



Durch die gezielte Frage bei chronischen Schmerzpatienten »Nehmen Sie auch Laxanzien ein?« ist im Apotheken-Alltag eine Detektion der Unterversorgung möglich.

Foto: PZ/Müller

Obstipation

Das kleine(re) Übel in der Schmerztherapie?

Von Mandy Mayr, Carina Hohmann, Sonja Mayer / Ziel der von der Bayerischen Akademie für Klinische Pharmazie initiierten Analyse war es, die Arzneimittelversorgung von Patienten unter Opioid-Analgetika-Therapie mit Laxanzien in Bayern im Jahr 2009 zu eruieren.

Laut einer in 2002 und 2003 an über 46 000 Teilnehmern in ganz Europa durchgeführten Studie leiden 17 Prozent der Deutschen an chronischen Schmerzen – im europäischen Vergleich liegt die Zahl mit 19 Prozent sogar noch höher. Damit leidet europaweit fast jeder fünfte Einwohner an und unter chronischen Schmerzen.

In Deutschland gaben 4 Prozent dieser Patienten an, stark wirksame Opioide einzunehmen. Europaweit liegt diese Zahl durchschnittlich bei 5 Prozent, wobei die Zahl der Patienten unter Opioid-Therapie in UK und Irland am höchsten (12 und 13 Prozent) und in Italien am niedrigsten (0 Prozent) ist. (1)

Neben der Behandlung von Reizhusten und zur Substitutionstherapie sind Opioide vor allem zur Behandlung von chronischen (tumorbedingten) Schmerzen indiziert.

Dabei können Opioide vor allem in der Daueranwendung zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führen. Neben Übelkeit/Erbrechen und Sedierung ist vor allem die Obstipation eine häufige Nebenwirkung. Diese kann Studien zufolge in 39 bis 95 Prozent (2) der Behandlungen mit Opioid-Analgetika auftreten, wobei anzumerken ist, dass im Verlauf der Behandlung im Gegensatz zum Ausmaß der Analgesie kein Gewöhnungseffekt auftritt.

Verursacht werden diese UAW durch Bindung des Wirkstoffes an zentrale oder periphere Opioid-Rezeptoren. Die Ursache der opioidinduzierten Obstipation liegt neben der Bindung an zentrale Rezeptoren vermutlich zum größten Teil an der Bindung des Opioids an peripheren μ -Rezeptoren, die die Freisetzung von Acetylcholin hemmen.

Acetylcholin ist verantwortlich für die Kontraktion der glatten Längsmuskulatur, eine Hemmung dieses Transmitters reduziert somit die propulsive Motorik des Darms.

Gleichzeitig werden Opioidrezeptoren, die sich auf der Ringmuskulatur des Darms befinden, aktiviert, was zu einer Kontraktion der Ringmuskulatur und somit ebenfalls zu einer fehlenden Vorwärtsbewegung des Darminhalts führt.

Vor allem das Risiko einer Obstipation lässt sich mithilfe geeigneter Arzneimittel reduzieren. Dem behandelnden Arzt steht eine Vielzahl von Laxanzien zur Verfügung, die er während einer Therapie mit Opioid-Analgetika zulasten der Krankenkasse verordnen kann. (3)

In den Niederlanden gibt es seit 2008 Qualitätsindikatoren für öffentliche Apotheken, mit deren Hilfe sich die Arzneimittelversorgung niederländischer Patienten

überprüfen lässt. Im Falle der Opioidverordnung beispielsweise soll dieser Qualitätsindikator zeigen, wie gut die Versorgungslage niederländischer Schmerzpatienten mit Laxanzien ist.

Dieser Qualitätsindikator soll als Hintergrund für die Untersuchung der Versorgungslage bayerischer Schmerzpatienten mit Laxanzien dienen.

Methodik

Die Versorgungssituation in Bayern wurde gemessen am Anteil der Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines Opioid-Analgetikums im Laufe der Jahre 2009 und der zusätzlichen Verordnung eines Laxans.

Um die Versorgungslage bayerischer Schmerzpatienten zu untersuchen, wurde der Datenexport des DAPI – Verein Deutsches Arzneiprüfinstitut analysiert.

Das DAPI bezieht seine Daten von sieben Rechenzentren, wobei die Daten für Bayern von der VSA – Verrechnungsstelle der Süddeutschen Apotheken GmbH geliefert werden. Im Jahr 2009 zählte die VSA 2839 (von 3439, entspricht 83 Prozent) bayerische Apotheken zu ihren Mitgliedern. (4-5)

Anhand der Daten, die dem DAPI durch die VSA zur Verfügung gestellt wurden, wurde unter Berücksichtigung des Datenschutzes eine Analyse für Bayern durchgeführt, um auf die Arzneimittelversorgung der gesetzlich versicherten Bürger (GKV-Versicherte) während einer Opioid-Analgetika-Therapie schließen zu können. Ausgewählt wurden Opioid-Analgetika aller Darreichungsformen anhand folgender Kriterien:

- Indikation: starke Schmerzen
- UAW: Obstipation aufgrund pharmakologischer Wirkweise

Analysiert wurden die Individualverordnungen aller GKV-Versicherten in Bayern, die im Laufe des Jahres 2009 eines der ausgewählten in der Schmerztherapie verwandten Opioide (No2AA01-Morphin, No2AA02-Hydromorphon, No2AA05-Oxycodon, No2AA08-Dihydrocodein, No2AA55-Oxycodon+Naloxon, No2AB02-

Pethidin, No2AB03-Fentanyl, AN02AE01-Buprenorphin, AN07BC02-Levomethadon) enthielten. Rezepte des Sprechstundenbedarfs wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden weiterhin die Rezepte analysiert, die neben einem der oben aufgeführten Opioid-Analgetika im gleichen Zeitraum ein Laxans (WHO-ATC-Codes Ao6AB02-Bisacodyl, Ao6AB06-Sennaglycoside, Ao6AB08-Natriumpicosulfat, AAo6AB52-Bisacodyl-Kombinationen (nur PotsiloN® aufgrund Indikation) AAo6AB56-Sennaglycoside-Kombinationen, Ao6AD11-Lactulose, Ao6AD12-Lactitol, Ao6AD15-Macrogol, AAo6AD61-Lactulose-Kombinationen, Ao6AD65-Macrogol-Kombinationen) enthielten.

Alle Laxanzien sind im Rahmen einer Therapie mit Opioiden zulasten der GKV verordnungsfähig. (3) Da für die Behandlung von Schmerzpatienten nicht alle Laxanzien gleichermaßen geeignet sind, wurde die Auswahl auf obige beschränkt.

Zur weiteren Differenzierung wurde eine Auswertung der Rezepte, die als Folge einer Verordnung eines Opioid-Analgetikums ein Laxans enthielten und innerhalb von zehn Tagen in einer bayerischen Apotheke eingelöst wurden, gefahren. Dabei ist die Auswahl der Zeitspanne zehn Tage ein Kompromiss zwischen der Gültigkeit des Betäubungsmittelrezepts (sieben Tage

+ Tag der Ausstellung) und dem Auftreten der Obstipation (zeitgleich zur analgetischen Wirkung).

Um zu gewährleisten, dass auch Patienten mit alternierender Opioid- und Laxanzienverordnung Beachtung finden, wurden auch Verordnungen von Laxanzien im Jahreszeitraum 2009 angefragt.

Ergebnisse

Im Jahr 2009 gab es in Bayern 129 658 GKV-Versicherte, die eines der oben aufgeführten Opiode erhielten und deren Rezepte über die VSA abgerechnet wurden. Dabei ist Fentanyl das am häufigsten verordnete Analgetikum (39 Prozent). Die anderen Opiode sind wie in Tabelle 1 dargestellt verteilt.

Die Kombinationspräparate aus Oxycodon + Naloxon und der Wirkstoff Buprenorphin zeigen aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkweise eine geringere Tendenz zur Obstipation als die anderen ausgewählten Opiode. (2,6)

Um diese Auswertung auf die zuvor genannten Opiode mit dem größten Obstipationsrisiko einzuschränken und somit eine aussagekräftigere Gesamtzahl an Patienten und deren Versorgungslage mit Laxanzien zu erhalten, wurde diese Liste durch das DAPI auf folgende Opiode und die gleichzeitige Verordnung von Laxanzien eingegrenzt (siehe Tabellen 2 und 3).

Wirkstoff	Patienten	
	Anzahl	Prozent
Fentanyl	58 771	39
Oxycodon	21 469	14
Morphin	21 228	14
Oxycodon+Naloxon	19 437	13
Buprenorphin	16 266	11
Hydromorphon	12 212	8
Levomethadon	1 036	1
Dihydrocodein	866	1
Pethidin	490	0
gesamt*	129 658	100

Tabelle 1: Verteilung der Wirkstoffe auf die Patienten

*) Patienten mit Verordnungen verschiedener Analgetika erscheinen in der Summe nur einmal
Quelle: Auswertung DAPI

Im gleichen Jahreszeitraum wurde durchschnittlich 22,6 Prozent der Patienten ein Laxans verordnet, wobei diese Zahl teilweise stark variiert. Bei der Verordnung von Hydromorphon lag diese Zahl bei 31,3 Prozent, bei der Verordnung von Pethidin lediglich bei 17,3 Prozent.

Bei den Wirkstoffen mit pharmakologisch-bedingt geringerem Obstipationsrisiko erhalten die Patienten in durchschnittlich

Wirkstoff	WHO-ATC-Code	Patienten	...mit Laxanzien-Verordnung		...mit Laxanzien-Verordnung innerhalb von zehn Tagen		...mit Laxanzien-Verordnung auf dem gleichen Rezeptbeleg	
			Anzahl	Anteil (Prozent)	Anzahl	Anteil (Prozent)	Anzahl	Anteil (Prozent)
Fentanyl	AN02AB03	58771	13885	23,6	8306	14,1	3548	6,0
Oxycodon	AN02AA05	21469	4873	22,7	3072	14,3	1571	7,3
Morphin	AN02AA01	21228	6499	30,6	3839	18,1	1665	7,8
Hydromorphon	AN02AA03	12212	3825	31,3	2443	20,0	1122	9,2
Levomethadon	AN07BC02	1036	287	27,7	160	15,4	51	4,9
Dihydrocodein	AN02AA08	866	77	8,9	31	3,6	7	0,8
Pethidin	AN02AB02	490	85	17,3	31	6,3	5	1,0
gesamt*		103 378	23399	22,6	15951	15,4	7594	7,3

Tabelle 2: Subgruppenauswertung für einzelne Wirkstoffe

*) Patienten mit Verordnungen verschiedener Analgetika erscheinen in der Summe nur einmal
Quelle: Auswertung DAPI

Wirkstoff	WHO-ATC-Code	Patienten	...mit Laxanzien-Verordnung		...mit Laxanzien-Verordnung innerhalb von zehn Tagen		...mit Laxanzien-Verordnung auf dem gleichen Rezeptbeleg	
			Anzahl	Anteil [Prozent]	Anzahl	Anteil (Prozent)	Anzahl	Anteil (Prozent)
Oxycodon+Naloxon	AN02AA55	19437	4007	20,6	1959	10,1	805	4,1
Buprenorphin	AN02AE01	16266	3977	24,4	2100	12,9	935	5,7
gesamt*				22,5		11,5		4,9

Tabelle 3: Subgruppenauswertung für Oxycodon+Naloxon und Buprenorphin

Quelle: Auswertung DAPI

lich 22,5 Prozent der Fälle im gleichen Jahreszeitraum ein Laxans.

Verkürzt man die betrachtete Zeitspanne auf zehn Tage, liegt eine zusätzliche Verordnung von Laxanzien in lediglich 15,4 Prozent der Fälle vor, gleichzeitig (auf dem gleichen Rezept) werden Laxanzien nur in durchschnittlich 7,3 Prozent der Fälle verordnet.

Die durchschnittlichen Zahlen bei Oxycodon + Naloxon und Buprenorphin liegen bei 11,5 Prozent und 4,9 Prozent.

Diskussion

Die Analyse beinhaltet keine Laxanzien, die im Rahmen der Selbstmedikation oder auf Grünem Rezept verordnet wurden. Eine kritische Betrachtung der Zahlen des DAPI führt unweigerlich zu der Erkenntnis, dass bayerische Schmerzpatienten während der Opioid-Analgetika-Therapie mit Laxanzien unterversorgt sind. In 39 bis 95 Prozent der Fälle kann es im Rahmen einer Behandlung mit stark wirksamen Opioiden zu einer Obstipation kommen.⁽²⁾

Bei über 150 000 bayerischen Schmerzpatienten bedeutet dies, dass mindestens 58 500 (39 Prozent der Schmerzpatienten) unter Obstipation leiden. (7, 8)

PZ-Originalia ...

In der Rubrik Originalia werden wissenschaftliche Untersuchungen und Studien veröffentlicht. Eingereichte Beiträge sollten in der Regel den Umfang von zwei Druckseiten nicht überschreiten und per E-Mail geschickt werden.

Die PZ behält sich vor, eingereichte Manuskripte abzulehnen. Die veröffentlichten Beiträge geben nicht grundsätzlich die Meinung der Redaktion wieder.
redaktion@govi.de

dass Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen verringert. In einer doppelblinden Multicenterstudie sank der Bowel Function Index (siehe Tabelle 4) um 26,9 Zähler im Vergleich zur Placebogruppe mit 9,4 Punkten. (9)

Im Hinblick auf diese pharmakologische Eigenschaft des Kombinationspräparates ist die Verordnung von Laxanzien hier relativ hoch. Laut DAPI erhalten im gleichen Jahreszeitraum 20,6 Prozent, innerhalb von zehn Tagen 10,1 Prozent und

Fazit

Natürlich ist das Risiko für eine Obstipation nicht für jeden Patienten gleich. Vor- oder Begleiterkrankung, Comedikation, Ernährung und Trinkverhalten, Alter und Geschlecht sowie Mobilität des Patienten spielen beim Auftreten und in der Behandlung der Obstipation eine Rolle. Eine Aufreihung der einzelnen Opiode nach ihrem Obstipationsrisiko ist nach aktueller Studienlage nicht möglich. Wohl aber lässt sich allein aufgrund der Pharmakologie der einzelnen Wirkstoffe eine Tendenz für oder gegen das Auftreten einer Obstipation erkennen.

Bei der Prävention arzneimittelinduzierter Nebenwirkungen ist eine enge Kooperation zwischen Arzt, Apotheker und Patient wichtig. Neben einem umfassenden pharmakologischen Wissen des Arztes ist die Initiative des Apothekers als Arzneimittelfachmann gefragt, der dem Arzt beratend zur Seite steht. Durch die gezielte Frage bei chronischen Schmerzpatienten »Nehmen Sie auch Laxanzien ein?« ist im Alltag eine Detektion der Unterversorgung möglich. Nur so ist es möglich, den Patienten und dessen Behandlung in den Mittelpunkt zu stellen. /

Darmfunktion: BFI (Bowel Function Index)	Punktzahl NAS = numerische Analogskala
Leichtigkeit der Defäkation während der letzten sieben Tage vor Konsultation	NAS: 0 = einfach 100 = mit größter Schwierigkeit
Gefühl der inkompletten Entleerung während der letzten sieben Tage vor Konsultation	NAS: 0 = überhaupt nicht 100 = sehr stark
Persönliche Einschätzung der Obstipation während der letzten sieben Tage vor Konsultation	NAS: 0 = überhaupt nicht 100 = sehr stark
Der BFI ist das arithmetische Mittel der genannten drei Variablen	

Tabelle 4: Einteilung des Bowel Function Index (BFI)

Quelle: Freye, Opiode in der Medizin, Springer Verlag, 8. Auflage, 2010

Im gleichen Jahreszeitraum erhalten aber lediglich knapp 34 000 (22,6 Prozent) ein Laxans. Das bedeutet, dass rund 24 500 der bayerischen Schmerzpatienten an Obstipation leiden und kein Laxans verordnet bekommen.

Betrachtet man die zeitnahe Versorgungslage mit Laxanzien, so erhalten lediglich 23 100 (15,4 Prozent) aller Patienten innerhalb von zehn Tagen ein Laxans.

Berechnet man hier ebenfalls das Risiko einer Obstipation mit ein, so sind in diesem Fall über 35 000 Patienten unterversorgt.

Beim Kombinationspräparat Oxycodon + Naloxon wirkt Naloxon als kompetitiver Antagonist zur Opioid-vermittelten Wirkung. Vergleicht man die Therapie von Schmerzpatienten mit Oxycodon und dem Kombinationspräparat Oxycodon + Naloxon zeigt sich,

gleichzeitig 4,1 Prozent der Patienten eines der ausgewählten Laxanzien. Das sind nur 2,1 Prozent weniger als in der Therapie mit dem Monopräparat.

Auch bei Buprenorphin, einem partiellen μ -Rezeptoragonist, kann man aufgrund des veränderten Bindungsverhaltens am Rezeptor von einem geringeren Obstipationsrisiko ausgehen. »Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung bei 3255 Patienten, die mit transdermaletem Buprenorphin behandelt wurden [...] klagten nur [...] 2 Prozent über Obstipation.« (2) Trotzdem wird in 24,4 Prozent der Patientenfälle ein Laxans verordnet.

Diese Zahlen lassen vermuten, dass die pharmakologischen Wirkweisen der einzelnen Opioid-Analgetika für die Versorgungspraxis keine Rolle spielen.

Literatur

- (1) www.paineurope.com/files/PainInEuropeSurvey_2.pdf, Zugriff am 16. August 2010
- (2) Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E. Stark wirksame Opioidanalgetika und Obstipation. Schmerz. 2005 Jun;19(3):214-9
- (3) www.g-ba.de – Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie, Stand 30. Juli 2009
- (4) Dezember 2009 – laut Auskunft ABDA
- (5) Dezember 2009 – laut Auskunft VSA
- (6) Meissner W. et al.: A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation, Eur J Pain. 2009 Jan;13(1):56-64. Epub 2008 Aug 31.
- (7) Zahlen der GKV-Versicherten am 1. Juli 2009 laut KM 6 Statistik – Bundesministerium für Gesundheit
- (8) Zahlen der bayerischen Apotheken die über die VSA abrechnen laut Auskunft VSA
- (9) Simpson K. et al.: Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain, Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK

Für die Verfasser

Dr. Sonja Mayer, Bayerische Akademie für Klinische Pharmazie der Bayerischen Landesapothekerkammer, sonja.mayer@blak.aponet.de