



## Dolor 15/2

### Editorial

Die Verordnungshäufigkeit von Opioiden ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Es besteht berechtigter Grund zur Annahme, dass auch der Missbrauch und die Medikamentenabhängigkeit von Opioiden bei Schmerzpatienten zugenommen hat. Anlässlich eines Advisory Board Meetings trafen sich Schmerztherapeuten und Suchtmediziner, um auf diese Problematik, auf die aktuelle Patientensituation und die Behandlungsmöglichkeiten aufmerksam zu machen.

Eli Alon  
Chefredaktor

### Behandlungsbedürftige Medikamentenabhängigkeit von Opioiden bei Schmerzpatienten

**In den zurückliegenden Jahren ist es zu einem rasanten Anstieg in der Verordnungshäufigkeit von Opioiden gekommen. Trotz der noch fehlenden Evidenz werden Opioiden zunehmend auch als Langzeitmedikation bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen eingesetzt. Vor diesem Hintergrund mehrten sich die Hinweise auf eine Zunahme von Missbrauch und Medikamentenabhängigkeit von Opioiden bei Schmerzpatienten, auch wenn Opioidanalgetika im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie ein wichtiger Bestandteil sind. Anlässlich eines Advisory Board Meetings am 4. Dezember 2014 in Zürich trafen sich Schmerztherapeuten und Suchtmediziner, um zum einen auf die Problematik und zum anderen auch auf die aktuelle Patientensituation und die Behandlungsmöglichkeiten aufmerksam zu machen.**

#### Advisory Board Teilnehmer

Prof. Alon Eli, Zürich, PD Dr. Gantenbein Andreas, Bad Zurzach, Dr. Hoederath Petra, St. Gallen, Dr. Jeger Cyril, Olten, Dr. Karli Hans-Ulrich, Lenzburg, Prof. Keel Peter, Basel, Dr. Klöpfer Antonia Johanna, Sarnen, Klostermann Ulf, Zofingen, Prof. Konrad Christoph Johannes, Luzern, Dr. Strasser Johannes, Basel

*Das Advisory Board wurde von Prof. Alon auf Anfrage von Reckitt Benckiser (Switzerland) AG einberufen.*

Opioiden sind als die stark wirksamen Analgetika in der medikamentösen Schmerztherapie unverzichtbar. Werden sie zu selten verordnet, wie in der Vergangenheit geschehen, kann es zu einer Unterversorgung zum Nachteil der Patienten kommen. Werden sie jedoch in der falschen Formulierung, in einer falschen Indikation oder zu lange verordnet, begünstigt man eine Fehlversorgung, die bis hin zur Entwicklung von Missbrauch und Abhängigkeit führen kann. Mittlerweile ist die Behandlung schwerer Schmerzzustände mit Opioidanalgetika im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie auch bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (CNTS) unbestritten und dient auch der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

### Opioidverordnungen nehmen zu – weltweit

Weltweit hat sich der Opioidverbrauch seit 1991 nahezu verdreifacht [1]. In Deutschland kam es Abrechnungsdaten der AOK Hessen/KV Hessen zufolge im Zeitraum von 2000 bis 2010 zu einer deutlichen Zunahme des Anteils der Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung (+ 37,0 %) [2]. Im Jahr 2002 lag in Deutschland die Anzahl der abgegebenen Tagesdosen erstmals über der der Nicht-Opioidanalgetika. Der Einsatz retardierter Opioiden der WHO-Stufe III hatte sich Beobachtungszeitraum fast vervierfacht.

Der überwiegende Anteil der Opioidverordnungen (2010: 77 %) erfolgte an CNTS-Patienten. Besonders bedenklich, in dieser Patientengruppe wurden zunehmend Langzeittherapien (> 90 Tage) und die Verordnung der mit einem höheren Suchtrisiko behafteten hochpotenten nichtretardierten Opioiden beobachtet. Bei der Verschreibung des

nichtretardierten Morphins kam zu einem Anstieg von 178,2 % (0,04 % auf 0,12 %). Auch die nichtretardierten Zubereitungen von Hydromorphon, Oxycodon und Fentanyl wurden deutlich häufiger verordnet. Der Anteil der Langzeitbehandlungen, der 2001 bei 4,3 % lag, stieg bis zum Jahr 2009 auf 7,5 % [2].

## **Opioidanalgetika und Abhängigkeitsrisiko**

Opioide gehören als Analgetika vom Typ des Morphins zu den Medikamenten, die prinzipiell mit einem Suchtpotenzial behaftet sind. Alle Opioide – legale wie illegale – entfalten ihre Wirkungen an den entsprechenden ( $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -)Opioid-Rezeptoren und können somit auch bei Schmerzpatienten in eine Abhängigkeit führen. Patienten mit Abhängigkeit von opioiden Schmerzmitteln zeigen daher oft vergleichbare Symptome und Verhaltensauffälligkeiten wie Suchtpatienten mit einer Substanzabhängigkeit von illegalen Opioiden wie Heroin. Die Vorstellung, dass Patienten mit einer Abhängigkeit von opioiden Schmerzmitteln eine „leichtere“ Abhängigkeit entwickeln als heroinabhängige Suchtpatienten, ist weit verbreitet, aber wohl nicht zwangsläufig zutreffend. Im Gegenteil, in einer Studie von Moore et al. war der Anteil der Patienten mit einem ASI > 0,3 (addiction severity index) bei opioidschmerzmittelabhängigen Patienten signifikant höher als bei den heroinabhängigen Patienten aus der Vergleichsgruppe (90 % vs. 65 %,  $p = 0,04$ ) [3].

## **Daran denken – Risikofaktoren und Warnsignale**

Je nach Literaturangabe gelten 5 % bis zu 10 % der mit Opioiden behandelten Schmerzpatienten als Risikopatienten für eine Suchtentwicklung. Fishbain et al. nannten für die Inzidenz des Opioidmissbrauchs und der Abhängigkeit unter einer Langzeittherapie bei Patienten mit CNTS einen Wert von 3,27 % [4]. Das ist im Vergleich zu früheren Angaben eine deutliche Steigerung. Mit der Zunahme der Verordnungen steigt auch die Anzahl der Suchterkrankten unter den Schmerzpatienten.

Als Risikofaktoren einer behandlungsbedürftigen Medikamentenabhängigkeit von Opioiden fanden sich auf Seiten der Schmerzpatienten u. a. eine vorbestehende Suchtkarriere beim Patienten (oder in seiner Familie), Substanzmissbrauch oder gelegentlicher Drogenkonsum in der Anamnese und eine psychiatrische Komorbidität (Depressionen, Angsterkrankungen, bipolare Störungen u. a.). Auch psychische Faktoren wie eine erhöhte Stressvulnerabilität oder eine Neigung zum Katastrophisieren sowie ein erleichterter Zugang zu verschreibungspflichtigen Medikamenten (medizinisches Fachpersonal) erhöhen das Risiko einer Opioidabhängigkeit. Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine genetische Prädisposition. Auf ärztlicher Seite ist die allzu unkritische Dauerverordnung von Opioiden nach chirurgischen Eingriffen oder bei nichttumorbedingten Schmerzen risikobehaftet. Sehr kritisch wird auch die zunehmende Verordnung nichtretardierter Formulierungen gesehen.

Die im September 2014 aktualisierte deutsche S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) [5] beschreibt die Warnsignale, die auf die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung hinweisen, dazu zählen u. a.: Der Patient berichtet über zunehmende Schwierigkeiten in Arbeit, Familie oder sozialem Umfeld, er versäumt wiederholt Termine, verpasst oder vermeidet andere Therapiemaßnahmen (z. B. Physiotherapie). Er verweigert sich Veränderungen in der Behandlungsweise (Dosierung, Präparat) trotz erkennbarer negativer physiologischer und psychologischer Effekte der Medikation. Er weicht von der Einnahmевorschrift ab oder erhöht eigenmächtig die Dosis zur Behandlung anderer Symptome. Er gibt vor, Rezepte verloren zu haben, verlangt zunehmend nach kurzwirksamen Opioiden, erschleicht Verschreibungen bei anderen Ärzten (Ärzt hopping) oder bittet um Dosiserhöhungen, obwohl eine ausreichende Schmerzlinderung vorliegt.

Die S3-Leitlinie empfiehlt, Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkdauer nach einem festem Zeitschema einzusetzen, da durch den Einsatz schnell anflutender und kurz wirksamer Applikationsformen Opioidmissbrauch und -abhängigkeit gefördert werden.

Die Langzeitanwendung (> 3 Monate) von opioidhaltigen Analgetika beim chronischen Nichttumorschmerz wird in der Leitlinie aufgrund der Evidenzlücken durch fehlende hochwertige Langzeitstudien kritisch gesehen. Eine Langzeittherapie mit Opioidanalgetika sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden: Werden die

Therapieziele weiterhin erreicht? Gibt es Hinweise für Nebenwirkungen oder für einen Fehlgebrauch der rezeptierten Medikamente? Wird ein Missbrauch opioidhaltiger Analgetika vermutet, sollen Maßnahmen eingeleitet werden, welche die Therapietreue wieder herstellen. Zuweilen führt bereits eine Dosisreduktion oder ein Ausschleichen der Opiode zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik, denn statt Schmerzen zu lindern, können Opiode unter gewissen Umständen auch das Gegenteil ihrer erwünschten Eigenschaften bewirken und pronozizeptive Wirkungen (Hyperalgesie) entfalten. Bleibt der Erfolg dieser Maßnahmen aus, sollte im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes ein Opioidentzug oder eine Substitutionstherapie erwogen werden, die interdisziplinäre Mitbetreuung durch erfahrenen Suchtspezialisten ist dabei unerlässlich.

## Opioidabhängigkeit – Therapiemöglichkeiten

Besteht bei einem Patienten ein Abhängigkeitssyndrom gibt es zwei Therapieoptionen, über die im Einzelfall und in enger Zusammenarbeit mit dem Patienten entschieden werden muss: eine Entzugsbehandlung unter ambulanten oder stationären Bedingungen, oder eine Substitutionstherapie. Bei einem langsamen Entzug wird das Opioid zur Vermeidung von Entzugssymptomen schrittweise und nur in kleine Dosisssprünge reduziert. Idealerweise wird dies in einem multimodalen Setting durchgeführt.

Die zweite Möglichkeit ist eine Substitution auf Buprenorphinbasis. Buprenorphin ist zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen zugelassen. Buprenorphin wirkt am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor als Partialagonist und besitzt dort eine hohe Rezeptoraffinität. In einer Doppelblindstudie wurden CNTS-Patienten, die durchschnittlich fünf Jahre lang Opiode erhalten haben, auf Buprenorphin in sublingualer Darreichungsform umgestellt, die Entzugssymptomatik zeigte sich Buprenorphin dosisabhängig signifikant gemildert [6]. Bei einer Dosierung von 16 mg Buprenorphin pro Tag sind ca. 95 % der  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren belegt und eine zusätzliche Einnahme weiterer Opiode zeigt keine Wirkung. Wegen der gleichzeitigen  $\kappa$ -antagonistischen Wirkung wirkt Buprenorphin im Vergleich zu Vollagonisten weniger sedierend. Die Patienten fühlen sich wacher und sind eher in der Lage ihren Alltag zu meistern. Auch über eine antriebssteigernde und antidepressive Wirkung wird berichtet. Im Vergleich zu den Vollagonisten ist das Abhängigkeitspotenzial von Buprenorphin deutlich geringer, es flutet langsam an und ist lange wirksam, es erzeugt so weder Kick noch Euphorie. Nach der Umstellung, eindosiert wird nicht äquivalent sondern mit in der Substitutionstherapie üblichen Dosierungen, und einer Stabilisierungs- und Erhaltungsphase über ca. ein Jahr und anschließender Neubewertung der Schmerz- und Suchtsituation erfolgt dann ggf. das ausschleichende Abdosieren. Das kurzfristige Ziel der Substitution ist eine Stabilisierung des Patienten. Ein stabiler Patient ist eine Grundvoraussetzung für das mittelfristige Ziel, die Patienten unter Substitution für eine differenzierte Schmerztherapie wieder empfänglicher zu machen.

---

## Literatur

1. International Narcotics Control Board: Narcotic Drugs. Estimated World Requirements for 2012. Statistic for 2010. United Nations, New York, 2012.
2. Schubert I et al. Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland zwischen 2000 und 2010: Eine Studie auf der Basis von Krankenkassendaten. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(4): 45–51.
3. Moore BA et al. Primary care office-based buprenorphine treatment: comparison of heroin and prescription opioid dependent patients. J Gen Intern Med 2007; 22(4): 527–30.
4. Fishbain DA et al. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. Pain Med 2008; 9: 444–59.
5. Empfehlungen der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). AWMF-Register Nr. 145/003 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/145-003l\\_S3\\_LONTS\\_2015-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003l_S3_LONTS_2015-01.pdf)
6. Roux P et al. Buprenorphine/naloxone as a promising therapeutic option for opioid abusing patients with chronic pain: Reduction of pain, opioid withdrawal symptoms, and abuse liability of oral oxycodone. Pain 2013; 154(8): 1442–8.