Anaesthesist 2013 · 62:429–430
 DOI 10.1007/s00101-013-2195-5
 Online publiziert: 9. Juni 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

W. Meissner¹ · R. Sabatowski²

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Sektion Schmerztherapie und Abteilung für Palliativmedizin, Klinikum für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

² Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie und UniversitätsSchmerzCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Fentanyl

„Fast and furious?“

Sieht man sich in den letzten Jahren auf Kongressen um und liest (v. a. Sekundär-) Fachliteratur, könnte man den Eindruck bekommen, eine neues, bis dahin nahezu unbekanntes Schmerzsyndrom breite sich epidemisch aus: Es ist der Durchbruchschmerz. Immer zahlreicher die Informationsbroschüren, die mahnen, nach Durchbruchschmerzen zu fragen, immer spitzer die Schmerzzacken und immer dramatischer die Metaphern, die den Durchbruchschmerz in einschlägigen Prospekten symbolisieren. Gab es dieses Phänomen früher nicht? Haben wir es gar ignoriert – ahnend, den Patienten mit unseren damaligen Werkzeugen keine Hilfe anbieten zu können? Oder ist die „Epidemie“ getriggert durch neue Substanzen auf der Suche nach einer Indikation?

Schritt für Schritt

Die schmerztherapeutische Sozialisationszeit der beiden Autoren der vorliegenden Einführung zum Thema war durch die Verbesserung der medikamentösen Tumorschmerztherapie im Rahmen der zunehmenden Akzeptanz des „World-Health-Organization(WHO)-Stufenschemas“ sowie die Einführung retardierter oraler und transdermaler Opioide geprägt. Auch schon damals lernte man, dass für Schmerzspitzen eine schnell und kurz wirksame Opioidformulierung („short acting“; z. B. als Morphinsaft) in einem bestimmten Verhältnis zur Basismedikation angeboten werden sollte. Wurde diese Empfehlung beachtet, war die überwiegende Mehrzahl

der Patienten gut zu behandeln – so gut, dass beispielsweise Anfang der 1990er Jahre eine Studie zur Opioidrotation scheiterte, da nach der durch das Studienprotokoll vorgesehenen konsequenten Anwendung des „WHO-Schemas“ kaum noch Patienten übrig blieben, die wegen unbefriedigender Schmerzlinderung die Einschlusskriterien erfüllten.

Anfang der 1990er Jahre fanden dann in Deutschland erste klinische Studien zur Wirksamkeit nasal-applizierter Opioide in der Arbeitsgruppe von Striebel in Berlin statt. Deren Lipidlöslichkeit ermöglicht eine leichte Resorption über die Schleimhäute und damit einen schnellen Wirkeintritt der Analgesie („rapid onset“). Einer der Autoren dieses Editorials war selbst Proband in dieser Untersuchung und kann die Wirksamkeit aus eigener Anschauung bestätigen [4]. Aber erst 2002 wurde Fentanyl in Form einer Lutschtablette mit Applikator zur transmukosalen Behandlung von Tumordurchbruchschmerzen zugelassen. Mittlerweile konkurrieren insgesamt 6 Fentanylformulierungen zur bukkalen, sublingualen oder nasalen Applikation um den gleichen Indikationsbereich. Ihre Markteinführungen waren und werden durch die erwähnte breite Diskussion der Bedeutung des Durchbruchschmerzes in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit (und z. T. auch der Laienpresse) begleitet.

In der vorliegenden Ausgabe von *Der Anaesthesist* geben Beutlhauser et al. einen Überblick über diesen Themenkomplex. Sie weisen auf die sehr heterogenen, stark von der Art der Befragung abhängenden Angaben zu Art und Häufigkeit

von Durchbruchschmerzen sowie auf deren selbst unter Experten umstrittene Definition hin. Denn oft verbirgt sich hinter einem vermeintlichen Durchbruchschmerz eine unzureichende Opioidbasierte Therapie – z. B. mit zu schwach oder zu kurz wirkenden Retardpräparaten („end-of-dose failure“). Anschließend umreißen sie die Indikationsgebiete der „klassischen“ (Short-acting)- sowie der neuen (Rapid-onset)-Formulierungen und setzen sich mit den vorhandenen Studien auseinander. Unbestritten ist der gegenüber oralen Präparaten schnellere Wirkeintritt. Die Autoren zeigen aber auch:

► **Statistische Signifikanz und klinische Relevanz sind zwei verschiedene Welten.**

So belegen mehrere Publikationen zwar einen signifikanten, aber klinisch äußerst marginalen Unterschied von Fentanylpräparaten gegenüber oralen Opioiden [1, 2]. In einer dieser Studien wird die Geringfügigkeit des Unterschieds in der Schmerzlinderung (ca. um 0,22 Punkte in der numerischen Rating-Skala bessere Schmerzlinderung nach 15 min) noch offensichtlicher, wenn man die Standardabweichung (0,88–1,12) berücksichtigt, die zu einer irrelevanten Effektstärke führt [1]. Ferner machen die Autoren auf die hohen Dropout-Raten in der den Doppelblindphasen meist vorgeschalteten Dosistitration (bisweilen über 40%) sowie auf die hohe Abbruchrate in den wenigen vorliegenden Langzeitdaten aufmerksam, die die in der verbliebenen Population erreichte klinische Relevanz weiterrelativieren. Schließ-

lich weisen sie auf den hohen Placeboanteil an der beobachteten Wirkung, die Probleme der Dosistitration (die wirksame Fentanylldosis ist praktisch nicht vorhersagbar) sowie eines potenziellen Missbrauchs hin. Und letztendlich fehlen weitgehend Daten, ob und in welchem Ausmaß eine numerische Schmerzreduktion auch mit einer Verbesserung von Funktionsfähigkeit und Lebensqualität einhergeht.

Vorsicht bei Nichttumorschmerzen

Besonders problematisch erscheinen Versuche – auch darauf machen die Autoren aufmerksam –, schnell freisetzende Fentanylpräparate auch bei Nichttumorschmerzen zu etablieren, obwohl dazu keine Zulassung vorliegt. So musste ein Hersteller in den USA schon 2007 eine Strafe von 425 Mio. Dollar wegen der Promotion solcher Fentanylpräparate für nichtzugelassene Indikationen wie Migräne oder Wundschmerzen zahlen, und die Food and Drug Administration (FDA) hat wegen gravierender Probleme mit diesen Substanzen Ende 2011 eine umfangreiche Risikominimierungsstrategie („risk evaluation and mitigation strategy“, REMS) eingeführt, die erstmalig in der Geschichte der FDA eine gesamte Medikamentenklasse umfasst (alle schnell anflutenden transmukosalen Fentanyldarreichungen; <http://www.fda.gov>). Markman [3] formulierte in einem Editorial mit der Überschrift „Not so fast ...“ bereits 2008, dass hinter der Ausweitung der Indikation auf den Nichttumorbereich nicht in erster Linie medizinische Beweggründe stehen.

Um nicht missverstanden zu werden: Wir sind überzeugt, dass das Konzept der Rapid-onset-Opioide funktioniert. Es ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Tumorschmerzen – insbesondere bei unerwartet einsetzenden, kurz anhaltenden Schmerzattacken, kann die Patientenautonomie erhöhen und die Lebensqualität verbessern. Aber, um es mit den Worten der Autoren zu sagen: „Insgesamt ist es wichtig hervorzuheben, dass die Angaben zu Ausprägung und zeitlichem Verlauf [der Durchbruchschmerzen] von Patient zu Patient erheblich variieren können und daher ein individuelles, an den

jeweiligen Patienten angepasstes Vorgehen sinnvoll erscheint“ (Beutlhauser et al.). Das bedeutet, dass die nicht ganz so schnellen oralen Opioide durchaus auch weiterhin ihre Berechtigung haben und Mittel der Wahl bei der großen Mehrheit der Tumorschmerzpatienten sind. Vor allem hinsichtlich des Einsatzes im Nichttumorbereich erscheint größte Zurückhaltung angebracht.

Insofern ist es den Autoren zu danken, dass sie sich in ihrem Review kritisch mit dieser Therapieform auseinandersetzen und diese weder pauschal verdammen noch in die oft zu beobachtende Euphorie fallen und schnell freisetzendes Fentanyl als Therapie der ersten Wahl bei Durchbruchschmerzen empfehlen.

W. Meissner

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Meissner

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Sektion Schmerztherapie und Abteilung für Palliativmedizin, Klinikum für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Winfried.Meissner@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seinen Koautor auf folgende Beziehungen hin: Autor W.M.: Forschungsunterstützung: Fakultät, EU; Vortragstätigkeit: MSD, Mundipharma, Grünenthal, Pfizer, Cephalon, Shire; Beratertätigkeit: Mundipharma, Grünenthal, QRx Pharma.

Literatur

1. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F (2011) The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 112:693–702
2. Davies AN, Dickman A, Reid C et al (2009) The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the science committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 13:331–338
3. Markman JD (2008) Not so fast: the reformulation of fentanyl and breakthrough chronic non-cancer pain. *Pain* 136: 227–229
4. Schwagmeier R, Boerger N, Meissner W, Striebel HW (1995) Pharmacokinetics of intranasal alfentanil. *J Clin Anesth* 7:109–113

Schmerz-Appell

Mit einem Appell an die Gesundheitspolitik möchte die Deutsche Schmerzgesellschaft bessere Rahmenbedingungen für Versorgungsforschung sowie den Ausbau von Schmerzregistern in Deutschland erreichen. Sie setzt sich damit nicht nur für eine verbesserte Patientenversorgung ein, auch gute Verträge und eine faire Honorierung werden angestrebt. Zu diesem Zwecke ruft die Schmerzgesellschaft zu einer großen Unterschriftenaktion auf. Sie als Schmerztherapeut oder Schmerzforscher sind nun gefragt. Es zählen Ihre Meinung und Ihre Unterschrift. Auch Ihre Kollegen können den Aufruf gerne verteilen und unterschreiben. Die Unterschriften werden bis Herbst/Winter 2013 gesammelt. Nach der nächsten Bundestagswahl soll der Appell der Bundesregierung übergeben werden.

Den vollständigen Appell sowie das Unterschriftenformular finden Sie im Internet unter www.dgss.org/versorgung/schmerz-appell.

Ihre ausgefüllte Unterschriftenliste senden Sie bitte an die:
Bundesgeschäftsstelle der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.,
Alt-Moabit 101b,
10559 Berlin,
per Fax: 030-39409689-9
oder per Mail an
info@dgss.org.

Quelle:

Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.,
www.dgss.org