



DIE NEUE PRAXISLEITLINIE

Substitutionsbehandlung bei Opioid- fehlgebrauch in der Schmerztherapie

SanRat Dr. med. Oliver M. D. Emrich
Ludwigshafen

Zusammenfassung

Ein bis drei Prozent der Patienten mit einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie entwickeln einen „Fehlgebrauch“. Abhängigkeit und Suchtverhalten können die Folge sein. Die neue DGS-Praxisleitlinie „Substitutionsbehandlung bei Opioidfehlgebrauch in der Schmerztherapie“ widmet sich erstmalig diesem speziellen Problembereich.

Opiode haben per se ein Gewöhnungs- und Suchtpotenzial. Allerdings gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen der physischen Abhängigkeit und Gewöhnung (Toleranz) und einer psychischen Abhängigkeit (Sucht). Die klinischen Zeichen einer Abhängigkeit und Sucht gehen mit einer Verhaltensänderung einher: Es steht nicht mehr die Schmerzlinderung bei der Einnahme des Opioids im Vordergrund, sondern das Erleben von Euphorie und das intensive, nicht zu unterdrückende Verlangen nach dem Opiat.

Bei Anzeichen von „Fehlgebrauch“ ist die Diagnose Prescription Opioid Misuse (POM) zu stellen. Steht die Diagnose POM und ist die Entscheidung zu einem Therapiewechsel gefallen, kann der Einsatz eines Substitutionsmittels erwogen werden. Zur Substitution stehen heutzutage mehrere Substanzen zur Auswahl, die ihrerseits als Opiode in der Schmerztherapie Verwendung finden, sich aufgrund ihrer langen Halbwertszeit und aus pharmakologischen Gründen aber auch für kontrollierte Substitutionsbehandlungen eignen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Opioidfehlgebrauchs,
- ✓ erkennen Sie die Verhaltensmuster der Patienten bei Verdacht auf Opioidfehlgebrauch in der Schmerztherapie,
- ✓ können Sie das bewährte Screening-Tool Prescription Opioid Misuse Index (POMI) anwenden,
- ✓ kennen Sie die erforderlichen Dosierungen/Aufdosierungen von Buprenorphin bei der Ersteinstellung und weitere Wirkstoffe, die zur Substitution geeignet sind,
- ✓ kennen Sie die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Substitution in Deutschland.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

INDIVIOR Deutschland GmbH



EINLEITUNG

Ein Fehlgebrauch verschriebener Opiode ist international zu beobachten. Im August 2017 hat die Regierung der Vereinigten Staaten von Amerika aufgrund der dortigen Entwicklungen die „opioid crisis“ ausgerufen und damit gewissermaßen einen nationalen Notstand für das Gesundheitssystem. Daten von 2014 beziffern etwa 50.000 Drogentote in den USA. Dort leben 325 Millionen Einwohner, das heißt etwa viermal so viele wie in der Bundesrepublik Deutschland. Hierzulande lag die Zahl der Drogentoten im Jahr 2014 bei unter 1000. Es ist in erster Linie also ein sehr akutes und spezifisches Problem der Vereinigten Staaten von Amerika.

Dieser Trend setzte sich bis 2016 fort mit einem weiteren Anstieg auf mehr als 60.000 Drogentote in den USA [1]. ■ **Abb. 1.**

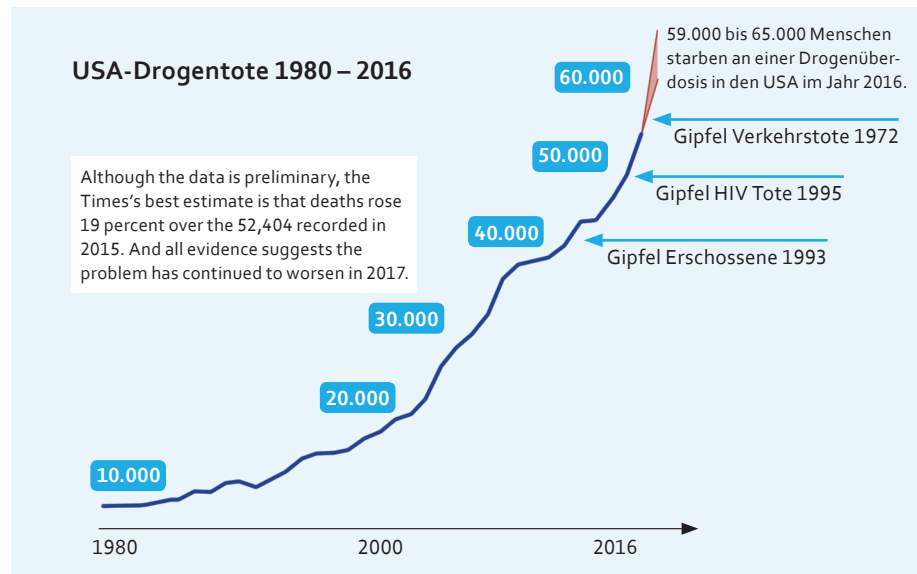


Abbildung 1
Entwicklung Drogentote
in den USA [1]

Eine Analyse der Art der eingenommenen Drogen zeigt, dass jedes vierte Opfer direkt auf den Gebrauch (legal) verschriebener Opiode zurückzuführen ist (14.400 Tote), gefolgt von Kokain (10.600 Tote), Amphetaminen (7650 Tote) und Methadon (3280 Tote). Angeführt wird die Liste der tödlichen Drogen mittlerweile von Fentanyl und Analoga (20.100 Tote), die Heroin auf dem zweiten Platz verdrängt haben (15.400 Tote) [1].

In Europa ist Heroin nach wie vor das am häufigsten konsumierte illegal beschaffte Opioid. Es spielen jedoch zunehmend auch andere Opiode eine Rolle. Der Europäische Drogenbericht zeigt auf, dass in 17 europäischen Ländern mehr als zehn Prozent aller Opioidklienten eine spezialisierte Drogentherapie antreten, primär aufgrund von Problemen mit anderen Substanzen als Heroin. Zu den bei Behandlungsbeginn genannten Opioiden zählten Methadon, Buprenorphin, Fentanyl, Codein, Morphin, Tramadol und Oxycodon [2].

Innerhalb Europas gibt es deutliche Unterschiede beim Fehlgebrauch von Opioiden. Zwar ist Heroin weiterhin die am häufigsten missbrauchte Droge, mit einem Anteil von mehr als 50 Prozent überwiegt jedoch in Estland Fentanyl und in Finnland Buprenorphin. In Polen und den neuen europäischen Ländern sind es andere Opiode [2].

DROGENTOTE IN DEUTSCHLAND

Der aktuelle Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung von 2017 beziffert die Zahl der Drogentoten im Jahr 2016 auf 1333. Dies entspricht einem Anstieg von neun Prozent gegenüber dem Vorjahr (1226). Bezogen auf die 12-Monats-Prävalenz des Opiatkonsums war seit dem Jahr 1995 keine statistisch bedeutsame

Veränderung zu verzeichnen. In allen Fällen lagen die Prävalenzwerte um beziehungsweise unter 0,5 Prozent. Die Zahlen zur Aufnahme einer Behandlung aufgrund primärer Opioidprobleme sind rückläufig. Dieser Trend lässt sich sowohl für den stationären als auch den ambulanten Behandlungsbereich bestätigen. Allerdings nimmt sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich der Anteil der Cannabis-bezogenen Störungen zu. Cannabis ist auch nach wie vor der häufigste Grund dafür, dass Personen sich erstmalig in eine suchtspezifische Behandlung begeben [3].

RATIONALE FÜR DIE NEUE PRAXISLEITLINIE POM

Eine Leitlinie zum Problembereich „Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie“ gibt es bislang nicht, obwohl jeder Arzt Patienten, die „aus dem Ruder laufen“, aus seiner eigenen Praxis kennt. Die hier vorgestellte neue Praxisleitlinie, die derzeit im Abstimmungsprozess ist, spiegelt den aktuellen Wissensstand zur Abhängigkeitsentwicklung bei Opioiden in der Schmerztherapie wider. Sie mündet in Handlungsempfehlungen (Aussagen), die einen adäquaten Umgang mit den Patienten und den Beschwerden, die dieser Problematik zugeschrieben werden, erwarten lassen.

In bisherigen Leitlinien blieb die Abhängigkeitsproblematik bei Opioiden, die verordnet werden, weitgehend unberücksichtigt. Im Vordergrund stand vielmehr die Diagnostik und Therapie von Polytoxikomanien sowie die Substitutionsbehandlung bei primär Heroinabhängigen oder Opioidabhängigen von anderen Substanzen. Damit liefert die neue Praxisleitlinie erstmals wertvolle Hinweise und Orientierungsmöglichkeiten für den Umgang mit der Substitutionsbehandlung bei abhängig gewordenen Schmerzpatienten. Weitere empfehlenswerte Quellen sind die Leitlinie „Therapie der Opiatabhängigkeit“ der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS) von 2014, die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger (2017) sowie der Leitfaden für Ärzte zur substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger der Bayerischen Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen (2016) [4].

In Deutschland entwickeln „etwa ein bis drei Prozent der Patienten im Rahmen einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie einen ‚Fehlgebrauch‘ des Opioids, verbunden mit psychischen Abhängigkeitssymptomen im Sinne eines Suchtverhaltens“ – so eine der Kernaussagen (Aussage 2) in der sich in Entwicklung befindlichen Praxisleitlinie. Zwar gibt es bislang keine belastbaren Daten, doch dürfte die Rate bei Patienten mit vorbestehenden Opioidproblemen oder anderen Abhängigkeitserkrankungen vergleichsweise höher sein [5].

GEWÖHNUNG – TOLERANZ – ABHÄNGIGKEIT

Opioide haben per se ein Gewöhnungs- und Suchtpotenzial. Allerdings gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen der physischen Abhängigkeit und Gewöhnung (Toleranz) und einer psychischen Abhängigkeit (Sucht).

Die psychische Abhängigkeit lässt sich bereits am Patientenverhalten erkennen, beispielsweise bei gesteigertem Verordnungswunsch oder sie ist aus dem Gebrauchsverhalten der Opioide abzuleiten. Es gibt aber auch Instrumente über die Anamnese und Exploration hinaus, wie der Prescription Opioid Misuse Index (POMI). Dieser Test umfasst sechs Fragen, die vom Patienten beantwortet werden.

Mit dem Begriff der Toleranz wird primär ein physisches Phänomen bezeichnet. Der Patient benötigt dabei eine stetig höhere Opioiddosis, um denselben schmerzstillenden Effekt zu erhalten. Hintergrund ist eine pharmakodynamische Adaptation beziehungsweise eine Sensibilisierung der Opioidrezeptoren im gesamten Nervensystem aufgrund von neuroplastischen Veränderungen, zum Beispiel über die NMDA-Rezeptoren (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat) auf der Rückenmarksebene. Methadon ist das einzige Opioid, das über einen intrinsischen NMDA-

Eine Leitlinie zum Problembereich „Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie (POM)“ gibt es bislang nicht

Ein bis drei Prozent der Patienten entwickeln bei Langzeitbehandlung von Opioiden einen „Fehlgebrauch“

Langsame Sensibilisierungen des Opioid-Rezeptorsystems sind in der Langzeitbehandlung von Schmerzen relativ häufig

Bei einer psychischen Abhängigkeit steht nicht mehr die Schmerzlinderung im Vordergrund

Antagonismus verfügt, weshalb die Substanz bei der Substitutionsbehandlung im Fokus steht. Eine Sensibilisierung findet unter Methadon relativ selten statt [6, 7].

Der Hauptunterschied zwischen Toleranz und psychischer Abhängigkeit ist die Änderung des Einnahmezwecks (nicht mehr nur Linderung von Schmerzen) und dezidierte Verhaltensänderungen.

REZEPTOR-SENSIBILISIERUNG

Opioidrezeptoren können unterschiedlich schnell adaptieren. In aller Regel erfolgt die Sensibilisierung (klinisches Phänomen der Toleranzentwicklung) dabei langsam und vollzieht sich im Verlauf von zehn bis 20 Jahren. Bei Patienten, die über viele Jahre Opioide einnehmen müssen, um ihre Lebensqualität zu erhalten, sind toleranzbedingte Dosisanpassungen relativ häufig. Schnelle Sensibilisierungen sind dagegen sehr selten. Ein Beispiel ist das klinische Phänomen der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH). Dabei werden sehr schnell sehr hohe therapeutische Dosen erreicht, ohne einen ausreichenden schmerzhemmenden Effekt zu erzielen. Unter der Hochdosistherapie können sogar noch stärkere Schmerzen oder anders geartete Schmerzen wie Hyperpathien entstehen [8].

Begünstigt wird eine Sensibilisierung durch schnelle und ausgeprägte Rezeptorschwankungen der Opioide an den Opioidrezeptoren. So führt ein sehr lipophiles und sehr schnell die Blut-Hirn-Schranken überwindendes Opioid wie Diamorphin (Heroin), bevorzugt intravenös oder nasal appliziert, zu hohen Anflutungen an den Rezeptoren und damit sehr schnell zur Abhängigkeit. Ähnlich ist es beim Fentanyl, wenn es nicht retardiert transmukosal verabreicht wird. Die Patienten werden sehr schnell, bereits innerhalb weniger Tage, abhängig.

Wegweisend für unser heutiges Verständnis dieser Sensibilisierung durch Rezeptorschwankungen waren die Forschungen von Sandkühler (2015). In seiner Arbeit hat der Forscher Opioidrezeptoren schnell freisetzenden Substanzen ausgesetzt und so die Hyperalgesie, ein Phänomen der Upregulation der Opioidrezeptoren, nachvollzogen. Er konnte auch zeigen, dass dieses Phänomen bei retardierten Opioiden vergleichsweise selten auftritt [9].

Opioide binden an die Opioidrezeptoren μ (Oprm1), δ (Oprd1), κ (Oprk1), und den non-opioid orphanin FQ/nociceptin (Oprl1) des Nervensystems und wirken dabei analgetisch im „Pain-Network“ und euphorisierend beziehungsweise belohnend im „Reward-Network“. Diese Regionen für Schmerz und Belohnung liegen anatomisch benachbart im Gehirn [10].

ABHÄNGIGKEIT UND SUCHT

Die klinischen Zeichen einer Abhängigkeit und Sucht gehen mit einer Verhaltensänderung einher. Die Einnahme des Opioids erfolgt nicht mehr vorrangig zum Zweck der Schmerzlinderung, sondern zur Erreichung von Euphorie, zur Besserung einer Dysphorie oder aufgrund eines unstillbaren Verlangens.

Anhaltspunkte für eine Substanzgebrauchsstörung (Substanzmissbrauch) sind im DSM-5 der American Psychiatric Association formuliert. Darin werden insgesamt elf mögliche Kriterien benannt. Diese müssen dezidiert erfragt werden, gegebenenfalls auch in der Fremdanamnese von Angehörigen oder Bezugspersonen. Bei Auftreten von zwei Merkmalen innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums gilt die Diagnose einer Substanzgebrauchsstörung (POM) als erfüllt. Die Schwere der Symptomatik wird spezifiziert beim Vorliegen von zwei bis drei Kriterien als moderat und beim Vorliegen von vier oder mehr Kriterien als schwer (Aussage 3 der geplanten Praxisleitlinie) [11].

Der Begriff *Substanzabhängigkeit* ist nicht mehr aktuell und wurde im neuen DSM-5 ersetzt durch *Substanzmissbrauch* beziehungsweise *Opioidmissbrauch*. Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik werden bei Opioidpatienten unter medizinischer Supervision nicht mehr primär als Anzeichen für Sucht gewertet, sondern nur dann, wenn sie im Zusammenhang mit typischen Verhaltensauffälligkeiten stehen. Hierzu gehört beispielsweise, dass sich Patienten Opiode von mehreren Ärzten verschreiben lassen, wobei diese nichts voneinander wissen. Weiterhin werden Dosissteigerungen und Einnahmeintervalle eigenmächtig durch den Patienten bestimmt und erfolgen nicht mehr auf ärztlichen Rat. Solche Patienten stellen sich typischerweise mit inadäquat häufigem Rezeptwunsch in der Praxis vor. In der Sprechstunde berichten sie mitunter von einer „Allergie“ oder Unverträglichkeit gegenüber vielen Arzneimitteln, nicht aber gegenüber Opioiden [11].

Bei Anzeichen von „Fehlgebrauch“ ist die Diagnose Prescription Opioid Misuse (POM) zu stellen. Hierfür stehen verschiedene Screening-Tools zur Verfügung, die den klinischen Verdacht stützen beziehungsweise ergänzen können, wie der Prescription Opioid Misuse Index (POMI). Dieser Index kommt mit hoher Sensitivität und Spezifität zum Einsatz: Die bestätigende Beantwortung nur einer einzigen der sechs Fragen weist in die Richtung eines wahrscheinlich vorliegenden POM. Der Vorteil des POMI liegt darin, dass ihn die Patienten selbst ausfüllen, der Behandler-Bias ist somit limitiert. Ein Screening bietet Hinweise, ersetzt die ärztliche Diagnose jedoch nicht. Unter den bisher bekannten Tools ist der POMI der kürzeste und bekannteste (Aussage 7). Der POMI kann zum Beispiel online, innerhalb der Dokumentationslösung iDocLife® ausgefüllt werden [12].

Die sechs POMI-Fragen lauten:

- 1 Nehmen Sie regelmäßig mehr Medikation, das heißt höhere Dosierungen ein, als Sie verschrieben bekommen haben?**
- 2 Nehmen Sie Ihre Medikation häufiger als verschrieben ein, das heißt, verkürzen Sie die Einnahmezeitpunkte?**
- 3 Benötigen Sie immer früher oder häufiger Folgerezepte Ihrer Medikation?**
- 4 Fühlen Sie sich „high“ nach der Einnahme Ihrer Medikation oder bekommen Sie ein Rauschgefühl?**
- 5 Nehmen Sie oder nahmen Sie Ihre Schmerzmedikation, weil Sie verstimmt oder aufgeregt waren oder um andere Symptome als Schmerz zu beeinflussen oder zu beseitigen?**
- 6 Mussten Sie oder müssen Sie mehrere Ärzte aufsuchen, die Ihnen Ihre Schmerzmittel verschreiben, um mehr Schmerzmittelrezepte zu bekommen?**

POM-Patienten werden in der ICD 10 mit den Ziffern F11.1 und F11.2 kodiert, also als psychische und Verhaltensstörungen durch Opiode, schädlichen Gebrauch beziehungsweise Abhängigkeitssyndrom. Zusätzlich ist die ICD Kodierung F45.41 (chronischer Schmerz mit somatischen und psychischen Faktoren, oder R52.2 (chronisch therapieresistenter Schmerz) und ggf. bei einer diagnostizierten Persönlichkeitsänderung die F62.80 (Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerz) anzugeben (Aussage 9).

Der Begriff *Substanzabhängigkeit* wurde abgeschafft und ersetzt durch *Substanzmissbrauch* beziehungsweise *Opioidmissbrauch*

Beim Anzeichen von „Fehlgebrauch“ ist die Diagnose Prescription Opioid Misuse (POM) zu stellen

OPIOIDE: SCHMERZBEHANDLUNG UND SUBSTITUTION

Ohne den gezielten Einsatz von Opioiden ist eine suffiziente Schmerztherapie häufig nicht möglich. Auch in der Substitution (von Drogenabhängigen) sind sie essenziell wichtig. Die pharmakologische Vielfalt der gebräuchlichen Opiode weist sie für die jeweilige Indikation als geeignet aus. Die lange Halbwertszeit von Buprenorphin und der NMDA-Antagonismus von DL-Methadon und Levomethadon prädestinieren die beiden Substanzen für die Substitution und die Schmerztherapie gleichermaßen.

Der Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie unterscheidet sich grundlegend von der Anwendung in der Substitution. Bei Schmerzpatienten beginnt das Behandlungs-Setting mit Opioiden eher spät und niedrig dosiert und anschließend auftitriert bis zu einem Therapieoptimum zwischen Schmerzlinderung und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Schmerzpatienten erhalten in der Regel mittlere bis niedrige Opioiddosen. Bei der Substitution ist das Prozedere genau umgekehrt: Man beginnt mit hohen Dosen, um Craving zu verhindern, und dosiert schrittweise herab, im günstigsten Fall bis zur Drogenfreiheit unter begleitender Behandlung der psychosozialen Anpassungsstörung.

Stabile Patienten (Schmerz und Sucht) treffen sich nicht selten auf vergleichbar hohem Therapieniveau in der Langzeittherapie. Die Vorgehensweise ist logistisch jeweils eine völlig andere.

SUBSTITUTIONSTHERAPIE

Zur Substitution dürfen nur die in § 5 Absatz 6 in Verbindung mit § 2 BtMVV genannten Substitutionsmittel eingesetzt werden. „Aktuell stehen mehrere Substanzen zur Auswahl, die als Opiode selbst auch in der Schmerztherapie Verwendung finden, wegen ihrer langen Halbwertszeit und aus pharmakologischen Gründen sich aber besonders für die kontrollierte Substitutionsbehandlung eignen: DL-Methadon (1:1 Razemat aus rechts- und linksdrehender Form), respektive L-Polamidon (Levomethadon = nur linksdrehende Form), Buprenorphin, mit und ohne Naloxon-Zusatz, sowie retardiertes Morphin“, heißt es in der neuen Praxisleitlinie (Aussage 23).

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger wurde im Jahr 2017 umfangreich aktualisiert. Die Verschreibung zum unmittelbaren Verbrauch über ein Substitutionsmittel ist mit dem Buchstaben „S“ zu kennzeichnen (ein bis fünf Tage). Für stabile Patienten wurde eine Take-Home-Regelung eingeführt. Diese ermöglicht die Verschreibung des Substitutionsmittels zur eigenverantwortlichen Einnahme für eine Dauer von bis zu 30 Tagen. Auf dem Rezept wird dies mit der Kennzeichnung „Z“ angegeben.

Die erforderliche Qualifikation zur Substitutionsbehandlung ist entsprechend der neuen Praxisleitlinie die „suchtmedizinische Grundversorgung“ (Aussage 18). Wenn der behandelnde Schmerztherapeut (Teilnehmer an der Schmerztherapievereinbarung) nicht gleichzeitig über diese Zusatzqualifikation verfügt, kann er dennoch bis zu zehn Patienten gleichzeitig mit Substitutionsmitteln im Rahmen einer Konsiliarbehandlung versorgen (§ 5 Absatz 4 BtMVV). Hierzu muss sich der POM-Patient einmal pro Quartal beim suchtmedizinisch qualifizierten Arzt vorstellen. An den übrigen Terminen kann der Patient von seinem Schmerzmediziner ohne Zusatzqualifikation betreut werden.

In den Bereichen der Schmerztherapie und der Substitution spielen Opiode eine zentrale Rolle

Opioidabhängigkeit ist die Folge eines Missbrauchs von erlaubt erworbenen oder von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden

VERGLEICH: METHADON – BUPRENORPHIN

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Rezeptor und ein Antagonist am κ -Rezeptor. Es handelt sich um eine gut verträgliche Substanz, auch in höheren Dosen. Sie zeigt einen sogenannten Ceiling-Effekt für die Atemdepression. Somit lässt sich die Dosis steigern, ohne dass es zu einer klinisch bedeutsamen Erhöhung des Risikos von Atemdepressionen kommt. Dysphorische Wirkungen sind nicht beschrieben. Die Obstipation ist unter Buprenorphin weniger ausgeprägt, und es gibt keine Beeinträchtigung von Libido und Potenz. Eine Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG ist unter Buprenorphin in therapeutischen Dosierungen nicht klinisch relevant.

DL-Methadon ist ein Vollantagonist am μ - und κ -Rezeptor. Eine dysphorische und sedierende Wirkung ist daher möglich. Die Einstellung auf DL-Methadon/L-Polamidon ist nicht einfach und dauert bis zum Erreichen eines „steady state“ mindestens drei Tage. Durch die lange Halbwertszeit von 15 bis 60 Stunden reicht eine einmalige tägliche Gabe zur Substitution aus (Aussage 47). Bei der Gabe von Methadon/Levomethadon kann es zu einer QT-Zeit-Verlängerung kommen, die bei schon vorbestehender langer QT-Zeit kritisch werden kann (Aussage 47 der geplanten Praxisleitlinie). Zudem ist die Gefahr von Atemdepressionen bei Überdosierung hoch [13] ■ **Tab. 1.**

Besonderheiten von Buprenorphin

Buprenorphin wird in mehreren Verteilungsräumen (Plasma, Muskel und Knochengewebe, Fettgewebe) des Körpers deponiert. Die extrem hohe Lipophilie bedingt eine kontinuierliche Freigabe aus dem Kompartiment des Fettgewebes an das zentrale Kompartiment (Plasma), sodass eine dosisabhängige Wirkdauer von bis zu 72 Stunden möglich ist. Aufgrund dieser Pharmakologie kann Buprenorphin in den Dosierungen der Suchtbehandlung auch alternierend jeden zweiten oder dritten Tag verabreicht werden, was am Wochenende oder vor Feiertagen vorteilhaft sein kann. Patienten, die ihre Buprenorphin-Einnahme vergessen, erleben kaum Entzugsscheinungen, auch nicht bei höheren Dosen.

Aufgrund des vermehrten intravenösen (i. v.) oder intranasalen Missbrauchs und eines zunehmenden Schwarzmarkthandels wurde Buprenorphin mit dem Opiatantagonisten Naloxon in einem Verhältnis von 4 : 1 kombiniert. Naloxon hilft, Missbrauch vorzubeugen, denn bei sublingualer Einnahme wird Naloxon nur zu maximal zehn Prozent resorbiert. Ein pharmakologisch wirksamer Spiegel wird somit nicht erreicht. Bei einem i. v. Konsum oder Sniefen des Präparates wird hingegen eine ausreichende Menge Naloxon aufgenommen, was beim Konsumenten in der Regel Entzugssymptome auslöst. Durch diese Negativerfahrung soll der Patient davon abgehalten werden, den Missbrauch des Medikamentes zu wiederholen.

PRAXIS DER SUBSTITUTION

Steht die Diagnose POM und ist die Entscheidung über einen Therapiewechsel gefallen und mit dem Patienten vereinbart, dann ist zunächst eine schrittweise Dosisreduktion im Rahmen einer „strukturierten Opioidtherapie“ zu versuchen (Aussage 13). Wenn dieses Vorgehen scheitert und der Patient die Fehlgebrauchskriterien erfüllt, kann der Einsatz eines Substitutionsmittels erwogen werden (Aussage 14 der Praxisleitlinie).

Die Substitutionstherapie erfordert ein anderes Vorgehen als in der Schmerztherapie und unterliegt den besonderen Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG). Zunächst muss eine Patientenaufklärung erfolgen und die Einwilligung zum Prozedere der substitutionsgestützten ambulanten Entwöhnungstherapie vorliegen. Weitere Anforderungen sind anfänglich eine tägliche Visite zur Medikamentenausgabe, regelmäßige Urin-, Alkohol- und Drogen-Screenings, eine psychosoziale Betreuung und die Dokumentation und Meldungen an verschiedene

Buprenorphin zeigt eine dosisabhängige Wirkdauer von bis zu 72 Stunden

Wenn eine „strukturierte Opioidtherapie“ scheitert, kann eine Substitutionstherapie erwogen werden

Tabelle 1
Vergleich Methadon –
Buprenorphin nach [13]

	Methadon	Buprenorphin
Wirkung / Pharmakodynamik		
Rezeptorwirkung	Vollagonist am μ - und κ -Rezeptor	partieller Agonist am μ - und Antagonist am κ -Rezeptor
Dysphorische Wirkung	möglich	nicht beschrieben
Sedierende Wirkung	möglich	nicht beschrieben
Entzugserscheinungen bei abruptem Absetzen	ausgeprägt	mäßig
Toleranzentwicklung	rasch, erheblich	mäßig
Therapeutische Breite	initial gering	groß
Letale Dosis	bei Nichttoleranten etwa 1 mg/kg KG, bei mittlerer Toleranz ca. fünffache Substitutionsdosis	nicht beschrieben
Vergiftungsgefahr beim Verschlucken	hoch (geringer First-Pass-Effekt)	gering (hoher First-Pass-Effekt und keine Atemdepression)
Gefahr der Fehlanwendung	per oral und i. v. hoch	oral, sublingual niedrig, i. v. möglich
Pharmakokinetik		
First-Pass-Effekt (oral)	niedrig	hoch
Fettlöslichkeit	hoch	sehr hoch
Plasmahalbwertszeit	25 h (13 bis 47 h)	2 bis 5 h
Zeit bis Plasmaspitzenwert	4 h	1,5 h
Interaktionsgefahr	sehr hoch	gering; verstärkte Atemdepression bei Einnahme von Benzodiazepin und Alkohol
Genetischer Polymorphismus	hoch	gering
Nebenwirkungen		
Atemdepression bei Überdosierung	hoch bei fehlender Toleranzentwicklung, gering(er) bei Toleranz	sehr gering („Ceiling“-Effekt), nur in Verbindung mit Benzodiazepinen über-additiver Synergismus
QTc-Verlängerung	ja, dosisabhängig	nein (in therapeutischen Dosen)
Auslösen von Entzugssymptomen bei Abhängigkeit von anderen Opioiden	nein	ja
Beeinträchtigung psychomotorischer und kognitiver Funktionen	möglich	vergleichsweise geringer
Obstipation	ausgeprägt	weniger ausgeprägt
Schlafstörungen	möglich	möglich
Libido/Potenz	häufig eingeschränkt	kaum Beeinträchtigung

Institutionen wie die Bundesopiumstelle, die Drogenberatungsstelle, die Kassenärztliche Vereinigung sowie die Krankenkasse.

Im Folgenden wird die Durchführung einer Substitutionsbehandlung entsprechend den Vorschlägen in der neuen Praxisleitlinie am Beispiel von Buprenorphin/Naloxon erläutert. Demnach muss die erste Gabe in der Praxis exakt geplant werden. Die Therapie sollte vorzugsweise montags beginnen, um unter der Woche Dosisanpassungen kurzfristig realisieren und Nebenwirkungen durch eine ständige Erreichbarkeit abfangen zu können (Aussage 32). Der Patient sollte sichtbar „entzückt“ (Schwitzen, Schmerzen etc.) morgens in die Praxis kommen und seine bisherige Opioidmedikation auch schon am Vorabend nicht mehr eingenommen haben. Wenn das vorher genommene Opioid DL-Methadon oder L-Polamidon war, sollte die Karenzzeit mindestens 24 Stunden betragen. Die empfohlene Buprenorphin-Initialdosis beträgt 2 bis 4 mg sublingual, je nach Ausgangsdosierung des vorgenommenen Opioids.

Die Kinetik von Buprenorphin bedingt, dass die Wirkung stark verzögert einsetzt, beginnend nach etwa 30 Minuten, exponentiell steigend bis zum Wirkmaximum. Nach zwei Stunden kann beurteilt werden, ob die Wirkung ausreichend ist oder ob nochmals 2 bis 4 mg zugegeben werden müssen, jedoch nicht mehr als 8 mg am ersten Tag, um Entzugssymptome und Schmerz ausreichend zu kupieren. Dies bedeutet, dass der Patient am Tag der Ersteinstellung sehr lange in der Praxis ist. Die maximale tägliche Einzeldosis nach dem ersten Tag der Substitutionstherapie darf 24 mg nicht überschreiten. Zu Beginn der Therapie ist die exakte sublinguale Applikation und der klinische Befund des Patienten täglich persönlich durch den Arzt zu kontrollieren (Aussage 33 bis 36).

Die Substitutionstherapie ist bei POM-Patienten zunächst auf zwölf bis 14 Wochen ausgelegt, kann aber, wie es bei der Substitution von Drogenabhängigen fast regelhaft zu beobachten ist, auch sehr lange darüber hinaus notwendig sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein verantwortungsvoller Umgang mit Opioiden von Anfang an kann die Gefahr der psychischen Abhängigkeitsentwicklung reduzieren. Bei der Anamnese sollte regelhaft überprüft werden, ob frühere Abhängigkeitserkrankungen vorgelegen haben. Vor dem Hintergrund, dass schätzungsweise drei Prozent der Patienten mit einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie einen „ungünstigen“ Verlauf und „Abhängigkeit und Suchtverhalten“ entwickeln, könnte der Anteil allein hierdurch auf etwa ein Prozent reduziert werden. Zu beachten ist, dass ein Opioid trotzdem indiziert sein kann, um die Schmerzen ausreichend zu behandeln.

Ist es zu einem im Sinne von POM gekommen, ist eine Substitutionsbehandlung gegen eine anders geartete Entzugsbehandlung abzuwägen [14].

LITERATUR

1. Inside a Killer Drug Epidemic: A Look at America's Opioid Crisis. The New York Times 1.6.2017. <https://www.nytimes.com/2017/01/06/us/opioid-crisis-epidemic.html>
2. Europäische Drogenbericht 2017: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001DEN.pdf_en
3. Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung von 2017: https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2017/2017_III_Quartal/Drogen-_und_Suchtbericht_2017_V2.pdf
4. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin 2014 (DGS e.V.): Therapie der Opiatabhängigkeit – Teil 1: Substitutionsbehandlung
5. S3-Leitlinie Schmerztherapie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 09/2014, Überarbeitung 01/2015
6. Morgan MM, MacDonald JC: Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *Br J Pharmacol* 2011 Oct;164(4):1322–1334
7. Koppert W et al.: Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118(1–2):15–22. Epub 2005 Sep 9
8. Lee M et al.: A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145–161
9. Sandkühler J et al.: Translating synaptic plasticity into sensation. *Brain* 2015;138 (9):2463–2464
10. Lieberman MD, Eisenberger NI: Pains and Pleasures of Social Life. 2009 VOL 323 SCIENCE S. 890f
11. Falkai P, Wittchen HU (Hrsg.): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 1. Aufl. Hogrefe, Göttingen 2014
12. Becker WC et al.: Instruments to assess patient-reported safety, efficacy or misuse of current opioid therapy for chronic pain: A systematic review. *Pain* 2013 Jun; 154(6): 905–916
13. Leitfaden für Ärzte zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger: 3. vollständig überarbeitete Auflage, September 2016. Hrsg. Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen BAS Unternehmungsgesellschaft (haftungsbeschränkt)
14. Emrich O. et al.: DGS-Praxisleitlinie Substitutionsbehandlung bei Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie (POM, Prescription Opioid Misuse)

Autor

SanRat Dr. med. Oliver M. D. Emrich
Arzt für Allgemeinmedizin und Anästhesiologie, spezielle Schmerztherapie
und Palliativmedizin, geriatrische und psychosomatische Grundversorgung
Akupunktur, Naturheilverfahren, suchtmmedizinische Grundversorgung
Leiter des Schmerz- und Palliativzentrums DGS Ludwigshafen
Rosenthalstraße 17
D-67069 Ludwigshafen am Rhein

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

© Photographee.eu – fotolia.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zum Opioidmissbrauch ist falsch?

- Die grundsätzliche Problematik betrifft insbesondere Europa, weniger die USA.
- Pro Jahr sind etwa 14.400 Todesfälle in den USA auf den Gebrauch verschriebener Opioiden zurückzuführen.
- In Deutschland lag die Zahl der Drogentoten im Jahr 2016 bei insgesamt 1333.
- Etwa ein bis drei Prozent der Patienten in Deutschland entwickeln im Rahmen einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie einen „Fehlgebrauch“.
- In den Vereinigten Staaten führen illegal konsumiertes Fentanyl bzw. Fentanyl-Analoga häufiger zum Drogentod als Heroin.

? Welche Aussage zur Toleranzentwicklung ist falsch?

- Der Patient benötigt immer höhere Opioiddosen, um denselben schmerzstillenden Effekt zu halten.
- Die Opioidrezeptoren werden im gesamten Nervensystem sensibilisiert.
- Eine Toleranzentwicklung kann in der Langzeitbehandlung von Schmerzen mit Opioiden relativ häufig auftreten.
- Schnelle Sensibilisierungen sind sehr selten (klinisches Phänomen der opioidinduzierten Hyperalgesie).
- Methadon ist bekannt für eine schnelle Rezeptor-Sensibilisierung.

? Welche der nachfolgenden Aussagen ist falsch? Klinische Zeichen einer Abhängigkeit und Sucht sind

- Änderung des Einnahmezwecks (vordergründig nicht mehr der Schmerz).
- ein lockerer Umgang des Patienten mit anstehenden Dosisreduktionen.
- die Befriedigung von Euphorie, Dysphorie und unbändigem Verlangen.
- eigenmächtige Dosissteigerungen und kürzere Einnahmeintervalle.
- Doctor-Hopping.

? Welche der nachfolgenden Fragen ist nicht im Prescription Opioid Misuse Index (POMI) enthalten?

- Nehmen Sie regelmäßig mehr Medikation, das heißt höhere Dosierungen ein, als Sie verschrieben bekommen haben?
- Nehmen Sie Ihre Medikation häufiger als verschrieben ein, das heißt, verkürzen Sie die Einnahmezeitpunkte?
- Benötigen Sie immer früher oder häufiger Folge-rezepte Ihrer Medikation?
- Wann haben Sie Ihre Schmerzmedikation zuletzt eingenommen?
- Fühlen Sie sich „high“ nach der Einnahme Ihrer Medikation oder bekommen Sie ein Rausch-Gefühl?

? Welche Aussage zur Substitutionstherapie trifft zu?

- Es gibt keine Unterschiede zur Schmerztherapie.
- Die Substitutionsbehandlung kann von jedem Vertragsarzt selbstständig und ohne besondere Zusatzqualifikation durchgeführt werden.
- Die erforderliche Qualifikation zur Substitutionsbehandlung ist die „suchtmedizinische Grundversorgung“.
- Bis zu 15 Patienten können auch ohne besondere Qualifikation konsiliarisch substituiert werden.
- Die Substitutionstherapie unterliegt keinen besonderen Vorschriften.

? Welche der nachfolgenden Substanzen eignet sich zur Substitutionstherapie?

- Tilidin
- Fentanyl
- Oxycodon
- Diamorphin
- Buprenorphin

? Welche Aussage zu Buprenorphin ist falsch?

- Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Rezeptor und ein Antagonist am κ -Rezeptor.
- Libido und Potenz werden durch Buprenorphin stark beeinträchtigt.
- Im Vergleich zu Morphin ist Buprenorphin ein bis zu 100-fach stärkeres Opioidanalgetikum.
- Buprenorphin führt nicht zu einer Erhöhung des Risikos von Atemdepressionen.
- Dysphorische Wirkungen sind nicht beschrieben.

? Welche Aussage zum therapeutischen Einsatz von Opioiden ist falsch?

- Opioiden besitzen einen Stellenwert sowohl in der Schmerztherapie als auch in der Substitution.
- Die lange Halbwertszeit von Buprenorphin und der NMDA-Antagonismus von Methadon (L-Polamidon) prädestinieren die beiden Substanzen für die Substitution und für die Schmerztherapie gleichermaßen.
- Jede Therapie mit Opioiden mündet unweigerlich in einer psychischen Abhängigkeit.
- Bei Schmerzpatienten beginnt man im Behandlungs-Setting mit Opioiden eher spät und niedrig dosiert.
- Bei der Substitution beginnt man mit hohen Dosen, um Craving zu verhindern, und dosiert schrittweise herab – im Optimalfall bis zur Drogenfreiheit.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche maximale Buprenorphin-Einzeldosis kann Patienten mit Opioidschmerzmittelabhängigkeit nach dem ersten Tag der Substitutionstherapie gemäß Zulassung verabreicht werden?

- 33 mg
- 50 mg
- 30 mg
- 24 mg
- 44 mg

? Welche ICD-10-Diagnose ist bei POM-Patienten anzuwenden?

- ICD 10 F11.0 (Intoxikation)
- ICD 10 F11.1 (Schädlicher Gebrauch) und ICD 10 F11.2 (Abhängigkeitssyndrom)
- ICD 10 F11.5 (Psychotische Störung)
- ICD 10 F11.8 (Sonstige opioidinduzierte Störung)
- Keine Diagnose gemäß ICD 10 F11