

---

# Gesundheitswesen aktuell 2013

## Beiträge und Analysen

herausgegeben von Uwe Repschläger,  
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

---

Ursula Marschall, Helmut L'hoest

„Schnellwirksame Fentanyl – erhöhtes Suchtpotenzial durch Off-label-use?

Untersuchung einer neueren Stoffklasse auf Basis von Krankenkassendaten“

AUSZUG aus:

BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2013 (Seite 270-287)

Ursula Marschall, Helmut L'hoest

## Schnellwirksame Fentanyl – erhöhtes Suchtpotenzial durch Off-label-use?

### Untersuchung einer neueren Stoffklasse auf Basis von Krankenkassendaten

Es mehren sich Hinweise von Experten aus dem In- und Ausland, die auf die zunehmende Verordnung starker Schmerzmittel hinweisen. Besonders im Fokus stehen hier die schnellwirksamen Fentanyl, die den Wirkstoff innerhalb weniger Minuten freisetzen und so potenziell eine Abhängigkeit auslösen können. Zugelassen sind diese Medikamente nur für Patienten mit bösartigen Tumorerkrankungen, ihr Einsatz erfolgt aber auch zunehmend bei Patienten mit chronischen Schmerzen. Der Beitrag untersucht anhand von Routinedaten einer Krankenkasse, ob es bereits Hinweise für ein zunehmendes Suchtproblem durch die Verordnung dieser Medikamente gibt.

#### Medizinischer Hintergrund

Das Ordnungsverhalten in der Schmerzmedizin basiert auf dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit seinen drei aufeinanderfolgenden Stufen (WHO 1996). In der WHO-Stufe III finden sich die stark wirkenden Opioide, die bei den stärksten Schmerzen verordnet werden. Wegen des möglichen Missbrauchpotenzials dieser Wirkstoffe gab es lange eine große Zurückhaltung der Ärzte, diese hochwirksamen Medikamente zu verordnen.

Mittlerweile mehren sich kritische Stimmen im In- und Ausland, die eine zu unkritische Verordnung der Opiate vermuten. In dem Zusammenhang wird auf die steigenden Zahlen von Opioidverordnungen in der Schmerzbehandlung hingewiesen. Eine aktuelle Studie auf Basis einer Versicherungstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen konnte für die Jahre 2000 bis 2010 zeigen, dass der Anteil der Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung pro Jahr in diesem Zeitraum von gut drei Prozent auf vier-einhalb Prozent (plus 37 Prozent) angestiegen ist (Schubert et al. 2013).

Diese Ergebnisse konnten durch Hoffmann et al. in Analysen auf Basis bundesweiter Daten der BARMER GEK in einer Untersuchung aus dem Jahr 2011 bestätigt und ergänzt werden. Demnach wurden in diesem Jahr etwa 805.000 Packungen beziehungsweise rund 19 Millionen mittlere Tagesdosen (DDD) starker Opioide verordnet. Dies entspricht durchschnittlich rund 209 mittleren Tagesdosen pro 100 Versicherte (Hoffmann et al. 2012). Ähnliche Hinweise liegen sowohl aus skandinavischen Ländern (Hamunen et al. 2009) als auch aus den USA vor. Hier zeigt sich ein deutlicher Verordnungsanstieg der lang wirkenden Opioide von neun Millionen Verordnungen im Jahr 2000 auf 23 Millionen im Jahr 2009 (Porada 2011).

In dieser Gruppe der starken Opioide fällt ein Wirkstoff besonders auf. Es handelt sich um Fentanyl, dessen Wirkstärke (analgetische Potenz) etwa einhundertmal so hoch wie Morphin einzuschätzen ist. Im Jahr 2011 wurde dieses Arzneimittel mit einem Anteil von rund 31 Prozent nach Packungen beziehungsweise 41 Prozent nach DDD (mittlere Tagesdosis) mit Abstand am häufigsten aus dieser Gruppe verschrieben (Hoffman et al. 2012).

Fentanyl wird zumeist in einer retardierten Form verordnet. Retardiert bedeutet, dass der Wirkstoff verzögert abgegeben wird. Dadurch tritt die Wirkung verlangsamt ein, und die schmerzlindernde Wirkung ist gleichmäßiger und länger anhaltend. Diese Form der Anwendung reduziert die psychische Abhängigkeit, die ein potenzielles Risiko bei schnell freisetzenden Applikationsformen ist. Retardierte Opioide sind feste Bestandteile der medikamentösen Schmerzbehandlung beim tumor- und nichttumorbedingten Schmerz. Die deutsche S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) empfiehlt: „Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkdauer zu bevorzugen und entsprechend der pharmakologischen Wirkungszeit nach festem Zeitschema einzusetzen“ (AWMF 2012).

Fentanyl ist aber auch in einer sehr schnell wirksamen Applikationsform verfügbar. Die schnell freisetzende Form von Fentanyl ist zugelassen zur Behandlung von sehr kurzen, aber heftigen Schmerzen, dem sogenannten Durchbruchschmerz. Diese Schmerzform kommt besonders bei Tumorerkrankungen vor. Durchbruchschmerzen (DBS) treten meist spontan und unberechenbar auf oder werden durch willkürlich evozierte Belastungen wie Husten ausgelöst. Untersuchungen zufolge leiden die Betroffenen im Mittel an sechs (1 bis 60) Attacken pro Tag. Das Schmerzmaximum wird häufig bereits nach drei Minuten erreicht (Portenoy et al. 1999).

Zur Behandlung dieser Schmerzattacken sind Medikamente notwendig, die innerhalb kürzester Zeit wirken, deren Wirkdauer aber kurz ist. Die kurzwirksamen Opioide der Stufe II und III in Tabletten- oder Tropfenform benötigen nach der oralen Gabe jedoch 20 bis 40 Minuten bis zum Wirkungseintritt. Das bedeutet, dass manche Patienten diese frühe Phase des stärksten Schmerzes trotz zusätzlicher Einnahme eines kurzwirksamen Opiats ohne schmerzlindernde Wirkung durchstehen müssen. Einige Präparate haben dabei eine Wirkdauer von bis zu vier Stunden, was in der Folge zu einer Überdosierung nach dem Ende des Durchbruchschmerzes führt. Daher sind diese Arzneimittel bei Durchbruchschmerzen nur begrenzt einsetzbar (Wirz et al. 2013).

In den aktuellen Empfehlungen zur Opioidtherapie des Tumorschmerzes ist konsentiert, dass in Ergänzung zur Opioid-Basistherapie zur Behandlung des Durchbruchschmerzes eine sehr schnell freisetzende Bedarfsmedikation mit speziellen Opioiden verordnet werden sollte (Zeppetella 2011). Hierzu steht seit vielen Jahren Fentanyl in einer Form zur Verfügung, die sehr schnell und intensiv wirkt, weil es durch die Mundschleimhaut aufgenommen wird. Seit dem Jahr 2009 wird diese Gruppe durch weitere Fentanylpräparate ergänzt, die auf unterschiedliche Weise die Mund- oder Nasenschleimhaut als Anwendungsort nutzen.

Die jeweils notwendige Einzeldosis ist sehr unterschiedlich und hängt sowohl von der Grunderkrankung als auch von der individuellen Krankheitssituation ab. Um die verschiedenen Einzeldosen und Anwendungsformen leichter vergleichen zu können, wird allgemein die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Die definierte Tagesdosis ist ein statistisch ermittelter Vergleichswert und beträgt 0,6 mg für Fentanyl. Der tatsächliche individuelle Bedarf des Betroffenen an den schnell wirksamen Fentanylen (rapid onset fentanyl, ROF) kann niedriger, aber auch sehr viel höher sein.

In Deutschland sind die ROF ausschließlich zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei malignen Erkrankungen zugelassen und nur für diesen spezifischen Zweck vorgesehen. Die Effektivität der ROF, sowohl der älteren als auch der neueren Generation, ist bei unvorhersehbaren Tumor-Durchbruchschmerzen nachgewiesen (Mercadante et al. 2002). Dennoch stehen die ROF zunehmend in der Kritik. Die schnelle Anschlagzeit wird als einer der Gründe angesehen, weshalb gerade schnell freisetzen Opiode zur Suchtentwicklung und nachfolgend zur Medikamentenabhängigkeit durch zunehmende Toleranzentwicklung führen können. Das Suchtproblem ist bereits für die schnell wirkenden, unretardierten Formen von Tramadol und Tilidin (WHO-Stufe II) beschrieben worden und hinlänglich bekannt (Trojan und Beil 1978).

Kürzlich wurde in einer Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft auf den zunehmenden Einsatz der ROF bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (CNTS) hingewiesen (Wirz et al. 2013). Der Einsatz dieser Arzneimittel außerhalb der Zulassung (sogenannter Off-label-use) wird von den Experten gegenwärtig aufgrund der fehlenden Evidenz im Hinblick auf die langfristige Wirksamkeit und aufgrund des zu vermutenden erheblichen Suchtpotenzials als nicht gerechtfertigt angesehen (Scharnagel et al. 2013). Auch amerikanische Leitlinien geben aufgrund des niedrigen Evidenzlevels allenfalls eine schwache Empfehlung zum Einsatz einer Bedarfsmedikation mit ROF (Chou et al. 2011).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Studien zum Thema Durchbruchschmerzen industriefinanziert sind und auch methodische Mängel aufweisen. So beschränken sich die Untersuchungszeiträume meist auf drei Wochen bis maximal drei Monate bei einem sehr selektierten Patientengut (Scharnagel et al. 2013).

Gerade beim chronischen nicht tumorbedingten Schmerz sollten psychische Komorbiditäten und soziale Faktoren bei der Krankheitsaufrechterhaltung besonders berücksichtigt werden. Ein rein medikamentenorientiertes Therapieregime kann sich chronifizierungs- und auch suchtfördernd auswirken (Bundesärztekammer 2007). Die Initiierung und Aufrechterhaltung des Substanzmissbrauchs im Rahmen der Schmerztherapie liegt in diesem Fall nicht beim Patienten, sondern beim verschreibenden Arzt (Koob et al. 2004).

Rechtlich ist der Arzt befugt, ein zugelassenes Arzneimittel zur Patientenversorgung zulassungsüberschreitend einzusetzen. Der Off-label-use ist für sich genommen kein Behandlungsfehler. Der Arzt muss aber den jeweils geltenden medizinischen Standard beachten und die Vor- und Nachteile des Off-label-use stets sorgfältig abwägen. Er kann sogar verpflichtet sein, ein Arzneimittel off-label anzuwenden, wenn dies die Standardtherapie darstellt. Der Arzt hat aber vor einem Off-label-use gesteigerte Aufklärungspflichten und während der Behandlung erhöhte Beobachtungspflichten. Verletzungen dieser Pflichten können zu haftungs- und strafrechtlichen Konsequenzen führen. Der Off-label-use ist grundsätzlich keine GKV-Leistung. Eine GKV-Leistungspflicht für den Off-label-use besteht nur ausnahmsweise dann, wenn es sich um eine mindestens schwerwiegende Erkrankung handelt, für die es keine Therapiealternative gibt (Koyuncu 2012).

Die Vermutung, dass mit zunehmender Verbreitung auch die Fälle von Fehlgebrauch und Abhängigkeit ansteigen, ist plausibel, aber wissenschaftlich noch nicht ausreichend untersucht. Häufig können klinische Studien aufgrund ihrer meist kurzen Beobachtungsdauer nur ungenügende

Aussagen zur Entwicklung von Dosissteigerungen bei Arzneimittelverordnungen machen. Mithilfe der Arzneimittelabrechnungsdaten einer Krankenkasse können entsprechende Verordnungsverläufe über einen längeren Zeitraum dargestellt werden und damit mehr Klarheit über die tatsächliche Verordnungspraxis und die jeweilige Versorgungssituation schaffen. Vor dem Kontext eines derartigen medizinischen Hintergrundes prüft der Beitrag die Hypothese:

Eine Anwendung von schnellwirksamen Fentanylen bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen führt zu einer langfristigen ununterbrochenen Dosissteigerung, die das Risiko einer Sucht erhöht.

### Material und Methode

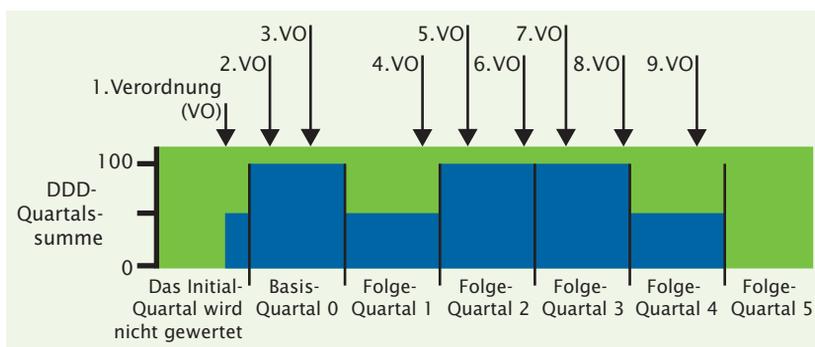
Basis der vorliegenden Untersuchungen sind die pseudonymisierten kassenärztlichen Abrechnungen und die ambulanten Arzneimittelverordnungen für Versicherte der BARMER GEK. Die BARMER GEK ist eine bundesweite Krankenkasse mit etwa 8,6 Millionen Versicherten. Eingeschlossen wurden alle Versicherten der BARMER GEK, für die ROF-Verordnungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Quartalen im Zeitraum der Jahre von 2009 bis 2011 vorliegen und für die keine ambulanten Diagnosen mit den Ziffern ICD10 C\* bis D48\* kodiert wurden. Damit sind alle Patienten mit einer Tumordiagnose von weiteren Betrachtungen ausgeschlossen. Erfasst werden somit nur ROF-Verordnungen bei Indikationen, für die diese Medikamente keine Zulassung haben.

Weil die schnellwirksamen Fentanyle als Bedarfsmedikation verordnet werden und der individuelle Bedarf sehr stark differiert, kann aus den verordneten Packungsgrößen nicht auf den Einnahmezeitraum geschlossen werden. Daher wurden die in einem Quartal verordneten Mengen in DDD zu Quartalssummen addiert und vereinfachend das Verordnungsquartal als Einnahmezeitraum angenommen.

Um eine Tendenz zur Dosissteigerung festzustellen, wurden die verordneten Mengen in aufeinanderfolgenden Quartalen (Verordnungsketten)

relativ zum individuellen Verbrauch im jeweiligen Vorquartal berechnet. Eine Verordnungskette wird durch ein Quartal ohne ROF-Verordnung, durch das Ausscheiden des Versicherten oder mit dem vierten Quartal 2011 beendet. Abbildung 1 zeigt schematisch eine Verordnungskette in einem Beobachtungszeitraum von 21 Monaten.

**Abbildung 1:** Schema einer Verordnungskette mit fünf Verordnungsquartalen



Das erste Quartal mit ROF-Verordnung (Initialquartal) startet eine Verordnungskette, wird selbst aber nicht in die Mengenanalyse einbezogen, denn Verordnungen beginnen in der Regel nicht am ersten Tag des Quartals. Ebenso könnten anfängliche Unter- oder Überdosierungen im Sinne von Titrationseffekten vorkommen. Dies bedeutet, dass die ROFs in einschleichender Dosierung und Häufigkeit eingesetzt werden. Das nächste, folgende Quartal ist das Basisquartal, die Differenz zur verordneten Menge im darauffolgenden Quartal (1. Folgequartal) ergibt die erste Quartalsdifferenz. Im oben gezeigten Beispiel eine Abnahme des Quartalsbedarfs um 50 DDD. Zwischen dem ersten Folgequartal und dem zweiten Folgequartal zeigt das Beispiel eine Bedarfszunahme von 50 DDD und eine gleichbleibende Verordnungsmenge im dritten Quartal. Vom dritten zum vierten und fünften Quartal sank der Bedarf jeweils

um 50 DDD bis auf 0. Somit zeigt die Verordnungskette drei Quartale mit sinkendem Bedarf und nur ein Quartal mit einer Bedarfssteigerung.

Damit die Veränderungen der Verordnungsmengen ab dem Therapiebeginn analysierbar sind, wurden nur Verordnungsketten einbezogen, die ab dem Jahr 2009 starteten.

### Ergebnisse

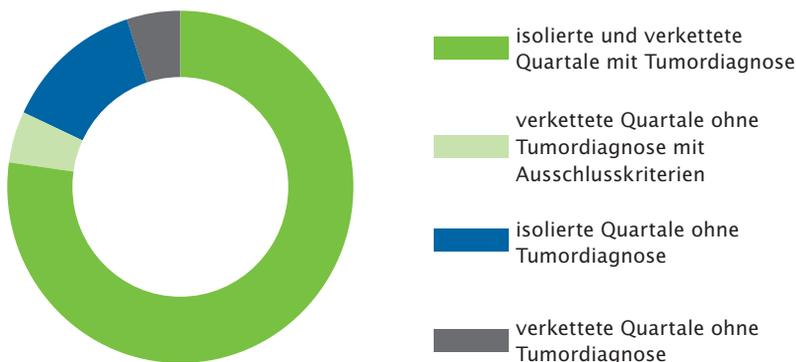
Im betrachteten Zeitraum von 2009 bis 2011 konnten insgesamt 7.450 Quartale mit ROF-Verordnungen identifiziert werden. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die gesamten Verordnungen von schnell wirksamen Fentanylen.

ROF werden weit überwiegend bei Tumorpatienten eingesetzt (78 Prozent aller Quartale) und meist nicht über mehrere Quartale verordnet. Die hier untersuchte Patientengruppe – also Patienten mit einem nicht tumorbedingten Schmerz und einer ROF-Verordnung über mehrere Quartale – ist eine relativ kleine Teilmenge aller Patienten, die ROF erhalten. Die Abbildung 2 zeigt, dass rund fünf Prozent der 7.450 in dem Zeitraum 2009 bis 2011 gefundenen Quartale mit ROF-Verordnungen in diesem Sinne für die Auswertung nutzbar waren.

In 13 Prozent der Quartale erfolgten ROF-Verordnungen bei Patienten, für die zwar in dem genannten Zeitraum keine Tumordiagnose verkodet wurde, bei denen die ROF aber nur in einem isolierten Quartal rezeptiert wurden. Fünf Prozent der Quartale mit ROF-Verordnungen konnten nicht für die Auswertung verwendet werden, weil entweder im Verlauf der Verordnungskette Quartale mit und ohne Tumordiagnosen vorkamen oder die Verordnungsketten bereits vor dem Jahr 2009 begonnen hatten.

**Abbildung 2:** Zuordnung und Verteilung der Quartale mit ROF-Verordnungen

---



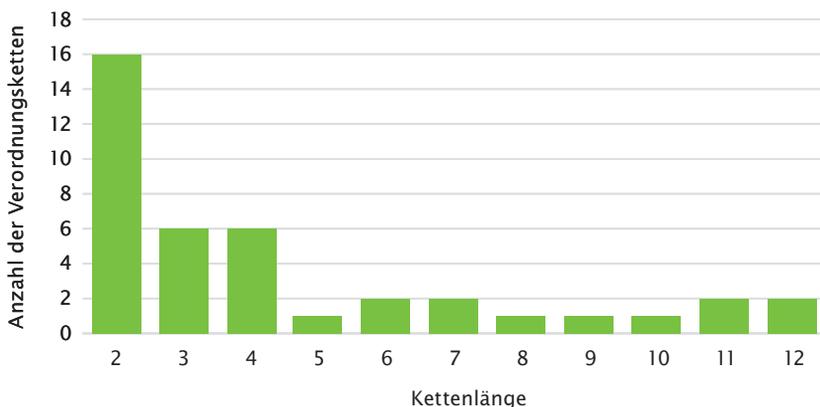
---

Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2011

Insgesamt konnten 377 Quartale in 175 Verordnungsketten zur Differenzberechnung genutzt werden. Davon wurden 45 Ketten durch das Ende des Beobachtungszeitraumes abgeschnitten. Diese Ketten gehen mit ihrem beobachteten Verordnungsverlauf bis zum vierten Quartal des Jahres 2011 in die Analyse ein. Aufgrund der Auswertungssystematik konnten die längsten Ketten maximal elf Folgequartale zur Differenzberechnung im Beobachtungszeitraum erreichen.

Dass die schnell freisetzenden Fentanyl ein hohes Suchtpotenzial haben, ist unbestritten. Ob sich dies bereits zum heutigen Zeitpunkt auf die Versorgung auswirkt, wird anhand der Routinedaten geprüft. Als einen ersten Hinweis darauf müsste eine größere Zahl von ununterbrochener ROF-Verordnung über viele Quartale erkennbar sein. Daher wurde eine Teilmenge der Verordnungsketten betrachtet, die sämtlich im Jahr 2009 starteten und für die entsprechende Arzneimittelinformationen über mindestens acht Quartale vorliegen. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Verordnungsketten nach deren Kettenlänge (Basisquartal plus Folgequartale).

**Abbildung 3:** Anzahl von Verordnungsketten mit ROF über einen Beobachtungszeitraum von acht bis zwölf Quartalen



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2011

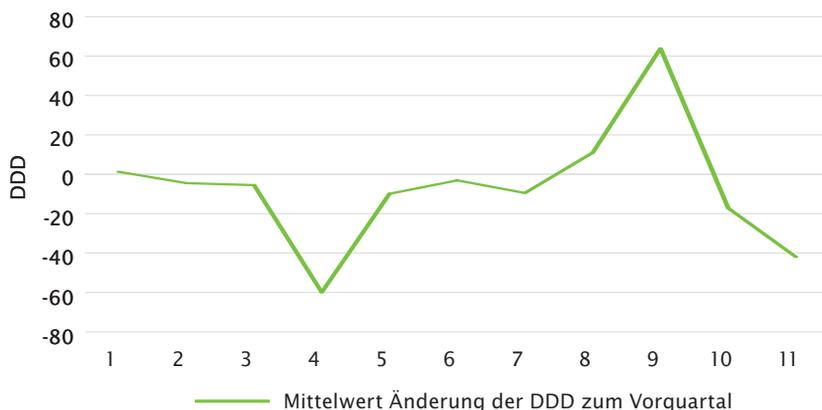
Die Anzahl der Verordnungsketten mit zeitlich längerer Verordnungsdauer nimmt mit zunehmender Verordnungsdauer stark ab. In der weit überwiegenden Zahl der Fälle scheint kein systematischer Trend zur anhaltenden Verordnung der ROF zu bestehen, denn die meisten Verordnungsketten zeigen nur eine geringe Kettenlänge. Alle hier betrachteten Patienten haben über mindestens zwei Quartale ROF erhalten, was als ein fördernder Faktor zur Suchtentwicklung angenommen werden kann.

Welche Faktoren zur Beendigung der Verordnungen führen, wurde im Rahmen dieser Analyse nicht im Einzelnen nachverfolgt. Ob wegen des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, einer Operation, einer multimodalen Schmerztherapie oder einer anderen erfolgreichen Therapiemaßnahme der Bedarf nach ROF weggefallen ist oder wegen der Befürchtung einer Suchtentwicklung die Behandlung seitens des verordnenden Arztes begrenzt wurde, ist aus dem für die hier vorgestellten Analysen erzeugten Datensatz nicht erkennbar.

Diese Ergebnisse überraschen, denn aufgrund der publizierten empirischen Ergebnisse beispielsweise aus dem Universitäts-Schmerz-Centrum Dresden (Scharnagel et al. 2013) und auch den Berichten, die den Mitgliedern des Arbeitskreises Tumorschmerz vorliegen, muss mit häufigeren und anhaltenden Verordnungen von ROF bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen gerechnet werden. In den genannten Literaturstellen wird unter anderem in Fallberichten von dem eher unkritischen Verschreibungsverhalten und des sich daraufhin entwickelnden Abhängigkeitssyndroms berichtet.

Dennoch stehen die Ergebnisse nicht unbedingt im Widerspruch zueinander. Bisher ist in den hier analysierten Daten nur eine kleinere Zahl länger andauernder Verordnung von ROF erkennbar. Weil erst seit der Markteinführung weiterer ROF-Präparate ab dem Jahr 2009 die Verordnungshäufigkeit stark ansteigt, ist die vollständige Marktdurchdringung erst in einigen Jahren zu erwarten. Daher gilt es, die weitere Entwicklung dieser Substanzklasse zu verfolgen, um frühzeitig festzustellen, ob die Anzahl der Patienten mit sehr langer Verordnungsdauer von ROF systematisch zunimmt.

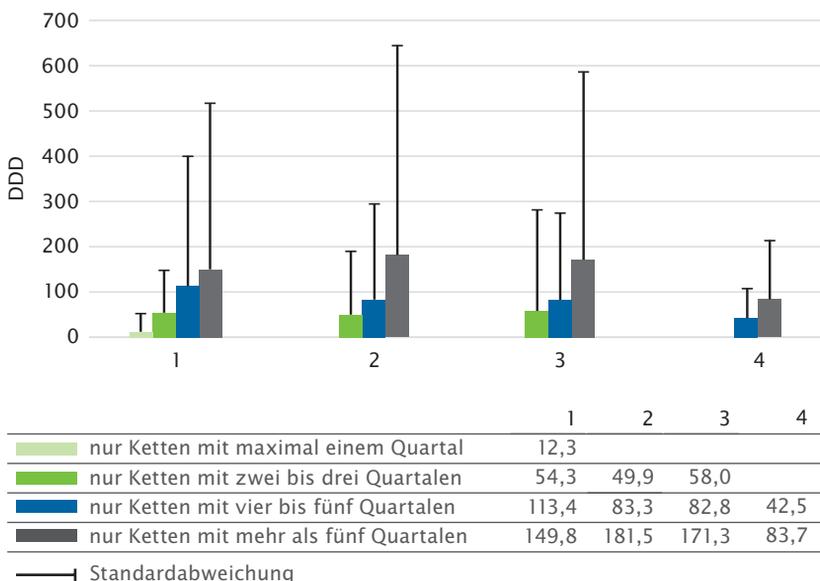
Das zweite wesentliche Merkmal der Opiatabhängigkeit ist die Toleranzentwicklung. Bei zunehmender Toleranz werden für den gleichen schmerzlindernden Effekt höhere Dosen benötigt. Weil die ROF als Bedarfsmedikamente bei Schmerzattacken vom Patienten selbst dosiert eingesetzt werden, sollte eine Toleranzentwicklung innerhalb der Verordnungsketten am steigenden Quartalsbedarf erkennbar sein. Um das überprüfen zu können, wurden in allen Verordnungsketten (die nicht notwendigerweise ab 2009 begonnen haben) die Steigerungen oder Verminderungen der DDD von einem Quartal zum nächsten errechnet. Dies wird in Abbildung 4 dargestellt.

**Abbildung 4:** Mittelwert der Mengenänderungen zum Vorquartal in DDD je Kettenglied in Verordnungsketten

Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2011

Dabei zeigt sich, dass im Mittel der Bedarf von einem zum nächsten Quartal zunächst weitgehend konstant bleibt. Etwa nach einem Jahr, zwischen dem vierten und fünften Quartal, kommt es zu einer verstärkten Dosisreduktion. Die Anstiege der Verordnungsmenge nach dem siebten Ordnungsquartal betreffen nur noch sehr wenige Fälle. Bei diesen Einzelfällen zeigt sich zwar ein deutlich steigender Bedarf an ROF, dieser Befund kann aber noch nicht als Beleg für eine systematische Fehlentwicklung verwendet werden. Dass es dennoch eine Beziehung zwischen der Verordnungsmenge und der Verordnungsdauer gibt, zeigt Abbildung 5. Hier sind die durchschnittlichen Verordnungsmengen in den ersten vier Folgequartalen je nach der später erreichten Verordnungsdauer aufgeführt.

**Abbildung 5:** Abhängigkeit der Verordnungskettenlänge und der durchschnittlichen Verordnungsmenge vom Bedarf zu Beginn der Behandlung



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2011

Patienten, die nur einen geringen ROF-Bedarf in den ersten Quartalen haben, erhalten auch nur kürzere Zeit ROF-Verordnungen. Je höher die verordnete Menge an ROF pro Quartal bereits zu Beginn ist, umso wahrscheinlicher ist es, dass ROF über einen längeren Zeitraum verordnet werden. Doch auch bei den Patienten mit einem hohen Bedarf zu Therapiebeginn kommt es im Verlauf der ersten vier Folgequartale zu einer durchschnittlichen Senkung der Verordnungsmenge. Das hier gefundene Analyseergebnis entspricht auch dem Ergebnis einer klinischen Untersuchung, die darstellt, dass ein Fehlgebrauch der ROF meist bereits bei Therapiebeginn einsetzt (Passik et al. 2011).

Bei den wenigen Versicherten mit sehr langen Verordnungsketten über sieben Quartale sind deutlich höhere Verordnungsmengen und auch anfängliche Dosissteigerungen erkennbar. Bei diesen Patienten könnte eine übermäßige Toleranzentwicklung vorliegen und die lange Verordnungsdauer für eine Suchtproblematik sprechen. Im Einzelfall könnten aber natürlich auch medizinisch nachvollziehbare Gründe für diese Verläufe vorliegen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die ungewöhnlichen Verläufe auf Einzelfälle beschränkt. Hier sind auf jeden Fall weitere Analysen notwendig.

### Diskussion und Fazit

Die Hypothese „Das gegenüber retardierten Opioiden deutlich erhöhte Suchtpotenzial der schnellwirksamen Fentanyl führt bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen zur langfristigen ununterbrochenen Anwendung mit Dosissteigerungen“ kann mit den Krankenkassendaten der BARMER GEK zum jetzigen Zeitpunkt nur für Einzelfälle bestätigt werden. Da Medikamente mehrere Jahre Anlaufzeit zur Marktdurchdringung benötigen können, ist eine steigende Anzahl von Versicherten mit ROF-Verordnungen in den nächsten Jahren zu erwarten. Dennoch belegen die Verordnungsdaten der BARMER GEK bereits jetzt einen beträchtlichen Anteil der Verordnung von ROF im Off-label-use bei Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen.

Ob dem bei der Off-label-use-Verordnung erforderlichen erhöhten Aufklärungsbedarf bei den Betroffenen Rechnung getragen wurde, kann aus den Krankenkassendaten nicht bestimmt werden. Zweifel daran sind auf jeden Fall auch aufgrund der bekannten Fallberichte (Scharnagel et al. 2013) angebracht. Gerade bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und einer Opioidbehandlung fanden sich Hinweise auf eine hohe Prävalenz (bis 25 Prozent) für Medikamentenfehlgebrauch in Verbindung mit vorbestehenden oder gegenwärtigen substanzspezifischen Störungen (Martell et al. 2007).

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, das Problembewusstsein der verordnenden Ärzte im Umgang mit diesen Substanzen zu schärfen. Analysen mit Krankenkassendaten helfen dabei, Transparenz in das bundesweite Verordnungsgeschehen zu bringen.

Die Verschreibung der ROF auf Betäubungsmittelrezepten erfolgt durch Ärzte. Möglicherweise hat es bei einem Teil der untersuchten Patienten bereits Hinweise für eine Suchtentwicklung gegeben, die zu Gegenmaßnahmen wie Dosisreduktion und Umstellung der Medikation durch die behandelnden Ärzte führten. Ein vergleichender Blick auf die gemeldeten UAW (Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen) in der Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus dem Zeitraum zwischen den Jahren von 2009 bis 2011 zeigt für die ROF deutschlandweit lediglich zehn Meldungen mit den Stichworten „Abhängigkeit“ und „Arzneimittelabhängigkeit“. Damit wird der Eindruck gestützt, dass bisher lediglich in Einzelfällen eine Abhängigkeit durch die Verordnung von ROF erkennbar wird.

Es ist zu erwarten, dass sich die psychologischen Barrieren vor der Verordnung von ROF bei vielen Ärzten umso weiter senken, je „normaler“ der Zugriff auf diese hochwirksamen Medikamente wird. Es ist möglich, dass man sich weiter der Entwicklung in den USA annähern wird, wo diese Medikamente bereits wesentlich höhere Umsatzzahlen erreicht haben und die Werbung der Pharmafirmen für einen Off-label-use bereits zu Strafprozessen und hohen Strafzahlungen geführt hat. In den USA ist es im Beobachtungszeitraum von 1994 bis 2002 zu einer erheblichen Häufung von Notfallbehandlungen infolge von Opioideinnahmen gekommen. Für Fentanyl war mit einer siebenfach höheren Verschreibung eine fünfzigfache Zunahme der Notfallbehandlung zu verzeichnen (Compton und Volkow 2006).

Daher sind die Forderungen, die in der Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft aufgestellt werden, unbedingt zu unterstützen:

- Die Ärzteschaft sollte über den Nutzen schnell freisetzender Fentanylpräparate informiert werden, ist aber auch für das Risiko einer raschen Sucht- und Toleranzentwicklung zu sensibilisieren.
- Die unkontrollierte Verschreibung bei Nichttumor Schmerzen ist aufgrund der Suchtproblematik zu kritisieren.
- Die pharmazeutische Industrie soll auf Reklame für den gefährlichen Off-label-Einsatz verzichten.
- Die Verwendung von Fentanyl sollte öffentlich diskutiert und wissenschaftlich unbedingt weiter untersucht werden.

Mit der hier gezeigten Systematik kann und sollte in der nahen Zukunft untersucht werden, ob sich das vorhandene Abhängigkeitsrisiko der schnell wirksamen Fentanyl mit der zunehmenden Marktdurchdringung in der Versorgungsrealität auswirkt.

### Literatur

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012): Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS). [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/041-003.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/041-003.html) (Download 16. Juni 2013).
- Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.) (2007): Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. [www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitfadenMedAbhaengigkeit.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitfadenMedAbhaengigkeit.pdf) (Download 16. Juni 2013).
- Chou, R., G. J. Fanciullo, P. G. Fine et al. (2009): Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy on chronic noncancer pain. In: *Journal of Pain* 10. S. 113–130.
- Compton, W. M., und N. D. Volkow (2006): Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. In: *Drug and Alcohol Dependence* 81. S. 103–107.
- Hamunen, K., P. Paakari und E. Kalso (2009): Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006. In: *European Journal of Pain* 13. S. 954–962.

- Hoffmann, F., G. Glaeske und R. Windt (2012): Verordnung von Opioiden im Jahr 2011. In: *Der Schmerz* 26. S. 707–714.
- Koob, G. F., S. H. Ahmed, B. Boutrel et al. (2004): Neurobiological mechanism in the transition from drug use to drug dependence. In: *Neurosciences & Biobehavioral Reviews* 27. S. 739–749.
- Koyuncu, A. (2012): Arzneimittelversorgung im Off-Label-Use - der rechtliche Rahmen. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 137 (30). S. 1519–1523.
- Martell, B. A., P. G. O'Connor, R. D. Kerns et al. (2007): Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence efficacy, and association with addiction. In: *Annals of Internal Medicine* 146. S. 116–127.
- Mercadante, S., L. Radbruch, A. Caraceni et al. (2002): Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. In: *Cancer* 94. S. 832–839.
- Passik, S. D., J. Messina, A. Golsorkhi et al. (2011): Aberrant drug-related behaviour observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. In: *Journal of Pain and Symptom Management* 41. S. 116–125.
- Porada, S. (2011): REMS – red tape, or a remedy for opioid abuse? In: *Journal Fam Practice* 60. S. 55–62.
- Portenoy, R. K., D. Payne und P. Jacobson (1999): Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. In: *Pain* 81. S. 129–134.
- Scharnagel, R., U. Kaiser, A. Schütze, R. Heineck, G. Gossrau und R. Sabatowski (2013): Chronische nichttumorbedingte Schmerzen – Langzeitbehandlung mit schnell freisetzenden und kurz wirksamen Opioiden im Kontext von Missbrauch und Abhängigkeit. In: *Der Schmerz* 27. S. 7–19.
- Schubert, I., P. Ihle und R. Sabatowski (2013): Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010 – a study based on insurance data. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (4). S. 45–51.

- Trojan, A., und H. W. Beil (1978): Tilidine abuse and dependence. In: Drug Alcohol Depen 3. S. 383–391.
- Wirz, S., C. H. R. Wiese, M. Zimmermann et al. (2013): Schnell freisetzende Fentanylapplikationsformen – Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft. In: Der Schmerz 27. S. 76–80.
- World Health Organization (WHO) (1996): Cancer pain relief, with a guide to opioid availability. 2. Auflage. Genf.
- Zeppetella, G. (2011): Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken a part of an EPRC opioid guidelines project. In: Palliative Medicine 25. S. 516–524.