

6. Analgetika

RAINER H. BÖGER und GERHARD SCHMIDT

AUF EINEN BLICK

Bewertung

Neben den Opioidanalgetika, deren Verordnung auch 2006, besonders bei den starken Opioidanalgetika, in Fortsetzung des Trends der Vorjahre weiter zugenommen hat (+11%), sind auch die Verordnungszahlen bei den nichtopioiden Analgetika 2006 leicht angestiegen (+3%). In der Substitutionsbehandlung opioidabhängiger Personen sind Methadon, Levomethadon und Buprenorphin vermehrt verordnet worden, während die nicht sachgerechte Verwendung von Dihydrocodein kaum noch eine Rolle spielt.

6

Für die Schmerzbehandlung werden in erster Linie Opioide und nicht-opioide Analgetika eingesetzt. Die nichtopioiden Analgetika wirken zusätzlich antipyretisch, einige auch entzündungshemmend. In manchen Fällen bereitet es Schwierigkeiten, eine eindeutige Trennung von Analgetika gegenüber den Antirheumatika und Antiphlogistika vorzunehmen. So wird Acetylsalicylsäure besonders in Deutschland vorzugsweise zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt. Sie wirkt aber in höheren Dosen auch antiphlogistisch. Seit mehreren Jahren wird das nichtsteroidale Antiphlogistikum Ibuprofen, neuerdings auch Naproxen und Diclofenac, in geringerer Dosis als rezeptfreies Schmerzmittel verwendet.

Verordnungsspektrum

Die Verordnungsentwicklung von Schmerzmitteln ist seit 1996 von einem kontinuierlichen Rückgang der nichtopioiden Analgetika und einem gegenläufigen Anstieg der Opioidanalgetika geprägt (Abbildung 6.1). Auch 2006 sind die Verordnungen der opioiden Analgetika gegenüber dem Vorjahr weiter angestiegen. Gründe für diese Entwicklung sind in diesem Jahr vor allem die erneut stark angestiegenen Verord-

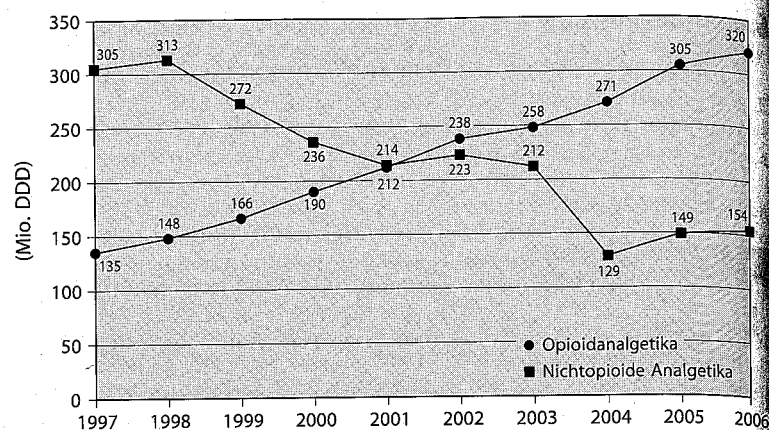


Abbildung 6.1: Verordnungen von Analgetika 1997 bis 2006. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

nungen von Fentanyl, Buprenorphin, Hydromorphon und Oxycodon. Auch Morphinpräparate erfuhren 2006 einen deutlichen Verordnungsanstieg. Die Verordnungen der niedrig potenten Opioiden Tramadol, Tilidin/Naloxon sowie Kombinationspräparate mit Codein sind ebenfalls, wenn auch geringer ausgeprägt, angestiegen. Insofern ist die gesamte Klasse der Opioidanalgetika 2006 mit Ausnahme weniger Einzelpräparate angewachsen – ein Trend, der den Empfehlungen zur besseren Umsetzung des WHO-Stufenschemas zur Tumorschmerztherapie und der seit 1998 geltenden Vereinfachung der betäubungsmittelrechtlichen Verordnungsvorschriften entspricht.

Bei nichtopioiden Analgetika sind die Verordnungsahlen von Acetylsalicylsäure und Paracetamol zurückgegangen, für die rezeptpflichtigen Substanzen Metamizol und Flupirtin dagegen deutlich angestiegen. Damit wurde insgesamt der seit 1996 beobachtete Trend zum Rückgang der Verordnungen dieser Substanzklasse unterbrochen (Abbildung 6.1, Tabelle 6.5).

Opioidanalgetika

Opioidanalgetika werden in der Schmerzbehandlung eingesetzt, wenn nichtopioidale Analgetika und nichtsteroidale Antiphlogistika nicht mehr

ausreichend wirksam sind. Von besonderer Bedeutung sind die stark wirkenden Opioidanalgetika für die Behandlung von Tumorschmerzen (Tabelle 6.1). Das höchste Verordnungsvolumen entfällt jedoch auf die beiden schwach wirksamen Opioidanalgetika Tramadol und Tildinkombinationen, die beide von der der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung ausgenommen sind.

Morphin

Morphin ist seit 20 Jahren der Goldstandard in der Stufe 3 des WHO-Stufenschemas der Tumorschmerztherapie (World Health Organization 1986). Dementsprechend wurde in Deutschland lange Zeit ganz überwiegend Morphin verordnet. In der Gruppe der stark wirksamen Opioidanalgetika entfielen noch vor 10 Jahren über 60% der Verordnungen auf Morphin, während andere stark wirkende Opioide (Buprenorphin, Levomethadon) nur eine untergeordnete Rolle spielten (siehe Arzneiverordnungs-Report '97). Im Jahre 2006 sind die Verordnungszahlen für Morphin, das fast nur als orales Retardpräparat zur Behandlung von Tumorschmerzen verschrieben wird, gegenüber dem Vorjahr weiter angestiegen, der Verordnungsanteil an den stark wirkenden Opioidanalgetika beträgt jedoch nur noch 14% (Tabelle 6.1). Diese Entwicklung ist vor allem dadurch geprägt worden, dass in den vergangenen Jahren verschiedene Alternativen zu oralem Morphin eingeführt wurden, vor allem neue Arzneiformen von seit langem bekannten Arzneistoffen. Dazu gehören transdermale Präparate von Fentanyl (z. B. *Durogesic*) und Buprenorphin (*Transtec*) sowie neue Retardpräparate von Oxycodon (*Oxygesic*) und Hydromorphon (*Palladon*). Das hat in Deutschland dazu geführt, dass im Jahre 2006 deutlich mehr als die Hälfte der verordneten Tagesdosen auf die transdermalen Präparate entfallen.

Standardmedikation für Tumorschmerzen ist nach der WHO weiterhin die orale Therapie mit retardierten Opioiden, nach Stufenplan, nach der Uhr und sorgfältig abgestimmt auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten (World Health Organization 1996). Diese WHO-Empfehlung ist in die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2000) übernommen worden. Auch nach der amerikanischen Praxisleitlinie der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) ist die orale Gabe die bevorzugte Form der Analgetikaaanwendung, da sie die einfachste und kostengünstigste Methode darstellt (Jacox et al. 1994). Weiterhin hat die Arbeitsgruppe der Euro-

Tabelle 6.1: Verordnungen von stark wirkenden Opioidanalgetika 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Morphin				
MST/MSR/MSI Mundipharma	Morphin	6,5	(-8,3)	3,45
Morphin-ratiopharm	Morphin	2,2	(+10,9)	2,89
M-STADA	Morphin	1,7	(+8,5)	2,87
Morphin HEXAL	Morphin	1,6	(+64,5)	3,01
Sevredol	Morphin	1,0	(+2,7)	8,62
Morphin Merck/-retard	Morphin	1,0	(-10,5)	5,71
M-beta	Morphin	0,9	(+22,8)	2,85
M-long	Morphin	0,7	(-11,6)	3,47
Morphin-HCl Krewel	Morphin	0,7	(+75,2)	2,61
Morphinsulfat-GRY	Morphin	0,5	(+24,4)	3,11
Morphin AL	Morphin	0,4	(+248,5)	3,00
		17,4	(+6,7)	3,64
Buprenorphin				
Transtec	Buprenorphin	12,5	(+4,4)	5,82
Subutex	Buprenorphin	3,2	(+15,3)	4,52
Temgesic	Buprenorphin	1,1	(-0,4)	6,06
		16,8	(+5,9)	5,59
Fentanyl				
Durogesic	Fentanyl	20,3	(-54,1)	6,92
Fentanyl HEXAL TTS	Fentanyl	14,8	(+380,8)	5,70
Fentanyl-ratiopharm TTS	Fentanyl	6,9	(>1000)	5,64
Fentanyl-CT	Fentanyl	4,2	(>1000)	5,65
Fentanyl STADA	Fentanyl	2,3	(neu)	5,69
Fentanyl Winthrop	Fentanyl	1,9	(>1000)	5,66
Matrifen	Fentanyl	1,3	(neu)	5,86
Fentanyl Sandoz TTS	Fentanyl	1,3	(>1000)	5,80
		53,0	(+11,1)	6,16
Oxycodon				
Oxygesic	Oxycodon	15,8	(+9,7)	8,20
Targin	Oxycodon	0,9	(neu)	3,41
	Naloxon			
		16,7	(+15,9)	7,95

Tabelle 6.1: Verordnungen von stark wirkenden Opioidanalgetika 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006 (Fortsetzung).

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Andere Opioide				
Palladon	Hydromorphon	7,8	(+14,5)	7,19
L-Polamidon zur Substitution	Levomethadon	4,1	(+21,5)	0,68
Methaddict	Methadon	1,6	(+33,9)	0,97
DHC Mundipharma	Dihydrocodein	0,9	(-10,1)	4,36
L-Polamidon	Levomethadon	0,8	(-6,8)	1,16
Jurnista	Hydromorphon	0,6	(neu)	6,15
Dolantin	Pethidin	0,1	(-12,3)	6,01
Dipidolor	Piritramid	0,1	(+6,9)	9,65
Dilaudid	Hydromorphon	0,1	(-31,0)	7,94
		16,2	(+18,6)	4,43
Summe		120,1	(+11,3)	5,73

pean Association for Palliative Care (EAPC) in ihrer europäischen Leitlinie darauf hingewiesen, dass Morphin weiterhin der Standard für die Behandlung schwerer Tumorschmerzen ist, das in vielen verschiedenen Arzneiformen verfügbar ist und gegen das andere Opioide zu messen sind (Hanks et al. 2001). Transdermales Fentanyl ist eine wirksame Alternative zu oralem Morphin und sollte für solche Patienten reserviert werden, die einen stabilen Morphinbedarf haben und orales Morphin nicht einnehmen können. Die Therapie mit stark wirkenden Opioidanalgetika hat sich jedoch in vielen Ländern abweichend von den Leitlinien entwickelt. In einer aktuellen Untersuchung aus Italien wurde beobachtet, dass anstelle von Morphin häufig transdermales Fentanyl als Mittel der ersten Wahl bei Patienten eingesetzt wird, die keine Kontraindikationen für orales Morphin haben, deren Dosis noch nicht titriert wurde und die dazu noch ein instabiles Schmerzprofil aufwiesen (Ripamonti et al. 2006).

Fentanyl

Unter den stark wirkenden Opioiden ist Fentanyl die meistverordnete Substanz. Sie wird in der ambulanten Krankenversorgung ausschließlich zur transdermalen Opioidzufuhr als Membranpflaster verwendet. Das Erstanbieterpräparat (*Durogesic*) ist in der Verordnungshäufigkeit 2006 gegenüber dem Vorjahr um mehr als 50% zurückgegangen (Tabelle 6.1). Insgesamt ist allerdings die Verordnung von Fentanyl als Pflaster deutlich angestiegen. Inzwischen sind 7 weitere preisgünstigere Fentanylpflaster mit massiven Verordnungszuwächsen unter den 3000 verordnungstärksten Präparaten vertreten (Tabelle 6.1). Die transdermale DDD für Fentanyl ist von der WHO im Jahre 2004 von bisher 0,6 mg auf 1,2 mg erhöht worden. Das besonders gut an Haut und Blut-Hirnschranke penetrierende Opioid Fentanyl eignet sich zur Dauertherapie schwerer chronischer Schmerzen, sollte aber nach derzeitigen Leitlinien (siehe oben) nur verwendet werden, wenn die orale Standardmedikation mit Morphin nicht möglich ist (Hanks et al. 2001). Die unerwünschten Wirkungen von Fentanyl am Gastrointestinaltrakt (spastische Obstipation) sind etwas geringer als bei anderen Opioiden, da aufgrund der guten Lipidlöslichkeit von Fentanyl der Dosisanteil, welcher in das Gehirn eindringt, größer ist als bei anderen therapeutisch verwendeten Opioiden. Das Verhältnis von zentralnervöser analgetischer Wirkung zu peripherer Darmmotilitätshemmung ist bei Fentanyl etwas günstiger, was aber durch einen höheren Bedarf von Antihistaminika, vermutlich bedingt durch Hautreaktionen, relativiert wird (Allan et al. 2005).

Fentanyl wird vermehrt auch bei anderen chronischen Schmerzzuständen (z. B. stärkere Rückenschmerzen, neuropathische Schmerzen) verwendet. In einer systematischen Übersicht über die Wirksamkeit von Opioiden bei chronischen Nichttumorschmerzen wurden 41 randomisierte Studien mit 6019 Patienten ausgewertet, in denen orale Opioide durchschnittlich 5 Wochen lang mit Placebo verglichen wurden (Furlan et al. 2006). Opioide waren bei Patienten mit nocizeptiven oder neuropathischen Schmerzen wirksamer als Placebo. Starkwirksame Opioide (Morphin, Oxycodon) waren Naproxen und Nortriptylin nur bei der Schmerzlinderung nicht aber bei funktionellen Parametern überlegen. Trotz der relativ kurzen Studiendauer brachen mehr als ein Drittel der Schmerzpatienten die Behandlung ab. Ausgewogene Empfehlungen zur Anwendung von Opioiden bei Nichttumorschmerzen gibt eine Leitlinie der britischen Schmerzgesellschaft (The Pain Society 2004).

Buprenorphin

Einen erneuten Anstieg verzeichneten auch die Buprenorphinpräparate (Tabelle 6.1). *Subutex*, das seit 1999 zur Substitutionsbehandlung Opioidabhängiger zur Verfügung steht, zeigte wiederum einen starken Verordnungszuwachs gegenüber dem Vorjahr. Buprenorphin ist ein partieller Agonist an opioiden μ - und κ -Rezeptoren mit hoher Affinität, der nicht durch Morphin oder Heroin vom Rezeptor verdrängt werden kann.

Auch als transdermale Applikationsform (*Transtec*) zeigt Buprenorphin 2006 einen weiteren Verordnungsanstieg. Aufgrund der vorliegenden Daten weist Buprenorphin in transdormaler Darreichungsform eine lange Wirkdauer auf. Der beschriebene Ceiling-Effekt spielt in analgetisch relevanten Dosierungen offenbar keine Rolle (Budd 1990). Unerwünschte Wirkungen (zentralnervöse Wirkungen, Obstipation, Atemdepression) traten nach transdormaler Buprenorphingabe im Vergleich zu anderen Opioiden selten auf. So zeigte eine neuere Studie an gesunden Probanden, dass Buprenorphin aufgrund des Ceiling-Effektes auch in hohen Dosierungen im Gegensatz zu Fentanyl keine Apnoe induziert (Dahan et al. 2005).

6

Oxycodon

Oxycodon weist auch 2006 wieder einen weiteren Zuwachs gegenüber dem Vorjahr auf. Ähnlich wie Morphin ist es für die orale Dauertherapie schwerer bis sehr schwerer Schmerzen geeignet, hat aber durch eine höhere orale Verfügbarkeit (65%) und eine längere Halbwertszeit (4–6 Stunden) pharmakokinetische Vorteile gegenüber Morphin, die jedoch bei der länger wirkenden Retardform keine Rolle spielen. Oxycodon (*Oxygesic*) wird als eine Alternative zu Morphin mit einem ähnlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum angesehen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2000, Radbruch und Elsner 2005). Es ist allerdings dreifach so teuer wie Morphingenerika (Tabelle 6.1).

Hydromorphon

Hydromorphon ist ein weiteres klassisches Opioidanalgetikum, das seit 1999 auch als orales Retardpräparat (*Palladon*) am Markt ist. Es wies in

den letzten Jahren hohe jährliche Zuwachsraten auf und hat 2006 erneut deutlich zugenommen (Tabelle 6.1). Hydromorphon unterscheidet sich von Morphin nur durch eine 6-Oxogruppe und ist wie Morphin ein voller μ -Rezeptoragonist. Auch die pharmakokinetischen Eigenschaften (orale Bioverfügbarkeit 40%, Halbwertszeit 2,6 Stunden) sind ähnlich wie bei Morphin. Nach einem Cochrane-Review ist Hydromorphon ein potentes Opioidanalgetikum mit einer etwa achtfach höheren Wirkungsstärke als Morphin und einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil wie andere μ -Rezeptoragonisten (Quigley 2002).

6

Levomethadon und Methadon

Levomethadon (*L*-Polamidon) taucht als Fertigarzneimittel in zwei Positionen auf: Einmal als Analgetikum, bei dem die Verordnungszahlen 2006 gegenüber 2005 leicht zurückgegangen sind, zum anderen zur Substitutionsbehandlung opioidabhängiger Patienten. Bei dieser Verwendung hat die Verordnung von Levomethadon erneut erheblich gegenüber dem Vorjahr zugenommen (Tabelle 6.1). Auch das Fertigarzneimittel *Methaddict*, das racemisches Methadon enthält, weist 2006 einen starken Zuwachs auf.

Wesentlich höher liegen die Verordnungsmengen von racemischem D,L-Methadon in Form von Rezepturen aus Apotheken. Mit der Verwendung von Methadon zur oralen Substitutionsbehandlung von Opioidabhängigen, die 1993 durch eine Änderung der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtmVV) eingeführt wurde, haben die Methadonrezepturen in den darauffolgenden Jahren stark zugenommen, blieben aber seit 2001 auf einem annähernd konstanten Niveau mit 40–42 Mio. Tagesdosen (siehe Arzneiverordnungs-Report 2006).

Schwach wirksame Opioidanalgetika

Der Einsatz von *DHC-Mundipharma* (Dihydrocodein) ist mit 0,9 Mio. Tagesdosen gegenüber 2005 erneut zurückgegangen (Tabelle 6.1). Wesentlich mehr Tagesdosen (5,5 Mio. DDD) entfallen auf die als Antitussiva im Handel befindlichen Dihydrocodeinpräparate *Paracodin* und *Tiamon Mono* (siehe Tabelle 19.1). Die Verordnungsmengen sind allerdings nur bedingt vergleichbar, da die nach Herstellerangaben berechnete DDD für *DHC-Mundipharma* mindestens 120 mg Dihydrocodein

Tabelle 6.2: Verordnungen von Tramadol 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Tramadol				
Tramadolor	Tramadol	21,2	(-0,6)	1,43
Tramal	Tramadol	16,0	(-14,5)	1,63
Tramadol-ratiopharm	Tramadol	12,6	(+4,2)	1,43
Tramadol STADA	Tramadol	6,4	(+4,7)	1,36
Tramabeta	Tramadol	5,3	(+13,4)	1,48
Tramadol AL	Tramadol	4,7	(+18,1)	1,27
Tramagit	Tramadol	4,5	(+9,5)	1,36
Tramundin	Tramadol	4,5	(-16,9)	1,57
Tramadol- 1 A Pharma	Tramadol	3,0	(+52,4)	1,41
T-long	Tramadol	2,1	(-17,3)	1,68
Tramadol Sandoz	Tramadol	2,0	(+25,7)	1,42
Amadol	Tramadol	1,9	(-19,7)	1,67
Tramadura	Tramadol	1,5	(-3,9)	1,38
Trama/Tramadol AbZ	Tramadol	1,1	(+14,1)	1,26
Travex one	Tramadol	1,1	(+143,3)	1,55
Tramadol-CT	Tramadol	0,8	(+51,6)	1,37
Tramadol Heumann	Tramadol	0,3	(-3,5)	1,48
		89,1	(+0,3)	1,47
Tramadolkombinationen				
Zaldiar	Tramadol Paracetamol	2,4	(+9,2)	2,43
Summe		91,5	(+0,5)	1,49

(als Hydrogentartrat) entspricht, während die Antitussivapräparate im Mittel nur halb so hoch dosiert sind. Die früheren hohen Verordnungen von Dihydrocodeinrezepturen sind nach der Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtmVV) zum 1. Februar 1998 auf sehr geringe Mengen zurückgegangen, die 2004 weniger als 10% der Methadonrezepturen betrug (siehe Arzneiverordnungs-Report 2006). Das am häufigsten verordnete schwach wirksame Opioidanalgetikum ist Tramadol, dessen Verordnungen sich im Vergleich zum Vorjahr praktisch nicht verändert haben (Tabelle 6.2).

Tabelle 6.3: Verordnungen von Tilidinkombinationen 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Valoron N	Tilidin Naloxon	33,6	(-33,6)	2,18
Tilidin-ratiopharm plus	Tilidin Naloxon	13,7	(+4,4)	1,25
Tilidin comp. HEXAL	Tilidin Naloxon	13,3	(+62,5)	1,63
Tilidin comp. STADA	Tilidin Naloxon	12,3	(+258,2)	1,75
Tilidin AL comp.	Tilidin Naloxon	5,5	(+69,1)	1,39
Tilidin N Sandoz	Tilidin Naloxon	4,0	(+235,8)	1,68
Tili comp/Tilidin -IA Pharma	Tilidin Naloxon	2,8	(+142,7)	1,52
Tilicomp beta	Tilidin Naloxon	1,2	(+14,0)	1,55
Andolor	Tilidin Naloxon	1,1	(-7,6)	1,12
Tilidin/Tili AbZ	Tilidin Naloxon	1,0	(+32,3)	1,12
Tilidin N Lichtenstein	Tilidin Naloxon	0,7	(-11,9)	1,20
Summe		89,2	(+5,2)	1,77

Unter den Kombinationspräparaten mit Opioiden nehmen Tilidinkombinationen insofern eine Sonderstellung ein, als sie für die Bekämpfung schwerer Schmerzen in ähnlicher Weise verwendet werden können wie stark wirkende Opioide, die unter der BtmVV stehen. Durch den Zusatz von Naloxon, welches nach intravenöser Zufuhr die Wirkung von Tilidin antagonisiert, nach oraler Zufuhr jedoch infolge First-pass-Metabolismus weitgehend inaktiviert wird und die analgetische Wirkung von Tilidin ungeschwächt zulässt, sind diese Tilidinkombi-

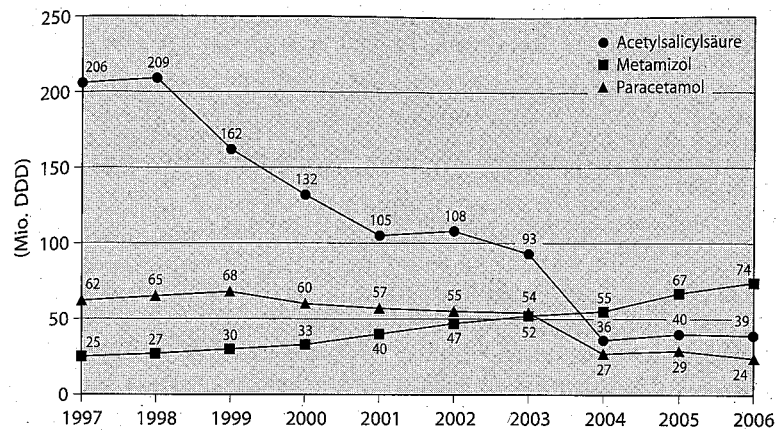


Abbildung 6.2: Verordnungen von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol 1997 bis 2006. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

nationen aus der Bestimmung der BtmVV ausgenommen. Die Verordnung aller Tilidinkombinationen weist 2006 gegenüber dem Vorjahr wieder einen Zuwachs auf (Tabelle 6.3).

Bei den Kombinationspräparaten von Codein sind die Kombinationen mit Paracetamol in der Verordnungshäufigkeit gegenüber dem Vorjahr erneut angestiegen (Tabelle 6.4). Nach Metaanalysen verstärkt Codein die analgetische Wirkung von Acetylsalicylsäure (Zhang und Po 1997) und Paracetamol wenig bis gar nicht (Zhang und Po 1996). Bei den anderen Codeinkombinationen ist 2006 ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen.

Nichtopioid Analgetika

Bei den nichtopioiden Analgetika sind die rezeptfreien und damit nur in Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschreibbaren Substanzen Acetylsalicylsäure und Paracetamol wieder zurückgegangen. Die zu Lasten der GKV abgerechneten Verordnungszahlen von Paracetamol und Acetylsalicylsäure waren auch in den Jahren zuvor zurückgegangen, weil viele Patienten diese rezeptfreien Analgetika in Form der preiswerten Generika ohne Verordnung selbst bezahlt haben, zumal die Zuzahlungsbeträge meist über dem Gesamtpreis der Packungen lagen.

Tabelle 6.4: Verordnungen von Codeinkombinationen 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Codein mit Paracetamol				
Paracetamol comp. STADA	Paracetamol Codein	3,6	(+2,1)	1,77
Talvosilen	Paracetamol Codein	2,0	(+2,3)	1,88
Titretta	Paracetamol Codein	1,6	(+690,3)	0,74
Gelonida Schmerz	Paracetamol Codein	1,3	(-20,6)	3,76
Nedolon P	Paracetamol Codein	0,4	(-18,9)	3,73
Paracetamol AL comp.	Paracetamol Codein	0,2	(-11,6)	3,75
Lonarid	Paracetamol Codein	0,1	(-18,3)	3,63
		9,2	(+12,5)	2,05
Andere Codeinkombinationen				
Voltaren plus	Diclofenac Codein	1,4	(-5,8)	1,50
Combaren	Diclofenac Codein	0,8	(-12,7)	2,69
Dolomo TN	Acetylsalicylsäure Paracetamol Coffein/Codein	0,7	(-36,8)	2,43
Azur compositum	Paracetamol Codein Coffein	0,6	(-9,1)	2,86
Dolviran N	Acetylsalicylsäure Codein	0,2	(-18,5)	5,17
		3,7	(-16,3)	2,32
Summe		12,9	(+2,5)	2,12

Eine Ausnahme macht das rezeptpflichtige Metamizol, welches seit 10 Jahren kontinuierliche Zunahmen der Verordnung aufweist. Der Zuwachs ist auch für 2006 besonders ausgeprägt (Abbildung 6.2 und Tabelle 6.5).

Es ist immer wieder darauf hingewiesen worden, dass die Gefahr der Sensibilisierung und Auslösung von Agranulozytosen und Schockreaktionen (nach i.v. Gabe) zu einer Einschränkung der Indikation für die Verwendung von Metamizol führen muss. Die zuverlässige schmerzstillende Wirkung von Metamizol durch intravenöse Anwendung z. B. bei Steinkoliken wäre sicherer, wenn nicht durch Einsatz bei leichten Schmerz- und Fieberzuständen die Sensibilisierungsrate gegenüber Pyrazolanalgetika kritiklos gesteigert würde. Obwohl das Anwendungsgebiet von Metamizol aus diesem Grunde erheblich eingeschränkt und die Rezeptpflicht angeordnet wurde (Arzneimittelkommission 1986), und obwohl das Bundesgesundheitsamt 1987 für alle metamizolhaltigen Kombinationspräparate die Zulassung widerrufen hat, hält der Trend zur Mehrverordnung dieser Substanz über die letzten zehn Jahre an (Abbildung 6.2).

Katadolon enthält den Wirkstoff Flupirtin mit einem vermutlich spinal bedingten analgetischen und muskelrelaxierenden Effekt, der allerdings unabhängig von Opioidrezeptoren vermittelt wird (Szelenyi et al. 1989). Die Wirkungsstärke liegt zwischen der von Codein und Morphin. Die Verordnungszahlen von Flupirtin haben 2006 gegenüber dem Vorjahr weiter massiv zugenommen.

Auch die Kombinationspräparate von Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein fallen, da nicht rezeptpflichtig, unter die Regelung, dass sie ab 2004 nicht mehr zu Lasten der GKV verschrieben werden dürfen. Da Kinder von der Regelung ausgenommen sind, ist *Paedisup K/S* als einziges Kombinationspräparat zur ausschließlichen Behandlung bei Kindern unter den 3000 zu Lasten der GKV verordneten Arzneimitteln übrig geblieben, weist jedoch 2006 erneut einen Verordnungsrückgang auf.

Die Prinzipien einer rationalen Schmerztherapie sind nach der Einführung des modifizierten WHO-Stufenschemas (WHO 1986) überarbeitet worden. Nach diesen Empfehlungen sollen möglichst Einzelsubstanzen verwendet werden, solange der Schmerz damit beherrscht werden kann. Reicht die Monotherapie, z. B. mit einem Cyclooxygenasehemmer nicht aus, sollen gemäß Stufe 2 des WHO-Stufentherapieschemas zur Tumorschmerztherapie diese Substanzen mit schwach wirksamen Opioiden kombiniert werden (z. B. Dihydrocodein, Trama-

Tabelle 6.5: Verordnungen von nichtopioiden Analgetika 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Salicylate				
ASS-ratiopharm	Acetylsalicylsäure	30,2	(-9,0)	0,05
ASS- 1 A Pharma	Acetylsalicylsäure	7,4	(+35,1)	0,09
ASS Heumann	Acetylsalicylsäure	0,7	(+9,9)	0,11
Aspirin i.v.	Lysin-Acetylsalicylat	0,4	(+248,3)	7,15
		38,8	(-1,8)	0,13
Paracetamol				
Paracetamol-ratio-pharm	Paracetamol	7,9	(-19,3)	0,42
Paracetamol AL	Paracetamol	4,5	(-10,5)	0,40
Ben-u-ron	Paracetamol	2,7	(-31,8)	0,45
Paracetamol HEXAL	Paracetamol	2,0	(-9,8)	0,40
Paracetamol STADA	Paracetamol	1,9	(-23,9)	0,44
Paracetamol BC	Paracetamol	1,2	(-14,2)	0,42
PCM/Paracetamol Lichtenstein	Paracetamol	1,1	(-25,7)	0,41
Paracetamol-CT	Paracetamol	1,0	(-25,6)	0,44
Paracetamol- 1 A Pharma	Paracetamol	0,8	(+15,5)	0,39
Paracetamol Sandoz	Paracetamol	0,2	(-14,6)	0,37
Captin	Paracetamol	0,1	(-27,5)	0,42
Paracetamol Heumann	Paracetamol	0,1	(-28,3)	0,40
		23,5	(-18,8)	0,42
Pyrazolderivate				
Novaminsulfon-ratio-pharm	Metamizol	30,3	(+9,0)	1,43
Novalgin/ -akut	Metamizol	18,6	(+1,1)	1,60
Novaminsulfon Lichtenstein	Metamizol	17,1	(+15,0)	1,47
Metamizol HEXAL	Metamizol	5,3	(+49,4)	1,60
Berlosin	Metamizol	1,5	(-14,4)	2,73
Metamizol- 1 A Pharma	Metamizol	0,6	(+109,9)	1,95
Analgin	Metamizol	0,5	(-22,6)	2,88
		73,9	(+9,8)	1,53
Andere Analgetika				
Katadolon	Flupirtin	15,3	(+40,5)	2,93
Trancopal Dolo	Flupirtin	1,3	(-5,0)	3,38
Trancolong	Flupirtin	0,6	(neu)	2,46
		17,1	(+39,9)	2,93

Tabelle 6.5: Verordnungen von nichtopioiden Analgetika 2006. Angegeben sind die 2006 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2005 und die mittleren Kosten je DDD 2006 (Fortsetzung).

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Kosten in €
Kombinationen				
Paedisup K/S	Paracetamol Doxylaminsuccinat	0,3	(-16,4)	0,76
Summe		153,6	(+3,6)	1,16

dol, Tilidin plus Naloxon). Zur Behandlung schwerster Schmerzen können potente Opioidanalgetika wie Morphin eingesetzt werden, wobei auch hier die Kombination mit einem Cyclooxygenasehemmer beibehalten werden soll.

Erfahrungen aus der Dauertherapie von Schmerzpatienten haben gezeigt, dass Sucht- und Abhängigkeitserscheinungen nicht nennenswert zunehmen. Dies lässt es gerechtfertigt erscheinen, chronische Schmerzpatienten dauerhaft mit retardierten Opioiden zu behandeln. Entscheidend ist jedoch die wiederholte Feststellung und Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es gibt keine Einigkeit darüber, ob Analgetika so hoch dosiert werden sollen, dass eine vollständige Schmerzfreiheit erzielt wird („Schmerzgedächtnis löschen“), oder ob eine Schmerzlinderung um mehr als 50% (z. B. anhand einer visuellen Analogskala) in Anbetracht der besseren Verträglichkeit ausreicht. Eine individuelle Abstimmung der Therapie für den jeweiligen Patienten ist notwendig.

Literatur

- Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R (2005): Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 30: 2484–2490.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1986): Bundesgesundheitsamt schränkt Anwendungsgebiet von Metamizol-haltigen Monopräparaten ein. *Dtsch Ärztebl* 83: 3267.

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2000): Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 2. Auflage.
- Budd K (1990): Experience with partial antagonists in the treatment of cancer pain. In: Doyle D (Ed). Opioids in the treatment of cancer pain. Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series No. 146, pp. 51–54.
- Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M (2005): Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 94: 825–834.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E (2006): Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 174: 1589–1594.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N et al (Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care) (2001): Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 84: 587–593.
- Jacox A, Carr DB, Payne R et al (Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Pharmacological Management) (1994): Recommendations. In: Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline No 9. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, AHCPR Publication No 94-0592, March, Rockville.
- Radbruch L, Elsner F (2005): Palliative Schmerztherapie, Cannabinoide. *Internist* 46: 1105–1114.
- Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Brunelli C, De Conno F (2006): Is the use of transdermal fentanyl inappropriate according to the WHO guidelines and the EAPC recommendations? A study of cancer patients in Italy. *Support Care Cancer* 14: 400–407.
- Quigley C (2002): Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 (1): CD003447.
- Szelenyi I, Nickel B, Borbe HO, Brune K (1989): Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol* 97: 835–842.
- The Pain Society (2004): Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. March 2004. Internet: www.britishpainsociety.org/pdf/opioids_doc_2004.pdf.
- World Health Organization (WHO) (1986): Cancer Pain Relief. World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (WHO) (1996): Cancer pain relief, 2nd edn. World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland.
- Zhang WY, Po AL (1996): Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a metaanalysis. *J Clin Pharm Ther* 21: 261–282.
- Zhang WY, Po AL (1997): Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin? A systematic overview. *J Clin Pharm Ther* 22: 79–97.