

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Fentanyl (Durogesic® SMAT, SMAT 12 µg/h)

Bei der Therapie starker chronischer Schmerzen sind Opioide sicher und wirksam. Mittel der ersten Wahl ist im Regelfall retardiertes orales Morphin. Die transdermale Gabe von Opioiden kann bei Patienten mit Tumorschmerzen und stabilem Opioidbedarf sowie bei Patienten mit Schluckstörungen, Tumoren im Oropharynx oder gastrointestinalen Störungen vorteilhaft sein.

Indikation

- Chronische Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können und einer längeren, kontinuierlichen Behandlung bedürfen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Opioide vermindern starke Tumorschmerzen; sie wirken auch bei nicht tumorbedingten Schmerzen (1–3). Die Indikation zur Therapie nicht tumorbedingter Schmerzen ist kritisch zu stellen (4) und bei fehlendem Therapieerfolg abzubrechen (5).
- Retardiertes orales Morphin ist das Opioid der ersten Wahl bei starken chronischen Schmerzen (6). Hydromorphon und Oxycodon können eine orale Alternative sein (7).
- Transdermales Fentanyl (F-TTS) kann bei starken Tumorschmerzen mit Schluck- und Resorptionsstörungen indiziert oder eine Alternative zur subkutanen Infusion oder zu den sondengängigen Applikationsformen für Hydromorphon und Oxycodon sein. F-TTS sollte nur Patienten verordnet werden, die mit stark wirksamen Opioiden vorbehandelt sind und deren Schmerzsymptomatik stabil ist (7).
- Die von den Patienten angegebene Präferenz für F-TTS im Vergleich zu verschiedenen retardierten Opioiden konnte bisher nur in vom Hersteller finanziell unterstützten offenen, d. h. nicht verblindeten Studien, gezeigt werden (2;8;9). Eine geringere Rate von unerwünschten Wirkungen oder Therapieabbrüchen im Vergleich zu retardiertem Morphin ist nicht zweifelsfrei belegt.
- F-TTS ist zur Behandlung von Durchbruchschmerzen oder Schmerzen mit wechselnder Intensität nicht geeignet (10). Es ist für die Akutschmerztherapie in Deutschland nicht zugelassen (11–13).
- Vor einer Langzeitgabe von Opioiden sollte ein interdisziplinäres Konsil (z. B. Schmerzkonferenz) erfolgen (14). Die ambulante Einstellung auf F-TTS sollte von einem schmerztherapeutisch erfahrenen Arzt vorgenommen werden (11;12).
- F-TTS lassen sich auch bei Kindern mit chronischen Schmerzen gewinnbringend nutzen, wenn die Besonderheiten der Pädiatrie (z. B. altersabhängige Pharmakokinetik, Dosierung auf der Basis von mg/kg) berücksichtigt werden (15;16). Randomisierte Studien liegen dazu aber noch nicht vor.
- Die Verschreibung von F-TTS unterliegt der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (17). Nicht tumorbedingte Schmerzen sollten möglichst im Rahmen eines biopsychosozialen Konzeptes (medikamentöse, physio- und verhaltenstherapeutische Maßnahmen) behandelt werden (14).

Wirkungsweise

Fentanyl ist ein Opioidanalgetikum, das als reiner Agonist an μ -Rezeptoren auf spinaler und supraspinaler Ebene wirkt. Es ist analgetisch etwa 100 mal so wirksam wie Morphin und besitzt ein höheres Wirkungsmaximum, die Wirkdauer einer nicht retardierten Zubereitung ist in der Regel erheblich kürzer. Im F-TTS wird es über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich an die Haut abgegeben. Die erreichbaren Plasmakonzentrationen korrelieren mit der Absorptionsfläche. Die zur Behandlung effektive Dosis (ED_{50}) liegt bei 0,01 mg/kg. Steady-state-Konzentrationen werden 12–24 Stunden nach der Erstapplikation erreicht und bleiben unter kontinuierlicher Zufuhr durch das F-TTS konstant. Bei Umstellung des F-TTS ist deshalb darauf zu achten, dass in

den ersten 12–18 Stunden ein kurzwirksames Opioid eingenommen werden muss. Nach Entfernung des F-TTS kann Fentanyl noch über 16–20 Stunden freigesetzt werden. Die äquianalgetische Auftriturat kann anhand der in der Fachinformation angegebenen Umrechnungstabelle erfolgen. Bei opioidnaiven Patienten soll die Therapie mit der kleinsten Wirkstärke (12 µg/Std.) begonnen werden. Fentanyl wird über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Makrolidantibiotika, Imidazole, Verapamil) kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Fentanyl führen. Die Elimination erfolgt zu 75 % mit dem Urin, 10 % des Wirkstoffes werden unverändert ausgeschieden (11;12).

Wirksamkeit

In drei Cross-over-Studien wurden Patienten mit chronischen Tumorschmerzen und nicht tumorbedingten Schmerzen untersucht. Eine Studie umfasste 202 Patienten, die in zufälliger Reihenfolge für 15 Tage F-TTS und retardierte Morphintabletten erhielten (8). Die Dosis wurde individuell bestimmt und initial 25 oder 50 µg/Std. Fentanyl appliziert. Beide Therapievarianten erreichten eine gleichwertige Verbesserung der Schmerzsymptomatik, die anhand zweier Schmerzscores¹ gemessen wurde. Auch hinsichtlich der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsformen. 54 % der Patienten, die sich zur Präferenz äußerten (136 von 202), bevorzugten F-TTS und 36 % retardiertes Morphin. In einer weiteren offenen, randomisierten Studie

wurden 680 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen untersucht, die entweder F-TTS mit einer Startdosis von 25 µg/Std. oder orales retardiertes Morphin erhielten, beginnend mit 30 mg/Tag (9). Die Schmerzlinderung, gemessen anhand eines Schmerzscore (VAS)², zeigte in beiden Gruppen keinen Unterschied. Eine Obstipation trat unter F-TTS seltener auf. Eine dritte Studie mit 256 Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen zeigte, dass 138 (65 %) F-TTS und 59 Patienten (28 %) retardierte Morphintabletten bevorzugten (2). Fünfzehn Patienten (7 %) gaben anhand eines Schmerzscore und Fragebogen zur Lebensqualität³ keine Präferenz an. F-TTS verbesserte die Lebensqualität mit Hinblick auf die Parameter Schmerz, Vitalität und soziale Einbindung.

¹ Memorial Pain Assessment Card und European Organization for Research and Treatment of Cancer Pain Score

² Visuelle Analogskala

³ MOS 36-item short-form health survey (SF-36)

- Nebenwirkungen:
 - *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Schwindel, Obstipation, Pruritus, Schwitzen,
 - *häufig:* Hypästhesie, Sedierung, Depressionen, Halluzinationen, Entzugserscheinungen, periphere Ödeme, Hautreaktionen an der Applikationsstelle,
 - *gelegentlich:* Harnverhalten, Blutdruckabfall, Bradykardie, Dyspnoe,
 - *sehr selten:* Atemdepression.

- Kontraindikationen:
 - Postoperative Schmerzen, bradykarde Rhythmusstörungen, bekannte Überempfindlichkeit gegen Fentanyl und Bestandteile des transdermalen therapeutischen Systems.

- Vorsichtsmaßnahmen:
 - Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (v. a. Atemdepression) umgehende Entfernung des F-TTS und mindestens 24 Stunden Überwachung des Patienten. Die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon kann zur plötzlichen Schmerzexazerbation und zur Katecholaminfreisetzung führen. Darüber hinaus ist die Wirkdauer von Naloxon kürzer als die von F-TTS, so dass meist wiederholte Injektionen notwendig sind.
 - Wechsel der Auftragsstelle nach jeder Applikation des F-TTS, Anwendung nur auf intakten, trockenen, wenig behaarten, nicht vorbestrahlten Hautarealen.

- Anwendung während der Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung (cave: Atemdepression beim Föten/Neugeborenen).
- Eingeschränkte Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen. Nach Einstellungsphase und bei gleichbleibender Opioidgabe kein generelles Fahrverbot.
- Sorgfältige ärztliche Überwachung bei Patienten mit Kopfverletzungen, Hirntumoren, erhöhtem intrakraniellen Druck.
- Sorgfältige ärztliche Überwachung ist bei Gabe von F-TTS bei Patienten mit bestehender Atemdepression (z. B. Urämie, Infektionen) sowie bei Gabe anderer zentralwirksamer Arzneimittel bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erforderlich.
- Sorgfältige Beobachtung von Patienten mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion, von geschwächten Patienten und solchen mit geringem Körpergewicht auf Anzeichen einer Überdosierung, ggf. Dosisreduktion.
- Cave: Alkohol- und Opioidabhängigkeit.
- Cave: F-TTS kann nach Entfernung noch über 16–20 Stunden aus dem Hautdepot freigesetzt werden (zu beachten bei Verordnung oral, subkutan oder intravenös verabreichter Opiode).
- Cave: Anstieg der Fentanylplasmakonzentration durch Fieber, äußerliche Wärmequellen und Hautverletzungen mit Gefahr verstärkter Wirkung einschließlich Nebenwirkungen.

Kosten

Bei der Therapie von chronischen Tumor- und Nichttumorschmerzen werden die Arzneimittelkosten durch die Gabe von F-TTS um das Zwei- bis Dreifache erhöht im Vergleich zu einer Behandlung mit retardiertem Morphin. Wenn F-TTS eingesetzt wird, dann sollte möglichst auf ein kostengünstiges Generikum zurückgegriffen werden.

Retardiertes Morphin und Morphinderivate ¹			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten 4 Wochen [€]
Morphinsulfat, retardiert	Generikum	60	ab 36,94
Hydromorphon	Palladon® retard	8	80,14
	Jurnista® Retardtabletten	8	75,07
Oxycodon	Oxygesic®	30 – 40	95,02 – 116,16
Fentanyl-TTS ¹			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten 4 Wochen [€]
Fentanyl	Durogesic® SMAT (Matrix)	0,6	99,44
Fentanyl	Generikum (Matrix)	0,6	ab 63,81
Fentanyl	Generikum (Membran)	0,6	70,91
Buprenorphin ¹			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten 4 Wochen [€]
Buprenorphin	Transec Pro® (Matrix)	0,8 – 1,2	113,36 – 174,03

Stand Lauer-Taxe: 01.11.2007; ¹ Kosten einer Standardtherapie von Tumorschmerzen, Stufe 3 WHO-Schema

² Äquivalenzdosierung s. (18), Tabelle 8, Seite 17

Literatur

1. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG et al.: Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1419-1428.
2. Allan L, Hays H, Jensen NH et al.: Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1154-1158.
3. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL et al.: Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9: 1-39.
4. Jage J, Willweber-Strumpf A, Maier C: [Risk factors for substance abuse and dependence in opioid therapy for chronic noncancer-related pain]. *Schmerz* 2005; 19: 434-440.
5. Sorgatz H, Hege-Scheuing G, Kopf A et al.: Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 2180-2185.
6. World Health Organization: Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2. Aufl.; Genf: 1996
7. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al.: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
8. Ahmedzai S, Brooks D: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-261.
9. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R: Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 2484-2490.
10. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N et al.: Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003; 26: 951-973.
11. Janssen-Cilag: Fachinformation "Durogesic® SMAT". Stand: Dezember 2006.
12. Janssen-Cilag: Fachinformation "Durogesic® SMAT 12 µg/h". Stand: Dezember 2006.
13. Sandler A: Transdermal fentanyl: acute analgesic clinical studies. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S27-S35.
14. Zenz M: Opioid-Therapie bei nicht-tumorbedingten Schmerzzuständen. *Arznei-Verordnung in der Praxis* 2002; 29 (1): 3-4.
15. Hunt A, Goldman A, Devine T, Phillips M: Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliat Med* 2001; 15: 405-412.
16. Noyes M, Irving H: The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 411-416.
17. Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV: http://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BjNR008000998.html. BGBl. I S. 1998, 74, 80. Stand: 26. März 2007, BGBl. I S. 378, zuletzt geprüft: 31. Oktober 2007.
18. AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. *Arznei-Verordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
19. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K et al.: Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38-47.