

Transdermale und orale Opioide in der ambulanten Schmerztherapie

Vergleich von Patientencharakteristika anhand einer GKV-Datenanalyse

Hintergrund und Fragestellung

Bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzzuständen haben Opioide einen hohen Stellenwert erreicht. Der Arzneiverordnungsreport beschreibt für die Jahre 1995–2005 einen stetigen Zuwachs der verordneten definierten Tagesdosen, dem eine rückläufige Entwicklung nichtopioider Analgetika gegenübersteht [1]. Einen überproportional großen Anteil an diesem Zuwachs hatten in den letzten Jahren transdermale Darreichungsformen, also Opioidpflaster, die den Wirkstoff über die Haut in die Blutbahn abgeben. Ihre Verordnungszunahme von 2004–2005 betrug rund 18% für Buprenorphin und über 26% für Fentanyl, die Veränderung aller stark wirkenden Opioidanalgetika insgesamt lag bei knapp 23%.

Ein wichtiges Ziel der Schmerztherapie ist das Erreichen möglichst konstanter Wirkstoffspiegel. Eine mit dem von der WHO veröffentlichten schmerztherapeutischen Stufenschema verbundene Vorgabe lautet, die entsprechenden Medikamente „by the clock“, also in regelmäßigem, mehrstündigem Rhythmus zu verabreichen, um eine zufrieden stellende Schmerzlinderung zu erreichen [2].

Opioidpflaster mit dem Wirkstoff Fentanyl stehen in Deutschland seit 1994 und mit Buprenorphin seit 2001 zur Verfügung. Nach Resorption der aktiven Inhaltsstoffe über die Haut werden annähernd gleichmäßige Opioidspiegel über eine Dauer von bis zu 3 (Fentanyl) oder 4 Tagen (Buprenorphin) erreicht. Die Anwendung solcher Pflaster ist vergleichsweise einfach. Beson-

ders für Patienten der hausärztlichen Versorgung könnten Opioidpflaster daher eine wichtige Therapieoption darstellen.

Die starke Zunahme der Pflasterverordnungen könnte also darauf hindeuten, dass diese Darreichungsform insbesondere aufgrund häufiger Verordnung durch Hausärzte so erfolgreich ist. Hinweise auf die Richtigkeit dieser Hypothese kann eine Analyse von Routinedaten einer Krankenkasse geben. Die Analyse soll Patienten, die orale Darreichungsformen retardierter Opioide erhalten, mit Patienten vergleichen, denen Opioidpflaster verordnet wurden. Dazu werden entsprechende Patientengruppen definiert und selektiert. Die zentrale Fragestellung dabei lautet:

Unterscheiden sich Patienten mit Pflaster- bzw. Tablettenverordnung im Hinblick auf wichtige Merkmale wie Alter und Geschlecht, verordnende Facharztgruppe und Komorbidität?

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Datenbasis

Zur Verfügung standen Routinedaten einer deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (Zeitraum 1.1.2001–31.12.2003): Stammdaten, Verordnungen (Pharmazentralnummer [PZN], Verordnungsdatum, Fachgruppe des verordnenden Arztes), stationäre Maßnahmen und Arbeitsunfähigkeitsfälle (jeweils Beginn und Ende sowie ICD-10). Die Routinedaten aus diesem Zeitraum enthielten noch keine ambulanten Diagnosen.

Auswahl der Versicherten

Es wurden alle Versicherten herangezogen, die im Zeitraum zwischen 1.1.2001 und 31.12.2003 mindestens eine Verordnung von Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl oder Buprenorphin erhalten hatten. Die berücksichtigten Verordnungen wurden wie folgt klassifiziert:

- Pflaster: Opioidpflaster mit den Wirkstoffen Buprenorphin oder Fentanyl,
- Tabletten: alle oralen, retardierten Zubereitungen der Wirkstoffe Morphin, Oxycodon und Hydromorphon in einer Dosierung ab 30 mg Morphin oder äquivalent je Darreichungsform.

Definition einer Indexverordnung und Zuordnung der Patienten

Die Zuordnung der Versicherten zur Pflaster- oder Tablettengruppe erfolgt entsprechend der Indexverordnung eines der genannten Präparate. Als Indexverordnung galt die zeitlich erste Verordnung eines der oben genannten Opioide, die folgende Bedingung erfüllte:

- vor und nach der Indexverordnung jeweils mindestens 180 Tage Beobachtungszeit,
- am Tag der Indexverordnung nur Verordnung von entweder „Pflaster“ oder „Tabletten“,
- Indexverordnung nur durch eine Fachgruppe,
- in den 180 Tagen *nach* der Indexverordnung keine Verordnung von Präparaten der jeweils anderen Gruppe.

Untersuchte Patientencharakteristika

Ein Vergleich der Patientengruppen entsprechend der Indexverordnung (Pflaster oder Tabletten) erfolgte hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie Fachgruppe der Verordner. Außerdem wurde geprüft, ob sich die Gruppen in bestimmten Merkmalen unterschieden, die im Zeitraum von 180 Tagen vor und nach der Indexverordnung bestimmt wurden: Anzahl und Art der Verordnung anderer Medikamentengruppen, Diagnosen anlässlich von Arbeitsunfähigkeits- oder Krankenhausfällen, die jeweils Hinweise auf die Komorbidität geben, Verordnungsmuster der Opioiden (angezeigt durch Darreichungsform, Wechsel und Verordnung weiterer Opioiden) sowie Menge der verordneten DDD („defined daily doses“, gibt die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis von Erwachsenen für einen Wirkstoff in dessen Hauptindikation an [3]).

Statistische Analysen

Die Prüfung auf mögliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen hinsichtlich der zu untersuchenden Merkmale erfolgte mittels univariater Analysen mit Hilfe geeigneter Testverfahren (T-Test, Chi-Quadrat-Test). Die Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn $p \leq 0,01$ war.

Zusätzlich wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Patientenmerkmalen und der Verschreibung einer der Darreichungsformen in 2 verschiedenen multivariaten Modellen (logistische Regression) analysiert. Die Modelle unterscheiden sich dabei in der Definition der Komorbidität: Modell 1 berücksichtigte die Komorbidität und Komedikation, angezeigt durch Verordnungen in den 180 Tagen vor und nach der Indexverordnung. Modell 2 berücksichtigte die Komorbidität, wie sie durch Diagnosen anlässlich von Arbeitsunfähigkeits- und/oder Krankenhausfällen angezeigt wurde. In beide Modelle gingen außerdem die Variablen Altersgruppe, Geschlecht, Verordner sowie die Anzahl der Krankenhaustage ein.

Für alle statistischen Analysen wurde das Programm SAS 8.02 verwendet.

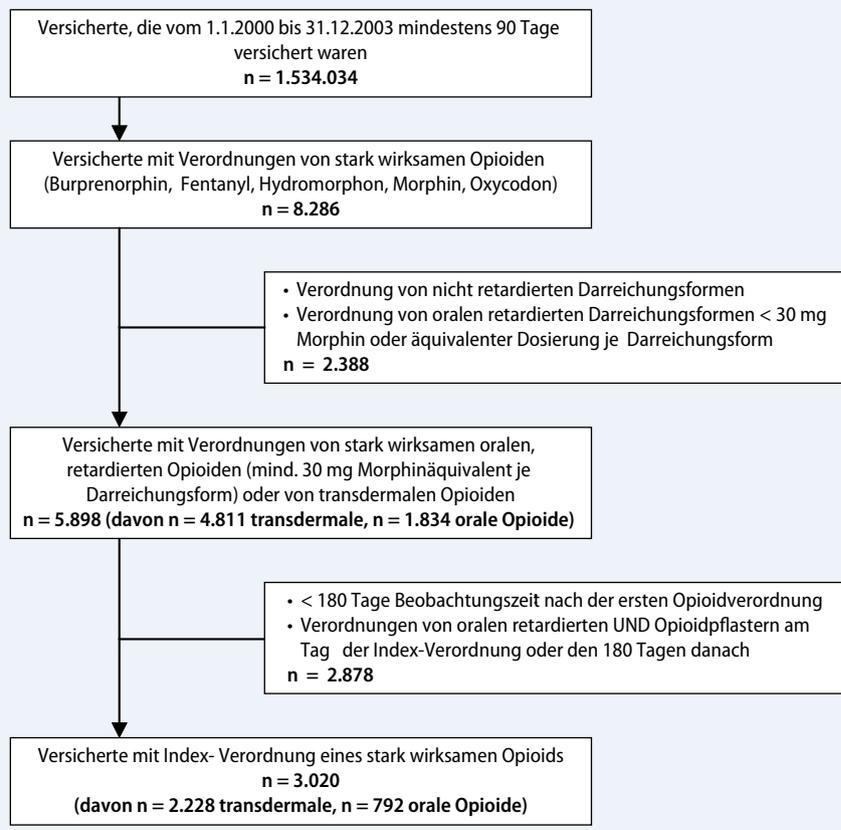


Abb. 1 ▲ Übersicht zur Auswahl der Versicherten

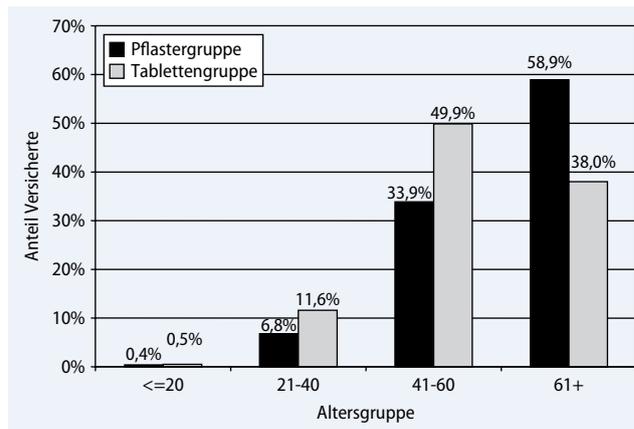


Abb. 2 ► Altersverteilung in der Studienkohorte (n=3020)

Ergebnisse

Basisdemographische Daten der in die Studie eingeschlossenen Versicherten

Aus der Gesamtheit von 1.534.034 Versicherten, die zwischen dem 1.1.2000 und 31.12.2003 mindestens 90 Tage versichert waren, wurden 8286 Personen identifiziert, die mindestens eine Verordnung eines stark wirksamen Opioids hatten

(Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon). Die Bedingungen für den Einschluss in die Studienkohorte durch eine definierte Indexverordnung erfüllten 3020 Versicherte, von denen 2228 der Pflaster- und 792 der Tablettengruppe zugeordnet werden konnten (■ Abb. 1).

Das mittlere Alter in der Pflastergruppe mit $63,1 \pm 14,6$ Jahren war höher als das in der Tablettengruppe mit $56,5 \pm 14,0$ Jahren.

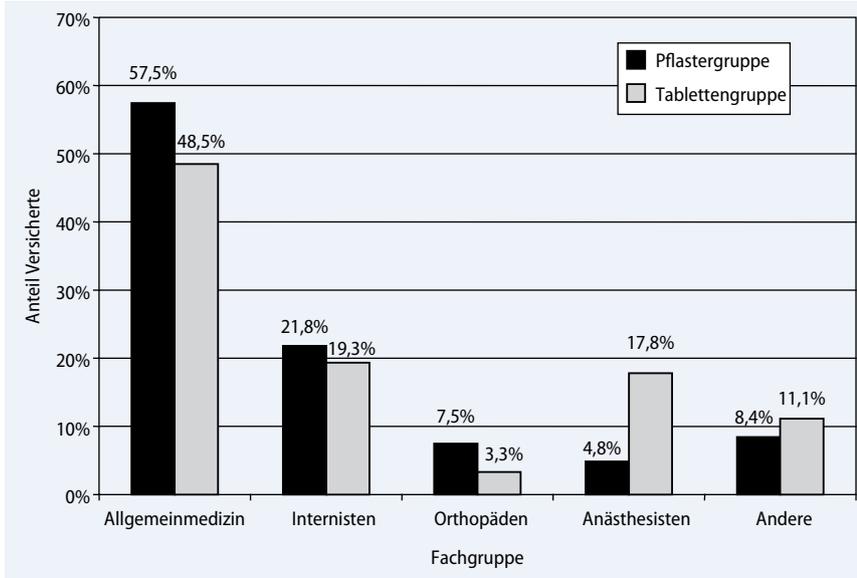


Abb. 3 ▲ Verordner der Index-Gruppe („PFT“ oder „TAB“). Dargestellt sind die Anteile der Versicherten (n=3020)

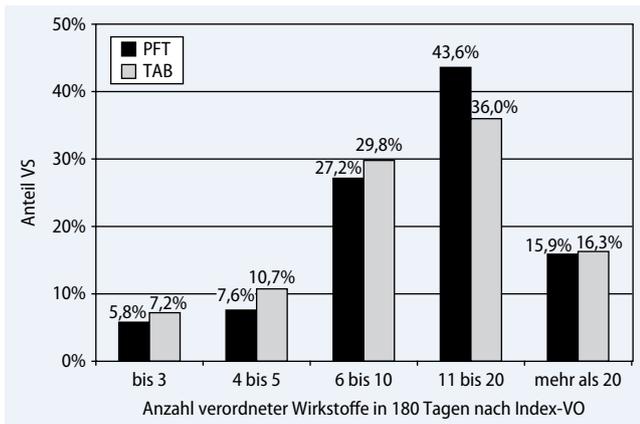


Abb. 4 ◀ Verteilung der Versicherten nach der Anzahl verordneter Wirkstoffe in 180 Tagen nach Indexverordnung in der Studienkohorte (n=3020)

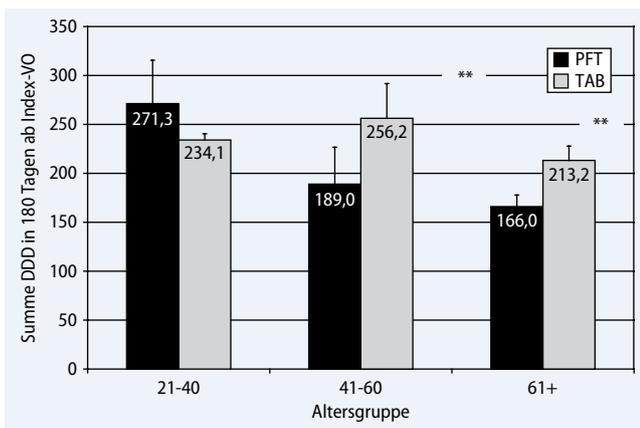


Abb. 5 ◀ Mittelwerte verordneter DDD (definierter Tagesdosen; DDD-Festlegung gültig für 2005) der jeweils betrachteten Darreichungsformen in den 180 Tagen ab der Indexverordnung, incl. der Indexverordnung. Altersgruppen ab 21 Jahre (n=3007, **signifikant)

Univariate Analysen

Die univariaten Analysen zeigten, dass sich die Gruppen hinsichtlich verschiedener Merkmale signifikant unterschieden. In der Pflastergruppe sind 50,9% der

Versicherten weiblich, in der Tablettengruppe nur 38,6% (p < 0,0001). Weitere signifikante Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Verteilung der Altersgruppen (p < 0,0001). So sind die Versicherten der Pflastergruppe überwiegend älter als

60 Jahre (58,9%), während nur 38,0% der Vergleichsgruppe älter als 60 Jahre sind (Abb. 2).

Auch im Hinblick auf die Verordner der jeweiligen Präparate zeigen sich signifikante Unterschiede: 57,5% der Versicherten mit der Index-Verordnung eines Opioidpflasters erhielten dies von einem Allgemeinmediziner, nur 4,8% von einem Anästhesisten. Umgekehrt erhielten nur 48,5% der Versicherten in der Tablettengruppe die Index-Verordnung von einem Allgemeinmediziner, dagegen 17,8% von einem Anästhesisten (p < 0,0001 für den Vergleich Allgemeinmediziner gegen alle anderen Fachgruppen; Abb. 3).

Signifikante Unterschiede in der Kommedikation wurden für verschiedene Wirkstoffgruppen gefunden. Die Ergebnisse fasst Tab. 1 zusammen. Besonders deutlich waren die Unterschiede der Verordnungshäufigkeit von Laxanzien: 37,1% der Versicherten mit oralen Opioiden, aber nur 21,8% der Patienten aus der Pflastergruppe hatten Laxanzienverordnungen (signifikant). Versicherte der Tablettengruppe erhielten signifikant häufiger Antidepressiva (45,2 vs. 32,7%) und es wurden in dieser Gruppe signifikant mehr Verordnungen von Medikamenten festgestellt, die u. a. auch bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden (Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin; 11,0 vs. 6,2%). In der Pflastergruppe erhielten signifikant mehr Versicherte Herz-Kreislauf-Medikamente (57,5 vs. 43,9%). In der Pflastergruppe war außerdem der Anteil der Versicherten, die 11–20 verschiedene Wirkstoffe in 180 Tagen nach der Indexverordnung erhielten, mit 43,6 vs. 36,0% höher (Abb. 4).

Versicherte der Pflastergruppe wurden durchschnittlich länger stationär behandelt als die der Tablettengruppe. Betrachtet man nur diejenigen Patienten, für die ein Klinikaufenthalt dokumentiert ist, beträgt die mittlere stationäre Behandlungsdauer rund 35 Tage für die Versicherten der Pflastergruppe und etwa 30 Tage für die Versicherten der Tablettengruppe. Auch diese Unterschiede erreichen keine statistische Signifikanz (Tab. 2).

Hinsichtlich der den Arbeitsunfähigkeits- und Krankenhausfällen zu Grunde liegenden Diagnosen waren die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen

gering (■ **Tab. 3**). Nur in der Altersgruppe von 41–60 Jahren waren Erkrankungen des Bewegungsapparats in der Pflastergruppe signifikant häufiger (34,4 vs. 21,5%, $p < 0,0001$). Insgesamt fanden sich Diagnosen wegen Erkrankungen des Bewegungsapparats bei 502 Patienten (22,5%) der Pflastergruppe und 160 (20,2%) der Tablettengruppe. Knapp verfehlt wurde die statistische Signifikanz für einen höheren Anteil von Krebsdiagnosen in der Altersgruppe der über 60-Jährigen in der Tablettengruppe (23,3 vs. 17,2%; $p = 0,0145$). Die Anzahl von Patienten mit einer Krebsdiagnose betrug in der Pflastergruppe insgesamt 397 (17,8%), in der Tablettengruppe 159 (20,1%).

Die verordneten Mengen definierter Tagesdosen (DDD) in den 180 Tagen nach der Indexverordnung waren in den Altersgruppen ab 40 Jahren bei den Versicherten der Tablettengruppe signifikant höher als in der Pflastergruppe (Mittelwerte 256 und 213 DDD vs. 189 und 166 DDD, p jeweils $< 0,0001$; ■ **Abb. 5**).

Ab dem 181. Tag nach der Indexverordnung wurde insbesondere bei älteren Versicherten bei einem erheblich größeren Anteil der Tablettengruppe (ca. 14% in den Altersgruppen 21–60, 20% in der Altersgruppe über 60 Jahre) die Verordnung eines Opioidpflasters nachgewiesen, umgekehrt nur bei 6% (über 60-Jährige) bzw. ca. 10% (übrige Altersgruppen) der Versicherten der Pflastergruppe die Verordnung oraler retardierter Opioide. Eher wird also von oralen Opioiden auf Opioidpflaster gewechselt als umgekehrt.

Durch die Definition der Indexverordnung wurden 2878 Versicherte ausgeschlossen. Dieser Ausschluss bedeutet möglicherweise einen Bias, weil der Ausschluss überwiegend wegen zu kurzer Beobachtungszeit nach einer möglichen Indexverordnung erfolgte und vermutet werden muss, dass es sich hierbei teilweise um verstorbene Versicherte handelt. Um zu überprüfen, ob tatsächlich ein Bias vorliegen könnte, wurden die Analysen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse unter Einschluss aller Versicherten wiederholt, die nach der Indexverordnung noch mindestens 30 Tage zu beobachten waren ($n = 4583$). Von diesen Versicherten waren 3433 der Pflaster- und 1150 der Tablettengruppe zuzuordnen.

Schmerz 2008 · 22:156–163 DOI 10.1007/s00482-007-0575-y
© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.
Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2007

A. Höer · M. Kurepkat · A. Gottberg · B. Häussler

Transdermale und orale Opioide in der ambulanten Schmerztherapie. Vergleich von Patientencharakteristika anhand einer GKV-Datenanalyse

Zusammenfassung

In Deutschland nimmt in den letzten Jahren die Verordnung von Opioiden zu, wobei transdermale Darreichungsformen einen hohen Anteil haben. Unbekannt sind die Charakteristika von Patienten mit Verordnungen von Opioidpflastern und stark wirksamen oralen Opioiden in der Routineversorgung.

Als Datengrundlage dienten GKV-Routinedaten aus den Jahren 2001–2003, deren Analyse explorativ mittels univariater Vergleiche und in multivariaten logistischen Regressionsmodellen erfolgte.

Patienten in der Pflastergruppe waren im Mittel signifikant älter, zu einem signifikant höheren Anteil weiblich, und erhielten ih-

re Medikation signifikant häufiger von einem Allgemeinmediziner als Patienten in der Tablettengruppe. Patienten mit Opioidpflastern erhielten signifikant seltener Laxanzien und Antidepressiva. Die Ergebnisse zeigen eine Reihe von Unterschieden in den Gruppen und geben Hinweise darauf, dass Allgemeinmediziner bevorzugt Opioidpflaster verordnen.

Schlüsselwörter

Opioidpflaster · Transdermale Opioiddarreichung · Vergleichende Studie · Routinedatenanalyse

Transdermal and oral opioids for outpatient pain therapy. Comparing patients' characteristics by a claims data analysis

Abstract

Opioid prescriptions have increased in Germany in recent years. The usage of transdermal therapeutic systems has substantially driven this growth.

The analysis was based on claims data of a German statutory health insurance (2001–2003). Statistical analysis applied univariate comparisons (exploratively only) as well as a multivariate logistic regression models.

Patients in the transdermal group were older and the percentage of women was higher than in the oral group. Patients in the

transdermal group received their opioids significantly more often from a GP. They had significantly less prescriptions for laxatives and antidepressants. The patients in both groups differed significantly with regard to a number of characteristics. The results indicate that GPs prefer transdermal opioids if prescribing strong-acting opioids.

Keywords

Opioid patches · Transdermal opioids · Claims data analysis · Comparative study

Tab. 1 Anzahl und Anteile von Versicherten mit den genannten Komedikationen an allen Versicherten der Studienkohorte (n=3020). Statistische Signifikanzprüfung nur für die Altersgruppen ab 21 Jahre (n=3007)

Komedikation	Gruppe		p-Wert Chi-Quadrat-Test (Pflaster- vs. Tablettengruppe)		
	Pflaster (n=2228)		Tabletten (n=792)		
	n	%	n	%	
Antidepressiva	728	32,7	358	45,2	<0,0001
Antidiabetika	322	14,5	98	12,4	0,1465
Antiemetika	455	20,4	178	22,5	0,2228
Bisphosphonate	194	8,7	61	7,7	0,3821
Bronchodilatoren	293	13,2	87	11,0	0,1144
Herz-Kreislauf-Medikamente	1281	57,5	348	43,9	<0,0001
Laxanzien	485	21,8	294	37,1	<0,0001
Mittel bei neuropathischen Schmerzen	138	6,2	87	11,0	<0,0001
Neuroleptika	182	8,2	62	7,8	0,7627
Sedativa	290	13,0	96	12,1	0,5170
Statine	219	9,8	72	9,1	0,5452
Zytostatika	193	8,7	68	8,6	0,9474

Tab. 2 Stationäre Behandlung (KH), die Mittelwerte (MW) beziehen sich jeweils auf alle Versicherten (VS) mit einem entsprechenden stationären Aufenthalt, Altersgruppen ab 21 Jahre, n=1502 vor/1528 ab Indexverordnung

Altersgruppe	Pflastergruppe			Tablettengruppe			p-Wert
	VS [n]		MW (Stabw) der KH-Tage der VS	VS [n]		MW (Stabw) der KH-Tage der VS	
	Mit KH	Anteil % an Altersgruppe		Mit KH	Anteil % an Altersgruppe		
KH-Tage je Versicherten vor Indexverordnung							
21–40	74	49,0	34,60 (39,70)	44	47,8	29,00 (25,40)	0,4029
41–60	383	50,7	34,88 (51,66)	188	47,6	29,29 (28,47)	0,0967
61+	669	50,9	35,75 (43,97)	144	47,8	30,70 (28,87)	0,0872
KH-Tage je Versicherten ab Indexverordnung							
21–40	68	45,0	29,25 (30,50)	42	45,6	29,52 (30,50)	0,9604
41–60	386	51,1	34,07 (36,74)	180	45,5	30,30 (30,10)	0,2303
61+	687	52,3	35,57 (40,10)	165	54,8	35,19 (28,48)	0,8863

Für diese Versicherten fand sich ein ähnliches Bild wie für die oben beschriebenen Vergleichsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung, verordnender Fachgruppe, Komedikation und Erkrankungshäufigkeit. Lediglich der Anteil der Patienten mit einer Krebsdiagnose war insgesamt deutlich höher, unterschied sich jedoch nicht zwischen den Vergleichsgruppen. In der Pflastergruppe fand sich ein Anteil von 30,3% (n=1040) der Patienten mit einer Krebsdiagnose, in der Tablettengruppe von 32,0% (n=368). Der Anteil der Verstorbenen betrug bei den Versicherten, die noch mindestens 30 Tage ab der Indexverordnung zu beobachten waren, insgesamt 30,4% (Pflastergruppe 31,0%; Tablettengruppe 28,6%)

und war damit fast doppelt so hoch wie bei den Versicherten, die nach der Indexverordnung noch mindestens 180 Tage zu beobachten waren (insgesamt 16,4%; Pflastergruppe 17,4%; Tablettengruppe 14,4%).

Multivariate Analysen

Da die univariaten Analysen Einflüsse von Alter und Geschlecht sowie verordnender Facharztgruppe nicht berücksichtigen, wurden mögliche Einflussvariablen auch in multivariaten Regressionsmodellen untersucht.

Im Modell 1 (■ **Tab. 4**) zeigt sich, dass im Vergleich zu oralen retardierten Opioiden die Opioidpflaster signifikant häufiger bei über 60-Jährigen und bei Frauen verordnet werden. Patienten, die mit Opioidpflastern behandelt werden, erhalten diese signifikant häufiger von Allgemeinmedizinerinnen. In der Pflastergruppe fanden sich im Vergleich zur Tablettengruppe signifikant häufiger Verordnungen von Herz-Kreislauf-Medikamenten, aber seltener Antidepressiva-Verordnungen. Knapp verfehlt wurde die statistische Signifikanz für die Verordnung von Antiemetika sowie von Medikamenten, die bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden, als Prädiktor für eine Zuordnung in die Tablettengruppe. Die Verordnung von Laxanzien ist eine klinisch erklärable Folge der Einnahme von Opioiden, die auch anhand der hier ausgewerteten Daten beobachtet wurde. Sie wurde nicht als Einflussvariable berücksichtigt.

Im Modell 2 wurden die Ergebnisse in Bezug auf Alter, Geschlecht, verordnende Fachgruppe und Anzahl von Krankenhaustagen vor der Indexverordnung bestätigt. Zusätzlich wurde der Einfluss von Komorbiditäten untersucht, die zu einer Diagnose anlässlich eines stationären oder eines Arbeitsunfähigkeitsfalls geführt hatten. Hier fanden sich kaum signifikante Unterschiede, außer dass Patienten der Pflastergruppe häufiger an Erkrankungen des Bewegungsapparats leiden: Für Patienten ohne entsprechende Diagnose war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Opioidpflaster verordnet wird, signifikant geringer (OR = 0,722; 95%-CI 0,583–0,893; p=0,0027).

Diese Untersuchung lässt erkennen, dass sich Patienten, die mit Opioidpflastern versorgt werden, insbesondere in Bezug auf Alter und Geschlecht von jenen unterscheiden, die orale Opioide bekommen: Die Versicherten in der Pflastergruppe sind älter und der Anteil der Frauen größer. Darüber hinaus ergibt sich in der Pflastergruppe ein höherer Anteil von Versicherten mit Herz-Kreislauf-Medikamenten.

Diskussion

Die Mehrheit der Pflasterempfänger erhält diese vom Hausarzt, aber der Anteil derer, die orale Darreichungsformen vom Anästhesisten erhalten, ist relativ größer als der Anteil, der Pflaster vom

Anästhesisten erhält. Dies deutet auf eine höhere Präferenz der Pflaster durch Hausärzte hin, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich dabei in manchen Fällen um eine Weiterverordnung nach Beginn der Pflastertherapie in der Klinik oder durch einen Anästhesisten (Schmerztherapeuten) handelt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Opioidpflaster gegenüber oralen Opioiden wahrscheinlicher für ältere Patienten, bei denen die beobachteten Arzneiverordnungen auf Multimorbidität hinweisen (v. a. Herz-Kreislauf-Erkrankungen), verordnet werden. Diese Patienten sind in hohem Maße auf eine wirksame, wohnortnahe Schmerzbehandlung angewiesen, die in den meisten Fällen durch den Hausarzt geleistet werden muss, da Versorgungsdefizite in Bezug auf die fachärztliche Schmerztherapie beschrieben sind. So verweist die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. auf das Fehlen von etwa 1500 qualifizierten Einrichtungen, die notwendig wären, um alle Patienten mit „problematischen Schmerzzuständen“ angemessen zu behandeln [4]. Unsere Ergebnisse lassen die Hypothese zu, dass Opioidpflaster die Opioidversorgung durch Allgemeinmediziner erleichtern könnten.

Das Verhältnis von Patienten der Pflaster- zu denen der Tablettengruppe betrug in unserer Analyse ca. 74 zu 26%. Damit ist der Anteil der Patienten in der Pflastergruppe zwar etwas höher als der Anteil der 2005 verordneten DDD von transdermalen vs. oralen Opioiden: Von insgesamt 107,1 Mio. in der GKV verordneten DDD stark wirksamer Opioide entfielen im Jahre 2005 59,4 Mio. DDD auf transdermale Zubereitungen, 37,1 Mio. DDD auf Morphin, Oxycodon und Hydromorphon, der Rest auf andere stark wirksame Opioide [1]. In unserer Analyse wurden allerdings nur retardierte orale Darreichungsformen berücksichtigt. Zudem wurden Patienten der Tablettengruppe deutlich mehr DDD von Opioiden verordnet, sodass das von uns beobachtete Verhältnis als durchaus repräsentativ für die GKV insgesamt angesehen werden kann.

Sekundärdatenanalysen wie die dargestellte erlauben mit vergleichsweise geringem Aufwand die Untersuchung einer relativ großen Patientenzahl. Wenn auch die

Tab. 3 Anzahl und Anteile von Versicherten mit den genannten Diagnosen (stationär oder AU-Fall) an allen Versicherten der Studienkohorte (n=3020). Statistische Signifikanzprüfung nur für die Altersgruppen ab 21 Jahre (n=3007)

Diagnose (ICD-10-Codes)	Gruppe				p-Wert Chi-Quadrat-Test (Pflaster- vs. Tablettengruppe)
	Pflaster (n=2228)		Tabletten (n=792)		
	n	%	n	%	
Angststörungen (F20-F31)	21	0,9	11	1,4	0,292
Asthma/COPD (J43-J46)	37	1,7	7	0,9	0,1171
Bewegungsapparat (M05-M06; M12-M19; M45-M54)	502	22,5	160	20,2	0,1735
Depression (F32-F33)	39	1,8	21	2,7	0,1186
Diabetes mellitus (E10-E14)	49	2,2	11	1,4	0,1604
Herz-Kreislauf-Erkrankungen (I10-I15; I20-I25)	100	4,5	37	4,7	0,8313
Krebs (C00-C14)	397	17,8	159	20,1	0,1592
Neuropathische Schmerzen (G50-G64)	83	3,7%	39	4,9%	0,1410
Zerebrovaskulär (Apoplex, Blutung) (I61-I64)	42	1,9	13	1,6	0,6596

Datengrundlage – in Bezug auf die Fragestellung – teilweise lückenhaft ist, unterliegt die Analyse nicht dem Einfluss spezieller Studienprotokolle, sondern ausschließlich den Einflüssen, die sich aus dem Versorgungsalltag ergeben. Alle Daten aller Versicherten zu Verordnungen, Arbeitsunfähigkeit und stationärer Behandlung sind prinzipiell vorhanden. Die Ergebnisse erlauben Hypothesenbildungen, die ggf. in weiteren Studien überprüft werden können.

Die Nutzung von Krankenkassen-Routinedaten ist jedoch auch mit Einschränkungen verbunden. In Bezug auf die Erfassung der Komorbidität bzw. der den behandelten Schmerzen zu Grunde liegende Erkrankung ist die Aussagekraft der Ergebnisse anhand der verwendeten Datensätze eingeschränkt, weil eine zuverlässige Diagnosezuordnung nur im Zusammenhang mit AU oder stationärem Aufenthalt möglich ist. Diese Daten sind hinsichtlich der Gesamtmorbidität der untersuchten Gruppe naturgemäß nur bedingt aussagefähig. Beispielsweise können Arbeitsunfähigkeitsdiagnosen nur für erwerbstätige Versicherte erfasst werden, die Mehrheit der Opioidempfänger ist jedoch über 60 Jahre alt. Dementsprechend konnten Erkrankungen, die zwar bei den

Versicherten vorhanden waren, aber nicht zu einem solchen Fall führten, also nicht in die Analyse eingehen.

Eine weitere Einschränkung könnte ein möglicher Bias sein, der sich dadurch ergibt, dass durch die Definition der Indexverordnung nur Versicherte eingeschlossen wurden, die mindestens noch 180 Tage zu beobachten waren. Dadurch wurden vermutlich überproportional viele Versicherte ausgeschlossen, bei denen die Überlebenszeit (z. B. bedingt durch eine Krebserkrankung) nach einer möglichen Indexverordnung sehr kurz war. Um zu prüfen, ob ein solcher Bias tatsächlich zu vermuten ist, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Versicherte, die nach der Indexverordnung noch mindestens 30 Tage zu beobachten waren, unterschieden sich nur hinsichtlich der Krebsdiagnosen und der Verstorbenen von denen, die noch mindestens 180 Tage zu beobachten waren.

Anhand der Daten können lediglich Aussagen über Korrelationen, nicht jedoch über Ursachenzusammenhänge getroffen werden. So wurden beispielsweise den Patienten, die mit Opioidpflastern behandelt wurden, weniger Laxanzien verschrieben als den mit oralen Opioiden behandelten. Dass Obstipation bei Verwen-

Tab. 4 Im multivariaten Modell 1 geprüfte Einflussvariablen. Dargestellt sind die Odds Ratios (OR), 95%-Vertrauensbereiche (95%-CI) und die p-Werte für 3007 Patienten

Parameter	Vergleich	OR	95%-CI	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	Erläuterung der OR
Altersgruppe	21–40 vs. <=20	1,058	0,312–3,592	<0,0001 ¹	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher bei über 60-Jährigen
	41–60 vs. <=20	1,187	0,357–3,943		
	61+ vs. <=20	2,259	0,678–7,529		
Geschlecht	M vs. W	0,621	0,522–0,738	<0,0001	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher bei Frauen
Anzahl KH-Tage vor Indexverordnung	Stetig zunehmend	1,005	1,001–1,008	0,0039	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher bei höherer Anzahl von Krankenhaustagen vorher
Fachgruppe Verordner	Allgemeinmediziner vs. alle anderen	1,331	1,124–1,576	0,0009	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher durch Allgemeinmediziner
Verordnung von Herz-Kreislauf-Medikamenten	Nein vs. ja	0,768	0,639–0,925	0,0053	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher bei Verordnung kardiovaskulärer Medikamente
Verordnung von Bronchodilatoren	Nein vs. ja	0,871	0,668–1,134	0,3048	Verordnung eines Opioidpflasters ist wahrscheinlicher bei Verordnung von Bronchodilatoren
Verordnung von Antiemetika	Nein vs. ja	1,308	1,063–1,61	0,0112	Antiemetika werden bei Pflasterpatienten seltener verordnet
Verordnung von Mitteln bei neuropathischen Schmerzen	Nein vs. ja	1,453	1,082–1,953	0,0130	Verordnung eines Opioidpflasters ist seltener bei Hinweisen auf neuropathische Schmerzen
Verordnung von Antidepressiva	Nein vs. ja	1,669	1,402–1,988	<0,0001	Antidepressiva werden bei Pflasterpatienten seltener verordnet

¹p-Wert für Overall-Test auf Einfluss des Alters
M männlich, W weiblich
KH stationärer Aufenthalt

dung von Opioidpflastern seltener auftritt als unter oraler Medikation mit z. B. Morphin, wurde in klinischen Studien bereits gezeigt [5, 6, 7]. In einer Anwendungsbeobachtung wurden 3255 Patienten auf eine transdermale Buprenorphinmedikation eingestellt. Lediglich 2% von ihnen klagten über Obstipation [8].

Zumindest teilweise dürfte die geringere Laxanzienverordnung auf im Mittel geringere Äquivalenzdosen bei Patienten mit Opioidpflastern zurückzuführen sein, denn es wurden signifikant höhere Mengen verordneter DDD bei Versicherten mit oralen retardierten Opioiden beobachtet. Wie sich aus den Dosierungsempfehlungen in den Fachinformationen für Opioidpflaster ergibt, entsprechen die dort angegebenen Verhältnisse den Äquivalenzdosen von oral retardiertem Morphin und transdermale Buprenorphin bzw. Fentanyl etwa den Verhältnissen der DDD für die genannten Wirkstoffe. Beispielsweise wird bei vorheriger Verordnung von 120 mg oralem Morphin (DDD 100 mg) empfohlen, die Therapie mit einem Buprenorphinpflaster fortzuführen, das 52,5 µg/h bzw. 1,26 mg/24 h frei-

setzt (DDD für transdermales Buprenorphin: 1,2 mg).

Versicherte in der Gruppe mit der Verordnung oraler Opioide erhalten außerdem häufiger Medikamente, die als Koanalgetika oder zur Behandlung neuropathischer Schmerzzustände eingesetzt werden (Antidepressiva, Antikonvulsiva). Die Versicherten der Tablettengruppe werden häufiger von Schmerztherapeuten behandelt, die vermutlich diese Koanalgetika häufiger einsetzen und in der Regel eher mit nur einer Diagnose, nämlich den aktuellen Schmerzen, konfrontiert werden. In Anbetracht der umfangreichen Komedikation, die bei vielen Patienten der im Mittel älteren Patienten in der Pflastergruppe gesehen wurde, ist jedoch vorstellbar, dass in der hausärztlichen Versorgung unter Berücksichtigung aller Grunderkrankungen eine solche komplexe Schmerztherapie zugunsten anderer Behandlungsschwerpunkte nicht realisiert wird. In diesem Zusammenhang wäre auch die Einbeziehung von Daten zu Pflegeleistungen und -stufen interessant, allerdings standen solche in den verwendeten Routinedaten nicht zur Verfügung.

Interessant ist außerdem der Befund, dass sich aufgrund der Häufigkeit von Diagnosen anlässlich von Arbeitsunfähigkeits- oder stationären Fällen kaum signifikante Unterschiede für die der Opioidtherapie zugrunde liegenden möglichen Schmerzzursachen finden. Lediglich in der Altersgruppe der über 60-Jährigen fand sich in der Tablettengruppe ein Trend, dass Krebsdiagnosen häufiger waren, doch wurde im multivariaten Modell kein signifikanter Unterschied gesehen. Einzig Erkrankungen des Bewegungsapparats fanden sich in der multivariaten Analyse signifikant häufiger in der Pflastergruppe. Keine Unterschiede zeigte die Häufigkeit von Diagnosen neuropathischer Schmerzen zwischen den beiden Gruppen. Diagnosen konnten allerdings nur anlässlich von Arbeitsunfähigkeits- oder stationären Fällen festgestellt werden, sodass vermutlich ein Großteil der Patienten mit neuropathischen Schmerzen nicht erkannt wurde und auch mögliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen unerkannt blieben. Möglicherweise würde die Analyse ambulanter Diagnosen zeigen, dass in der Tablettengruppe neuropathische Schmerzen häufiger vorkommen.

thische Schmerzen häufiger diagnostiziert werden, da diese Diagnose häufiger von Schmerztherapeuten gestellt wird.

Fazit für die Praxis

Aus der von uns vorgelegten explorativen Studie kann abgeleitet werden, dass Opioidpflaster in der hausärztlichen Versorgung von älteren Schmerzpatienten mit v. a. kardiovaskulärer Komorbidität einen höheren Stellenwert haben als orale Darreichungsformen stark wirksamer Opioide. Weitere Studien mit prospektivem Design sollten erfolgen, um festzustellen, welche Patientengruppen von den Schmerzplastern besonders profitieren, und mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Schmerzplastern sollten evaluiert werden.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Höer

IGES-Institut

Wichmannstraße 5, 10787 Berlin

ah@iges.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Das IGES, dem AH, MK, AG und BH angehören, wurde von der Grünenthal GmbH Deutschland mit der Durchführung der beschriebenen Datenanalyse beauftragt.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2006) Arzneiverordnungs-Report 2006. Springer, Berlin Heidelberg New York
2. WHO (1990) Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee. Technical report series, No. 804., WHO, Geneva
3. Fricke U, Günther J, Zawinell A (2006b) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Hrsg. vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Bonn
4. DGS (2005) Versinkt Deutschland am 1. April im Schmerz? Pressemitteilung vom 17.2.2005; http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pages/presse/2005/Versinkt_Deutschland_am_1_April_im_Schmerz.htm [28.4.2006]
5. Allan L, Hays H, Jensen NH et al. (2001) Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 322: 1154–1158
6. Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E (2005) Strong opioids and constipation. *Schmerz* 19: 214–219
7. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G et al. (2000) Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 14: 111–119
8. Radbruch L (2003) Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract* 133 [suppl]: 19–22; discussion 23–24

Hier steht eine Anzeige.

