. Dabei zeigte sich, dass innerhalb des Befragungszeitraumes bereits 19,6% der Opioidverordnungen substituiert wurden und dass diese Umstellung in vier von fünf Fällen (79,9%) so starke Probleme (Wirksamkeit, Verträglichkeit, oder beides) bereitete, dass bei 28,9% der Patienten eine Dosisanpassung, bei 14,0% ein neuerlicher Opioidwechsel und bei 54,1% eine Rückumstellung auf das ursprüngliche Ausgangspräparat erforderlich wurde, um die umstellungsbedingten Probleme zu lösen. So ist für die weitaus überwiegende Mehrzahl der Betroffenen die Substitution einer Neueinstellung - mit all ihren Einschränkungen z.B. hinsichtlich Fahrtauglichkeit etc. - vergleichbar. (3)

Wann ist eine Substitution möglich, wann besser nicht?

Die seit April 2008 aus Kostengründen mögliche Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika führt bei vielen chronischen Schmerzpatienten zu deutlichen Verschlechterungen des bisherigen Behandlungsverlaufs. Die Tagestherapiekosten können dabei nicht wie erwünscht gesenkt werden. Mögliche Ursachen hierfür sind die unselektive Umsetzung rechtlicher und operativer Vorgaben unter Vernachlässigung individueller Risikofaktoren. Im Rahmen einer standardisierten Querschnittsbefragung wurden 1877 deutsche Ärzte gebeten, aufgrund ihrer Erfahrungen mögliche Faktoren für einen problematischen Substitutionsverlauf zu benennen. Ziel war die Identifikation spezifischer Risikofaktoren, bei deren Vorliegen auf eine Umsetzung der Substitutionsvereinbarungen verzichtet bzw. gegen eine Substitution interveniert werden sollte. Insgesamt beteiligten sich 734 Ärzte (39,1%) und machten Angaben zu 21 therapieunabhängigen und neun behandlungsabhängigen Risikofaktoren. (4)

15 Parameter zeigten eine relative Nennungshäufigkeit von über 80% und konnten zu einem einfachen, alltagstauglichen und praxisrelevanten Risikokatalog zusammengefasst werden (Auswahl der wichtigsten Parameter):

- hohe Schmerzintensität
- abnehmende Schmerzintensität im Laufe der vergangenen drei Monate
- Depressivität
- relative Beeinträchtigung der psychischen Lebensqualität
- Berufstätigkeit
- Beeinträchtigung der Selbständigkeit im Alltag
- Single-Status
- zu Hause lebend
- Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Begleittherapie mit Wirkstoffen aus dem ATC-Bereich N (Anatomical Therapeutic Chemical Classification; Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; N steht für Nervensystem)
- Co-Medikation mit Antidepressiva
- Einsatz retardierter Darreichungsformen
- Behandlungsdauer von 12 Monaten oder länger



Die Angaben zeigen, dass eine individuelle Risikostratifizierung bzgl. des Verlaufs einer Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika grundsätzlich möglich ist. Ein einfach einzusetzendes Screening-Instrument (15 einfache Fragen) könnte helfen, Patienten zu erkennen, die risikolos umgestellt werden können, aber auch solche, bei denen das nicht der Fall ist. (5)

Fazit - Kritische Indikation Opioidanalgetika

Die Umstellung im Bereich der Therapie mit stark wirksamen Opioiden ist in vielen Fällen als problematisch einzustufen. Aufgrund der individuellen Risikofaktoren und der multimodalen, interdisziplinären Behandlungsstrategien kann eine Umstellung einer Neueinstellung mit der damit verbundenen Problematik (Wirksamkeit, Fahrtauglichkeit, Arbeitsfähigkeit, Selbstständigkeit etc.) gleichkommen. Screening Instrumente könnten helfen, die Patienten herauszufiltern, bei denen eine Umstellung problemlos ist. Untersuchungen ergaben allerdings, dass die Umstellung der Opioid-Therapie in vier von fünf Fällen so starke Probleme (Wirksamkeit, Verträglichkeit, oder beides) bereitet, dass entweder eine Dosisanpassung oder ein neuerlicher Opioidwechsel erfolgen muss. Bei über der Hälfte der Betroffenen musste den Erhebungen zufolge eine Rückumstellung auf das ursprüngliche Ausgangspräparat stattfinden. In diesen Fällen bleiben die erwünschten Einsparung aus, es kommt häufig sogar zur Kostensteigerung während der Umstellungsphase.



Literatur

- (1) Quelle Überall M.A., Müller-Schwefe G.: Auswirkungen medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika aus Patientensicht - warum das Gleiche nicht immer auch das Selbe ist; MMW-fortschr Med Supplement Nr. 1 /2009 (1St Jg.)
- (2) Überall M.A., Müller-Schwefe G.: Effizienz medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten - Kosten und Nutzen im direkten Vergleich; MMW-fortschr Med Supplement Nr. 1 /2009 (1St Jg.)
- (3) Überall M.A., Müller-Schwefe G.: Häufigkeit und Verlauf medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioidanalgetika aus ärztlicher Sicht - mehr Folgen als vermutet mit zahlreichen Konsequenzen für Patient und Arzt; MMW-fortschr Med Supplement Nr. 1 /2009 (1St Jg.)
- (4) Überall M.A., Müller-Schwefe G.: Bedeutung patienten- und behandlungsbedingter Kofaktoren für den Verlauf der Substitution einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika - wann ist eine Substitution möglich, wann besser nicht?; MMW-fortschr Med Supplement Nr. 1 /2009 (1St Jg.)
- (5) Überall M.A., Müller-Schwefe G.: Risikominimierung im Rahmen der Substitution einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika - Perspektiven für eine rationale und praktikable Effizienzoptimierung durch Einsatz eines Screeningfragebogens; MMW-fortschr Med Supplement Nr. 1 /2009 (1St Jg.)
- (6) Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002; 3. Auflage 2002
- (7) http://www.regio-press-medien.de/onkologie_schmerz.htm#Beginn
- (8) Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V.