

Optimierung der Pharmakotherapie

Informationen und Vorschläge der Kassenärztlichen Vereinigung und der Verbände der Krankenkassen in Westfalen-Lippe zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise. Wir möchten Sie bei der Optimierung der Pharmakotherapie unterstützen. Dazu gehört, vorhandene Sparpotenziale auszuschöpfen, damit auch genügend Spielraum für notwendige Innovationen bleibt. Zu ausgewählten Indikationsgebieten werden an dieser Stelle Angaben zu den Verordnungskosten in Westfalen-Lippe gemacht und Kosten für verschiedene Wirkstoffe und Therapieansätze verglichen. Diese Vorschläge und deren Begründung sind keine umfassende Darstellung eines Therapiegebietes wie zum Beispiel die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir aktualisieren die Verordnungsdaten aus dem Jahr 2005 und ergänzen unsere Information zur Analgetika-Therapie in zwei Optimierungen im Laufe des Jahres 2012: Sie finden hier zunächst Informationen und Hinweise zum Einsatz von Analgetika bei starken Schmerzen (Opioid-Therapie).

Fazit

- Die Therapie chronischer tumorbedingter Schmerzen erfolgt nach dem WHO-Stufenschema.
- Generische, oral retardierte Arzneimittel sind in allen Stufen einsetzbar.
- Oral retardiertes Morphin ist bei starken Schmerzen weiterhin Goldstandard.
- Transdermal oder andere Verabreichungswege nur in individuell begründeten Ausnahmefällen!

Übersicht umsatzstarker Analgetika in Westfalen-Lippe im 1. Halbjahr 2011

ATC-Code	Analgetika	Kosten in Euro	DDD	Kosten je DDD in Euro	Hinweise
N02	Analgetika gesamt	78.612.700	33.014.500		
N02AB03	Fentanyl	13.118.000	3.132.500	4,07	für transdermale Systeme
N02BB02	Metamizol	11.796.400	8.260.800	1,43	
N02AX	Tilidin-Komb.	7.551.400	6.594.700	1,15	
N02AA05	Oxycodon	6.914.200	939.800	7,36	
N02AA03	Hydromorphon	6.890.600	761.100	9,05	
N02AA55	Oxycodon, Komb.	6.473.500	563.000	11,50	
N02AX02	Tramadol	5.123.900	4.961.100	1,03	
N02AA01	Morphin	4.746.600	1.474.200	2,69	für retardierte Tab./Kapseln
N02BG07	Flupirtin	4.507.100	1.457.700	3,09	
N02AE01	Buprenorphin	3.615.100	437.000	8,51	für transdermale Systeme
N02AA08	Dihydrocodein	1.424.900	462.600	3,08	
N02AX06	Tapentadol	1.001.300	110.300	9,08	
N02AA59	Codein, Komb. exkl. Psycholeptika	964.400	517.900	1,86	
N02AX52	Tramadol, Komb.	217.200	83.500	2,60	
N02BA01	Acetylsalicylsäure	165.100	857.400	0,19	

Vorwort zu Kapitel I:

Das Kapitel I ist in Anlehnung an einen Übersichtsartikel zur Schmerzbehandlung im Arzneimittelbrief aus September 2011 verfasst worden. Wir danken dem Arzneimittelbrief herzlich für die Genehmigung zur Übernahme der Tabellen und zur Anlehnung an den Text des Artikels. Der Arzneimittelbrief ist eine industrieunabhängige, werbefreie Zeitschrift, die seit vielen Jahren einen wertvollen Beitrag zur unabhängigen Arzneimittelinformation der Fachkreise leistet. [Weitere Informationen finden Sie unter www.der-arzneimittelbrief.de](http://www.der-arzneimittelbrief.de)

I. Prinzipien der Schmerztherapie

Die Behandlung starker Schmerzen erfordert regelmäßig den Einsatz von Opioiden. In der Schmerzbehandlung werden akute und chronische tumorbedingte und nicht-tumorbedingte Schmerzen unterschieden. In der Therapie starker chronischer Schmerzen empfehlen die bekannten Leitlinien in der Regel ein retardiertes orales Präparat. Transdermale Systeme sind ausnahmsweise Patienten mit Schluckstörungen oder Resorptionsproblemen vorbehalten. Für die Behandlung von Patienten mit Tumorschmerzen sind häufig ergänzend schnellwirkende Opioide notwendig, um Durchbruchschmerzen zu beherrschen.

Die WHO hat vor mehr als 25 Jahren das „WHO-Stufenschema“ zur Therapie von Tumorschmerzen veröffentlicht. Dieses wurde im Laufe der Zeit weiter modifiziert und gibt einen guten Überblick über die möglichen Behandlungsoptionen.

Tabelle 1
WHO-Stufenschema zur tumorbedingten chronischen Schmerztherapie (AMB)

Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV
Nicht-Opioide	Schwache Opioide	Starke Opioide	Invasive Techniken
NSAID, Metamizol, Paracetamol	Tramadol, Tilidin, + Stufe I	Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin, Tapentadol*, Methadon, + Stufe I	Peridurale Injektion, Spinale Injektion, Periph. Lokalanästhesie, Spinal cord stimulation, + Stufe I-III

* (sichere Einordnung nach AMB z. Z. nicht möglich)

Bei der Auswahl der Präparate sollte – wenn immer möglich – eine retardierte orale Arzneiform gewählt werden. Die Opioide unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik. Daher ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ein besonderes Augenmerk sowohl auf die notwendige Dosis als auch auf den Metabolismus der einzelnen Arzneistoffe zu legen. Trotz unterschiedlicher Pharmakokinetiken ist nach wie vor Morphin der Goldstandard in der Schmerztherapie. Die in den letzten Jahren stark angestiegenen Verordnungen neuerer, insbesondere patentgeschützter Opioide lassen sich weder mit den aktuellen Leitlinien noch mit klinischen Studien begründen. Es gibt keine Studie, die eine grundsätzliche Überlegenheit eines anderen Opiats gegenüber Morphin belegt. Auch der weitgehende Einsatz von transdermalen Systemen, zum Beispiel Fentanyl-Pflaster, ist nicht aufgrund der Empfehlungen für den rationalen Einsatz sowie den Warnhinweisen in der Fachinformation des Fentanyls nachvollziehbar. Ebenso sind die ausgesprochenen Empfehlungen für eine Opioid-Rotation Expertenmeinungen, für die nur eine sehr geringe Evidenz aus klinischen Studien besteht. Zur Auswahl und Anpassung von Therapiestrategien sind in der nachfolgenden Tabelle die Äquivalenzdosen gängiger Opioide – basierend auf einer aktuellen Veröffentlichung des Arzneimittelbriefes – dargestellt.

Tabelle 2
Äquivalenzdosen für ausgewählte Opiode (gem. AMB, 1)

Alternative Opiode	Morphin oral				
	M:A	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg
Tramadol (Tramal [®] , Generika) mg	1:10	300			
Tilidin/Naloxon (Valoron N [®] , Generika) mg	1:10	300	600		
Hydromorphon (Palladon [®]) mg	5:1	6	12	18	24
Oxycodon (Oxygesic [®] , Generika) mg	2:1	15	30	45	60
Fentanyl transdermal (Durogesic [®] , Generika) µg/h		12,5	25	37,5	50
Buprenorphin transdermal (Temgesic [®] , Transtec [®] , Generika) µg/h	110:1		20	35	40

In der Therapie von Tumorschmerzen sind eine rasche Einstellung, eine adäquate Prophylaxe und Behandlung der unvermeidlichen UAWs von Opioiden, Übelkeit und Obstipation (mit Antiemetika und Laxantien) sowie die Versorgung mit retardierten Präparaten und schnellwirkenden Opioiden zur Behandlung von Durchbruchschmerzen eine zwingende Notwendigkeit.

Dagegen gibt es Hinweise, dass bei der Behandlung chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen möglicherweise auch eine Überversorgung mit Opioiden stattfindet. Daher empfiehlt es sich, bei der Behandlung chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen die S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) dringend zu beachten.

II. Verordnungs- und Kostenentwicklung in Westfalen-Lippe

Im Jahr 2010 entstanden in Westfalen-Lippe für die Behandlung mit Analgetika Kosten von rund 146 Millionen Euro für die Gesetzliche Krankenversicherung. Auf Opioid-Analgetika¹ entfiel mit rund 107 Millionen Euro und 73 % der Hauptanteil, auf Nicht-Opioid-Analgetika² zirka 39 Millionen Euro entsprechend 27 % der Kosten.

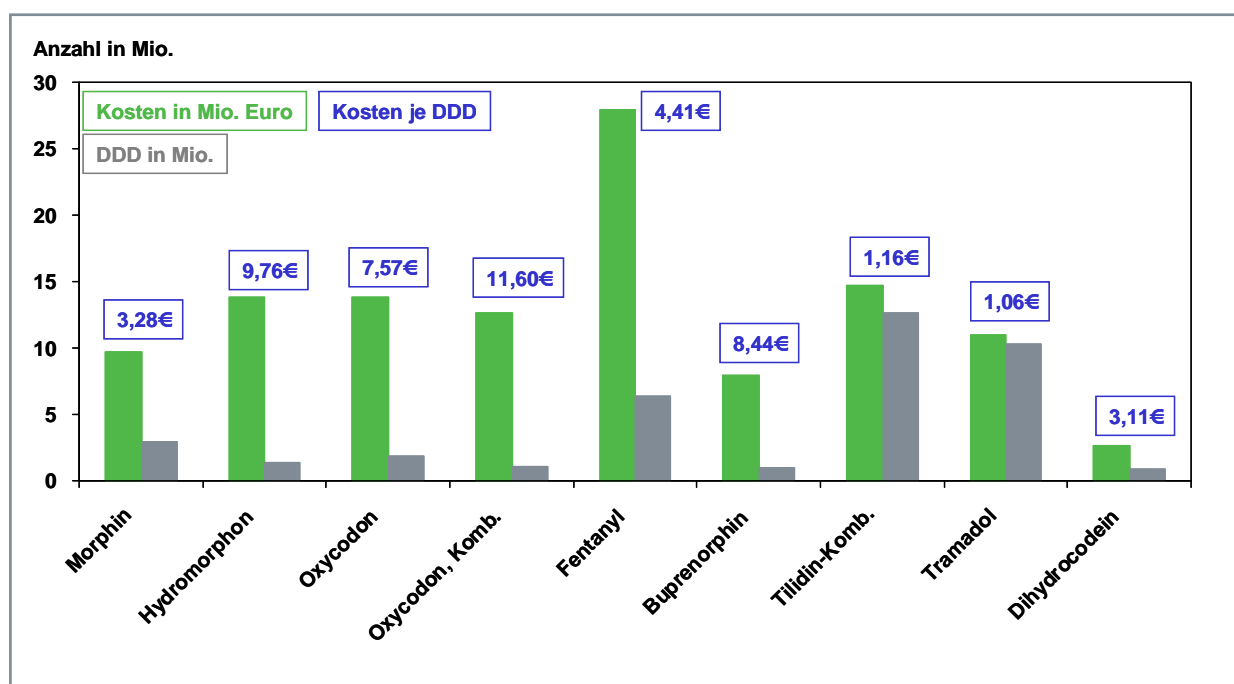
Nicht nur die Kosten, auch die Verordnungszahlen für Opioid-Analgetika liegen deutlich über denen der Nicht-Opioid-Analgetika. Im Jahr 2010 entfielen in Westfalen-Lippe zirka 60 % aller Verordnungen auf Opiode mit rund 37 Millionen DDD und 40 % auf Nicht-Opiode mit 25 Millionen DDD. Im Jahr 2011 scheint sich dies noch zu verstärken, zur Jahresmitte hatten Opioid-Analgetika einen Kostenanteil von 74 % (Abb. 1).

Der AVR sieht in dem Anstieg der Opioid-Analgetika einen Trend zur Umsetzung des Stufenschemas der WHO zur Schmerztherapie (2, S. 262).

Bei den Nicht-Opioid-Analgetika fällt auf, dass die Verordnungen für die zum Teil kritisch bewerteten Arzneimittel Metamizol und Flupirtin jährlich kontinuierlich ansteigen.

Abbildung 1

Opioid-Analgetika – Verordnungen und Kosten in Westfalen-Lippe 2010



Opioid-Analgetika

Im Jahr 2010 ist der Kostenanstieg bei den Opioid-Analgetika insbesondere auf einen Anstieg der Verordnungen für Oxycodon und Oxycodon-Kombinationen (+ 61 %) und auf Verordnungen für Hydromorphon (+ 22 %) zurückzuführen. Einen besonderen Anteil hat das kritisch diskutierte Kombinationspräparat Targin[®], das mit dem Argument der Verminderung der spastischen Obstipation vermarktet wird. Der AVR sieht die Verbesserung allerdings als marginal an, da die meisten Patienten weiterhin Laxantien einnehmen (2, S. 268). Orales Morphin wird zu rund 13 % mehr verordnet. Fentanyl bleibt mit 43 % Anteil verordnungstärkstes Arzneimittel in der Gruppe der stark wirksamen Opiode. Die Verordnungen nahmen in 2010 nochmals um zirka 16 % zu. Bei den schwächer wirksamen Opioiden wird die Kombination Tilidin/Naloxon um 15 % mehr verordnet, Tramadol weniger (- 3 %).

¹ ATC-Code: N02A

² ATC-Code: N02B

Transdermal häufig verordnet – oft nicht indiziert

Die transdermalen Applikationsformen hatten 2010 einen Kostenanteil von zirka 41 %. Sie sind nach AkdÄ zur Therapie chronischer, überwiegend gleichförmiger Schmerzen indiziert, insbesondere wenn eine orale Opioid-Therapie erschwert ist (3, S. 229 ff). Die Verordnungszuwächse bei den transdermalen Opioid-Analgetika sind im Vergleich der Jahre 2007 bis 2010/2011 eindeutig auf vermehrte Fentanyl-Verordnungen zurückzuführen. Die Verordnungen für das deutlich teurere Buprenorphin-Präparat stagnieren bzw. sinken. Die DDD-Kosten betragen für Buprenorphin-Pflaster 8,56 Euro und für Fentanyl-Pflaster 4,16 Euro.

Abbildung 2

Verordnungen für Opiode 2007 bis 2011 in Westfalen-Lippe – Anteil der transdermalen Systeme

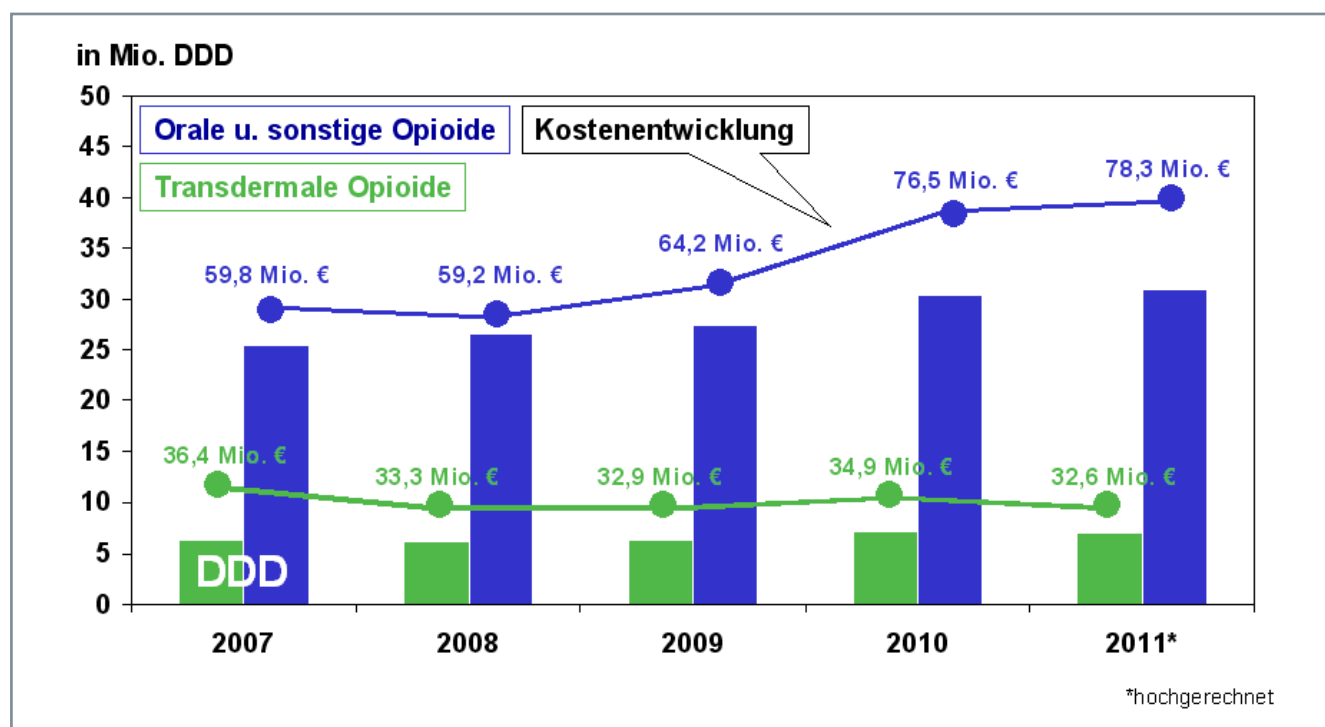
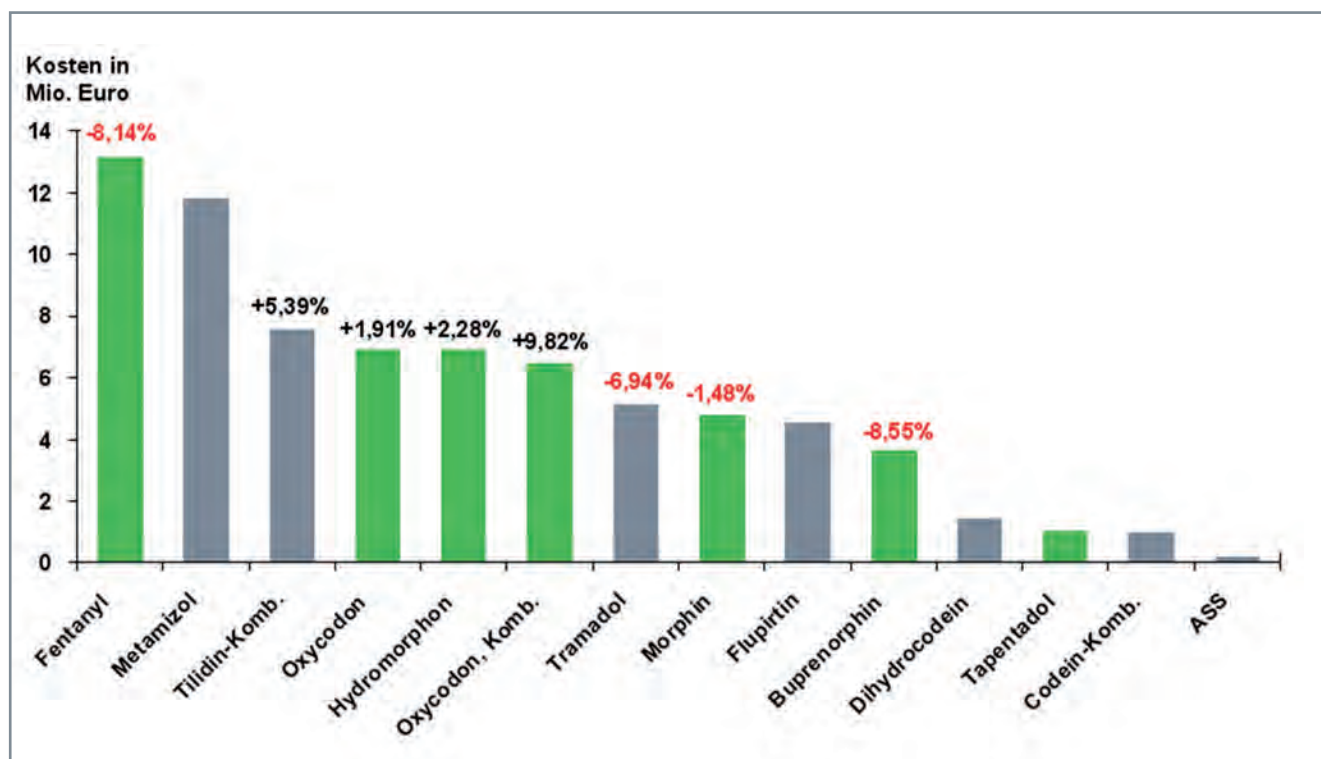


Abbildung 3

Kosten Analgetika 1. Halbjahr 2011 und prozentuale Veränderung zum 1. Halbjahr 2010



Erste Analysen für Januar bis Juni 2011 der Verordnungen in Westfalen-Lippe deuten möglicherweise Veränderungen beim Einsatz von Opioid-Analgetika an: Die transdermalen Applikationsformen nehmen leicht ab (Abb. 3). In der oralen Therapie zeigen sich unvermindert Steigerungen für Hydromorphon (13 %) und die Oxycodon-Kombination (11 %). Der Anstieg für die Hydromorphon-Verordnungen könnte auch damit zusammenhängen, dass im ersten Halbjahr 2011 viele Hydromorphon-Generika zur Verfügung standen. Das erst im Oktober 2010 neu eingeführte starke Opioid Tapentadol (Palexia®) wurde allein im ersten Halbjahr 2011 für mehr als eine Million Euro verordnet und fand sich bereits im Jahr der Markteinführung unter den 3000 führenden Arzneimitteln (2, S. 95-97). Bei Tagestherapiekosten (DDD) von zur Zeit über 9 Euro verteuert es die Therapie erheblich ohne belegte Vorteile gegenüber einer Standard-Therapie mit anderen Opioiden. Der therapeutische Einsatz der starken Opioide erfolgt bevorzugt bei muskuloskeletalen und bei Tumorschmerzen. Stichproben bei Krankenkassen zeigen, dass unter 10 % der Patienten keine entsprechende Diagnose haben. Tumorerkrankungen lagen in gut einem Viertel der Versicherten mit Opioid-Verordnungen vor, für orale Opioide und für transdermale Opioide gleichermaßen.

TIPP

Bitte beachten Sie die nachfolgenden spezifischen Informationen zu einzelnen, grün gekennzeichneten Opioid-Analgetika.

III. Stark wirksame Opioide – Informationen zu einzelnen Wirkstoffen

NO2AA01	Morphin	Goldstandard bei Tumorschmerzen (Stufe III)										
<p>Morphin ist seit seiner Markteinführung 1915 Mittel der ersten Wahl zur Behandlung starker Schmerzen und seit 25 Jahren Goldstandard in der Stufe III des WHO-Stufenschemas zur Tumorschmerztherapie. Es stehen orale Retard-Präparate und nichtretardierte Präparate sowie verschiedene andere Applikationsformen (rektal, intravenös, subkutan, intrathekal und peridural) zur Verfügung. Die einsetzbare Tagesdosis umfasst einen großen Bereich, im Bereich der Tumorschmerztherapie werden mittlere Dosierungen zwischen 80 mg und 400 mg pro Tag angegeben. Mit ansteigender Dosierung steigt die Schwellendosis der Atemdepression parallel mit der Wirkdosis der Schmerzstillung an. Zur Dosisfindung sollten möglichst nichtretardierte Zubereitungen verwendet werden, um rasch einen „Steady State“ zu erreichen. Dies ist mit Tabletten und Tropfen möglich (4). Sobald eine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht ist, wird auf Retard-Zubereitungen umgestellt: Die benötigte Tagesgesamt-dosis wird je nach Art der Retard-Formulierung auf ein bis drei Einzeldosierungen verteilt (3, S. 229 ff; 4).</p> <p>Auch wenn in den letzten Jahren verschiedene Alternativen zu oralem Morphin insbesondere durch neue Arzneimittelformen von lange bekannten Wirkstoffen eingeführt wurden, gilt orales (retardiertes) Morphin weiterhin als Goldstandard nach WHO. Dies wurde in viele Therapieempfehlungen/Leitlinien der verschiedensten Organisationen übernommen, z. B. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), European Association for Palliative Care (EAPC) (2, S. 255).</p> <p>Für orales Morphin ergaben sich im 1. Halbjahr 2011 unterschiedliche durchschnittliche Tagestherapiekosten in Westfalen-Lippe. Auffallend ist, dass die oral retardierten Morphine für die Dauerbehandlung deutlich kostengünstiger sind als die zur Einstellung/Titration und für Schmerzspitzen einsetzbaren nichtretardierten Präparate</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Darreichungsform/Fertigarzneimittel</th> <th>Durchschnittliche DDD-Kosten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morphin oral retardiert</td> <td>2,69 €</td> </tr> <tr> <td>Orale Morphine nichtretardiert</td> <td>9,95 €</td> </tr> <tr> <td>Oramorph</td> <td>9,44 €</td> </tr> <tr> <td>Sevredol</td> <td>12,92 €</td> </tr> </tbody> </table>			Darreichungsform/Fertigarzneimittel	Durchschnittliche DDD-Kosten	Morphin oral retardiert	2,69 €	Orale Morphine nichtretardiert	9,95 €	Oramorph	9,44 €	Sevredol	12,92 €
Darreichungsform/Fertigarzneimittel	Durchschnittliche DDD-Kosten											
Morphin oral retardiert	2,69 €											
Orale Morphine nichtretardiert	9,95 €											
Oramorph	9,44 €											
Sevredol	12,92 €											

NO2AA03	Hydromorphon	Nicht 1. Wahl – Wechselopioide								
<p>Hydromorphon ist ein klassisches Opioid-Analgetikum (Markteinführung 1925) und in seiner chemischen Struktur eng mit Morphin verwandt. Gegenüber Morphin ist kein eindeutiger Vorteil belegt (2, S. 260; 3, S. 250). Bei der Verstoffwechslung von Hydromorphon entstehen geringere Mengen aktiver Metabolite, sodass ein Einsatz auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist (1; 3, S. 250). Die AkdÄ sieht es als geeignetes Wechselopioide bei schlechter individueller Ansprechbarkeit auf Morphin.</p> <p>Es gibt Hydromorphon als orales Präparat, als orales Retardpräparat sowie rektale und parenterale Verabreichungsformen. Die Tagestherapiekosten liegen für retardierte Hydromorphon-Generika mit zirka 7,25 Euro deutlich unter den Kosten für den Erstanbieter Palladon® mit knapp 11 Euro.</p> <p>Für die retardierten oralen Hydromorphon-Fertigarzneimittel ergaben sich im ersten Halbjahr 2011 im Verbrauch in Westfalen-Lippe unterschiedliche Durchschnittskosten.</p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Handelspräparat/Fertigarzneimittel</th> <th>Ø-Verbrauchskosten je DDD in Westfalen-Lippe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydromorphon-Generika</td> <td>7,00 € – 7,27 €</td> </tr> <tr> <td>Jurnista®</td> <td>7,21 €</td> </tr> <tr> <td>Palladon®</td> <td>10,88 €</td> </tr> </tbody> </table>			Handelspräparat/Fertigarzneimittel	Ø-Verbrauchskosten je DDD in Westfalen-Lippe	Hydromorphon-Generika	7,00 € – 7,27 €	Jurnista®	7,21 €	Palladon®	10,88 €
Handelspräparat/Fertigarzneimittel	Ø-Verbrauchskosten je DDD in Westfalen-Lippe									
Hydromorphon-Generika	7,00 € – 7,27 €									
Jurnista®	7,21 €									
Palladon®	10,88 €									

N02AA05 Oxycodon Nicht 1. Wahl – Wechselopioid

Oxycodon wird bereits seit 1919 als opioides Analgetikum therapeutisch genutzt. Gegenüber Morphin ist bis heute in randomisierten Vergleichsstudien kein eindeutiger Vorteil belegbar (3, S. 250). Nach Bewertung der Arzneimittelkommission können bei einzelnen Patienten erfahrungsgemäß unter Umständen geringere UAWs als bei Morphin hervorgerufen werden. Die AkdÄ sieht deshalb Oxycodon als ein geeignetes Wechselopioid an, falls individuell auf Morphin oder andere Opioide schlecht angesprochen wurde. Es wird auch bei muskuloskelettalem Schmerz nicht als Opioid der ersten Wahl angesehen. Bis zu 70 % der Vergleichszahlen für Westfalen-Lippe für 2011 zeigen, dass es bis zu dreimal teurer ist als Morphin. Es steht oral, als Retardpräparat und als parenteral injizierbar zur Verfügung.

N02AA55 Oxycodon-Naloxon-Kombination Umstrittenes Prinzip – zu teuer

Für die Wirkstoffkombination von Oxycodon mit dem Opioid-Antagonisten Naloxon (Handelspräparat Targin®) besteht kein belegter Mehrnutzen: Eine bessere analgetische Wirkung gegenüber Oxycodon allein oder anderen Opiaten ist nicht belegt. Auch ein Vorteil durch Verminderung von Häufigkeiten und Schwere einer spastischen Obstipation ist im Vergleich zu einer standardgemäßen, leitliniengerechten Dauerprophylaxe (5, 6) mit einer freien Kombination von Laxantien und Opiaten bislang nicht zuverlässig nachgewiesen (7). Der Arzneiverordnungsreport bezeichnet den vermeintlichen Vorteil für die Besserung der Darmfunktion als marginal, da bis zu 70 % der Patienten weiterhin Laxantien benötigen (2, S. 268). In Westfalen-Lippe haben Stichproben bei Krankenkassen gezeigt, dass Anfang 2011 fast 76 % der Patienten mit Verordnungen von Targin® eine muskuloskeletale Erkrankung hatten, bei denen die AkdÄ keinen Vorteil für Oxycodon im Vergleich zum retardierten Morphin sieht.

Diese seit 2006 zugelassene Fixkombination zeigt seitdem einen kontinuierlichen Verordnungszuwachs. Die Kosten der Kombination liegen mit rund 11,50 Euro je DDD deutlich über den 7,36 Euro für reines Oxycodon. Die DDD-Kosten für retardiertes Morphin liegen mit 2,69 Euro nur bei einem Viertel der Fixkombination. Die in der Mehrzahl der Fälle notwendige zusätzliche Gabe eines Laxans erhöht die Tagestherapiekosten nochmals.

Handelspräparat/Fertigarzneimittel	Ø-Verbrauchskosten je DDD in Westfalen-Lippe
Oxycodon, alle Präparate	7,36 €
Targin®	11,50 €

N02AB03 Fentanyl Viel verordnet – seltener indiziert

Fentanyl zur transdermalen Anwendung als Pflaster ist geeignet zur Therapie chronischer, überwiegend gleichförmiger Schmerzen, wenn eine orale Opioid-Therapie nicht möglich ist, z. B. bei Tumor-Patienten mit Schluckstörungen (3, S. 249; 4). Zur Kupierung von Schmerzspitzen und Durchbruchschmerzen ist zusätzlich ein rasch wirksames Opioid nötig. Die AkdÄ schlägt hierfür z. B. Morphin in der Milligramm-Dosis von etwa 50 % der stündlichen Fentanyl-Freisetzung in µg/Std vor. Die Wirkungsdauer der Pflaster beträgt 72 Stunden, sie kann individuell aber auch nur 48 Stunden betragen (3, S. 249).

Das transdermale System ist bei akuten Schmerzen z. B. nach Operationen kontraindiziert. Gerade die perioperative Schmerztherapie mit transdermale Matrixsystem kann dazu führen, dass die Risiken opioidbedingter Komplikationen ansteigen (3, S. 249; 4). Eine unzureichende Wirkung kann durch verminderte Absorption entstehen durch schlechte Haftung auf der Haut, z. B. durch Schwitzen, behaarte Haut, mangelndes Unterhautfettgewebe und Faltenbildung (z. B. bei kachektischen Patienten). Bei Fieber oder äußerer Wärmeanwendung kann aber auch die Absorption von Fentanyl zunehmen (4) und eine Überdosierung zur Folge haben. Spastische Obstipation und damit Laxantien-Bedarf sind etwas geringer als bei anderen Opioiden/Morphin (2, S. 266; 3, S. 249).

Das arznei-telegramm® und die AkdÄ schlagen übereinstimmend vor, bereits bei der Erstverschreibung ein möglichst preiswertes Nachfolgepräparat zu wählen und dieses Präparat in der Verordnung beizubehalten (3, S. 249; 4).

NO2AE01 Buprenorphin Variante ohne besonderen Stellenwert/Indikation

Buprenorphin ist ein Opioid zur Therapie chronischer, überwiegend gleichförmiger Schmerzen. Buprenorphin entspricht dem Einsatz von Morphin bei starken Schmerzen. Als Partial-Agonist lässt es jedoch keine ungehinderte Dosissteigerung zu. Ab einer bestimmten Dosis nimmt die analgetische Wirkstärke nicht mehr zu (Ceiling-Effekt), unter Umständen aber die Nebenwirkungen. Die Bedeutung wird unterschiedlich bewertet: Aufgrund des partiell-agonistischen Wirkungsprofils soll Buprenorphin (fast) nicht atemdepressiv und nur gering obstipierend wirken (3, S. 251; 2, S. 267).

Es gibt Buprenorphin als Sublingual-Tablette und als Transdermalpflaster.

Die Arzneimittelkommission sieht außer einem Komfortgewinn keinen Nutzen für das Pflaster im Vergleich zum 6 bis 8 Stunden wirksamen und preiswerteren sublingual verabreichten Buprenorphin (3, S. 251).

Das arznei-telegramm® bewertet Buprenorphin insgesamt ablehnend: „Auch bei transdormaler Verwendung von Buprenorphin kommt es zum Ceiling-Effekt. Transdermales Buprenorphin hat eine „begrenzte Dosisflexibilität und wird schlecht vertragen“. Wir sehen für das transdermale Analgetikum keine Indikation in der Tumorschmerztherapie.“ (4) Ein Einsatz bei bestimmten Schmerzursachen wie z. B. Rückenschmerzen ist nicht evidenzbasiert.

Die durchschnittlichen Tagestherapiekosten im Verbrauch in Westfalen-Lippe im 1. Halbjahr 2011 für den Wirkstoff Buprenorphin sind für transdermale Original-Präparate deutlich höher als für TTS-Generika und das sublinguale Fertigarzneimittel.

Fertigarzneimittel/ Handelspräparat	Durchschnittliche DDD-Kosten
Transtec®	7,27 €
Buprenorphin/TTS-Generika	5,10 € / 5,20 €
Norspan® transdermal	16,58 €
Temgesic® (sublingual)	6,64 €

NO2AX06 Tapentadol/Palexia® Teure Neuerung mit unklarem Stellenwert

Retardiertes Tapentadol als μ -agonistisches Opiat und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist für die Behandlung starker, opioidpflichtiger chronischer Schmerzen zugelassen. Zur Tumorschmerztherapie als wichtigster Indikation für stark wirkende Opioide wird es mangels ausreichender Wirksamkeitsdaten gemäß Fachinformation nicht empfohlen (9).

Vergleichende Studien zur Mehrzahl bewährter Opioide, insbesondere zu Morphin als Goldstandard oder Tramadol als Wirkstoff mit ähnlicher Struktur und dualem Wirkmechanismus, liegen nicht vor. Ergebnisse von drei prospektiv kontrollierten, randomisierten Studien mit methodisch eingeschränkter Aussagekraft bei Osteoarthritis bzw. unteren Rückenschmerzen im Vergleich zu Placebo und einem Referenzopiat weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit wie Oxycodon bei etwas besserer gastrointestinaler Verträglichkeit hin. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht im Übrigen dem starker Opioide; darüber hinaus sind Wechselwirkungen mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Monoaminoxidasehemmern zu berücksichtigen. Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit fehlen. Es besteht ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial, das Arzneimittel unterliegt anders als Tramadol der Betäubungsmittelverordnung. Eine nachhaltige therapeutische Verbesserung durch den neuen, teuren Wirkstoff ist daher derzeit nicht zu erkennen.

In Schottland wird das Arzneimittel nach einer Bewertung nur bei Patienten mit unzureichender Schmerzkontrolle oder Unverträglichkeit von Morphin übernommen (10). Auffällig ist, dass der Hersteller retardiertes Tapentadol in Schottland zum Preis von generischem Oxycodon anbietet. Dagegen wird der gleiche Wirkstoff in Deutschland zu über 250 % höheren Kosten vertrieben. Der Arzneiverordnungsreport stuft das Arzneimittel zur Zeit als Analogpräparat nach der Klassifikation von Fricke mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten ein (2, S. 95-98). Das arznei-telegramm® sieht derzeit keine Indikation (11).



IV. Schwach wirksame Opioide

Schwach wirksame Opioide werden in der Regel dann eingesetzt, wenn mit Nicht-Opioide-Analgetika ± Koanalgetika keine ausreichende Schmerzreduktion erreicht wird. Sie sollen in der Regel mit diesen kombiniert werden.

Hauptindikationsgebiet sind mittelstarke Schmerzen tumor- und nicht-tumorbedingt. In Deutschland sind mit einer zur Langzeittherapie geeigneten retardierten Darreichungsform die Wirkstoffe Tramadol, Tilidin/Naloxon und Dihydrocodein verfügbar.

ATC-Code	Wirkstoff	DDD-Kosten
N02AA08	Dihydrocodein	3,08 €
N02AX02	Tramadol	1,03 €
N02AX51	Tilidin/Naloxon	1,15 €

Eindeutige Vorteile eines bestimmten Wirkstoffes sind bislang nicht zuverlässig belegt. Der Einsatz nichtretardierter Darreichungsformen ist außer gegebenenfalls für Durchbruchschmerzen allenfalls zu Beginn einer Behandlung indiziert und sollte nach wenigen Tagen beendet werden. Die häufige Verordnung von Tropfen fördert den Missbrauch. Die empfohlenen Tageshöchst Dosen sollten wegen fehlender analgetischer Zusatzwirkung bei erhöhtem Nebenwirkungspotenzial nicht überschritten werden. Bei nicht ausreichend therapierbarer oder (absehbar) progredienter Schmerzsymptomatik sollte frühzeitig auf stark wirksame Opioide, bevorzugt Morphin (WHO-Stufe 3), gewechselt werden. Im Einzelfall kann es angebracht sein, die Stufe 2 WHO zu überspringen. Eine Kombination schwach wirksamer mit stark wirksamen Opioiden ist nicht sinnvoll.

(1; 2, S. 269ff; 3, S. 240ff; 4; 5).

Die Kombination Tilidin/Naloxon kann zwar ähnlich wie stark wirkende Opioide für die Bekämpfung schwerer Schmerzen verwendet werden, die unter der Betäubungsmittelverschreibungspflicht (BtMVV) stehen (2, S. 271). Die Datenlage bei Tumorpatienten ist aber unbefriedigend (8). Auch bei nicht-tumorbedingten Schmerzen ist die Wirksamkeit nicht gut belegt und Tilidin/Naloxon wird in der S3-Leitlinie LONTS nicht aufgeführt (6). Das arznei-telegramm[®] bezeichnet es als Variante ohne besonderen Stellenwert (4).

Bei den schwach wirksamen Opioiden nahmen im Jahr 2010 in Deutschland die Verordnungen (- 3 %) und Kosten (- 3 %) für Tramadol und Dihydrocodein (- 8,4 %) ab, während die Kombination Tilidin/Naloxon verstärkt verordnet (+ 15 %) wird (2 AVR 2011, S. 271). Tilidin/Naloxon und Tramadol sind die am häufigsten verordneten Opioide in Deutschland. Dieser Stellenwert lässt sich nach Ansicht des arznei-telegramm[®] mit der Nutzen-Schaden-Bilanz der Wirkstoffe nicht begründen (4).

Aufgrund des Missbrauchspotenzials wurde in der Vergangenheit immer wieder darüber diskutiert, Tilidin/Naloxon der BtMVV zu unterstellen.

Nach einer Mitteilung des BfArM vom 5.12.2011 hat der Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel auf Grundlage einer systematischen Auswertung von Daten zum Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial empfohlen, schnell freisetzende Darreichungsformen von Tilidin/Naloxon, für die ein erhöhtes Missbrauchspotenzial gefunden wurde (v. a. Tropfen), zukünftig der BtMVV zu unterstellen, während retardierte Zubereitungen und Tramadol-Präparate generell hiervon weiterhin nicht betroffen sind.

Nach Einschätzung der Fachgesellschaften wird dies die Versorgung Schmerzkranker nicht verschlechtern, denn langwirksame Darreichungsformen sind ausdrücklich ausgenommen (8).

Literaturverzeichnis

- (1) Arzneimittelbrief (AMB) 45 (2011), S. 65 – 69
- (2) Arzneiverordnungsreport (AVR) 2011, Hrsg. Schwabe u. Paffrath
- (3) AkdÄ (Hrsg.): Arzneiverordnungen, 22. Auflage 2010
- (4) Arzneimittelkursbuch-Datenbank 2011, Abfrage Dezember 2011/Januar 2012
- (5) Arzneiverordnung in der Praxis (AVP): Tumorschmerzen; Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage 2007, <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tumorschmerzen.pdf>
- (6) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) und Fachgesellschaften: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), Stand 6/2009
- (7) arznei-telegramm[®] 2010, Jg. 41, Nr. 5, S. 51
- (8) DGSS Pressemitteilung, 20.12.2011: Schmerzmittelmissbrauch wird zukünftig erschwert. Medizinische Fachgesellschaften begrüßen die Empfehlung zur BTM-Rezeptpflicht für kurz wirksames Opioid; http://www.dgss.org/index.php?id=723&tx_ttnews%5Btt_news%5D=417&tx_ttnews%5BbackPid%5D=726&cHash=d14b286854165027923f51999386a4c6
- (9) Fachinformation Palexia[®] retard Retardtabletten (Stand 8/2010)
- (10) Scottish Medicines Consortium: Resubmission Tapentadol, 50, 100, 150, 200 and 250 mg prolonged-release tablets (published 13.6.2011) [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/654_10_tapentadol_SR_Palexia/Briefing_note_tapentadol_Palexia_SR_RESUBMISISON\[11.10.2011](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/654_10_tapentadol_SR_Palexia/Briefing_note_tapentadol_Palexia_SR_RESUBMISISON[11.10.2011)
- (11) arznei-telegramm[®] 41 (2010), S. 103 – 104

Das Service-Center der KVWL



**Informationen
aus einer Hand**

Service-Center
0231/94 32 10 00

Im Dienst der Medizin.

Die Service-Hotlines der KVWL sind Ihr direkter Draht zu allen Fragen rund um die vertragsärztliche und psychotherapeutische Tätigkeit.

Schnell, verlässlich, kompetent.

