

Transdermale Systeme in der Schmerztherapie

Neue therapeutische Herausforderungen durch Generika



Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar
Leiter des Zentrums für interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin und Facharzt für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin am LKH Klagenfurt, Präsident der ÖSG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die transdermale Applikation von Opioiden in die systemische Zirkulation hat sich als zuverlässig und sicher zur Behandlung chronischer Schmerzzustände erwiesen. Bislang musste dabei vor allem zwischen Fentanyl- und Buprenorphin-Pflastern unterschieden werden, die aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften nicht ohne Weiteres ausgetauscht werden können.

Jeder Wechsel von einem Präparat auf das andere muss wie eine Neueinstellung vor sich gehen. Das Gleiche wird für alle wirkstoffgleichen Generika-Pflaster gelten, die auf den Markt kommen. Da auch hier jede Umstellung mit Problemen einhergehen kann, sollten Patienten, die mit einem bestimmten Pflaster gut eingestellt sind, nicht ohne Weiteres auf ein anderes System umgestellt werden. Die Gründe, warum viele Schmerztherapeuten vor unnötigen Umstellungen warnen, sind im vorliegenden Positionspapier angeführt.

Die wichtige Botschaft gleich vorweg: Bei der Schmerztherapie mit opioidhaltigen Transdermalpflastern sind Original- und generisches Präparat trotz Wirkstoffgleichheit und vermeintlich gleichem Aufbauprinzip nicht einfach austauschbar. Jede Umstellung ist als Neueinstellung zu werten und darf nur unter Retitration und ärztlicher Aufsicht vorgenommen werden.

Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar



Dr. Erwin Rebhandl
Arzt für Allgemeinmedizin, Präsident der ÖGAM, Vorstandsmitglied der ÖSG

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Mit chronischen Schmerzzuständen sind wir AllgemeinmedizinerInnen sehr häufig konfrontiert. Nicht selten sind wir dabei auf Hilfe von Spezialisten angewiesen, zumal eine adäquate Therapieeinstellung bei Patienten mit schweren chronischen Schmerzen meist nur interdisziplinär möglich ist.

Opiode haben in der Schmerztherapie einen festen Platz. Voraussetzung für den Erfolg dieser Medikamente ist die richtige Indikationsstellung und die Auswahl jener Präparate, die den Anforderungen im Einzelfall am besten entsprechen. Auch die Dosierung ist von großer Bedeutung, wobei die Erhaltungsdosis mittels langsamer Titration nach oben ermittelt wird.

Bewährt sich die jeweilige Therapieeinstellung im täglichen Ablauf – hier ist die Beurteilung durch uns AllgemeinmedizinerInnen gefragt –, soll und darf die Medikation nicht grundlos geändert werden. Wie das vorliegende Positionspapier erklärt, gilt diese Forderung bei transdermalen therapeutischen Systemen sogar für wirkstoffgleiche Präparate. Vor dem Hintergrund des vermehrten Angebots von Generika müssen wir uns dessen bewusst sein, dass bei transdermalen Systemen trotz Wirkstoffgleichheit Über- oder Unterdosierungen möglich sind, weswegen eine Umstellung dem gut eingestellten Patienten nur dann zumutbar ist, wenn ein triftiger Grund vorliegt.

Dr. Erwin Rebhandl

Teilnehmer:

Univ.-Doz. Dr. Rudolf LIKAR, Klagenfurt, Präsident der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG);
Prim. Dr. Michael AUSSERWINKLER, Villach, ÖSG, ÖGR;
Univ.-Prof. Dr. Michael BACH, Steyr, Präsident elect ÖSG; Univ.-Prof. Dr. Eckhard BEUBLER, Graz, President past ÖSG;
Univ.-Prof. Dr. Wilfried ILIAS, Wien, ÖSG; Univ.-Doz. Dr. Christian LAMPL, Linz, ÖSG, ÖGN;
Dr. Erwin REBHANDL, Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM), ÖSG;
Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin FRIEDRICH, CEOPS – „Center Of Excellence for Orthopaedic Pain Management Spiesing“;
Mag. pharm. Michaela MANDL, Anstaltsapotheke im St.-Johanns-Spital, Salzburg

Bei opioidhaltigen Schmerzplastern sind Original- und generisches Präparat trotz Wirkstoffgleichheit und vermeintlich gleichen Aufbauprinzips nicht einfach austauschbar.

Opioide-Pflaster: Jeder Wechsel erfordert Neueinstellung

Der Druck auf die Ärzteschaft, immer häufiger preisgünstige, gleichwertige Generika zu verschreiben, hat in den vergangenen Jahren sicherlich stark zugenommen. Die Verfügbarkeit der ersten generischen transdermalen Systeme mit Opioiden stellt verschreibende Ärzte jetzt vor neue Herausforderungen.

Sicherlich ist der kostensenkende Effekt von Generika in Zeiten knapper werdender Budgets aus gesundheitsökonomischer Sicht zu begrüßen. Allerdings kann ein unqualifizierter Wechsel von einem Original-Produkt zu einem Generikum im Bereich von Opioid-Schmerzmedikamenten – und hier insbesondere bei Transdermalsystemen – schon aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten zu Problemen bei der Betreuung von Schmerzpatienten führen.

Die Kernbotschaft dieses Expertenpapiers von Vorstandsmitgliedern der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) und weiteren Experten: Bei unterschiedlichen transdermalen Systemen ergeben sich erhebliche Unterschiede bezüglich des Aufbauprinzips, der Wirkstoffbeladung und der Hilfsstoff-Zusammensetzung. Weil jeder Präparatwechsel bei Opioid-Schmerzmitteln die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung birgt, dürfen Patienten, die auf ein bestimmtes transdermales System eingestellt sind, nicht ohne Retitration und klinische Beobachtung auf ein anderes umgestellt werden. Dies gilt unabhängig von der Pflastertechnologie oder dem verwendeten Wirkstoff.

Transdermale Systeme in der Behandlung chronischer Schmerzen

Die kontinuierliche transdermale Verabreichung von Wirkstoffen über die Haut in die systemische Zirkulation hat sich auch in der Behandlung chronischer Schmerzen als zuverlässig und sicher erwiesen. Mit Hilfe hoch entwickelter Transdermalsysteme können Opioide, vergleichbar mit einer kontinuierlichen Infusion über die Haut, in den Organismus eingeschleust werden.

Die heute verwendeten transdermalen Systeme können als Matrix- oder Reservoirsysteme aufgebaut sein.

Matrixpflaster bestehen meist aus einer dünnen, flexiblen Polymerfolie, auf die einseitig wirkstoffhaltige Matrix- bzw. Klebeschichten aufgetragen sind. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird durch die Konzentration des Wirkstoffes in der Matrix und die Wechselwirkung mit dem Polymer reguliert.

Bei Reservoirpflastern befindet sich der Wirkstoff meist – gelöst in einer Flüssigkeit – in einem flachen Reservoir. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird über eine Kontrollmembran gesteuert. Von zentraler Bedeutung ist hier die Integrität des Reservoirs, weil dessen Beschädigung zu unkontrollierten Wirkstoff-Freisetzungen führen kann.

Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

Das Bestreben, immer häufiger preisgünstige, gleichwertige Generika zu verschreiben, hat in den vergangenen Jahren sicherlich zugenommen. Gleichwertig heißt allerdings bei der Behandlung mit transdermalen Systemen keineswegs immer „gleich“, weil Pflastersysteme trotz Wirkstoffgleichheit erhebliche Unterschiede aufweisen können.

Der Begriff Bioverfügbarkeit gibt an, in welchem Ausmaß und in welcher Geschwindigkeit ein Wirkstoff im Blutkreislauf erscheint. Die Bioverfügbarkeit errechnet sich aus der für die Pharmakologie wichtige Konzentrations-Zeit-Kurve „Area under the Curve“ (AUC). Werden zwei Medikamente diesbezüglich miteinander verglichen und wird annähernd Übereinstimmung erreicht, wird dies als Bioäquivalenz bezeichnet.

Gemäß europäischen Richtlinien ist Bioäquivalenz dann gegeben, wenn die mit einem Generikum erzielte Plasmakonzentration nicht mehr als 25 % über und nicht mehr als 20 % unter jener des Referenzprodukts liegt. Genauer ausgedrückt: Die 90%-Konfidenzintervalle des Verhältnisses der Mittelwerte (Generikum/Referenz) für die AUC und die Maximalkonzentration müssen innerhalb der Grenzen ➔

Opioid-Pflaster in der Orthopädie

„Der Paradigmenwechsel, wonach Opiode nun auch bei chronischen Schmerzzuständen des Bewegungsapparats ihren festen Platz gefunden haben, hat eben erst stattgefunden und schon könnte es einen Rückschlag geben. Denn ein solcher wäre es, wenn Wirksamkeit und Verträglichkeit von Opioid-Pflastern in Frage gestellt würden. Genau das könnte aber passieren, wenn ein gut eingestellter Patient mit chronischen Schmerzen etwa aufgrund schwerer Wirbelsäulenstörungen durch eine nicht fachgerechte Umstellung auf ein wirkstoffgleiches Generikum plötzlich Zeichen der Unter- oder Überdosierung erleben muss.“

Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin Friedrich

Abteilung für Orthopädische Schmerztherapie,
Spine Unit, Center of Excellence for Orthopaedic Pain Management Speising (CEOPS)



Den Erfolg sichern

„Der nutzbringende Einsatz von starken Opioiden zur Kontrolle rheumatisch bedingter Schmerzen ist in rezenten Studien mehrfach belegt. Patienten mit rheumatisch bedingten schweren Schmerzzuständen, die einer Opioidtherapie bedürfen, sind allein durch die Grunderkrankung im Alltagsleben meist erheblich beeinträchtigt. Gelingt es diese Beeinträchtigung durch eine adäquate Schmerztherapie auf ein Mindestmaß zu reduzieren, ist dies ein derart wichtiger Punkt im Management der Patienten, dass der Erfolg einer solchen Maßnahme nie leichtfertig aufs Spiel gesetzt werden darf.“

Dr. Michael Ausserwinkler

Internist/Rheumatologe an der Privatklinik Althofen



Wirkunterschiede beachten

„In der Therapie von chronischen Schmerzen haben starke Opiode einen hohen Stellenwert. Eine große Erleichterung für die Patienten hat vor allem die Einführung transdermaler Systeme gebracht, die eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über Tage gewährleisten. Mit den Originalpräparaten haben wir bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit gute Erfahrungen gemacht. Falls ein Umstieg auf ein Generikum erforderlich sein sollte, ist – trotz angeführter Bioäquivalenz – auf mögliche Wirkunterschiede bei den einzelnen Darreichungsformen zu achten. Eine schrittweise Dosistitration ist daher unerlässlich.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Bach

Vorstand der Abteilung für Psychiatrie am LKH Steytz, „President elect“ der Österreichischen Schmerzgesellschaft



Sicherheit schaffen

„Dass Opiode bei richtiger Indikation ohne Vorbehalte zum Einsatz kommen, haben wir uns in der Schmerztherapie lange Zeit gewünscht. Nun, nachdem wir dieses Ziel weitgehend erreicht haben, sollen nicht neue Unsicherheiten die Patientenakzeptanz beeinträchtigen. Probleme im Umgang mit Opioid-Pflastern sollte es daher auch nach Einführung von Generika-Pflastern nicht geben. Umstellungen sollten nur entsprechend den vorgegebenen Richtlinien erfolgen.“

Univ.-Doz. Dr. Christian Lampl

Leiter des Schmerz- und Kopfschmerzzentrums am AKH Linz



Umstellung heißt Neueinstellung

„Opiode sind nach wie vor die potentesten und verträglichsten Schmerzmittel, die selbst bei Langzeittherapie keine Organschäden verursachen. Bei der transdermalen Therapie ist zu bedenken, dass aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit jeder Wechsel von einem Opioid-Pflaster auf ein anderes – auch wenn es den gleichen Wirkstoff enthält – wie eine Neueinstellung vorgenommen werden muss. Da im Zuge der erforderlichen Retitration wieder mit niedrigen Dosen begonnen wird, müsste der Patient unnötig Schmerzen in Kauf nehmen, wenn die Umstellung ohne schwerwiegenden Grund erfolgt.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias

Vorstand der Anästhesie am KH der Barmherzigen Brüder in Wien



Aus Sicht der Apothekerin

„Da der Umgang mit Opioiden strengen Richtlinien unterliegt, erfordert die Arzneimittelversorgung einer Klinik diesbezüglich höchste Genauigkeit und großes Verantwortungsbewusstsein. Mit der steigenden Anzahl an wirkstoffgleichen Präparaten im Bereich der Opioide ist mit zusätzlichem Verwaltungsaufwand zu rechnen. Der Faktor der Kostenersparnis, den Generika sonst mit sich bringen, bedarf im Falle der Opioid-Pflaster einer speziellen Bewertung.“

Mag. Pharm. Michaela Mandl

Apotheke des St. Johanns-Spitals Salzburg, Abteilungsleitung für die Arzneimittelversorgung der Christian-Doppler-Klinik



Exaktes Vorgehen ist obligat



„Da die Konzentrations-Zeit-Kurve eines generischen Pflasters nicht genau der des Originals entsprechen muss, jede Opioideinstellung aber exaktes Vorgehen erfordert, dürfen Patienten, die mit einem bestimmten Pflaster auf eine wirksame Dosis eingestellt sind, nicht ohne Retitration und klinische Beobachtung auf ein anderes transdermales therapeutisches System umgestellt werden.“

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Beubler

Stv. Vorstand des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie, Graz; „President past“ der Österreichischen Schmerzgesellschaft

von 0,8 und 1,25 liegen. Konzentrationsunterschiede sind somit trotz Bioäquivalenz möglich, auch wenn sie im Bereich von 80–125 % des Referenzwertes liegen.

Bei Opioidpflastern kann das Nichtbeachten dieser Unterschiede schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben. Es kann zu einer unbeabsichtigten Dosiserhöhung mit entsprechenden klinischen Symptomen der Überdosierung (z. B. Übelkeit, Sedierung) oder zu einer Underdosierung u. a. mit Rückkehr oder Zunahme von Schmerzen führen.

Umstellung des Opioid-Pflasters muss wie eine Neueinstellung durchgeführt werden!

Es ist daher von einem unqualifizierten Wechsel zwischen Opioidpflastern abzuraten. Sollte eine Umstellung, aus welchen Gründen auch immer, nötig sein, muss diese wie eine Neueinstellung durchgeführt werden.

Da die tatsächliche AUC des generischen Pflasters nicht genau dem Original entsprechen muss, jede Opioideinstellung aber exaktes Vorgehen erfordert, dürfen Patienten, die mit einem bestimmten Pflaster auf eine wirksame Dosis eingestellt sind, nicht ohne

Retitration und klinische Beobachtung auf ein anderes transdermales therapeutisches System umgestellt werden. Das gilt für Pflaster mit unterschiedlichen Wirkstoffen ebenso wie für wirkstoffgleiche Pflaster.

Eindeutige Produktkennzeichnung wünschenswert

Einen wesentlichen Beitrag zur Sicherheit bei der Anwendung von Opioiden liefert auch die Beschriftung der Pflaster. Sie gewährleistet das eindeutige Erkennen des verwendeten Produkts und der verwendeten Dosis.

Wird auf diesen wichtigen Sicherheitsaspekt verzichtet, so kann das in bestimmten Situationen zu Problemen führen, etwa bei eingeschränkter Bewusstseinslage des Patienten. In diesem Fall erschwert die fehlende Deklaration des Pflasters die klinische Beurteilung und gefährdet damit die Sicherheit der Behandlung.

Zu fordern ist deshalb eine ausreichende, eindeutige Beschriftung opioidhaltiger transdermaler Systeme. Sie muss zumindest den Produktnamen (eventuell mit Nennung des Wirkstoffs) und die Dosis des Wirkstoffs enthalten.

IMPRESSUM

Für den Inhalt verantwortlich:

- Univ.-Doz. Dr. Rudolf LIKAR,
- Prim. Dr. Michael AUSSERWINKLER,
- Univ.-Prof. Dr. Michael BACH,
- Univ.-Prof. Dr. Eckhard BEUBLER,
- Univ.-Prof. Dr. Wilfried ILIAS,
- Univ.-Doz. Dr. Christian LAMPL,
- Dr. Erwin REBHANDL,
- Prim. Univ.-Doz. Dr. Martin FRIEDRICH,
- Mag. pharm. Michaela MANDL,
- B&K Medien- und Kommunikationsberatung GmbH,
- 1090 Wien, Pöschelgasse 35,
- Tel.: 01319 43 78-18