

Differenzierte Opioid Therapie

München, 02. April 2008

Gerhard H.H. Müller-Schwefe

*Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V.
Regionales Schmerz- und PalliativZentrum DGS Göppingen*



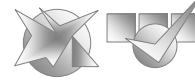
Vorurteile

Der Zulassungsausschuss möchte die Bedarfsermittlung des Berufsverbands Deutscher Schmerztherapeuten nicht als Entscheidungsgrundlage hernehmen. Es ist bekannt, dass es eine Schmerzkonzeption Baden Württemberg gibt. Aus deren Sicht ist der schmerztherapeutische Bedarf unendlich. Allerdings ist das Prinzip der Schmerztherapie nicht überzeugend, was z. B. die Medikamentenbehandlung anbelangt. So werden Patienten immer häufiger mit starken Medikamenten behandelt, wodurch nie mehr eine weniger beeinträchtigende Schmerzbehandlung vorgenommen werden kann.

Medikamentenbehandlung anbelangt.

So werden Patienten immer häufiger mit starken Medikamenten behandelt, wodurch nie mehr eine weniger beeinträchtigende Schmerzbehandlung vorgenommen werden kann.“

Zulassungsausschuß der KV Baden-Württemberg 28.09.2007



Urteile

PRÜFUNGS- UND BESCHWERDEAUSSCHUSS BADEN-WÜRTTEMBERG

zur Durchführung der Wirtschaftlichkeitsprüfung in der vertragsärztlichen Versorgung

„Nach Feststellung des maßgeblichen Sachverhaltes... ist folgender Beschluss ergangen:..“

Prüfungsausschuss
Kammerverordnungsweise
Freiburg

EINWURF-EINSCHREIBEN

5902004

Vorsitzender:

Aufgrund der Überschreitung des Richtgrößenvolumens für das Jahr 2005 wird ein Regress in Höhe von 111.679,66 € festgesetzt.“

ergangen:

Beschluss

Auf Grund der Überschreitung des Richtgrößenvolumens für das Jahr 2005 wird ein Regress in Höhe von 111.679,66 €, festgesetzt.



Gesundheitspolitik Stufe I

Arzneimittelversorgungs- Wirtschaftlichkeitsgesetz - AVWG

Das [„Ärzte dürfen aus ihrem Bonus-Malus-System] soll Ärztinnen und Ärzte verhalten, das Preis-leistungs-Verhältnis eines Arzneimittels bei ihren Verordnungen stärker als bisher zu berücksichtigen - ohne dass [die Qualität der Versorgung] darunter leidet.



Rabattverträge nach § 130a, Abs. 8 SGB V



Umstellung auf Rabatt-Medikamente: KV lockt mit 20 Euro-Bonus

Mit einer ungewöhnlichen Methode versuchen Kassenärztliche Vereinigung (KV) und AOK derzeit in Hessen, die Arzneimittelausgaben zu senken: Jeder Arzt, der einen seiner Patienten auf ein billigeres, rabattiertes Medikament umstellt, erhält eine "Beratungspauschale" in Höhe von 20 Euro. In einem ausführlichen Schreiben der KV wird den Ärzten sogar namentlich mitgeteilt, welche AOK-Patienten umgestellt werden könnten, da sie zu derzeit teure Medikamente erhielten. Juristen stehen diesem Vorgehen kritisch gegenüber.



Kassenärztliche
Vereinigung
Hessen
Körperschaft des öffentlichen Rechts



info.pharm - extra

Nr. 4 • Juli 2006

Analogpräparate (nach Fricke und Klaus, Arzneimittelreport) enthalten neue Wirkstoffe mit ähnlichen pharmakologischen und klinischen Wirkungen wie bereits vorhandene Arzneimittel. Es sind chemische Innovationen mit ggf. nur geringen therapeutischen Verbesserungen bzw. geringeren Nebenwirkungen. **Sie stellen insgesamt gesehen keinen nennenswerten, erkennbaren indikationsbezogenen Behandlungsvorteil für den Patienten dar und können in der Regel und von besonderen Fällen abgesehen, ohne Schaden für den Patienten durch vor-**

können Sie den Ihnen regelmäßig zugestellten Gamsi-Daten – GKV-Arzneimittel-frühinformationen für Vertragsärzte – entnehmen.

Nachfolgend eine Auflistung von Analogpräparaten verschiedener Indikationsgebiete, die ein hohes Einsparvolumen darstellen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Wolfgang LangHeinrich
Referat Pharmakotherapie

2005 in Hessen ca. 135 Millionen Euro gekostet haben.

Wie hoch Ihr persönlicher Verordnungsanteil im Bereich Analogpräparate ist,



Analgetika, Antirheumatika und Osteoporosepräparate

Präparat	Wirkstoff
Oxygesic	Oxycodon
Palladon	Hydromorphon
Deltaran	Dexibuprofen
Sympal	Dexketoprofen
Telos	Lornoxicam
Actonel	Risedronsäure
Actonel plus	Risedronsäure + Calciumcarbonat
Actonel 30	Risedronsäure
Actonel 5/35	Risedronsäure

Lokalanästhetika

Präparat	Wirkstoff
Naropin	Ropivacain

Corticosteroide

Präparat	Wirkstoff
Rimexel	Rimexolon
Calcort	Detlazacort



maenner.com/more

ben an: Schmerztherapie mit Opioiden Morphin gilt als der Goldstandard



he nach Ärzten/
chotherapeuten



VO aktuell



Tersteegenstraße 9 40474 Düsseldorf Telefon 0211 5970 - 0



Kassenärztliche Vereinigung
Nordrhein

[Home](#) > [Mitglieder](#) > [KVNO aktuell online](#) > [Ausgabe Juni / Juli 2007](#) >

Schmerztherapie mit Opioiden: Morphin gilt als der Goldstandard

Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphin oder Buprenorphin – das ist die Frage, vor der viele Ärzte stehen, die Schmerzpatienten behandeln. Welche Mittel sollten denn nun in der ambulanten Opioidtherapie eingesetzt werden? Vieles spricht für Morphine – so lautete das Fazit der Veranstaltung, zu der die KV Nordrhein Opioidexperten nach Düsseldorf geladen hatte.

Die Studienlage ist dünn, erläuterte Prof. Lukas Radbruch von der Klinik für Palliativmedizin direkt am Anfang. Unterschiede zum Beispiel hinsichtlich der Nebenwirkungen beziehen sich nur auf wenige Patienten. „So gibt es zwar Anzeichen aber keine harte Evidenz dafür, dass die Obstipationsrate bei der Behandlung mit Fentanyl-Pflastern geringer wäre als beim Morphineinsatz“, betonte Radbruch.

 **Folienvortrag von
Prof. Lukas Radbruch**
(1.520 KB)



- *Medizinischer Fortschritt*

Braucht Schmerztherapie in der Praxis mehr als:

Diclofenac (generisch)

Morphin (generisch)

Amitriptylin (generisch)

Gabapentin (generisch)

Risiken

Spitzenverbände fürchten nach der Reform doppelt so hohe Verwaltungskosten, mehr staatlichen Einfluß und weniger Wettbewerb



REFORMIN®



Verhindert schnell und zuverlässig ein Übermaß an Transparenz.
Verschleiert Geldströme und unterstützt den Aufbau einer üppigen Verwaltungsbürokratie.
Bringt Köpfe rasch zum Schweigen.



„Reformin“ aus Berlin: Die Regierung rührt zusammen. Die Versicherten sollen schlucken. Den Beipackzettel wollen Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt (SPD) und Bundeskanzlerin Angela Merkel (CDU) aber lieber geheim halten



Gesundheitspolitik Stufe II

***Rahmenvertrag über
die Arzneimittelversorgung
nach § 129 Abs. 2 SGB V
Inkraft seit 01. 04. 2008***

Apotheker

- ***muss rabattiertes Medikament abgeben***
- ***sofern dies nicht verfügbar ist eines der drei billigsten Generika***
- ***Zuwiderhandlung → Retaxierung = komplette Strafzahlung durch Apotheker***



Gesundheitspolitik Stufe II

Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V

Arzt

- *Haftet für vom Apotheker abgegebenes Medikament, selbst wenn er nicht weiß welches*
- *kann Austausch durch Kreuz bei „aut idem“ verhindern*
- *Stellt damit Apotheker regressfrei*
- *wird selbst für Verordnung in Regress genommen*



Gesundheitspolitik Stufe II

Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V

Patient

- *Umstellung eines Opioids ist wie eine Neueinstellung mit allen Risiken und Einschränkungen*
 - *Schmerzintensität*
 - *Durchbruchschmerzen*
 - *„End of dose“ - Schmerzen*
 - *Nebenwirkungen*
 - *Fahrtüchtigkeit*



Warum Opioide



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1 · 85540 Haar
Tel. (0800) 45 61-100
Fax (0800) 673 673 329
<http://www.msd.de>

MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 1202 · 85530 Haar



Haar, Oktober 2004

**MSD SHARP & DOHME GMBH gibt freiwillige weltweite Rücknahme
von VIOXX®/VIOXX®DOLOR vom Markt bekannt**

Montag, 11. Oktober 2004

VIOXX / Schwerwiegender Verdacht

Schmerzmittel als Todesursache?

Auch Deutsche verklagen Hersteller

Angeblich soll das Rheuma-
mittel Vioxx auch in Deutsch-
land zu zahlreichen Todesfäl-
len geführt haben. Auch deut-
sche Patienten verklagen
den Hersteller.

G ■ Nach

ter des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheits-
wesen (Köln), dem Magazin. Sawi-
cki habe das aus Risikostudien hoch-
gerechnet, die zur Rücknahme
Rheumamittels...

Teil



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

EMA/CHMP/410051/2006
EMA/H/A-5.3/800

**OPINION OF THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
PURSUANT TO ARTICLE 5(3) OF REGULATION (EC) No 726/2004, FOR NON-
SELECTIVE NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)**

The CHMP agrees the following on the arterial thrombotic risk:

- Data from the MEDAL programme indicate that the overall thrombotic risk for diclofenac (150 mg/d) and etoricoxib (60 or 90 mg/d) is similar. However, there are issues that need to be further analysed before the results of the programme can be considered conclusive (e.g. review of individual studies, subgroups, dose effects). When the full data set is available, these issues will be further assessed.

Taking all available clinical trial and epidemiological data into account, diclofenac, particularly at a high dose (150 mg/d), may be associated with an increased risk of arterial thrombotic events (for example myocardial infarction or stroke).



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

EMA/CHMP/410051/2006
EMA/H/A-5.3/800

**OPINION OF THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
PURSUANT TO ARTICLE 5(3) OF REGULATION (EC) No 726/2004, FOR NON-
SELECTIVE NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)**

The CHMP agrees that the general prescribing advice and the advice to patients for NSAIDs remains as follows:

- Prescribers and patients should continue to use NSAIDs at the lowest effective dose for the shortest possible duration to control symptoms.
-
-



Die „guten Alten“

• Kardiovaskuläres Risiko von Diclofenac unterscheidet sich nicht von Etoricoxib

(Medal Studie, 23 504 Patienten > 1 Jahr Therapie)

• GI Risiko von unselektiven COX Hemmern signifikant höher als von COX-2 Hemmern

• (Target Studie)



Warum Opioide?



Opioide

(Opioidalkaloide aus *Papaver somniferum*)



Endorphine

(Opioidpeptide: Enkephalin, Dynorphin, β -Endorphin)



Unterschiede Opioid – COX-Hemmer

*COX-Hemmer (selektive und unselektive)
blockieren körpereigene Mechanismen*

→ unerwünschte Nebenwirkungen

• Opiode verstärken körpereigene Mechanismen

→ Verträglichkeit auch in der Langzeittherapie

Galenic facit venenum

Ziel – Ausreichend lange Retardierung

- *IR-Opioid*e fördern Abhängigkeit und Toleranzentwicklung





Sind alle Opioide gleich?





Vom Mohnsaft zum modernen Opioid

1. Verändertes Wirkspektrum

→ neue Moleküle

2. Veränderte Wirkdauer

→ Veränderte Galenik

3. Neue Kombinationen

→ bessere Verträglichkeit



Vom Mohnsaft zum modernen Opioid

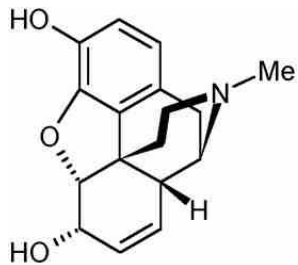
Neue Moleküle



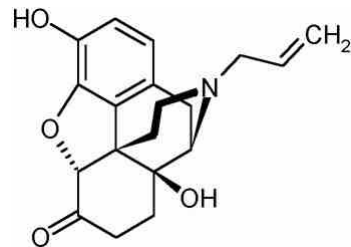


Vom Mohnsaft zum modernen Opioid

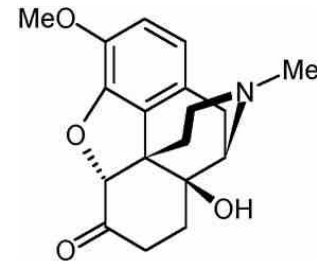
Neue Moleküle



Morphin



Naloxon



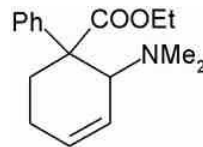
Oxycodon



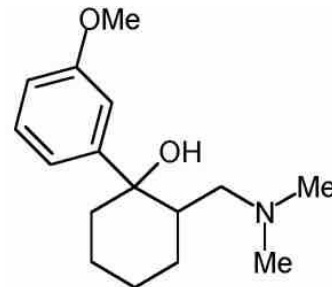
Hydromorphon



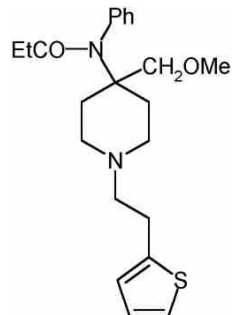
Codein



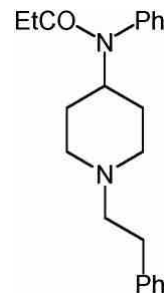
Tilidin



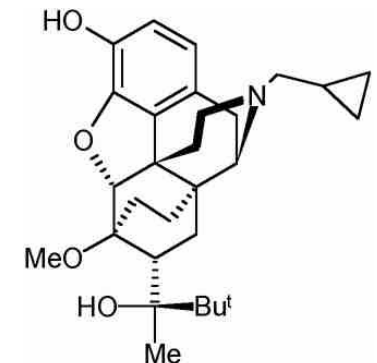
Tramadol



Sufentanil



Fentanyl



Buprenorphin



Kriterien für differenzierte Opioidtherapie

- Genetische Polymorphismen der*
 - Rezeptoren*
 - Enzymsysteme*
- Plasma Eiweiß Bindung*
- Abbau (Cytochrom P 450 CYP3A4)*
- Elimination / aktive Metaboliten?, MG6 ?*
- Wirkdauer / Steuerbarkeit*



Sind alle Opioide gleich?

Morphin

- reiner μ - Agonist*
- aktive Metaboliten (M-6-Glucuronid)*
- kumulieren bei Niereninsuffizienz oft verzögert*
- potenter Histaminliberator (Jucken, Bronchospasmus)*
- Metabolisierung über Cytochrom P450 CYP3A4*
- Interaktionen mit anderen Pharmaka*
- immunsuppressive Wirkung*
- gehäuft Obstipation, Spasmen von Hohlorganen*



Sind alle Opioide gleich?

Plasmaeiweißbindung

–Hydromorphon (<i>Jurnista</i>):	8 %
–Oxycodon (<i>Oxygesic</i>)	40 %
–Fentanyl (<i>Durogesic</i>)	70 – 90 %
–Buprenorphin (<i>Transtec</i>)	95 %
–Glibenclamid (<i>Euglucon</i>)	> 98 %
–Diclofenac	90 %

–Hohe PEB → Interaktionen mit anderen Substanzen möglich



Sind alle Opioide gleich?

Metabolisierung von Hydromorphon

- Hepatisch Konjugation zu Hydromorphon-3-Glucuronid***
- HMG3: pharmakologisch inaktiv***
- keine aktiven Metaboliten***

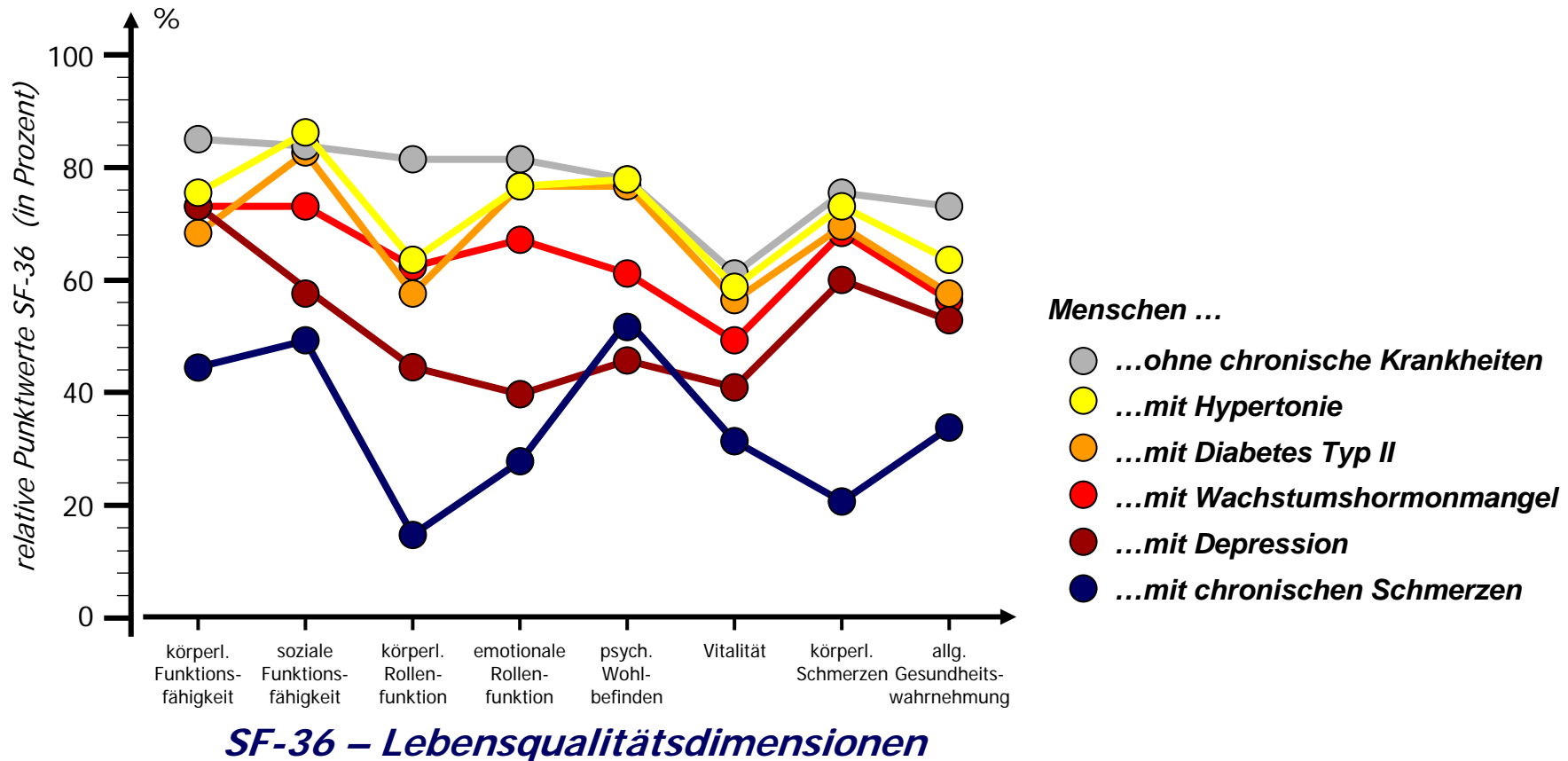
- Keine Beeinflussung von Cytochrom P450 CYP3A4***
- Keine Interaktion mit z.B. Ciprofloxacin, Itraconazol, Erythromycin***

- (Morphin → Morphin-6-Glucuronid (MG6), aktiver Metabolit, kumuliert bei Niereninsuffizienz)***



Der Patient im Mittelpunkt?

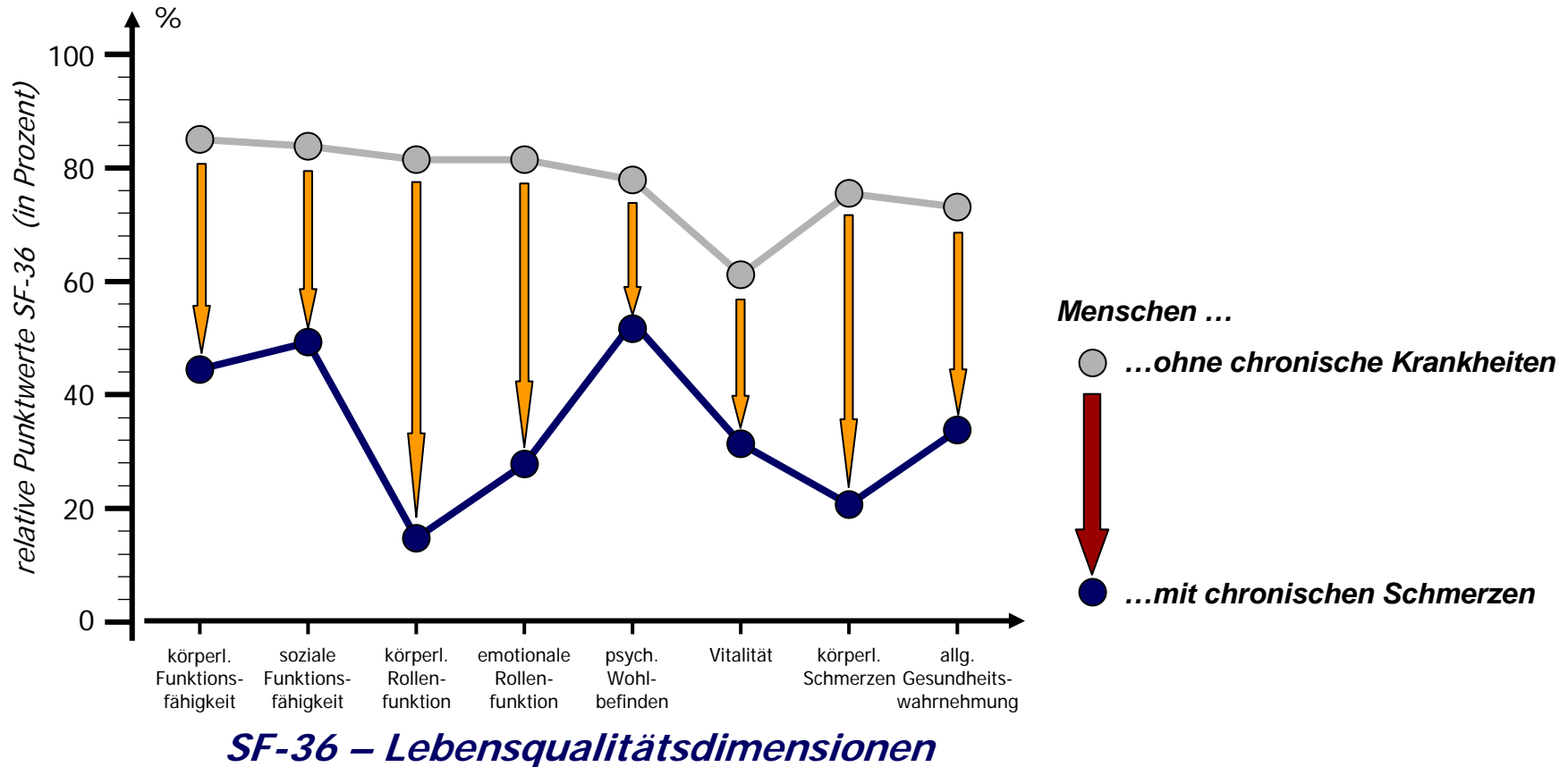
Lebensqualität chronisch Kranker in Deutschland





Der Patient im Mittelpunkt?

Lebensqualität chronisch Kranker in Deutschland



Schmerztherapie

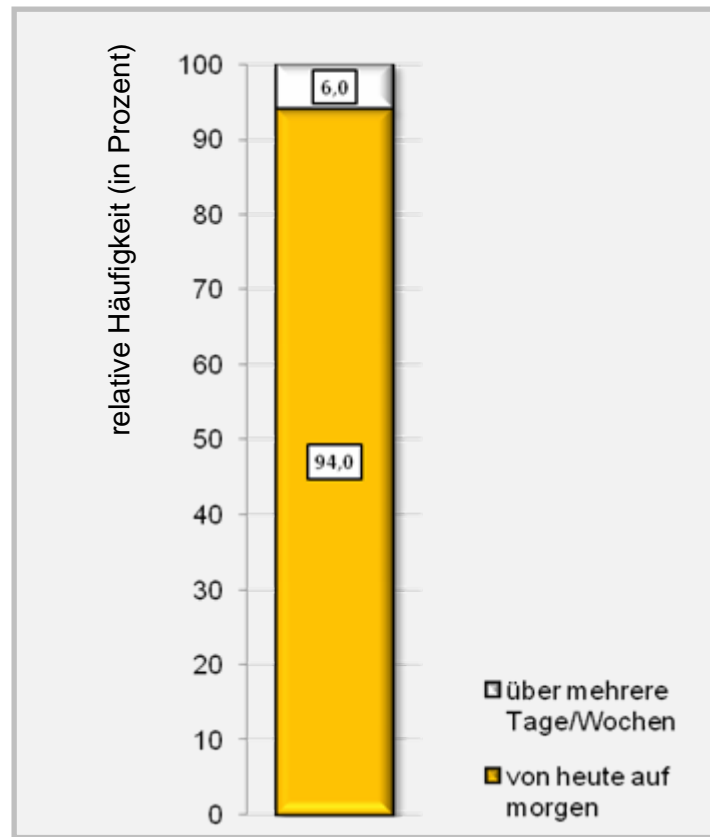
Gratwanderung zwischen Qualität und Wirtschaftlichkeit

Gesundheitsökonomische Konsequenzen
medizinisch nicht-indizierter Arzneimittelumstellungen



Ergebnisse Subgruppe WHO-III (n=424)

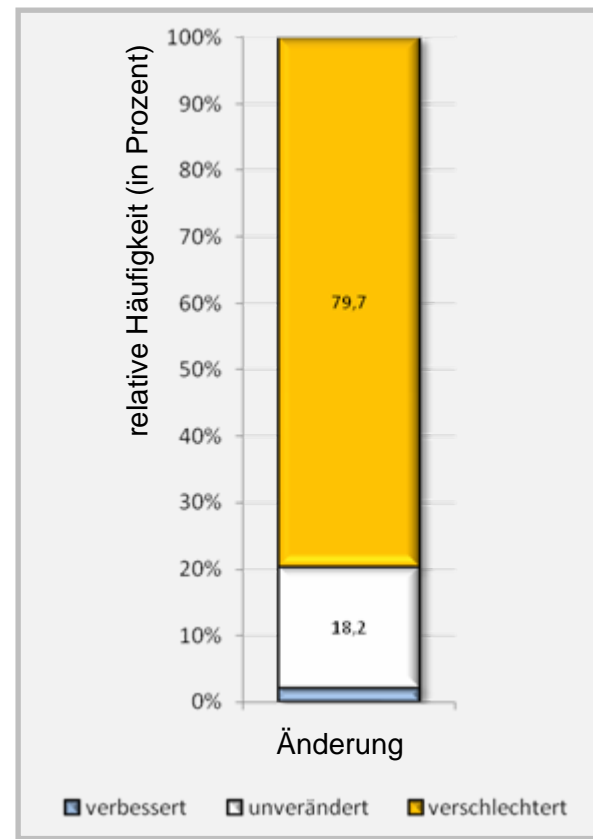
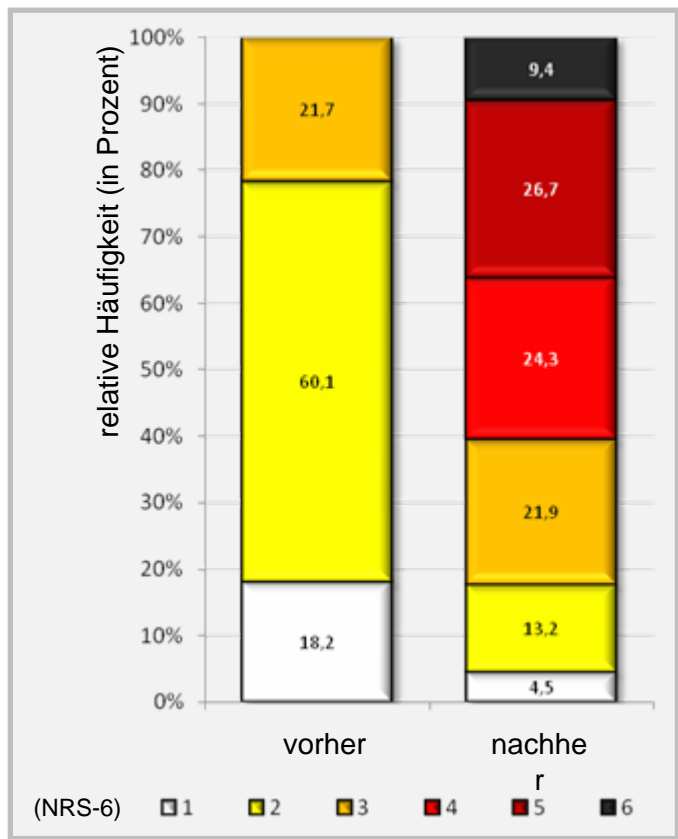
Art der Umstellung ?





Ergebnisse Subgruppe WHO-III (n=424)

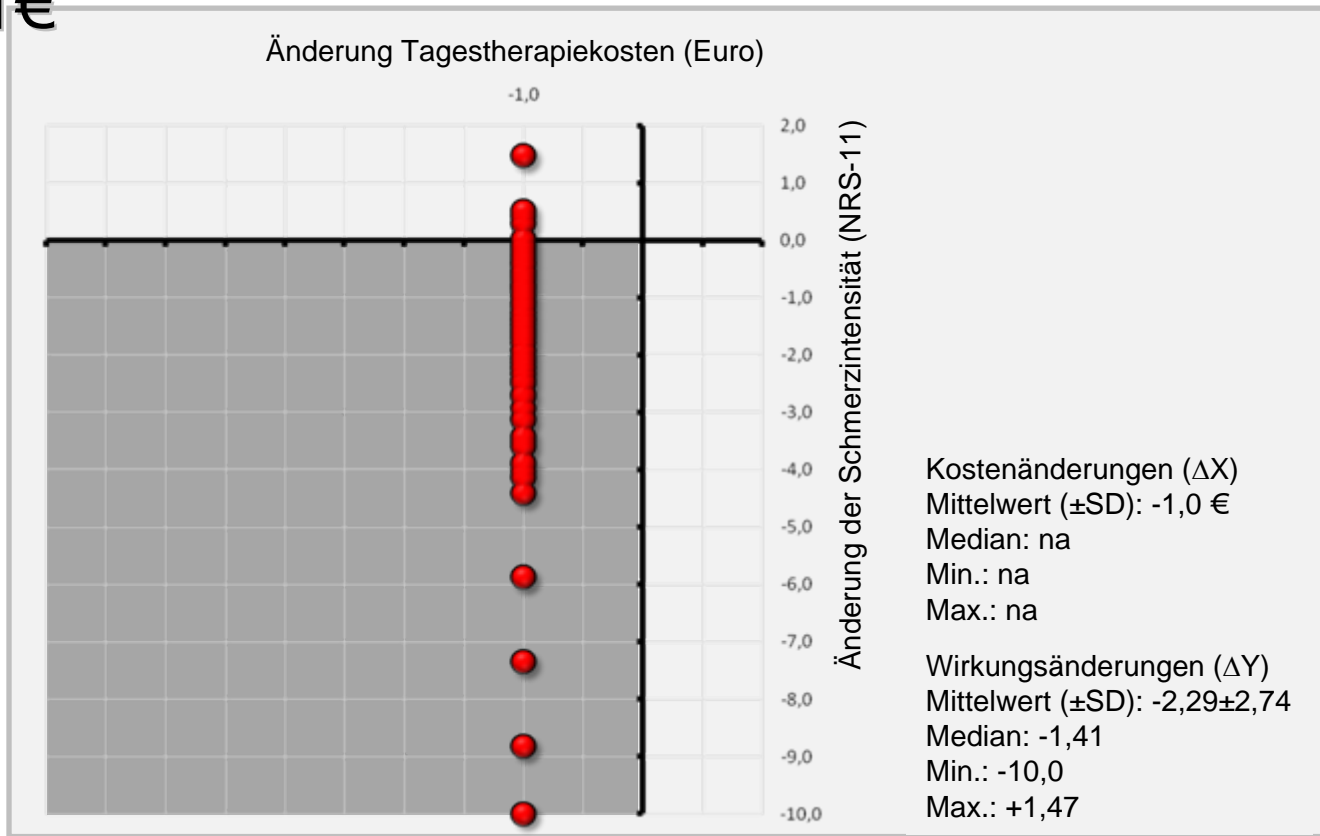
Bewertung der analgetischen Wirksamkeit





Ergebnisse Subgruppe WHO-III (n=424)

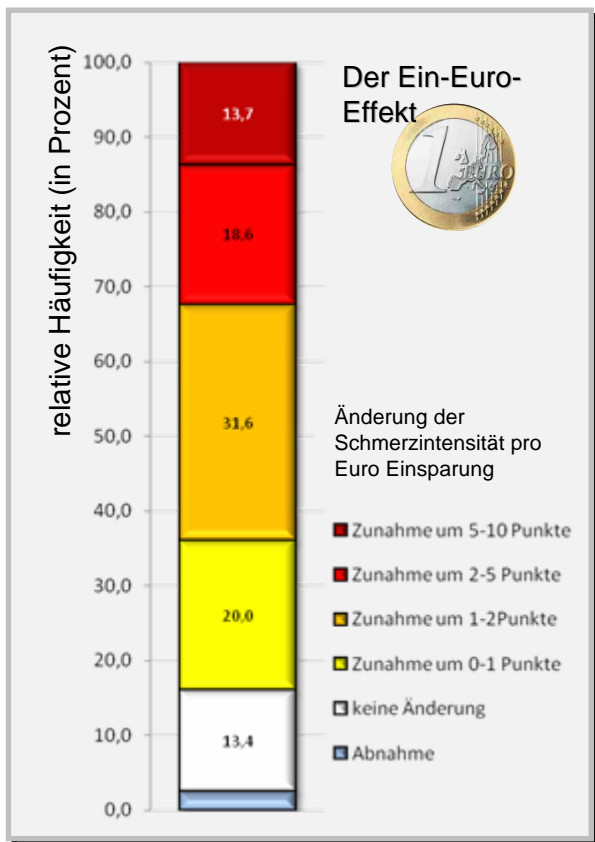
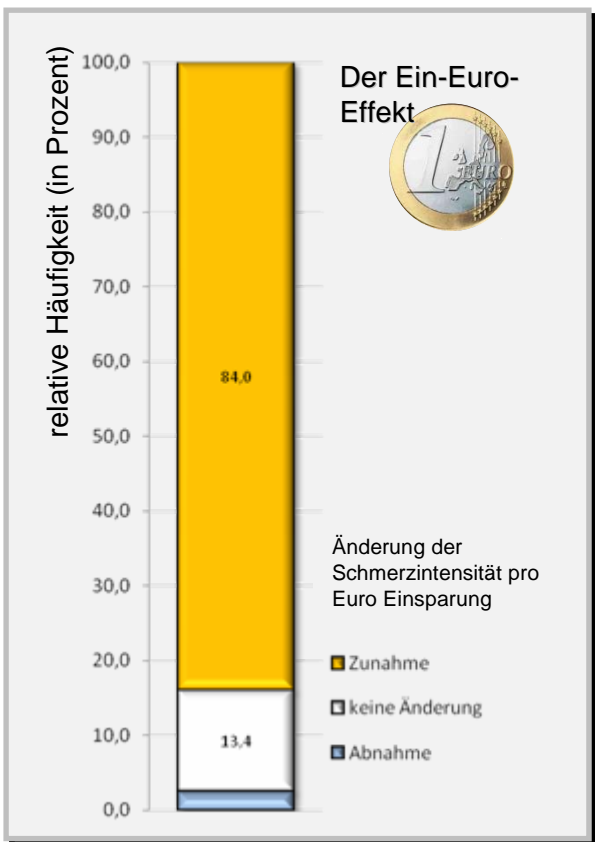
Effizienzbewertung: Δ durchschnittliche Schmerzintensität / 1€





Ergebnisse Subgruppe WHO-III (n=424)

Änderung der Schmerzintensität pro Euro Einsparung





Zusammenfassung

Subgruppe WHO-III (n=424)

- (1) Der dosisäquivalente Wechsel von einem stark wirksamen Opioid-Analgetikum auf ein preiswerteres, wirkstoff-gleiches Alternativpräparat geht mit für den Patienten nachvollziehbaren Konsequenzen einher!

Infolge der Umstellung zeigte sich bei 76,2% der befragten Patienten eine Verschlechterung der Schmerzintensität (bei 35,5% um eine, bei 28,5% um zwei und bei 14,1% um drei und mehr Punkte auf der NRS-11).

Diese dokumentierten Verschlechterungen sind ...

(a) ... statistisch hochsignifikant

(b) ($p < 0,001$) klinisch relevant!



Zusammenfassung

Subgruppe WHO-III (n=424)

- (2) Durch die Umstellung ergab sich für die Tagestherapiekosten eine mittlere Einsparung von $0,96 \pm 0,63$ € pro Patient.
- (3) In der pharmakökonomischen Effizienzanalyse zeigte sich pro eingespartem Euro Tagestherapiekosten eine durchschnittliche Zunahme der Schmerzintensität um $2,29 \pm 2,74$ Punkte auf der NRS-11.

Damit erwiesen sich die medizinisch nicht-indizierten Umstellungen der Therapie stark-wirksamer Opioid-Analgetika bei den chronischen Schmerzpatienten als unwirtschaftlich und pharmakoökonomisch ineffizient.

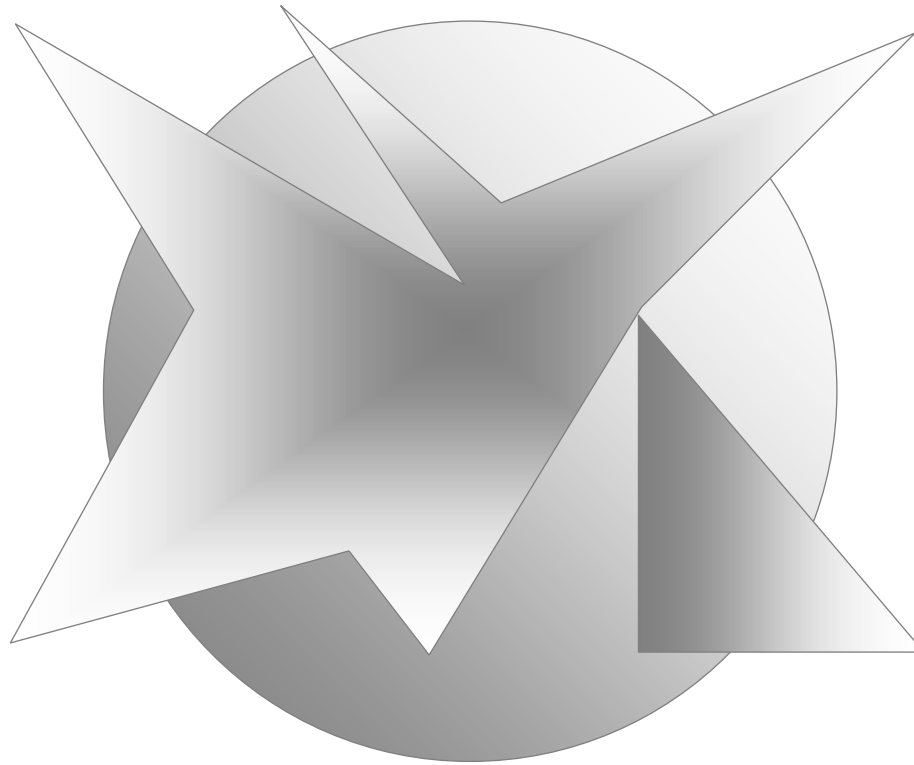


“ It took me years to get effective treatment for my chronic pain. During that time I was a different person. The pain was so bad, it made me confused and dazed, unable to think clearly – it was like torture. My doctors were unsure of which medicine to prescribe and seemed afraid to prescribe the opioids which finally relieved my pain.

Joan, patient, UK ”



World in Pain



Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie