

Opioidverordnungen nehmen weltweit zu

Medikamentenabhängigkeit von Opioiden bei Schmerzpatienten

In den zurückliegenden Jahren ist es zu einem rasanten Anstieg der Verordnungshäufigkeit von Opioiden gekommen. Trotz der noch fehlenden Evidenz werden Opioide zunehmend auch als Langzeitmedikation bei chronischen nicht-tumorbedingten 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.

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

Der überwiegende Anteil der Opioidverordnungen (2010: 77%) erfolgte an CNTS (chronisch nicht-tumorbedingte Schmerz)-Patienten. Besonders bedenklich ist, dass in dieser Patientengruppe zunehmend Langzeittherapien (> 90 Tage) und die Verordnung der mit einem höheren Suchtrisiko behafteten hochpotenten nichtretardierten Opioiden beobachtet wurde. Bei der Verschreibung nichtretardierten Morphins kam es zu einem Anstieg von 178.2% (von 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% an (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 (μ -, κ -, δ -) 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 heroinsabhängige 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 heroinsabhängigen Patienten aus der Vergleichsgruppe (90% vs. 65%, $p=0.04$) (3).



Prof. Dr. med. Eli Alon
Zürich

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 der Anteil 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 auf 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.

Da im September 2014 eine aktualisierte deutsche S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) (5) beschreibt 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 (Ärzteshopping) oder bittet um Dosiserhöhungen, obwohl eine ausreichende Schmerzlinderung vorliegt.

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

Die Langzeitanwendung (>3 Monate) opioidhaltiger 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 auf Nebenwirkungen oder auf einen Fehlgebrauch der rezeptierten Medikamente? Wird ein Missbrauch opioidhaltiger Analgetika vermutet, sollen Massnahmen eingeleitet werden, welche die Therapietreue wiederherstellen. Zuweilen führt bereits eine Dosisreduktion oder ein Ausschleichen der Opioide zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik, denn statt Schmerzen zu lindern, können Opioide 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 einen 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 kleinen Dosisprüngen 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 μ -Opioid-Rezeptor als Partialagonist und besitzt dort eine hohe Rezeptoraffinität. In einer Doppelblindstudie wurden CTNS-Patienten, die durchschnittlich fünf Jahre lang Opioide erhalten hatten, auf Buprenorphin in sublingualer Darreichungsform umgestellt, wobei sich die Entzugssymptomatik dosisabhängig signifikant milderte (6). Bei einer Dosierung von 16 mg Buprenorphin pro Tag sind ca. 95% der μ -Opioid-Rezeptoren belegt und eine zusätzliche Einnahme weiterer Opioide zeigt keine Wirkung. Wegen der gleichzeitigen κ -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 wird nicht äquivalent eindosiert, sondern mit den in der Substitutionstherapie üblichen Dosierungen. Nach einer Stabilisierungs- und Erhaltungsphase über ca. ein Jahr und anschliessender Neubewertung der Schmerz- und Suchtsituation erfolgt dann ggf. das ausschleichende Abdosieren. Das kurz-

fristige Ziel der Substitution ist eine Stabilisierung des Patienten. Ein stabiler Patient ist Grundvoraussetzung für das mittelfristige Ziel, Patienten unter Substitution wieder für eine differenzierte Schmerztherapie empfänglicher zu machen.

Prof. Dr. med. Eli Alon

Praxis für Schmerztherapie
Färberstrasse 28, 8008 Zürich
elialon@bluewin.ch

Interessenkonflikt: 2015 Advisory Boards Indivior und Grünenthal.

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;110:45-51
3. Moore BA et al. Primary care office-based buprenorphine treatment: comparison of heroin and prescription opioid dependent patient. J Gen Intern Med 2007;22:527-30
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 behaviours? 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/145-0031_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;154:1442-8

Take-Home Message

- ◆ Innerhalb der Gruppe der chronischen Schmerzpatienten existiert eine kleinere Patientengruppe, die neben ihrer chronischen Schmerzkrankung eine therapiebedingt ausgelöste behandlungsbedürftige Abhängigkeit von Opioiden entwickelt hat, da ihre Schmerzen über einen längeren Zeitraum mit Opioid-Analgetika behandelt werden mussten.
- ◆ Die Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Bei der Entwicklung einer Abhängigkeit tritt die positive und analgetische Wirkung der Opioide in den Hintergrund. Stattdessen rückt die Abhängigkeitserkrankung in den Vordergrund.
- ◆ Als Hinweis auf einen nicht sachgemässen Einsatz von Opioiden mehrer sich die Publikationen vor allem aus dem angloamerikanischen Raum, die einen Zusammenhang zwischen der zunehmenden Opioidverordnung und Todesfällen durch Überdosierungen sehen.
- ◆ Zur Behandlung einer solchen Opioid-Abhängigkeit kommen heutzutage drei Therapieoptionen in Frage: Eine langsame Abdosierung im ambulanten Bereich, ein Entzug in einer spezialisierten Klinik sowie eine substitutionsgestützte Behandlung. Die substitutionsgestützte Behandlung hat sich als wissenschaftlich evaluierte Therapieform zur Behandlung einer manifesten Opioid-Abhängigkeit etabliert, zählt im Vergleich zu den anderen Therapie-Möglichkeiten in Europa jedoch noch zu den neueren Behandlungsoptionen. Hierbei können die bisherigen Erfahrungen mit Buprenorphin als erfolgsversprechend gesehen werden. Es zeigt sich, dass dieser Behandlungsansatz für viele Patienten eine ebenfalls geeignete Therapieoption darstellt.
- ◆ Um eine Entwicklung, wie sie aus den Opioid-Verordnungen in den USA mit fatalen Folgen für die Gesundheit der Behandelten erkennbar ist, vorzubeugen, ist deshalb die diesbezügliche Diskussion zu intensivieren.
- ◆ Die Anzahl der Opioidverschreibungen hat in den letzten 10 Jahren markant zugenommen, der überwiegende Anteil erfolgt an Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen.
- ◆ Bei 5 bis 10% der mit Opioiden behandelten Schmerzpatienten besteht ein Risiko für eine Suchtentwicklung. Der Grad der Substanzabhängigkeiten ist dabei mindestens so gross wie bei primären Suchtpatienten.
- ◆ Durch den Einsatz von schnell anflutenden und kurz wirksamen Applikationsformen werden Opioidmissbrauch und -abhängigkeit gefördert.