



DGS - PraxisLeitlinien Schmerzmedizin



HILFSMITTEL FÜR DIE TÄGLICHE PRAXIS

PraxisLeitlinie

**Substitutionsbehandlung bei
Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie v2.0**

HILFSMITTEL FÜR DIE TÄGLICHE PRAXIS

DGS-PRAXISLEITLINIE
SUBSTITUTIONSBEHANDLUNG BEI OPIOIDFEHL-
GEBRAUCH IN DER SCHMERZTHERAPIE

Version: 2.0 für Fachkreise
Erscheinungsjahr: 2018

Verantwortlicher Leitlinienautor:
Dr. med. Oliver M.D. Emrich

Herausgeber:

Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
Lennéstr. 9
10785 Berlin
<http://www.dgschmerzmedizin.de>

Redaktion:
DGS-PraxisLeitlinien
redaktion@dgs-praxisleitlinien.de
<http://www.dgs-praxisleitlinien.de>

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: O.Meany MD&PM GmbH
Umschlaggraphik: istockphoto
Satz: O.Meany MD&PM GmbH

ISBN: 978-3-9817530-3-5

Wichtiger Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser PraxisLeitlinie eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren und Herausgeber große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber den Angaben in dieser PraxisLeitlinie abweichen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf Gefahr des Benutzers. Herausgeber und Autoren appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Diese PraxisLeitlinie ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Herausgeber unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Anmerkung	7
Hintergrund /Entstehungsgeschichte	12
Autorenteam	14
Aussagen / Empfehlungen	15
Erläuterungen	68
Literaturverzeichnis	69
Wichtige Nummern	75

Vorwort

Opioidfehlgebrauch – Opioidmissbrauch – Sucht: In diesem Umfeld ordnet die Praxisleitlinie DGS „Substitutionsbehandlung bei Opioidfehlgebrauch in der Schmerztherapie“ Daten und Fakten, Erfahrungen, Vorurteile, um eine möglichst gute Versorgung von Patienten im Umfeld einer rationalen schmerzmedizinischen Versorgung mit Opioiden sicherzustellen. Sie repräsentiert den aktuellen Wissensstand über Abhängigkeitsentwicklungen in der Schmerzmedizin und gibt Handlungsempfehlungen, die den Anwendern Sicherheit verschaffen.

Deshalb ist den Leitlinienautoren, insbesondere Herrn Dr. San. Rat. Oliver Emrich besonderer Dank zu sagen, für die Mühe, die er im Interesse der Schmerzmediziner, der Patienten und ihrer Familien federführend auf sich genommen hat.

Aus den USA erreichen uns in diesen Monaten schreckliche Berichte über eine steigende Rate von Drogentoten, die als etwa 15-mal so hoch eingeschätzt wird als in Deutschland. Es wird von einer Seuche gesprochen, die in Grundschulen beginnt. Die Substanzen, die als die Gefährlichsten gelten, sind Opioide, die einst als Schmerzmittel verschrieben waren, oftmals wenig differenziert und wenig kontrolliert. Viele Patienten sind später umgestiegen auf Heroin und synthetische Substanzen, deren Wirkung um ein vielfaches stärker ist. Vor diesen Entwicklungen hat die Schmerzmedizin in Deutschland eine besondere Verantwortung.

Suchtmedizinische Aspekte müssen bei jeder Verordnung von Opioiden berücksichtigt werden. Die Leitlinienautoren, allen voran Herr Dr. Emrich, haben mit dieser Leitlinie das Konzept der DGS – Praxisleitlinien einen weiteren Meilenstein hinzugefügt. Nach Jahren der Opioidophobie gilt es zu verhindern, dass Patienten mit Opioiden behandelt werden, die sie nicht benötigen, und umgekehrt, dass Patienten die Opioide erhalten, die sie brauchen. Es ist deshalb dieser Leitlinie eine weite Verbreitung zu wünschen, damit der Erkenntnisgewinn, die Freunde und die Sicherheit in der Behandlung von Menschen mit chronischen Schmerzen gesichert werden, auch bei denen, denen die Patienten ihre Gesundheit anvertrauen. Da es eine Leitlinie zu diesem speziellen Problembereich bisher nicht gibt, hat sie in der Versorgungslandschaft ein Alleinstellungsmerkmal.

Vorwort (Fortsetzung)

Herzlichen Dank im Namen aller Patienten, aller Ärzte und aller Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin.

Im Namen des Vorstandes

A handwritten signature in black ink that reads "Johannes Horlemann". The script is cursive and fluid, with the first letters of the first and last names being capitalized and prominent.

Dr. Johannes Horlemann

Präsident der Deutschen Gesellschaft
für Schmerzmedizin e.V.

Anmerkung:

Die PraxisLeitlinie DGS ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der PraxisLeitlinien-Redaktion von DGS und DSL unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der PraxisLeitlinien-Redaktion von DGS und DSL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Entstehungsgeschichte und relevante Eckpunkte dieser PraxisLeitlinie:

Heilen, lindern, vermeiden, beistehen – diese Kernbegriffe beschreiben die grundlegenden Aufgaben der Schmerzmedizin – auch und gerade im Rahmen wissenschaftlich begründeter evidenzbasierter Behandlungskonzepte – zu Beginn des 21. Jahrhunderts. Damit gehört die Schmerzmedizin zu den vornehmlich moralisch definierten patientenzentrierten Unternehmungen. Sie soll schmerzverursachende Krankheiten heilen oder – wenn dies nicht (mehr) möglich ist – zumindest das Leiden der von Schmerzen Betroffenen lindern bzw. ihnen eine möglichst umfassende Teilhabe am alltäglichen Leben ermöglichen. Und dies auf eine möglichst effektive Weise.

Diesem Heilungsauftrag kann grundsätzlich nur entsprechen, wer auf der Grundlage eigener Erfahrungen und in Kenntnis der besten verfügbaren wissenschaftlichen Daten eine qualitativ gute, heilsame Schmerzmedizin macht, dabei die Bedürfnisse der von chronischen Schmerzen Betroffenen berücksichtigt und mit diesen gemeinsam individuelle Behandlungskonzepte entwickelt.

Damit gewinnt das institutionelle Mitwirkungsrecht von praktisch erfahrenen Ärzten, nicht-ärztlichen Therapeuten und Patienten nicht nur bzgl. der Definition von Leistungsansprüchen sondern auch bzgl. der konkreten Ausgestaltung medizinisch sinnvoller Leistungen zunehmend an Bedeutung. Durch die aktive Einbeziehung aller Beteiligten verbreitert sich nicht nur die demokratische Basis, sondern auch die sachliche Legitimationsgrundlage für patientenorientierte schmerzmedizinische Aktivitäten. Gerade vor dem Hintergrund der zunehmend in den Mittelpunkt des gesundheitspolitischen Interesses rückenden Nutzenbewertung schmerzmedizinischer Maßnahmen eröffnet die Einbeziehung und aktive Mitwirkung von Betroffenen und Angehörigen eine neue gesellschaftliche Repräsentanz ihrer spezifischen schmerzmedizinischen Bedürfnisse.

Diesem, bereits 2010 von der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und der Deutschen Schmerzliga in einer Stellungnahme zum Umgang mit Leitlinien in der Schmerztherapie und Palliativmedizin, verabschiedeten Grundkonsens (Überall MA. MMW-Fortschr Med 2010; Supplement Nr 1: 1-16) folgend, beschlossen im März 2012 die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin die Entwicklung eigener Therapieempfehlungen und verabschiedeten ein entsprechendes Grundlagenpapier zur Erstellung praxisrelevanter schmerzmedizinischer Leitlinien.

Kernelement dieser PraxisLeitlinien ist – neben den „üblichen“ Verfahren zur Wertung bzw. Wichtung evidenzbasierter Empfehlungen aus Studien unterschiedlichster Ausrichtung und Qualität (der sog. externen Evidenz) – die Prü-

fung von Alltagstauglichkeit und -wertigkeit durch die sog. interne Evidenz von in diesem Bereich der Schmerzmedizin tätigen und erfahrenen Experten sowie die Berücksichtigung der praktischen Relevanz der formulierten Empfehlungen bzgl. der Bedürfnisse und Anforderungen Betroffener (entsprechend dem Drei-Säulenmodell von Sackett).

Ausgangspunkt der PraxisLeitlinien-Entwicklung war die Sammlung der verfügbaren medizinischen Literatur entsprechend der üblichen Datenbankrecherchen, ihre Sichtung und (soweit möglich) Wertung (entsprechend Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegial Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323(11): 334-336) sowie die Formulierung praxisrelevanter Empfehlungen und Aussagen zum Umgang mit Patienten, die durch Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie leiden.

Nach Abschluss dieser Entwicklungsphase am 05. März 2017 wurden die resultierenden Aussagen/Empfehlungen anschließend über das offene DGS-PraxisLeitlinien-Portal der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) der Öffentlichkeit bis Mitte Juli 2017 zur Diskussion gestellt und alle interessierten Kreise gebeten, die Aussagen/Empfehlungen zu kommentieren bzw. auf Fehler und/oder Empfehlungslücken hinzuweisen. Die eingegangenen Kommentare wurden bis zum 13. Juli 2017 bearbeitet und die abschließenden Aussagen/Empfehlungen dieser PraxisLeitlinie dann den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin bzw. den Mitgliedern der Deutschen Schmerzliga (Patientenversion) vom 25. Januar bis zum 20. März 2018 zur abschließenden Konsentierung über das online-Portal vorgelegt. Die Leitlinie selbst Ende Mai 2018 durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin in der vorliegenden Form verabschiedet.

Diese DGS-PraxisLeitlinie umfasst 46 Empfehlungen, die zu verschiedenen Bereichen/Aspekten der Substitutionsbehandlung bei Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie Stellung nehmen.

An der Kommentierung und Konsentierung dieser PraxisLeitlinie beteiligten sich insgesamt 80 Schmerzspezialisten der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und der Deutschen Schmerzliga. Der Konsentierungsgrad der Aussagen durch die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin war hoch (siehe Abbildung 1) und lag im Mittel auf der zugrunde gelegten Zustimmungsskala (einer VAS100 mit den Endpunkten 0 = keine Zustimmung bzw. 100 = volle Zustimmung) bei $93,8 \pm 3,0$ (Median: 94,3).

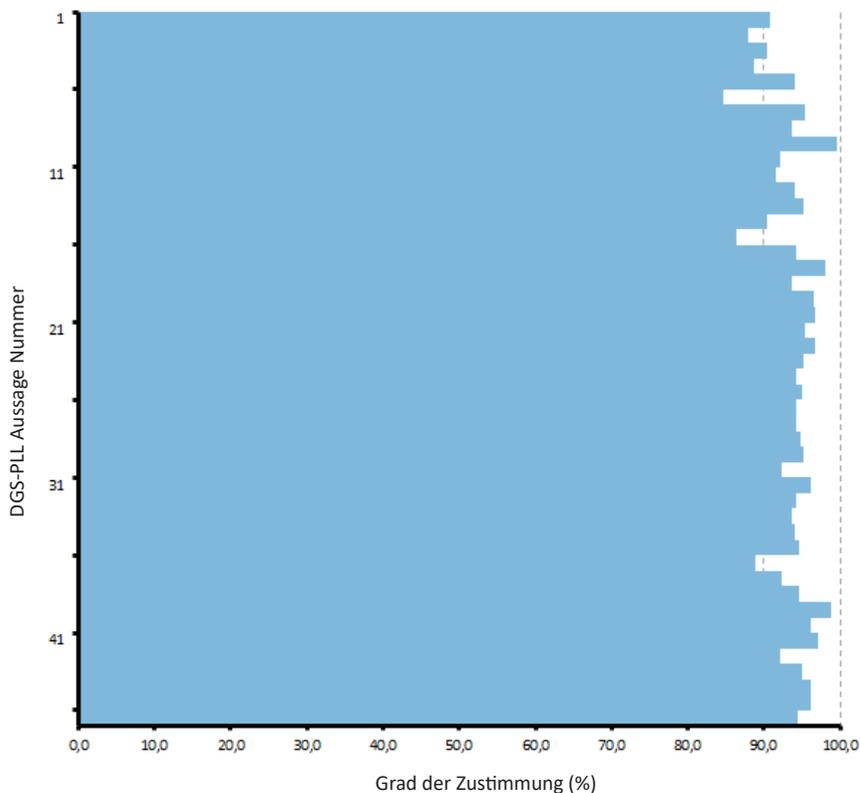


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Konsentierungsgrades der Empfehlungen der Praxis-Leitlinie „Substitutionsbehandlung bei Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie“ durch die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (Therapeuten)

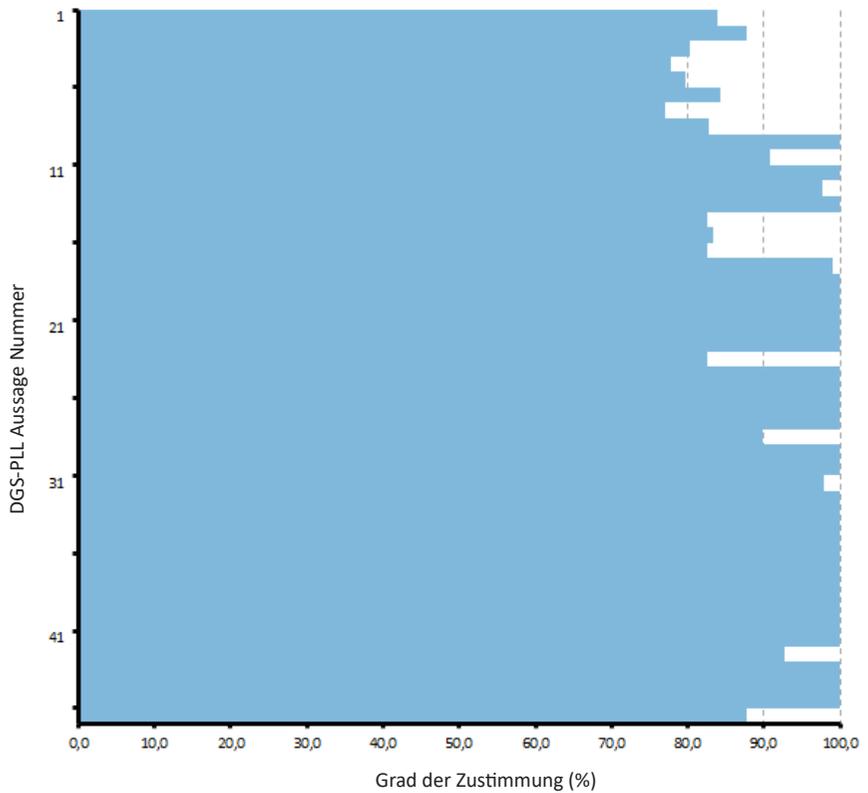


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Konsentierungsgrades der Empfehlungen der Praxis-Leitlinie „Substitutionsbehandlung bei Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie“ durch der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (Patienten)

Hintergrund

Die PLL Substitutionsbehandlung bei Opioidfehlgebrauch in der Schmerztherapie ist eine von der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS e.V.) entwickelte Leitlinie, die den aktuellen Wissenstand über das Syndrom Abhängigkeitsentwicklung bei Therapie mit Opioiden in der Schmerztherapie spiegelt und in Handlungsempfehlungen mündet, die den derzeit erwartbar besten Umgang mit den Patienten und den Beschwerden, die man diesem Problem zuschreibt, vermitteln soll.

Deshalb ist diese Leitlinie keine puristische Akkumulation von Studienergebnissen, sondern nach Sackett (1) die gemeinsame Rationale von Expertenerfahrungen, Patientenerwartungen und Ergebnissen von Studien, deren Resultate nützliche Hinweise zu Diagnostik von Abhängigkeitserkrankungen von Opioiden und der Substitutionstherapie gemäß BtmG (2) (Betäubungsmittelgesetz) und der BtmVV (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung) geben soll.

Eine Leitlinie zu diesem speziellen Problembereich gibt es bislang nicht. Bisherige Leitlinien beziehen sich auf Diagnostik und Therapie von Polytoxikomanien, liefern aber wertvolle Hinweise auch für den Umgang mit der Substitutionsbehandlung von abhängig gewordenen Schmerzpatienten. Die Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.) hat 2013 in 2 Konsensuskonferenzen hierzu eine Leitlinie Therapie der Opiatabhängigkeit vorgelegt (3). In diesem Zusammenhang sei weiter auch verwiesen auf die jüngsten Änderung der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger vom Oktober 2017 und den Leitfaden für Ärzte zur substitutionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger der Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen (5) 018 in der 4. Auflage aktualisiert erschienen. Über die jetzt gültigen Richtlinien wurde mehrfach im Deutschen Ärzteblatt 2010 berichtet (6).

Problemstellung:

Bis etwa 3% der Patienten mit einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie entwickeln einen „ungünstigen“ Verlauf, „Fehlgebrauch“, Abhängigkeit und Suchtverhalten (7). Wirklich belastbare Daten gibt es aber nicht. Die Anzahl von Patienten mit diesbezüglichen Problemen im Zuge einer Schmerzbehandlung mit Opioiden dürfte aber bei Patienten mit vorbestehenden Opioidproblemen oder anderen Abhängigkeitserkrankungen eher höher liegen.

Methode

Das Expertenpanel unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin bewertete bislang vorhandenes Wissen über Substitutionsbehandlung bei Opioidmissbrauch in der Schmerztherapie stets im Hinblick auf die praktische Patientenversorgung bezüglich sinnvoller Diagnostik und Therapie. Zu jeder Aussage über die Charakteristika des Syndroms, den empfohlenen Diagnoseschritten und den Therapiempfehlungen wurde das Expertengremium und die Patientenorganisation DSL zu Bewertungen aufgefordert. Die relevanten Literaturbezüge sind numerisch in Klammern aufgeführt.

Das Autorenteam

Dr. med. Oliver M.D. Emrich

Dr. med. Johannes Horlemann

PD Dr. med. Michael Überall

Dr. med. Sylvia Maurer

Klaus H. Längler, Erkelenz

Dr. med. Gerhard.H.H. Müller Schwefe

Aussagen / Empfehlungen



1

EL: 2++

EG: B

K_A: 90,8

K_p: 83,9

BEGRIFFSBESTIMMUNG UND

KRANKHEITSDEFINITION

Das Syndrom, das Gegenstand dieser Leitlinie ist, wird als POM (prescription opioid misuse), Fehlgebrauch von verschriebenen Opioiden, bezeichnet.

Es bezeichnet die Entwicklung eines Fehl resp. Übergebrauchs von ursprünglich zur Schmerztherapie ärztlich verordneten Opioiden, deren Einsatz-Rationale sich ganz oder überwiegend gewandelt hat, weg von Schmerztherapie, hin zur Coupierung von Entzugssymptomen bei Dosisreduktion und Dosisversäumnissen und/oder hin zu anderen (zwinghaften) Einnahmegründen der Substanz (Euphorie/Dysphorie, etc.) und nicht mehr (oder übergeordnet neben) dem ursprünglichen Grund: Schmerz.

Der Begriff „prescription opioid misuse“ fand nach unserer Recherche Ende der ersten Dekade Eingang in die Literatur^{10, 37} und wurde bis vor Kurzem noch mit „prescription opioid abuse“ synonym verwendet²³. Zum ersten Mal wurde der Begriff „prescription misuse“ 1987 im Zusammenhang mit dem 2010 vom US-Markt zurückgezogenen Opioid Propoxyphen erwähnt³⁸. Um die Jahrtausendwende etwa wurde das Problem des Fehlgebrauchs verschriebener Opioide immer drängender. Vor allem Oxycodon wurde zunehmend fehlgebraucht, weil verschrieben z.T. billiger als Heroin auf dem Schwarzmarkt („The poorman`s heroin“)³⁹.

Literatur

10, 37, 23

Meine Notizen:

PROBLEMSTELLUNG

2

EL: 1+

EG: A

K_A: 87,9

K_P: 87,8

Unter 1% bis maximal ca. 3% der Patienten entwickeln in Deutschland im Rahmen einer Langzeitverordnung von Opioiden zur Schmerztherapie einen „Fehlgebrauch“ des Opioids, verbunden mit psychischen Abhängigkeitssymptomen im Sinne eines Suchtverhaltens⁷.

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von Fehlgebrauch verschriebener Opiode sind nicht einheitlich, aber in der Tendenz zeigen sie ein eher geringes Risiko für die iatrogene Erzeugung von Sucht oder Abhängigkeit.

Fishbain fand 2008 in 24 Studien mit chronischen Schmerzpatienten ein generelles errechnetes Risiko von 3,27 % für Missbrauch, Abhängigkeit oder ADRBs (aberrant drug related behaviors) bei Opioiden. Nach Ausschluss von Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch in der Vorgeschichte betrug dieses Risiko nur noch 0,19 %. In 17 Studien mit speziellem Fokus auf ADRBs wurden 11,5 % Schmerzpatienten mit Fehlgebrauch identifiziert. Unter Ausschluss der Patienten ohne Medikamentenfehlgebrauch in der Vorgeschichte betrug das Risiko noch 0,59 %.

Cochrane Database bezifferte 2010 das Risiko auf 0,27 % und fand, dass das Auftreten schwerer Nebenwirkungen unter Therapie mit Opioiden inklusive des Risikos einer iatrogenen Suchterzeugung als selten eingestuft werden kann³².

Trotzdem mehren sich neuerlich Meldungen, *expressis verbis* aus den USA, über einen enormen Anstieg von „opioid use disorders“ und „aberrant drug related behaviors“. Die Zahl von 20 % steht im Raum³³. In Deutschland und Europa sind solche Zahlen bislang nicht bekannt, obwohl gerade wegen der Meldungen aus den USA dem Problem nun auch hier stärkere Aufmerksamkeit gewidmet wird. Der Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung erwähnt kein besonderes Problem mit verschriebenen Opioiden, wohl aber mit Benzodiazepinen, Z-Drogen und illegalen Drogen³⁴.

Würde man die Problematik des Fehlgebrauchs verschriebener Opiode eine Fehlentwicklung im Rahmen einer „Opioid-Epidemie“ nennen, dann kann man konstatieren, dass dies bislang kein europäisches Problem ist³⁵. Trotzdem entwickeln ca. 3 % der Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden bei Nichttumorschmerz ein Problem in diese Richtung und die Anzahl von Patienten mit diesbezüglichen Problemen im Zuge einer Schmerzbehandlung mit Opioiden ist bei Patienten mit vorbestehenden Opioidproblemen oder anderen Abhängigkeitserkrankungen erheblich höher.

DIAGNOSE

3

EL: 2++

EG: B

K_A: 90,4

K_P: 80,3

Die neuesten und konsentierten Anhaltspunkte für die Entwicklung von Substanzmissbrauch und –abhängigkeit bestehen in der Zusammenführung zu einem gemeinsamen Störungsbild, der sog. Substanzgebrauchsstörung (Substanzfehlgebrauch) und sind im DSM V der American Psychiatric Association formuliert⁸. Der Schweregrad des Substanzfehlgebrauchs reicht von mild bis schwer.

Der bisherige Begriff „Abhängigkeit“ wurde nämlich allzu häufig mit „Sucht“ gleichgesetzt, während Abhängigkeit genauso auch eine psychophysische Antwort des Körpers auf die dauerhafte Zufuhr einer Substanz sein kann. Bislang hatte man „misuse“ (Opioid-Fehlgebrauch im Sinne einer feststellbaren Abweichung vom ursprünglichen Einnahmezweck – Schmerztherapie, mit und ohne Inkaufnahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen), „abuse“ (Opioid-Missbrauch im Sinne einer gezielten Einnahme aus nun gänzlich anderem Ziel als dem ursprünglichen Einnahmezweck – Schmerztherapie, nämlich z.B. Euphorie oder andere Bewusstseinsänderungen) und einer fließenden Grenze zur „addiction“ (Opioid-Sucht, mit den klassischen Zeichen eines Einnahme-Kontrollverlusts d.h. fortgesetzte zwanghafte Einnahme auch unter Inkaufnahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen) definiert.

Von diesen psychischen und/oder Verhaltensänderungen wurde der Bereich der „physical dependence“ abgegrenzt. Physische Abhängigkeit meint körperliche Abhängigkeitsentwicklung mit dem Auftreten von Entzugserscheinungen bei Absetzen oder abrupter Dosisminderung und Phänomene wie „tolerance“ (Toleranz, Gewöhnung an die Substanz und ansteigender Dosisbedarf zur Schmerzlinderung)²³, „Übergebrauch“ (Gebrauch hoher bis sehr hoher Dosen über ca. 100 mg TD Morphinäquivalent) bis hin zur „opiodinduzierten Hyperalgesie“⁴⁷ (extraordinär steigender Dosisbedarf und kontinuierlich schlechtere Wirkung bzw. Entwicklung einer Hypersensitivität, resp. Hyperpathie ggf. Allodynie unter der Opioidgabe) als weitere mögliche physische Phänomene.

Literatur

8, 7, 23

Meine Notizen:

4

EL: 2++

EG: B

K_A: 88,7

K_p: 77,8

KLINISCHES BILD, CHARAKTERISTISCHE SYMPTOME

Es werden insgesamt 11 mögliche Kriterien für die Substanzgebrauchsstörung benannt (s.u.). Bei Auftreten von 2 Merkmalen innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums gilt die Diagnose einer Substanzgebrauchsstörung bezogen auch auf „prescription opioid misuse“ (POM) als erfüllt. Die Schwere der Symptomatik wird weiter spezifiziert: Vorliegen von 2 – 3 Kriterien: moderat, Vorliegen von 4 oder mehr Kriterien: schwer⁹.

Die insgesamt 11 möglichen Kriterien für die Substanzgebrauchsstörung sind:

1. Wiederholter Konsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt
2. Wiederholter Konsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann
3. Wiederholter Konsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
4. Toleranzentwicklung gekennzeichnet durch Dosissteigerungen oder verminderte Wirkung
5. Entzugssymptome oder deren Vermeidung durch Substanzkonsum
6. Konsum höher oder in größeren Mengen als geplant (Kontrollverlust)
7. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche der Kontrolle
8. Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz sowie Erholen von der Wirkung
9. Aufgabe oder Reduzierung von Aktivitäten zugunsten des Substanzkonsums
10. Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis von körperlichen oder psychischen Problemen
11. Craving (starkes Verlangen oder Drang, die Substanz zu konsumieren)

Literatur

DIAGNOSTISCHE HILFSMITTEL, SCREENING TOOLS

7

EL: 2++

EG: B

K_A: 95,4

K_P: 77,1

Bei vermuteter Abhängigkeitsentwicklung bei Schmerzbehandlung mit verschriebenen Opioiden wird der Einsatz von Screening-Tools empfohlen. Das derzeit empfehlenswerteste Tool ist der POMI (Prescription Opioid Misuse Index)¹⁰.

Der POMI (Prescription Opioid Misuse Index) ist ein kurzes, hoch sensitives und hoch spezifisches Screening Tool zur Detektion von vermuteter Abhängigkeitsentwicklung bei Schmerzbehandlung mit verschriebenen Opioiden^{10, 11}. Ein formales schriftliches Screening bietet aber lediglich mehr oder minder stringente Hinweise und ersetzt nicht die ärztliche Anamnese und Untersuchung. Unter den bisher bekannten Tools ist der POMI der kürzeste und bekannteste¹¹.

Es liegen bislang 5 Screening Tools vor, die vom Arzt zu komplettieren sind und 9 Fragebogeninventare, die vom Patienten ganz selbstständig ausgefüllt werden²³. Unter diesen ist kein einziger, der ausreichend getestet und als reliabel oder valide gelten kann. 2 aus den bisher definierten Tools stechen diesbezüglich hervor: Das „Screening Tool for Abuse“ (STA)³⁶, ein Arzt-monitoredes Fragebogeninventar mit 6 Fragen und der „Prescription Opioid Misuse Index“ (POMI), der spezifische Fragen an Patienten stellt, die diese selber beantworten¹¹. Beide Inventare fokussieren 6 Fragen.

Der Vorteil des POMI liegt darin, dass ihn die Patienten selber ausfüllen, der Behandler-BIAS ist somit limitiert. Der POMI ist ein kurzes aber reliables Screening Tool zur Detektion von vermuteter Abhängigkeitsentwicklung bei Schmerzbehandlung mit verschriebenen Opioiden^{10, 11}. Ein Screening bietet Hinweise und ersetzt nicht die ärztliche Diagnose. Unter den bisher bekannten Tools ist der POMI der kürzeste und bekannteste¹¹.

Der POMI war ursprünglich ein Interview mit 8 Fragen, das nach weiteren Testungen und Analysen auf 6 Fragen reduziert wurde. Daneben muss ein nachvollziehbares Schmerz-Assessment erfolgen, um sicherzustellen, dass die Dosissteigerung nicht wegen inadäquater Schmerzkontrolle erfolgt ist, sondern aus anderen Gründen. Der Fragenkatalog des POMI, bezogen auf einen möglichen Fehlgebrauch verschriebener Opiode zur Schmerzbehandlung umfasst:

1. Nehmen Sie regelmäßig mehr Medikation, d.h. höhere Dosierungen, ein als Sie verschrieben bekommen haben? Ja/Nein
2. Nehmen Sie Ihre Medikation häufiger als verschrieben ein, d.h. verkürzen Sie die Einnahmezeitpunkte? Ja/Nein

3. Benötigen Sie immer früher oder häufiger Folgerezepte Ihrer Medikation? Ja/Nein
4. Fühlen Sie sich „high“ nach der Einnahme Ihrer Medikation oder bekommen Sie ein Rausch-Gefühl? Ja/Nein
5. Nehmen Sie oder nahmen Sie Ihre Schmerzmedikation, weil Sie verstimmt oder aufgeregt waren, oder deswegen, um andere Symptome als Schmerz zu beeinflussen oder zu beseitigen? Ja/Nein
6. Mussten Sie oder müssen Sie mehrere Ärzte aufsuchen, die Ihnen Ihre Schmerzmittel verschreiben, um mehr Schmerzmittelrezepte zu bekommen? Ja/Nein

Die bestätigende Beantwortung nur einer einzigen dieser 6 Fragen des POMI weist in die Richtung eines wahrscheinlich vorliegenden POM (Prescription Opioid Misuse), mit einer hohen Sensitivität und Spezifität. Die Stärke des POMI liegt auch darin, dass er auch durch nichtärztliches Personal angewendet werden kann. Er verwendet trotz seiner Kürze sehr klare Kriterien.

Literatur

10, 11, 23, 36

Meine Notizen:

DER STELLENWERT VON FRAGEBOGEN-TOOLS IN DER DIAGNOSTIK VON POM

8

EL: 2+

EG: C

K_A: 93,6

K_P: 82,8

Screening-Tools können ein POM weder beweisen noch ausschließen.

Screening-Tools in Form von Fragebögen sollten unbedingt im Gesamtkontext einer Behandlung mit Opioiden ganz individuell und nur als ein dringlicher Hinweis auf Fehlgebrauch bewertet werden, denn möglicherweise benötigt der Patient einfach mehr Opioide, weil seine Schmerzen stärker geworden sind, oder er hat Probleme mit dem speziellen Opioid, das er gerade einnimmt. Das wichtigste Kriterium, das summa summarum für POM spricht, ist die Umleitung der ursprünglich unipolaren Zweckbestimmung der Einnahme von Opioiden zur Schmerztherapie auf andere (multipolare und/oder zwanghafte) resp. andere Zweckbestimmungen der Substanzeinnahme als zur Schmerztherapie mit typischen Verhaltensänderungen des Patienten²³.

Literatur

23

Meine Notizen:

9

EL: 1++

EG: A

K_A: 99,5

K_p: 100

DIAGNOSE POM: VERSCHLÜSSELUNG NACH ICD 10

POM-Patienten werden in der ICD 10 mit der Ziffer F11 und dem Suffix .2 klassifiziert. Zusätzlich muss Schmerz (z.B. F45.41 und/oder R52.x und/oder F62.80) klassifiziert werden, damit kenntlich ist, dass es sich um einen Schmerzpatienten handelt.

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland und ist in dieser Version seit dem 1. Januar 2016 gültig. Substanz-Fehlgebrauch ist in der ICD Klassifikation im Kapitel V12, Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99), Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19) definiert.

Dieser Abschnitt enthält eine Vielzahl von Störungen unterschiedlichen Schweregrades und mit verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern; die Gemeinsamkeit besteht im Gebrauch einer oder mehrerer psychotroper Substanzen (mit oder ohne ärztliche Verordnung). Die verursachenden Substanzen werden durch die dritte Stelle, die klinischen Erscheinungsbilder durch die vierte Stelle kodiert; diese können je nach Bedarf allen psychotropen Substanzen zugeordnet werden. Es muss aber berücksichtigt werden, dass nicht alle Kodierungen der vierten Stelle für alle Substanzen sinnvoll anzuwenden sind.

Die Identifikation der psychotropen Stoffe soll auf der Grundlage möglichst vieler Informationsquellen erfolgen, wie die eigenen Angaben des Patienten, die Analyse von Blutproben oder von anderen Körperflüssigkeiten, charakteristische körperliche oder psychische Symptome, klinische Merkmale und Verhalten sowie andere Befunde, wie die im Besitz des Patienten befindlichen Substanzen oder fremdanamnestische Angaben. Viele Betroffene nehmen mehrere Substanzarten zu sich. Die Hauptdiagnose soll möglichst nach der Substanz oder Substanzklasse verschlüsselt werden, die das gegenwärtige klinische Syndrom verursacht oder im Wesentlichen dazu beigetragen hat. Zusatzdiagnosen sollen kodiert werden, wenn andere Substanzen oder Substanzklassen aufgenommen wurden und Intoxikationen (vierte Stelle .0), schädlichen Gebrauch (vierte Stelle .1), Abhängigkeit (vierte Stelle .2) und andere Störungen (vierte Stelle .3-.9) verursacht haben.

Nur wenn die Substanzaufnahme chaotisch und wahllos verläuft oder wenn Bestandteile verschiedener Substanzen untrennbar vermischt sind, soll mit „Störung durch multiplen Substanzgebrauch (F19.-)“ kodiert werden.

POM-Patienten sind danach mit der Ziffer F11 (Substanz: Opioide) und dem Suf-

fix .2 (Abhängigkeitssyndrom) zu klassifizieren.

Die ICD10 beschreibt „Abhängigkeit“ wie folgt:

Eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren, und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom.

Neben F11.2 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Opiode : Abhängigkeitssyndrom) muss kenntlich sein, dass es sich beim Opiode fehlgebrauchenden Patienten um einen Patienten mit chronischen Schmerzen handelt (G) oder handelte (Z), d.h. es ist zusätzlich die ICD Kodierung F45.41 (chronischer Schmerz mit somatischen und psychischen Faktoren, oder R52.2 (chronisch therapieresistenter Schmerz) und ggf. bei einer diagnostizierten Persönlichkeitsänderung die F62.80 (Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerz) anzugeben.

Literatur

12

Meine Notizen:

10

DIFFERENZIALDIAGNOSE

EL: 1++

EG: A

K_A: 92,1

K_p: 90,7

In der Regel haben POM-Patienten lediglich ein einziges Abhängigkeitssyndrom entwickelt. Tritt ein Fehlgebrauch von anderen psychotropen Substanzen hinzu, sind die entsprechenden ICD Kodierungen, die auf die Opioide folgen, anzugeben.

Die Polytoxikomanie, d.h. der Fehlgebrauch von mehr als einer bis vielen Substanzen wird als F19.2 klassifiziert.

F19.2 Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom.

POM-Patienten nach ICD F11.2, für die diese Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) verfasst wurde, sollen in der Regel ausschließlich oder vorwiegend verschriebene Opioide „fehlgebrauchen“ und nicht noch eine weitere oder viele andere Substanzen.

Die Grenze zum polyvalenten Substanzfehlgebrauch ist jedoch fließend. Die Empfehlungen zur Behandlung von polyvalenten Substanzfehlgebrauch im suchtmmedizinischen Bereich werden und wurden von anderen Fachgesellschaften verfasst, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS). Patienten mit polyvalentem Substanzgebrauch sind im Unterschied zu POM-Patienten häufiger „harte Drogenkonsumenten“ mit entsprechenden psychosozialen Auffälligkeiten (illegale Beschaffung von Substanzen, sozialer Abstieg, etc.), während POM-Patienten in der Regel einem geordneten Therapiesetting entstammen, wobei es natürlich Überschneidungen geben kann. POM-Patienten weisen die bei polyvalent substanzkonsumierenden / substanzabhängigen Patienten häufigen psychosozialen Charakteristika und Anpassungsstörungen in der Regel nicht auf und haben „nur“ ein Problem mit dem Dauer- und Fehlgebrauch von verschriebenen Opioiden entwickelt, aus deren Implikationen sie sich alleine nicht mehr befreien können oder wollen^{3,4,5}.

Literatur

3, 4, 5, 12

Meine Notizen:

PROPHYLAXE VON ÜBERGEBRAUCH UND FEHLGEBRAUCH VON OPIOIDEN ZUR SCHMERZBEHANDLUNG

11

EL: 2++

EG: B

K_A: 91,6

K_P: 100

Die Therapie von Schmerzen mit Opioiden muss auf das individuelle Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofil (Nutzen/Schaden/ Fehlgebrauch) stets eng monitort werden.

Es ist Konsens aller Experten und Fachgesellschaften, dass eine Therapie von Schmerzen mit Opioiden auf das individuelle Wirkungs-/ Nebenwirkungsprofil (Nutzen/Schaden) stets eng monitort werden muss. Gerade bei Opioid-Langzeitgebrauch, der definitionsgemäß den Einsatz von Opioiden über eine Zeitgrenze von 3 Monaten hinaus darstellt, ist eine regelmäßige Re-Evaluation des weiteren Behandlungsverlaufs unabdingbar⁷.

„Übergebrauch“ ist ein Begriff, der in Bezug auf die Entwicklung primärer Kopfschmerzen geprägt worden ist¹³, denn ein Grenz- oder Höchstwert einer Opioid-Tagesdosis, der eine inadäquate Einnahmedosis beschreiben würde, ist nicht definiert. Gleichwohl ist es die Meinung von etlichen Experten, dass eine Dosis oberhalb 140 mg Morphin-Äquivalent am Tag eine besondere Beachtung bezüglich der Entwicklung eines ungünstigen Behandlungsverlaufs besonders aufmerksam betrachtet werden sollte⁷, obwohl unklar bleibt, warum diese fiktive Dosis einen besonderen „break even“ darstellen soll.

Dosierungen darüber hinaus sind keinesfalls per se Anlass zu einem Therapiewechsel oder für eine Entzugs- bzw. Substitutionsbehandlung, sondern können zur Aufrechterhaltung der individuellen Lebensqualität unter einer Schmerzerkrankung notwendig und alternativlos sein. Sollten aber Persönlichkeits- und Verhaltensweisen des Patienten einen Fehlgebrauch im Sinne des DSM V nahelegen oder möchte ein Patient diesbezüglich weg von Opioiden oder weniger Opioidtherapie, dann ist bei entsprechendem Problem-Druck eine Indikation zur Entzugs- bzw. Substitutionsbehandlung gegeben.

Literatur

7

Meine Notizen:

12

EL: 2++

EG: C

K_A: 94,1

K_p: 97,6

INDIKATION ZU ENTZUGSBEHANDLUNG BZW. SUBSTITUTION.

Die Indikation zur Entzugs- bzw. Substitutionsbehandlung wird nach Diagnosestellung und Aufklärung des Patienten mit dessen obligatorischem Einverständnis gestellt und eingeleitet.

Negativqualifizierungen in Richtung Misstrauen, Illegalität und die Schuldfrage sind in diesem Zusammenhang zu vermeiden.

Es gilt, Misstrauen wegen Missbrauch und Illegalität streng zu vermeiden. Diese Patienten haben/hatten Schmerz und es ist eine Fehlentwicklung eingetreten. Die Verantwortung dafür haben stets mehrere Seiten: Ungenügendes Monitoring des Behandlers, Naivität des Patienten, mangelnde Aufklärung, auch des unmittelbaren sozialen Umfelds, etc.²³.

Die Indikation zur Entzugs- bzw. Substitutionsbehandlung wird immer individuell zu stellen sein. Zum einen kann es ein dringender Wunsch des Patienten sein, aus den verschiedensten Gründen seine Dosis zu reduzieren oder aus einer Therapie mit Opioiden auszusteigen. Zum anderen mögen objektive Anzeichen eines ungünstigen Verlaufs einer Therapie mit Opioiden, insbesondere bei Anzeichen eines Fehlgebrauchs von Seiten des Patienten, seiner Bezugspersonen und von Seiten des Arztes Anlass zu einem Wechsel der Therapie, Entzugsbehandlung oder Substitutionsbehandlung sein.

Bei der dringenden Vermutung oder klaren Hinweisen auf einen ungünstigen Verlauf bzw. Fehlgebrauch von Opioiden ist mit dem Patienten zusammen die Fehlentwicklung in der Therapie mit Opioiden eingehend zu besprechen und dem Patienten entsprechende Maßnahmen vorzuschlagen, mit ihm zu konsentieren und einzuleiten.

Eine inadäquate Analgesie, Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, etc.), Medikamenteninteraktionen oder die Entwicklung einer Hyperalgesie und schnelle Dosissteigerungen sind nicht per se eine Indikation zur Beendigung einer Opioidtherapie, sondern hier ist bei fehlenden oder vergleichsweise schlechteren Alternativen von Schmerztherapie-Komponenten zunächst auch die Möglichkeit einer Opioid-Rotation zu erwägen⁷.

Literatur

7, 23

THERAPIE

13

EL: 2++

EG: C

K_A: 95,1

K_P: 100

Zunächst ist eine schrittweise Dosisreduktion im Rahmen einer „Strukturierten Opioidtherapie“ zu versuchen⁴⁵.

Steht die Diagnose POM und ist die Entscheidung über einen Therapiewechsel gefallen und mit dem Patienten vereinbart, dann ist zunächst eine schrittweise Dosisreduktion zu versuchen. Validierte Protokolle zur schrittweisen Dosisreduktion (tapering long term opoid therapy)⁵² gibt es bislang nicht. In der Literatur findet sich aber ein nützlicher im Gebrauch befindlicher Webcalculator der Universität Washington⁵³.

Die Mayo Clinic geht aktuell so vor, dass sie alle 5-7 Tage 10 % der Ausgangsdosis reduziert bis 30 % der Ausgangsdosis erreicht sind. Ab dieser Dosis wird weiter wöchentlich um 10 % der jetzt erreichten Dosierung empfohlen. Bei Auftreten von Entzugserscheinungen soll die Entzugsgeschwindigkeit reduziert werden, so dass ggf. bis zu 2-monatige Dosisanpassungsintervalle nötig werden⁵². Wie bei allen anderen Möglichkeiten der Entwöhnungsbehandlung ist hierfür ein sehr enger und exklusiver Arzt-Patientenkontakt erforderlich, d.h. eine primäre Anlaufstelle und eine dichte Termin-Zeit-Taktung. Der Patient sollte jederzeit die Möglichkeit haben, sich schnellen ärztlichen Rat einzuholen. Die Patienten sollten schmerzmedizinisch qualifiziert und strukturiert geführt werden.

Interessanterweise mehren sich die Hinweise, dass ein Opioidentzug kaum etwas am Schmerzniveau ändert, bisweilen dieses sogar bessert, es sei denn der Entzug geht zu schnell^{54, 55}. Begleitend sollte eine qualifizierte Schmerztherapie mit Optimierung nicht-opioider Strategien, inklusive der Formulierung realistischer Therapieziele zusammen mit dem Patienten und dessen Erwartungen projektiert werden⁵².

Literatur

5, 14, 45, 52, 53

Meine Notizen:

EL: 2++

EG: C

K_A: 90,4K_p: 82,5

Kommt eine „strukturierte Opioidtherapie“ als klassische abstinenzorientierte Entwöhnungstherapie aus den verschiedensten Gründen nicht in Betracht, bzw. erscheint diese wenig erfolgversprechend, kann die medikamentengestützte Substitutionsbehandlung in Abstimmung mit dem Patienten erwogen werden^{45, 52}.

Eine weitere Alternative wäre der stationäre Substanz-Entzug in spezialisierten Einrichtungen (psychiatrisch, internistisch, neurologisch) - das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt -, der aufgrund psychosozialer Notfälle (Suizid) oder medizinischer Indikation (Intoxikation) notwendig werden kann. Selbstverständlich bedeutet der körperliche Entzug per se nicht die Behandlung der zugrundeliegenden Abhängigkeitserkrankung.

Ein ambulanter Entzug im Sinne einer schnellen Entwöhnung ist in der Regel nur dann indiziert, wenn die Opioid-Dosis nicht exorbitant hoch war und das Risiko für Entzugskomplikationen damit eher gering und gleichzeitig die erforderliche Adhärenz/Compliance und Motivation des Patienten hoch ist. Deswegen empfiehlt sich in der Praxis zunehmend die medikamentengestützte Substitutionsbehandlung durch multiprofessionelle Betreuung und suchtmedizinisch ärztliche Expertise, weil durch die qualifizierte Langzeit-Betreuung die gebotene Nachhaltigkeit eher gewährleistet ist.

Die Gründe, die zum Präferieren einer medikamentengestützten Substitutionsbehandlung Anlass geben können, sind u.a. auch „erfolglose Behandlungsversuche in der Vergangenheit“, „unzureichende Veränderungs- oder Behandlungsmotivation des Patienten“, „Unabkömmlichkeit“ beispielsweise wegen der Versorgung von Kindern und Familie oder „drohender Verlust des Arbeitsplatzes“.

Die substituionsgestützte Therapie bedeutete in der Vergangenheit für den Patienten einen Paradigmenwechsel weg von der „Schmerztherapie“ hin zur „Suchttherapie“ mit einer diesbezüglichen Stigmatisierung und war aufgrund der Tagesvergabe in der Praxis mit starken Einschränkungen bezüglich der Bewegungsfreiheit und der Organisation des täglichen Lebens verbunden⁴⁵.

Der Gesetzgeber hat mit der Novelle der BtMVV vom 1. Juni 2017 diesbezüglich nun erhebliche Erleichterungen für Patient und Arzt beschlossen: Die Substitutionsbehandlung im Rahmen eines Therapiekonzeptes ist nun explizit auch für Patienten mit Missbrauch von „erlaubt erworbenen“ Opioiden möglich. Das Ziel der Opioidabstinenz ist nun nurmehr eine „Soll“-Bestimmung, ein suchtmedizinisch nicht qualifizierter Arzt kann im Konsil mit einem suchtmedizinisch qualifi-

zierten Arzt nun 10 Patienten in die Substitution nehmen, es darf nun ein 7 - 30 Tagesbedarf verschrieben werden⁶³.

Durch die Einführung von drei Fallgruppen in Satz 2 „Abhängigkeit durch den Missbrauch von erlaubt erworbenen oder Missbrauch von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden“ wird klargestellt, dass der Kreis der Substitutionspatienten, die dem Regime des § 5 unterliegen, auf Abhängigkeiten durch den Missbrauch in diesen drei Fallgruppen beschränkt ist. Ein Missbrauch in der ersten und dritten Fallgruppe, d. h. „von erlaubt erworbenen ... oder von unerlaubt erlangten Opioiden“ ist unmittelbar in Anlehnung an die Legaldefinition in Artikel 1 Nummer 16 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67-128) zu verstehen als die beabsichtigte, ständige oder sporadische übermäßige Verwendung von als Arzneimittel zugelassenen Opioiden, die iatrogen verschrieben wurden, mit körperlichen oder psychologischen Schäden als Folge.

Der Begriff des Missbrauchs wird entsprechend auch auf die zweite Fallgruppe „Missbrauch von unerlaubt erworbenen ... Opioiden“ für diese in der Regel nicht als Arzneimittel zugelassenen aber insbesondere nicht iatrogen verschriebenen Opioiden entsprechend angewandt, da deren Missbrauch mit vergleichbaren Folgen wie in den vorgenannten Gruppen verbunden ist. Diese Konkretisierung des Anwendungsbereiches von § 5 bewirkt, dass die Abhängigkeitsbehandlung einer medizinisch vierten Fallgruppe „Opioidabhängigkeiten, die als unerwünschte Nebenwirkung rechtmäßig verschriebener und erworbener Opioide auftreten, ohne dass ein Missbrauch des Opioids vorliegt“ nicht den besonderen Vorschriften nach § 5 unterliegt. Solche Abhängigkeiten können erfolgreich im Rahmen einer ambulanten, teilstationären oder stationären Schmerzbehandlung entwöhnt beziehungsweise entzogen werden (z. B. multimodale Schmerztherapie gemäß dem Operationen- und Prozedurenschlüssel - OPS-Code 8-918 (amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren)).

Der Einsatz von Substitutionsmitteln im Sinne von Absatz 6 ist hier zwar nicht regelmäßig erforderlich, es bestehen jedoch Fälle, bei denen diese Arzneimittel als medizinisch sinnvolle Therapie in Frage kommen und eingesetzt werden können. Die Therapie solcher iatrogenen Abhängigkeiten findet daher ihre rechtliche Stütze nur in der allgemeinen Verschreibungsvorschrift des § 13 Absatz 1 BtMG. Die bisher in Absatz 1 geregelten Therapieziele werden in einem neuen Absatz 2 als wesentliche Ziele der Substitution fortgeschrieben.

THERAPIE

15

EL: 1++

EG: A

K_A: 86,3

K_P: 83,3

Die Substitutionsbehandlung mit dafür ausgewiesenen und zugelassenen Opioiden hat ihren Nutzen im Hinblick auf die Therapieziele belegt^{41, 43}.

Die WHO konstatiert, dass Opioidabhängigkeit eine chronische Erkrankung ist, im Grunde vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen, wie Hypertonie, Diabetes und Asthma, wofür es prinzipiell keine „Heilung“ per se gebe. Durch qualifizierte Langzeit-Therapie und –Betreuung ist es mit der Substitutionstherapie, zusammen mit dem Ziel einer eingehenden Verhaltensänderung aber möglich, die Symptome zu beseitigen oder zu dämpfen und darüber eine hohe Lebensqualität zu erreichen^{43, 52, 57, 59}.

Eine Behandlungsstrategie, die ihren Nutzen bei der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen illegaler Opioide, wie Heroin, längst bewiesen hat, hält nun auch Einzug bei der Therapie von Patienten mit Prescription Opioid Misuse (POM).

Literatur

41, 42, 52, 57

Meine Notizen:

16

BEHANDLUNGSPLANUNG

EL: 2+

EG: C

K_A: 94,2

K_p: 82,5

POM-Patienten benötigen aus den bislang wenigen Erfahrungen heraus eine medikamentengestützte Substitutionstherapie für mindestens 3 Monate. Diese Therapie kann aber auch einen darüber weit hinaus gehenden langwierigen Prozess darstellen⁴⁵.

Im Gegensatz dazu benötigen polyvalent substanzabhängige Patienten sehr häufig eine suchtmmedizinisch qualifizierte Betreuung über eine sehr lange Zeit (im Extremfall lebenslang) und Hilfestellung durch soziotherapeutische Einrichtungen, Selbsthilfeeinrichtungen, Tagesklinik, therapeutische Wohngemeinschaften oder betreutes Wohnen⁵. Dies alles wird bei POM-Patienten angenommen weniger notwendig sein. Über die Dauer, in der bei POM-Patienten eine medikamentengestützte Substitution notwendig ist, kann man bislang aber nur spekulieren. Bisherige Studien waren auf Beobachtungszeiträume von 12-16 Wochen ausgelegt. Je kürzer die Behandlungsphase, desto schlechterwar das Ergebnis^{46, 47}.

Literatur

5, 45, 46

Meine Notizen:

BEHANDLUNGSPLANUNG

17

EL: 2+

EG: C

K_A: 98,1

K_P: 99,0

Die sorgfältige Auswahl und die Compliance von Patienten in einem Substitutionsprogramm sind essenziell für die Prognose des Substitutionsprogramms bei POM-Patienten⁴⁵.

Dabei ist die Compliance bei POM-Patienten angenommen höher als bei Konsumenten „harter“ Drogen, wie Heroin⁴⁸. Positive Prädiktoren für eine erfolgreiche Substitutionstherapie waren in einer Studie älteres Lebensalter, schwere Depression, initiale Opioidverschreibung für Schmerzerleichterung, Anwendung des verschriebenen Opioids nur enteral oder sublingual, keine Erfahrungen mit z.B. Heroin, ausschließlicher Konsum retardierter Opioide und keine bisherige Entzugsbehandlung⁴⁹.

Gleichzeitig ist es ein deutlich negativer Prädiktor, wenn die substituierten POM-Patienten nicht innerhalb von 14 Tagen beibruchsfrei sind und schon in diesem frühen Stadium gegen die Substitutionsauflagen verstoßen⁵⁰. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die tragenden und erfolgsversprechenden Elemente einer Substitutionsbehandlung in Kontrolle und Complianceförderung bestehen müssen, nach dem Ausschluss oder der positiven Gewichtung von negativen Prädiktoren. Dazu gehören Edukation und psychosozialpsychosomatische Behandlung, sowie eine speziell schmerztherapeutische und suchtmmedizinische Betreuung.

Die Verordnung und Abgabe eines Substitutionsmittels an den Patienten ist nur ein Baustein eines sucht- und schmerzmedizinischen Gesamtkonzepts bei POM-Patienten. Neben der Substitutionstherapie muss gleichzeitig auch eine strukturierte Schmerzdiagnostik und Behandlung beibehalten, intensiviert, oder falls noch fehlend, implementiert werden. Die Qualitätsnorm ist die QSV Schmerztherapie (Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten)⁵¹.

Literatur

45, 48, 49, 50, 51

Meine Notizen:

18

EL: 1++

EG: A

K_A: 93,7

K_p: 100

ÄRZTLICHE QUALIFIKATION

Die zur medikamentengestützten Substitutionsbehandlung erforderliche Qualifikation ist grundsätzlich die Fachkunde „suchtmedizinische Grundversorgung“. Im Konsil mit einem suchtmedizinisch qualifiziertem Arzt kann nach den neuen Regelungen ein nicht entsprechend qualifizierter Arzt bis zu 10 Patienten substituieren.

Die ärztliche Qualifikation zur Durchführung einer Substitutionsbehandlung ist gesetzlich geregelt (BtMG – Betäubungsmittelgesetz, und BtMVV – Betäubungsmittelverschreibungsverordnung^{14, 15, 63, 64}) und an Regularien der Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und an eine Zulassung durch die Kassenärztliche Vereinigung gebunden^{16, 17, 18}.

Die erforderliche Zusatzweiterbildung zur Zusatzbezeichnung „Suchtmedizinische Grundversorgung“ ist in der Muster-Weiterbildungsordnung (zuletzt novelliert am 23.5.2015) der Bundesärztekammer geregelt^{40, 16}. Die Durchführung einer Substitutionsbehandlung ist an eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) gebunden, die nach Erfüllung der Voraussetzungen der „Suchtmedizinischen Grundversorgung“ erteilt wird¹⁸. Die Behandlung selbst unterliegt den „Richtlinien zur substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger“, die aufgrund der neuen BtMVV-Gesetzeslage bald neu aufgelegt werden wird¹⁷.

Nach der Novelle der BtMVV ist es nun auch nicht suchtmedizinisch qualifizierten Ärzten möglich, bis zu 10 Patienten medikamentengestützt zu substituieren, wenn zu Beginn der Behandlung und in jedem Quartal mindestens einmal ein Konsil durch einen suchtmedizinisch qualifizierten Arzt erfolgt.

Literatur

14, 15, 16, 17, 18, 40, 63, 64

Meine Notizen:

20

EL: 2++

EG: A

K_A: 96,8

K_p: 100

AUSWAHL DES SUBSTITUTIONSMITTELS:

Für die medikamentengestützte Substitutionstherapie stehen mehrere Substanzen zur Auswahl, die als Opiode selbst auch in der Schmerztherapie Verwendung finden, wegen ihrer langen Halbwertszeit und aus pharmakologischen Gründen sich aber besonders für die kontrollierte Substitutionsbehandlung eignen: DL-Methadon (1:1 Razemat aus rechts- und linksdrehender Form), respektive L-Polamidon (Levomethadon = nur linksdrehende Form), Buprenorphin, mit und ohne Naloxon-Zusatz, sowie retardiertes Morphin.

DL-Methadon kann vom Apotheker als Rezeptur hergestellt werden oder als Fertigarzneimittel verschrieben werden. L-Polamidon ist, wie Buprenorphin und Morphin als Fertigarzneimittel mit Pharmazentralnummer für den Zweck der Schmerztherapie (§2 (1) BtMVV) und für Substitutionsbehandlung (§5 (4) BtMVV) verordenbar.

Literatur

15

Meine Notizen:

22

ALLGEMEINES

EL: 1++

EG: A

K_A: 96,8

K_p: 100

Die in BtMVV genannten Substitutionsmittel dürfen nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt sein und sind auf dem BTM Rezept mit dem Buchstaben „S“ zu kennzeichnen. Das verschriebene Substitutionsmittel ist zunächst zum unmittelbaren

Verbrauch zu überlassen. Längere Verschreibungszeiträume sind nun erheblich weiter gefasst worden:

Wenn „die Kontinuität der Substitutionsbehandlung des Patienten nicht anderweitig gewährleistet werden kann“ „der Verlauf der Behandlung dies zulässt“ „Risiken der Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen sind und die Sicherheit und Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs nicht beeinträchtigt werden“ „darf das Substitutionsmittel in der für bis zu zwei aufeinanderfolgende Tage benötigten Menge oder in der Menge, die benötigt wird für die Wochenendtage Samstag und Sonntag und für dem Wochenende vorangehende oder folgende Feiertage, auch einschließlich eines dazwischen liegenden Werktages, höchstens jedoch in der für fünf Tage benötigten Menge. Der substituierende Arzt darf dem Patienten innerhalb einer Kalenderwoche nicht mehr als eine Verschreibung aushändigen. Er darf die Verschreibung nur im Rahmen einer persönlichen Konsultation aushändigen. Die Verschreibung ist nach dem Buchstaben „S“ zusätzlich mit dem Buchstaben „Z“ zu kennzeichnen“.

„Sobald und solange der substituierende Arzt zu dem Ergebnis kommt, dass eine Überlassung des Substitutionsmittels zum unmittelbaren Verbrauch nicht mehr erforderlich ist, darf er dem Patienten Substitutionsmittel zur eigenverantwortlichen Einnahme grundsätzlich in der für bis zu sieben Tage benötigten Menge oder in begründeten Einzelfällen in der für bis zu 30 Tage benötigten Menge verordnen“. „Der substituierende Arzt darf die Verschreibung nur im Rahmen einer persönlichen Konsultation an den Patienten aushändigen. Die Verschreibung ist nach dem Buchstaben „S“ zusätzlich mit dem Buchstaben „T“ zu kennzeichnen.

Diese Neuerungen der BTMVV erleichtern die Behandlung gerade auch von POM Patienten künftig erheblich. Nach einer ohnehin notwendigen intensiven Monitoring-Phase zum unmittelbaren Anwendung des Substitutionsmittels kann relativ schnell, falls obige Voraussetzungen vorliegen auf eine Take-Home Regelung übergangen werden.

Literatur

15

PRAKTISCHE PHARMAKOLOGISCHE HINWEISE

25

EL: 2++

EG: B

K_A : 95,0

K_P : 100

Opioides Profil: Buprenorphin ist am μ -Rezeptor bezogen auf die mg-Dosis etwa 100 mal stärker wirksam als das als Referenz üblicherweise herangezogene Morphin. Buprenorphin haftet so stark an μ - und κ -Opioid-Rezeptoren, dass es nur mit hohen und kontinuierlichen Gaben von Naloxon bezüglich der Rezeptorbindung klinisch reagiert⁶⁰, aber nur 40 % agonistische Wirkung auslöst⁵⁹.

Ein Ceiling-Effekt auf alle Wirkungen von Buprenorphin wird postuliert, allerdings betrug in einer Studie an Heroinabhängigen die Sättigung zentraler μ -Rezeptoren bei 2 mg bei 36-50 % und bei 16 mg zwischen 79 und 95 %²¹. Deshalb wird Buprenorphin auch als Agonist-Antagonist oder partieller Agonist bezeichnet. Diese „Zwitterposition“ bedingt auch den einzigartigen Charakter der Substanz: schwächer als reine μ -Rezeptoren bezogen auf die schmerzdämpfende Wirkung, stärker und länger anhaltend auf Entzugssymptome, bei vermindert vigilanzdämpfender Wirkung und fast keinem Risiko auf Atemdepression.

Buprenorphin ist im Vergleich zu anderen Opioiden weniger Vigilanz-dämpfend und wirkt kaum Euphorieauslösend. Dies ist in der Substitution von vorher „hart“ Drogenabhängigen möglicherweise ein Nachteil, weil die erwartete zentrale Dämpfung durch das vorher gebrauchte rein μ -agonistische Opioid jetzt schwach ist oder fehlt. Bei POM-Patienten ist dies eher von Vorteil, falls die Sedierung durch den Übergebrauch von μ -Agonisten vorher als unangenehm empfunden worden ist. Interindividuell bestehen diesbezüglich aber erhebliche Unterschiede, die in der Patientenführung Berücksichtigung finden müssen, z.B. durch die Gabe von Tricyclica (Amitryptilin, Doxepin, etc.).

Literatur

59, 60

Meine Notizen:

26

PRAKTISCHE PHARMAKOLOGISCHE HINWEISE

EL: 2++

EG: B

K_A : 94,3

K_p : 100

Pharmakodynamik/Pharmakokinetik: Durch die träge Kinetik von Buprenorphin bei transmukosaler und transdermaler Gabe werden maximale Blutspiegel nach etwas 30 Minuten bis 1-2 Stunden erreicht.

Selbst bei i.v.-Gabe tritt der Wirkeintritt stark verzögert auf. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 6-8 Stunden, weshalb bei vergleichsweise niedrigen Dosen in der Schmerztherapie 3 mal täglich dosiert werden muss. Nicht jedoch bei den vergleichsweise höheren Dosierungen in der Substitution. Wegen seiner extrem hohen Lipophilie verbleibt Buprenorphin für lange Zeit im tiefen Kompartiment des Fettgewebes und wird von dort aus wieder in das zentrale Kompartiment (Plasma) abgegeben.

Daraus ergibt sich eine dosisabhängige (!) Wirkdauer, bezogen auf die Substitution von bis zu 72 h und auch Entzugserscheinungen aus dem steady-state heraus ergeben sich erst sehr verzögert. So könnte Buprenorphin in Einmalgabe, theoretisch auch alternierend jeden 2. oder 3. Tag verabreicht werden⁵.

Literatur

5, 20

Meine Notizen:

PRAKTISCHE PHARMAKOLOGISCHE HINWEISE

27

EL: 2+

EG: C

K_A : 94,3

K_p : 100

Das pharmakologische Profil sowie sein Sicherheitsprofil von Buprenorphin lassen diese Substanz als gute Empfehlung für die Substitutionstherapie von POM-Patienten erscheinen. Es liegen etliche Hinweise vor, die Buprenorphin gerade für den Einsatz bei POM-Patienten empfehlen, gerade wenn diese vorher nicht sehr hohe Dosen anderer Opioiden gebraucht haben^{45, 52, 57}.

Die sedierende Wirkung von Buprenorphin ist vergleichsweise gering und die Patienten verspüren kaum eine Euphorisierung. Eine Atemdepression ist nicht zu erwarten.

Gleichzeitig aber ist die analgetische Wirkung von Buprenorphin verglichen mit anderen starken Opioiden schwächer, was wiederum ein praktisches Problem für das schmerztherapeutische Konzept darstellen kann⁶⁶. Dies kann sogar dazu führen, dass man eine begonnene Substitutionstherapie mit Buprenorphin wieder abbrechen muss, wenn sich der Patient darunter schlecht fühlt und seine Schmerzen unzureichend gelindert sind. Buprenorphin wird zudem eine antihyperalgetische Wirkung auf das intrinsische Opioid-Rezeptorensystem (Toleranz, Hyperalgesie) zugeschrieben^{58, 59, 61}.

Literatur

45, 52, 57, 58, 59, 61, 66

Meine Notizen:

EL: 2++

EG: B

K_A: 94,8K_p: 89,9

Einstellungsphase: Die erste Gabe von Buprenorphin in der Praxis muss logistisch gut geplant werden. Man sollte am besten Montags beginnen, um in die Woche hinein Dosisanpassungen kurzfristig realisieren zu können und um etwaige Nebenwirkungen durch ständige Erreichbarkeit „abfangen“ zu können⁵. Ansonsten ist die jeweilige Fachinformation des verordneten Präparates (Buprenorphin zur medikamentösen Substitutionsbehandlung wird mittlerweile auch von etlichen Generika-Herstellern produziert) zu beachten^{29, 67}. Folgende Hinweise sind in diesem Zusammenhang praktisch besonders bedeutsam:

Der Patient sollte sichtbar „entzügig“ (Schwitzen, Schmerzen, etc.) morgens in die Einrichtung kommen und davor seine Opiode auch schon am Vorabend (mind. 6 Stunden bei oralen Vortherapien) nicht genommen haben.

Wenn das vorher genommene Opioid ein transdermales Pflaster oder L-Polamidon war (sehr lange HWZ), dann 24 Stunden vorher kein Opioid²⁹.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,8-4 mg Buprenorphin s.l. (je nach Ausgangsdosierung des vorher genommenen Opioids). Danach muss der Patient in der Praxis unter Beobachtung bleiben. Die träge Kinetik von Buprenorphin bedingt, dass die Wirkung stark verzögert einsetzt, beginnend nach etwa 30 Minuten, exponentiell steigend bis zum Wirkmaximum.

Nach 2 Stunden kann beurteilt werden, ob die Wirkung ausreichend ist, oder ob noch einmal Dosen zugegeben werden müssen, um Entzugssymptome und Schmerz ausreichend zu coupieren. Dies bedeutet, dass der Patient sich am Tag der Ersteinstellung sehr lange in der Praxis aufhalten muss (!).

Die Maximaldosierung von Buprenorphin darf 24 mg nicht überschreiten, wird aber bei POM-Patienten in der Regel auch nicht nötig sein. Üblich sind zu Beginn Dosierungen zwischen 0,8, 2, 4, 6, 8, 10, maximal 12 mg.

Zu Beginn der Therapie ist exakte Applikation (Tablette unter die Zunge) und der klinische Befund des Patienten täglich persönlich durch den Arzt zu kontrollieren. Zu Beginn der Therapie können wegen der geringen vigilanzdämpfenden Wirkung von Buprenorphin Schlafstörungen resultieren. Diese sind meist mit dämpfenden tricyclischen Antidepressiva (z.B. Doxepin 10-25 mg) in der Regel mehr oder minder gut beherrschbar.

Die Akutphase der Substitution dient der Dosisfindung, der Zieldefinition unter begonnener Therapie (diese kann ganz anders sein, als zuvor) und der Stabilisierung des Patienten, der möglichst nicht aus seinen täglichen Aktivitäten abgehalten werden sollte. Diese Phase dauert erfahrungsgemäß 1 bis 2 Wochen.

29

EL: 2+

EG: B

K_A: 95,2

K_p: 100

ANWENDUNGSEMPFEHLUNG FÜR BUPRENORPHIN

Plateauphase: Die Erhaltungsdosis ist die geringste Dosis, unter der sich der Patient gerade noch frei von Entzugerscheinungen⁵ und ausreichend schmerzgelindert fühlt. In dieser Zeit sollte die Verhaltensänderung, die zum Fehlgebrauch geführt hat, erneut analysiert und thematisiert werden. Es sollte eine erneute Schmerzanalyse mit Therapieprojektierung stattfinden.

In der Plateauphase der medikamentengestützten Substitutionsbehandlung kann die tägliche Medikamentenausgabe in eine Take-home-Phase übergeleitet werden, sobald eine Überlassung/Verschreibung des Substitutionsmittels zum unmittelbaren Verbrauch nicht mehr erforderlich ist. Grundsätzlich kann zunächst die bis zu 7 Tage und (nach der jüngsten Gesetzesnovelle der BtMVV) in begründeten Einzelfällen bis zu 30 Tage benötigte Menge des Substitutionsmittels verordnet werden^{63, 64, 65}

Literatur

5, 63, 64, 65

Meine Notizen:

ANWENDUNGSEMPFEHLUNG FÜR BUPRENORPHIN/ NALOXON

30

EL: 1++

EG: A

K_A: 92,3

K_p: 100

Buprenorphin/Naloxon ist als Suboxone® 2 mg/0,5 mg/-8 mg/2 mg/-16 mg/4 mg Sublingualtabletten zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen >15 J., die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben, zugelassen. Mit dem Naloxon-Zusatz soll ein i.v.-Missbrauch verhindert werden⁶².

Auch Buprenorphin wird als Substanz missbraucht und bekanntermaßen „schwarz“ gehandelt. Wegen vermehrtem i.v. oder intranasalem Missbrauch von Buprenorphin wurde im Oktober 2006 die Substanz mit dem Opioidantagonisten Naloxon in einem Verhältnis von 4:1 (Suboxone®) gemischt in die Therapie eingeführt. Die Zumischung von Naloxon, einem Opioidantagonisten am μ -Rezeptor ist als Prinzip schon von Tilidin/Naloxon und Oxycodon/Naloxon bekannt.

Bei POM-Patienten ist ein i.v. oder sonstiger Fehlgebrauch der vorher verordneten Opioide zur Schmerztherapie eher die Ausnahme. Deshalb wird Buprenorphin/Naloxon nur für POM-Patienten in Frage kommen, bei denen ein Missbrauch durch Schnellanflutungs-Techniken nicht ausgeschlossen werden kann.

Buprenorphin/Naloxon wird 1:1 wie Subutex und Generika angewendet.

Literatur

30

Meine Notizen:

31

METHADON UND LEVOMETHADON

EL: 1++

EG: A

K_A: 96,1

K_p: 97,9

DL-Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid und ein Racemat, das zu gleichen Teilen aus rechts- und linksdrehenden Enantiomeren besteht²⁰. Eine Fachinformation liegt vom jeweiligen Hersteller für Methadon-Tabletten (5, 10 und 40 mg)^{68, 28} und L-Polamidon²⁷. Für DL-Methadon als Rezeptur existiert eine Fachinformation aus dem Kantonsspital Basel²⁶.

DL-Methadon wird in der Apotheke als Substitutionslösung in Plastik/Trinkampullen hergestellt, etikettiert und zur individuellen Abgabe an den Patienten als Einmal-Tagesdosis verfüllt. Daneben ist DL-Methadon auch als Tablette zur Substitution in Stärken von 5, 10 und 40 mg sowie als Fertig-Lösung zu 10 mg/ml¹⁹ im Handel.

Levomethadon ist in Deutschland weiterhin als i.v./i.m. injizierbare und als oral verabreichbare Lösung in Tropfenform (L-Polamidon[®]) und Generika erhältlich. 10 mg Methadon (= 1 ml Methadon-Racemat 1 %) entsprechen in der Wirkung 5 mg Levomethadon (= 1 ml L-Polamidon[®]). Nur die linksdrehende Form (Levomethadon) ist für die Substitution relevant, weil diese den μ -Rezeptor Agonismus bewirkt, die rechtsdrehende Form wirkt allenfalls antitussiv.

DL-Methadon ist ein Antagonist am NMDA-Rezeptor.

Literatur

5, 19, 20, 26, 27, 28, 56

Meine Notizen:

METHADON UND LEVOMETHADON

32

EL: 2++

EG: B

K_A : 94,2

K_P : 100

Opioides Profil: Methadon ist ein vollsynthetisches Opioid. Dextromethadon hat schwach opioidege, sowie geringe NMDA antagonistische und antitussive Wirkung. Levomethadon ist das analgetisch wirksame Enantiomer und ein μ -Rezeptor Agonist, sowie ebenfalls NMDA Antagonist mit niedriger Affinität.

Seit 1965 wird Methadon in der Entzugsbehandlung bei Heroin-Abhängigen eingesetzt. Es war im 2. Weltkrieg als Morphin-Ersatzstoff entwickelt worden. Etwa zur gleichen Zeit kam das gereinigte L-Polamidon auf den Markt.

Methadon ist in den USA eines der meistverschriebenen Analgetika vom Typ der stark wirksamen Opiode. Seit 1997 ist bekannt, dass Methadon in vivo und in vitro Lungenkarzinomzellen hemmt⁶⁹. Bis heute ist die klinische Bedeutung aber unklar und Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Seit 2008 ist bekannt, dass Methadon mit plötzlichen kardialen Todesfällen und überproportional häufig mit Tod durch Überdosierungen in Zusammenhang gebracht wird. In einem Health Alert hatte die FDA 2006 auf pharmakologische Besonderheiten von Methadon hingewiesen: Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 8 bis 59 Stunden länger als die Dauer der analgetischen Wirkung (4 bis 8 Stunden).

Methadon ist kardiotoxisch. Es verlängert das QT-Intervall im EKG und kann Torsade de pointes auslösen⁷¹.

Literatur

20, 69, 70, 71

Meine Notizen:

33

PRAKTISCHE PHARMAKOLOGISCHE HINWEISE

EL: 2++

EG: B

K_A : 93,7

K_p : 100

Pharmakodynamik/Pharmakokinetik: Methadon unterliegt einer „ausgesprochen trägen Kinetik“ und kumuliert bis zur stabilen Effizienz über mehrere Tage.

Die Einstellung auf DL-Methadon/L-Polamidon ist nicht einfach und dauert bis zum Erreichen eines „steady state“ mindestens 3-4 Tage.

Durch die lange Halbwertszeit von 15-60 Stunden reicht eine einmalige tägliche Gabe zur Substitution aus, nicht jedoch im Rahmen der Schmerztherapie, wo bei geringeren Dosierungen bis zu 3-mal täglich gegeben werden muss.

Methadon ist dem Morphin bezogen auf die verabreichten mg-Dosen in etwa äquianalgetisch, besitzt aber eine deutlich geringere sedative Wirkung⁵. Die enterale Bioverfügbarkeit von Methadon beträgt ca. 90 %^{5, 20}.

Der Abbau erfolgt vorwiegend als hepatische Verstoffwechslung über die Cytochrom P450 Enzyme (v.a. CYP3A4). Deshalb sind Interaktionen mit ebenfalls über diese CYP-Systeme verstoffwechselte Medikamente, bzw. CYP-Hemmer und Induktoren möglich.

Bei der Gabe von Methadon/Levomethadon kann es zu einer QT-Zeit-Verlängerung führen, die bei schon vorbestehender langen QT-Zeit (Long QT-Syndrom) kritisch werden kann. Deshalb wird vor der Einstellung auf Methadon sowie im weiteren Verlauf nach Dosisfindung eine EKG-Kontrolle empfohlen⁵.

Literatur

5, 20

Meine Notizen:

ANWENDUNGSEMPFEHLUNG FÜR METHADON/LEVOMETHADON

34

EL: 2++

EG: C

K_A: 94,0

K_P: 100

Einstellungsphase: Der Leitfaden für Ärzte zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger (Bayerische Akademie für Suchtfragen) empfiehlt zu Beginn „niedrige Dosierungen“, entsprechend maximal 30 mg Methadon (15 mg L-Methadon) am ersten Tag. Der optimale Beginn ist am Wochenanfang und frühmorgens, gefolgt von einer 2-3 stündigen Überwachung des Patienten in der Praxis. Aus Vorsichtsmaßnahmen kann die Dosis auch auf 2 mal aufgeteilt werden mit einer Gabe morgens und einer am Nachmittag (nur wenn weitere Entzugssymptome bestehen und nie abends!). Auch nach der eventuellen Gabe am Nachmittag muss wieder 2-3 Stunden überwacht werden⁵.

Die initiale Tagesdosis beträgt nach Hersteller-Angaben bei Patienten, deren Opiat-Toleranzschwelle unsicher oder unbekannt ist, 20 mg Methadonhydrochlorid, bei Patienten mit bekannter Toleranzschwelle und Opiat-Dauergebrauch 40 mg Methadonhydrochlorid²⁸.

Bei L-Polamidon Tropfen beträgt nach Hersteller-Angaben die Anfangsdosis am ersten Tag morgens 15 bis 20 mg Levomethadonhydrochlorid (entsprechend 3 bis 4 ml Lösung)²⁷. Im Handbuch für die Schmerzpraxis (Waldvogel) wird (für den Beginn einer Schmerzbehandlung) empfohlen, die orale Methadongabe obligat mit der niedrigsten Dosis zu beginnen, die hier mit 5 mg Levomethadon angegeben ist²⁰. Der maximale Plasmaspiegel wird in der Regel nach 2-3 Stunden erreicht. Dann erst kann das Wirkungs-Nebenwirkungsprofil beurteilt werden.

Diese unterschiedlichen Eindosierungsempfehlungen zeigen, wie individuell die erforderliche Erst-Dosis sein kann. Ziel ist die ausreichende Minderung von Entzugssymptomen am ersten und in den Folgetagen.

Literatur

5, 20, 27, 28

Meine Notizen:

35

EL: 2++

EG: B

K_A : 94,6

K_p : 100

ANWENDUNGSEMPFEHLUNG FÜR METHADON/LE- VOMETHADON

Plateauphase: Wegen der trägen Kinetik mit einer Halbwertszeit von 15-60 Stunden bis zu einem steady state ist wegen Möglichkeit einer Kumulation von Methadon mit der Gefahr von Überdosierungen mindestens in den ersten drei bis vier Tagen ein enger täglicher, z.T. täglich mehrfacher Arzt-Patientenkontakt nötig⁵.

Methadon wird als reiner Agonist an μ - und κ -Rezeptoren deutlich stärker wahrgenommen als Buprenorphin. Damit fühlen sich die Patienten vergleichsweise deutlich sedierter, was Methadon für eher abschirmbedürftige Patienten, für die man z.B. eine gewisse sedierende Wirkung für günstig hält, als geeignet erscheinen lässt.

Besonders sei aber auf die gefährliche Kombination mit Benzodiazepinen und Alkohol hingewiesen, was neben einer möglichen Kumulation der Hauptgrund für eine letale Atemdepression sein kann⁵.

Genauso können aber auch (selten) sog. „fast metabolizer“ unter den Patienten sein, bei denen man schnell höhere Dosen benötigt.

Literatur

5

Meine Notizen:

37

MORPHIN

EL: 1++

EG: A

K_A: 92,3

K_p: 100

Seit 1.4.2015 ist auch ein 24-Stunden-retardiertes Morphinsulfat-Präparat in die Liste der zugelassenen Substitutionsmittel aufgenommen worden². Substitol® 30 mg/-60 mg/-100 mg/-200 mg Hartkapseln retardiert ist zugelassen zur oralen Substitutionsbehandlung von Erwachsenen mit Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer und umfassender psychosozialer Maßnahmen.

24-Stunden-retardiertes Morphin ist im Rahmen einer Substitutionsbehandlung DL-Methadon vergleichsweise nicht unterlegen gewesen²⁴. Bei Patienten, die unter Methadonbehandlung stark schwitzen, depressiv verstimmt sind oder über eine starke Gewichtszunahme klagen, kann laut dem Bayrischem Leitfaden die Umstellung auf 24-Stunden Morphin überlegt werden. Das Gleiche gilt, wenn anhaltendes Craving unter Methadon vorliegt.

Eine QT-Zeit-Verlängerung, wie sie unter Methadontherapie vorkommen kann, ist bei retardiertem Morphin nicht bekannt⁵.

Literatur

5, 24

Meine Notizen:

39

PRAKTISCHE PHARMAKOLOGISCHE HINWEISE

EL: 2++

EG: B

K_A : 98,9

K_p : 100

Pharmakodynamik/Pharmakokinetik: Morphin unterliegt oral aufgenommen einem hohen „First-Pass-Effekt“ von ca. 30 %. Es wird hepatisch glucuronidiert und nicht über CYP-Systeme verstoffwechselt. Morphin hat hauptsächlich 2 aktive Metabolite: M3- und M6-Glucuronid. Die Elimination findet zu 80% renal statt.

M6-Glucuronid ist bedeutsam, wegen der längeren HWZ und intrinsisch noch stärkeren Wirkung im Vergleich mit der Ursubstanz. Morphin selbst ist kaum lipophil. M6-Glucuronid aber ist lipophil und unterliegt einer deutlich längeren HWZ als Morphin²⁰. In der 24-Stunden-Zubereitung wird laut Hersteller- Angaben für die orale Einnahme des 24-Stunden-Morphins eine HWZ von 15 +/- 5 Stunden angenommen^{5, 25}.

Morphinsulfat eignet sich damit pharmakodynamisch zur Einmalgabe im Rahmen einer medikamentengestützten Substitution, weil sein prolongierter Effekt durch die aktiven Stoffwechselprodukte und die Einbettung in ein therapeutisches 24-Stunden-Release-System das Anforderungsprofil einer kontrollierten Einmalgabe eines Substitutionsmittels erfüllt.

Literatur

5, 25

Meine Notizen:

ZUSAMMENFASSUNG DER „AUSWAHLKRITERIEN“

42

EL: 2++

EG: B

K_A: 92,2

K_P: 92,7

Die Auswahl des geeigneten Substitutionsmittels bleibt ein nicht einfaches Unterfangen. In der Zusammenschau sind die jüngsten „Empfehlungen“ aus den Mayo Clinic Proceedings von 2015 folgende:

„Wir sehen eine wachsende Evidenz aus randomisierten klinischen Studien, die eine Substitutionstherapie mit Buprenorphin für Patienten mit chronischem nicht-Tumorschmerz und Opioidabhängigkeit, nicht adäquater Analgesie oder Opioidmissbrauch stützen.“

„Wir sehen nur eine niedrige Evidenz, die einen Einsatz für Methadon bei diesen Patienten stützt. Methadon kann bei Patienten, die nicht verschriebene Opioide einnehmen, bevorzugt werden.“

„Wir sehen keine Evidenz für retardiertes Morphin für diesen Zweck.“

„Es gibt bislang nur wenig spezifische und hochqualifizierte Forschung über die Durchführung einer Opioidentwöhnungstherapie nach Langzeitgebrauch und auch darüber, welche speziellen Risiken und Verfahren anzuwenden sind. Wichtige Fragen bleiben offen.“

Literatur

52

Meine Notizen:

45

EL: 4

EG: C

K_A: 96,1

K_p: 100

VERLAUF, BETREUUNG, BEENDIGUNG DER THERAPIE

Erfahrungen über eine empfehlenswerte Dauer der Substitutionsbehandlung von POM-Patienten, wenn sie keine polytoxikomane Anamnese haben, liegen bislang nicht vor. Die Entscheidung ist individuell zu treffen.

Erfahrungen mit dieser speziellen Klientel von Patienten beziehen sich derzeit auf Einzelfallberichte. Generell sind Substitutionsbehandlungen eher langfristig, bei POM-Patienten aber nur im Ausnahmefall lebenslang zu projektieren. Versuche zur Ausdosierung und Absetzen des Opioids zur Substitution sind nach angemessener Zeit (3-12 Monate) anzustreben. Damit folgt man einerseits den Intentionen des BtMG und der BtMVV, andererseits wahrscheinlich aber auch den Wünschen der Patienten, endlich von der fehlgebrauchten Substanz „wegzukommen“.

Eine Beendigung der Substitutionsbehandlung muss individuell mit dem Patienten vereinbart werden. Auf keinen Fall sollte man schematisch nach einem halben Jahr grundsätzlich die Therapie beenden, sondern unter subtiler Beurteilung der psychosozialen Lage und der Entwicklung der chronischen Schmerzen keinen rigiden, sondern einen höchst individuellen Endpunkt überlegen.

Literatur

Meine Notizen:

ABRECHNUNG DER SUBSTITUTIONSBEHANDLUNG

46

EL: 1++

EG: A

K_A: 94,4

K_P: 87,7

Die Abrechnung sowie Art und Umfang der Substitutionsbehandlung für gesetzlich Krankenversicherte (GKV) ist im „**einheitlichen Bewertungsmaßstab**“ (EBM) geregelt¹⁸.

Die Gebührenordnungspositionen des EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zur Substitutionsbehandlung werden mit den Nummern 01950 bis 01952 bezeichnet.

Die GOÄ, das Gebührenverzeichnis im Bereich der PKV (private Krankenversicherung), enthält kein Kapitel zur Substitution und rechnet deshalb mit entsprechenden Einzelleistungen ab (Gespräche, Untersuchungen, etc.).

Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen nach EBM im GKV-Bereich setzt eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger voraus.

Die Ziffer 01950 ist die substituionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses und wird je Arzt-Patientenkontakt, bei dem substituiert wird, abgerechnet.

Der derzeitige Euro-Wert beträgt 4,07 €. Sie kann von qualifizierten Haus- und Fachärzten gleichermaßen berechnet werden.

Am Wochenende und an Feiertagen wird ein Zuschlag fällig nach Ziffer 01951, derzeit mit 8,66 € bewertet.

Viermal im Quartal (Behandlungsfall), kann ein 10-minütiges Therapiegespräch stattfinden, das derzeit mit 12,52 € bewertet ist.

Literatur

18

Meine Notizen:

Erläuterung

Evidenzlevel (EL)

Level	Bedeutung
1++	hochwertige Meta-Analyse, systematische RCT reviews oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1+	gute Meta-Analyse, systematische RCT reviews oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
1-	Meta-Analyse, systematische Reviews, RCTs mit hohem Bias-Risiko
2++	hochwertige Meta-Analyse von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien, oder hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Bias-/Konfounder-Risiko
2+	gut konzipierte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Bias-/Konfounder-Risiko
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Bias-/Konfounder-Risiko
3	Fallberichte, Fallserien, etc.
4	Expertenmeinung

Evidenzgrad (EG)

Grad	Bedeutung
A	Die Aussage wird durch mehrere valide klinische Studien oder Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien unterstützt.
B	Die Aussage wird durch mindestens eine valide klinische, randomisierte kontrollierte Studie belegt.
C	Die Aussage wird nicht durch sichere Studienergebnisse belegt, weil entweder adäquate Studien nicht vorliegen oder die Studienergebnisse widersprüchlich sind.

EL / EG nach: Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegial Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323(11): 334-336.

Konsensgrad Ärzte (K_A)

Grad	Bedeutung
%	Zustimmung der an der Konsensphase teilgenommenen Ärzte in % (Mittelwert)

Konsensgrad Patienten (K_p)

Grad	Bedeutung
%	Zustimmung der an der Konsensphase teilgenommenen Patienten in % (Mittelwert)

Literaturverzeichnis

Nr.	Nachweis
1	http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/leitartikel-sackett Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996, Deutsche Übersetzung: Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS, Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? Munch Med Wochenschr 1997;139(44):644-5.
2	Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG) BtMG Ausfertigungsdatum: 28.07.1981 Vollzitat: Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das durch Artikel 4 Absatz 7 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/btmg_1981/gesamt.pdf , Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelverschreibungsverordnung - BtMVV), Ausfertigungsdatum: 20.01.1998 Betäubungsmittelverschreibungsverordnung vom 20. Januar 1998 (BGBl. I S. 74, 80), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 31. Mai 2016 (BGBl. I S. 1282) geändert worden ist, https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html
3	Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.): Therapie der Opiatabhängigkeit – Teil 1: Substitutionsbehandlung, http://www.dgsuchtmedizin.de/fileadmin/documents/Leitlinien/Leitlinien_Substitution_der_DGS-29-01-2014.pdf
4	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger vom 2. Oktober 2017 https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf
5	Leitfaden für Ärzte zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger der Bayeri-sche Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen 2018 in der 4. Auflage akualisiert erschienen (https://www.bas-muenchen.de/fileadmin/documents/pdf/Publikationen/Papiere/BAS_Substitutionsleitfaden_final_12_04_2018.pdf)
6	https://www.aerzteblatt.de/archiv/70008/Substitutionsbehandlung-Opiatabhaengiger-Neue-Richtlinien-verabschiedet
7	AWMF online - Leitlinie Schmerztherapie: LONTS - Langzeitanwen... http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/041-003.htm 21-22 , http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html
8	Peter Falkai, Hans-Ulrich Wittchen (Hrsg.): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 1. Aufl. Hogrefe, Göttingen 2014, ISBN 978-3-8017-2599-0
9	DSM-5: Die Aufhebung der Unterscheidung von Abhängigkeit und Missbrauch und die Öffnung für Verhaltenssuchte DSM-5: Removal of the Distinction between Dependence and Abuse and the Opening for Behavioural Addictions Hans-Jürgen Rumpf und Falk Kiefer, (Substanzmissbrauch: Therapie, Epidemiologie und Prävention), SUCHT, 57 (1), 2011, 45 – 48
10	Knisely JS1, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. JPrescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. Subst Abuse Treat. 2008 Dec;35(4):380-6.

Nr.	Nachweis
11	Addiction Medicine Handbook - Seite 376 - Darius A. Rastegar, Michael I. Fingerhood, American Society of Addiction Medicine - 2015 - [
12	DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-f10-f19.htm
13	-
14	BTMG, http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/
15	BTMVV, https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html
16	http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/aus-weiter-fortbildung/weiterbildung/muster-weiterbildungsordnung/ Stand 23.10.2015
17	Richtlinien zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger, RICHTLINIE METHODODEN VERTRAGSÄRZTLICHE VERSORGUNG, Anlage I Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden; 2. Richtlinien zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RL-Substitution_19-Februar-2010.pdf
18	http://www.kbv.de/html/online-ebm.php , Kapitel II Arztgruppenübergreifende allgemeine Gebührenpositionen Untergruppe 1.8 Gebührenpositionen bei Substitutionsbehandlung.
19	https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/methadon-hydrochlorid_40496 , zuletzt aufgerufen 11/2016
20	Waldvogel H.H. Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvanzien, Springer, 2001 S 331 ff.
21	Zubieta, J.K. et al.: Buprenorphine-Induced Changes in Mu-Opioid Receptor Availability in Male Heroin-Dependent Volunteers, <i>Neuropsychopharmacology</i> (2000) 23, 326–334.
22	http://www.kbv.de/media/sp/Schmerztherapie.pdf Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten (Qualitätssicherungsvereinbarung Schmerztherapie)
23	Nalini Sehgal et al, Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: A Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse, <i>Pain Physician</i> 2012; 15:ES67-ES92
24	Beck T et al.: Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. <i>Addiction</i> . 2014 Apr;109(4):617-26
25	Retard Morphinsulfat zur Substitution, Fachinformation Substitol
26	Anlage Fachinformation DL-Methadon Apothekerzubereitung www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/fachinfo_methadon.pdf
27	Anlage und Download L-Polamidon Tropfen https://mein.sanofi.de/produkte/L-Polamidon/Downloads?id=946e1796-3119-4523-b391-38720e47020a

Nr.	Nachweis
28	Anlage und download Fachinformation Methadon Tabletten www.sz-produkte.de/pdf/fi/methaddict_alle_fi_internet.pdf
29	Fachinformation z.B. Subutex Tabletten,
30	http://online.rote-liste.de/suche/praep/21081 , Rote Liste: Suboxone
31	-
32	Noble M Long-term opioid management for chronic noncancer pain.Cochrane Database Syst Rev. 2010
33	Salsitz EA Chronic Pain, Chronic Opioid Addiction: a Complex Nexus. J Med Toxicol. 2016
34	Drogen und Suchtbericht 2016: http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2016/2016_2/160928_Drogenbericht-2016_NEU_Sept.2016.pdf
35	Häuser W et.al. The opioid epidemic and the long-term opioid therapy for chronic noncancer pain revisited: a transatlantic perspective Pain Manag. 2016;6(3):249-63. doi: 10.2217/pmt.16.5. Epub 2016 Mar 18.
36	Atluri SL, Sudarshan G. Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. Pain Physician 2004; 7:333-338.
37	Braker LS et al:Screening for potential prescription opioid misuse in a michigan medicaid population.Fam Med. 2009 Nov-Dec;41(10):729-34.
38	Soumerai SB et.al: Effect of government and commercial warnings on reducing prescription misuse: the case of propoxyphene. Am J Public Health. 1987 Dec;77(12):1518-23.
39	Cohen G. The ‚poor man’s heroin‘. An Ohio surgeon helps feed a growing addiction to OxyContin. US News World Rep. 2001 Feb 12;130(6):27.
40	http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/versorgung/suchtmedizin/illegale-drogen/substitutionsgestuetzte-behandlung-opiatabhaengiger/qualitaetssicherung/fachkunde-muster-kursbuch/
41	Yokell A. et.al. Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Diversion, Misuse, and Illicit Use: An International Review, Curr Drug Abuse Rev. 2011 Mar 1; 4(1): 28–41.
42	How to improve Opioid Substitution Therapy implementation Experiences from EU countries, part of a joint EAHC-WHO project involving Bulgaria, Estonia, Germany, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal and RomaniaWHO Europe 2014, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/241341/How-to-improve-Opioid-Substitution-Therapy-implementation.pdf?ua=1 .
43	Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli J. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3:1–17
44	Whelan P.J,Remski KBuprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds, J Neurosci Rural Pract. 2012 Jan-Apr; 3(1): 45–50.

Nr.	Nachweis
45	Just J, Mücke M, Bleckwenn M: Dependence on prescription opioids— prevention, diagnosis and treatment. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2016; 113: 213–20.
46	Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al.: Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2011; 68: 1238–46
47	Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG: Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2014; 174: 1947–54.
48	Moore BA, Fiellin DA, Barry DT, et al.: Primary care office-based buprenorphine treatment: comparison of heroin and prescription opioid dependent patients. <i>J Gen Intern Med</i> 2007; 22: 527–30.
49	Dreifuss JA, Griffin ML, Frost K, et al.: Patient characteristics associated with buprenorphine/naloxone treatment outcome for prescription opioid dependence: Results from a multisite study. <i>Drug Alcohol Depend</i> 2013; 131: 112–8.
50	McDermott KA, Griffin ML, Connery HS, et al.: Initial response as a predictor of 12-week buprenorphine-naloxone treatment response in a prescription opioid-dependent population. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015; 76: 189–94.
51	http://www.kbv.de/media/sp/Schmerztherapie.pdf Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten
52	Chantal Berna, MD, PhD; Ronald J. Kulich, PhD; and James P. Rathmell, MD Tapering Long-term Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence and Recommendations for Everyday Practice, , <i>Mayo Clin Proc.</i> n June 2015;90(6):828-842 http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.003 www.mayoclinicproceedings.org
53	Webcalculator. http://www.hca.wa.gov/medicaid/pharmacy/documents/taperschedule.xls . Accessed May 14, 2014. Webcalculator zur Dosisreduktion zum Entzug einer Opioidtherapie durch schrittweise Dosisreduktion.
54	Younger J, Barelka P, Carroll I, et al. Reduced cold pain tolerance in chronic pain patients following opioid detoxification. <i>Pain Med.</i> 2008;9(8):1158-1163.
55	Wang H, Akbar M, Weinsheimer N, Gantz S, Schiltenswolf M. Longitudinal observation of changes in pain sensitivity during opioid tapering in patients with chronic low-back pain. <i>Pain Med.</i> 2011;12(12):1720-1726.
56	Rote Liste: http://online.rote-liste.de/suche/praep/17137
57	Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. <i>Anesthesiology.</i> 2014;120(5):1262-1274.
58	Neumann AM, Blondell RD, Jaanimagi U, et al. A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. <i>J Addict Dis.</i> 2013;32(1):68-78.

Nr. Nachweis

59	Bonhomme J. :Opioid Addiction and Abuse in Primary Care Practice: A Comparison of Methadone and Buprenorphine as Treatment Options, J Natl Med Assoc. 2012 Jul-Aug; 104(0): 342–350.
60	van Dorp E et.al.: Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Anesthesiology. 2006 Jul; 105(1):51-7.
61	Koppert W.: Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. Pain. 2005 Nov;118(1-2):15-22. Epub 2005 Sep 9.
62	-
63	file:///C:/Users/Media/Downloads/BtMVVAEndV%202017.pdf, Verordnung der Bundesregierung Dritte Verordnung zur Änderung der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
64	https://www.buzer.de/gesetz/3710/v205673-2017-05-30.htm , Synopse aller Änderungen der BtMVV am 30.05.2017
65	http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/versorgung/suchtmedizin/illegale-drogen/substitutionsgestuetzte-behandlung-opiatabhaengiger/qualitaetssicherung/ Bundesärztekammer: Qualitätssicherung der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger
66	Just, J. M., K. S. Just, and K. Weckbecker. Analgesie und Anästhesie bei opiatabhängigen Patienten unter Substitution mit Buprenorphin. Suchttherapie 18.01 (2017): 20-26.
67	Fachinformation z.B. Bupensan Tabletten
68	-
69	Majeckee, R. Minna, D. Characterisation of methadone receptor subtypes present in human brain and lung tissues Life Sci 61: 333-338 (1997)
70	Chugh SS. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. Am J Med. 2008 Jan;121(1):66-71
71	Deutsches Ärzteblatt: Plötzliche Todesfälle durch Methadon 10. Januar 2008

Wichtige Adressen



DGS

Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.
Lennéstr. 9
10785 Berlin

Telefon: 06171 / 28 60 60

Telefax: 06171 / 28 60 69

E-Mail: info@dgschmerzmedizin.de

Web: <http://www.dgschmerzmedizin.de>



DSL

Deutsche Schmerzliga e.V.
Postfach 74 01 23
60570 Frankfurt/M.

Telefon: 0700 / 37 53 75

Telefax: 0700 / 37 53 75 38

E-Mail: info@schmerzliga.de

Web: <http://www.schmerzliga.de>