

// Anwendung von opioidhaltigen Analgetika in Deutschland //

O. SCHOLLE¹

J. VIEBROCK¹

U. HAUG^{1,2}

¹ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

² Universität Bremen, Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften

Opioidhaltige Analgetika spielen eine zentrale Rolle in der Schmerztherapie, insbesondere bei der Behandlung starker akuter und chronischer Schmerzen. Ihr langfristiger Einsatz bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen bleibt jedoch umstritten. Entwicklungen in anderen Ländern, insbesondere die sogenannte Opioid-Krise in den USA, forderten mehrere Zehntausend Todesopfer pro Jahr einschließlich der Todesfälle aufgrund illegal erworbener Opioide,^{1,2} was auch in Deutschland die Diskussion über Nutzen und Risiken von opioidhaltigen Analgetika intensiviert hat. Zu den Charakteristika dieser Opioid-Krise zählten ein starker Anstieg der Verordnungen opioidhaltiger Analgetika, eine damit einhergehende Zunahme von Missbrauch und Abhängigkeit sowie eine steigende Zahl von Notaufnahmen und Todesfällen infolge von Überdosierungen.³ Bisherige Studien zeigen hierzulande keine Hinweise auf eine entsprechende Opioid-Epidemie.^{4–7} Zwar ist der Opioid-Verbrauch in den letzten Jahrzehnten gestiegen, jedoch zeigte sich keine parallele Zunahme von opioidbedingten Todesfällen oder einer vergleichbaren Krisendynamik wie in Nordamerika. Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist eine kontinuierliche Überwachung der Opioid-Verordnungen dennoch wichtig, um Trends frühzeitig zu erkennen und potenziellen Risiken für Patientinnen und Patienten rechtzeitig entgegenzuwirken. Übergeordnetes Ziel des hier vorgestellten Projekts war es deshalb, die Verordnung opioidhaltiger Analgetika in Deutschland, basierend auf Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen, im Detail zu untersuchen. Dies umfasste zeitliche Veränderungen in den Verordnungen von Opioid-Analgetika, potenzielle Gründe für einen Langzeitgebrauch sowie Hinweise auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit. In diesem Beitrag werden ausgewählte Ergebnisse dieses Projekts dargestellt. Detaillierte Ergebnisse werden in weiteren Publikationen berichtet.

DATENGRUNDLAGE UND STUDIENDESIGN

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren. Neben demographischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelabgaben sowie zu ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geografischen Regionen Deutschlands vertreten.⁸ Für die Analysen zu ambulanten Verordnungen von Opioid-Analgetika (ATC-Code N02A) wurden Daten bis 2020 verwendet. Zur Untersuchung zeitlicher Trends wurden für den Zeitraum 2005 bis 2020 jahresweise Querschnittanalysen durchgeführt. Dabei wurde zum einen die Verordnungsprävalenz, d. h. der Anteil Personen mit mindestens einer Verordnung in dem jeweiligen Jahr pro 1.000 Personen, berechnet. Zum anderen wurden die oralen Morphin-Äquivalente in Milligramm (mg) pro 1.000 Personenjahre ermittelt, mit denen das Volumen in Verbindung mit der analgetischen Stärke der verordneten

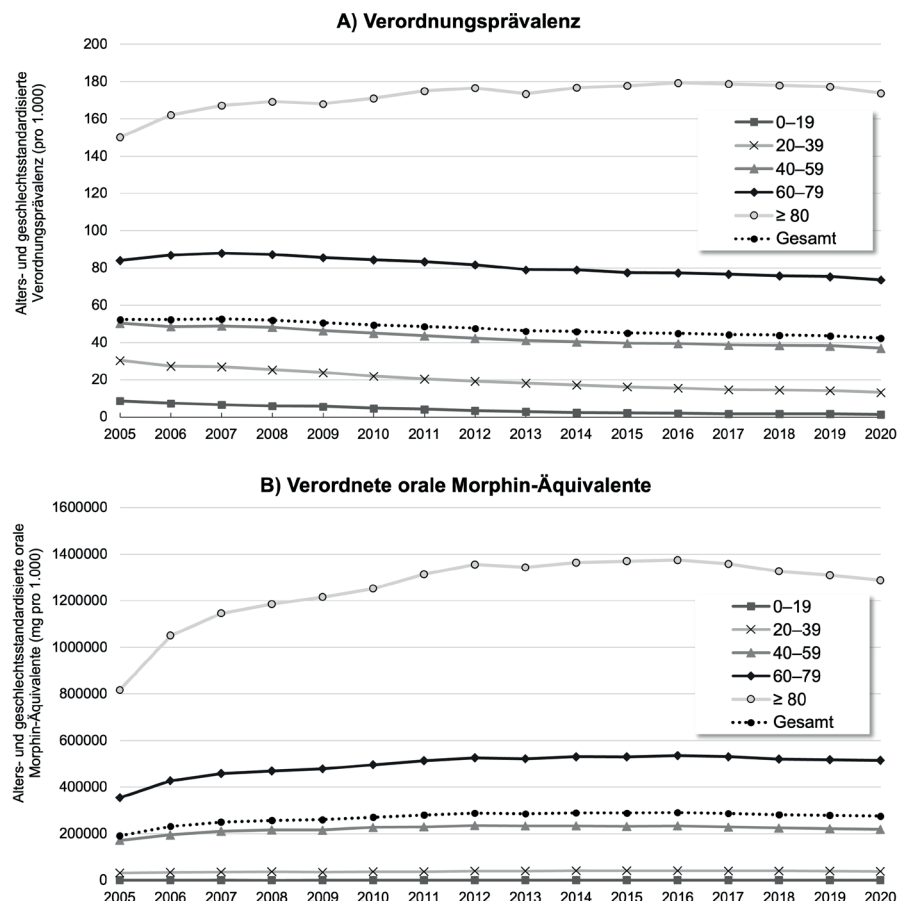
Wirkstoffe berücksichtigt wird. Beide Maßzahlen wurden geschlechtsstandardisiert und altersspezifisch sowie altersstandardisiert dargestellt, wobei der Standardisierung die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Allgemeinbevölkerung zum 31.12.2020 zugrunde lag.

Zur Untersuchung potenzieller Gründe für einen Langzeitgebrauch von Opioid-Analgetika und Hinweisen auf einen möglichen Missbrauch bzw. eine Abhängigkeit wurden Längsschnittanalysen durchgeführt. Dabei wurden Personen mit einer Neuverordnung eines Opioid-Analgetikums (definiert als eine Opioid-Verordnung nach einer Zeit von mind. einem Jahr ohne Opioid-Verordnung) zwischen 2005 und 2020 identifiziert, die mindestens drei Monate lang nachbeobachtet werden konnten. Anschließend wurde bei diesen Personen geprüft, ob innerhalb der gesamten Nachbeobachtungszeit jemals die Kriterien für Langzeitgebrauch erfüllt waren, wobei eine etablierte Definition für Langzeitgebrauch verwendet wurde.⁹

ZEITLICHE TRENDS IN DER VERORDNUNG VON OPIOID-ANALGETIKA

Wie in Abbildung 1 dargestellt, ist die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz der Verordnung von Opioid-Analgetika zwischen 2005 und 2020 um 19 Prozent (von 52,1 auf 42,4 pro 1.000) gesunken. Der kontinuierliche Rückgang war in allen Altersgruppen zu beobachten, mit Ausnahme von Personen ab 80 Jahren. Bei diesen stieg die Verordnungsprävalenz von 2005 bis 2016 zunächst um 19 Prozent (von 150,2 auf 179,4 pro 1.000) und zeigte anschließend einen leichten Rückgang (auf 173,8 pro 1.000).

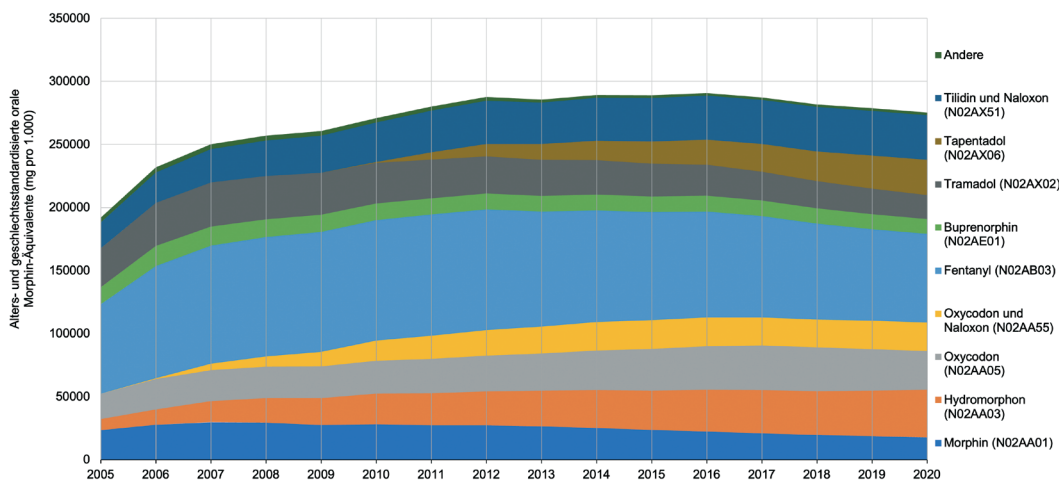
Abbildung 1:
Zeitlicher Verlauf der Verordnung von Opioid-Analgetika zwischen 2005 und 2020



Betrachtet man anstelle der Verordnungsprävalenz die oralen Morphin-Äquivalente als Maßzahl, zeigt sich ein teils gegenläufiger Trend. Zwischen 2005 und 2016 stieg die alters- und geschlechtsstandardisierte Rate der verordneten oralen Morphin-Äquivalente um 51 Prozent an (von 191.987 mg auf 290.733 mg pro 1.000), gefolgt von einem leichten Rückgang bis 2020 (auf 275.218 pro 1.000). Besonders ausgeprägt war der Anstieg zwischen 2005 und 2016 in den Altersgruppen 60–79 Jahre (51 %) und 80 Jahre oder älter (68 %).

Abbildung 2 zeigt für die Jahre 2005 bis 2020 die verordneten oralen Morphin-Äquivalente pro 1.000 stratifiziert nach Wirkstoff. Fentanyl hatte dabei über den gesamten Zeitraum hinweg den höchsten Anteil; bis 2011 war ein Anstieg zu beobachten, danach ein leichter Rückgang. Oxycodon und die Kombination Oxycodon/Naloxon verzeichneten über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg eine stetige Zunahme der verordneten oralen Morphin-Äquivalente, wobei sie sich ab 2017 auf einem gleichbleibenden Niveau stabilisierten. Für Hydromorphon zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum eine kontinuierliche Zunahme. Auch für Tapentadol, das 2010 zugelassen wurde, nahmen die oralen Morphin-Äquivalente über die Jahre zu. Im Gegensatz dazu war bei Tramadol, das zu den schwächeren Opioid-Analgetika zählt, ab 2007 ein moderater Rückgang zu beobachten. Auch für Morphin zeigte sich eine abnehmende Tendenz, die 2012 begann.

Abbildung 2:
Verordnete orale
Morphin-Äquivalente
(mg pro 1.000; alters- und
geschlechtsstandardisiert)
zwischen 2005 und 2020
stratifiziert nach Wirkstoffen

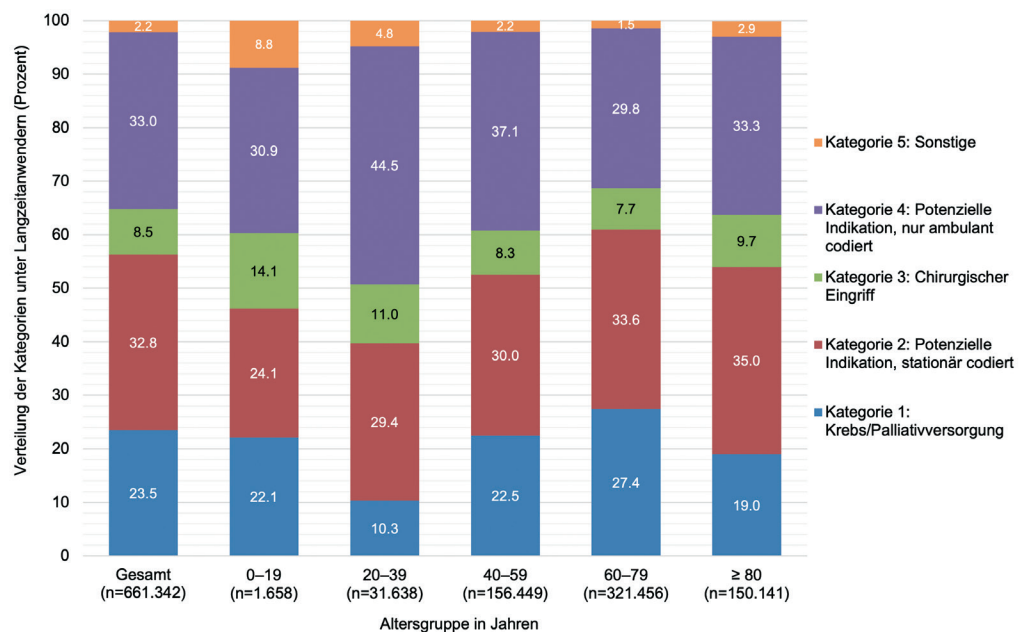


POTENZIELLE GRÜNDE FÜR DEN LANGZEITGEBRAUCH

Von den insgesamt 3.740.715 Personen, die gemäß den vorliegenden Daten im Studienzeitraum eine erstmalige Verordnung eines Opioid-Analgetikums erhielten und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten aufwiesen, erfüllten 17,7 Prozent (n=661.342) mindestens einmal die Kriterien für einen Opioid-Langzeitgebrauch. Um potenzielle Gründe für den Langzeitgebrauch zu identifizieren, wurden die entsprechenden Personen basierend auf den Diagnosen und Prozeduren, die zu Beginn ihrer ersten Langzeitgebrauchsperiode codiert wurden, einer von fünf hierarchisch abgestuften Kategorien zugeordnet (siehe erläuterndes Beispiel in Abbildung 3). Was potenzielle Indikationen hinsichtlich chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen betrifft, die basierend auf der LONTs-Leitlinie ausgewählt wurden,¹⁰ wurde zwischen der Codierung im stationären vs. ambulanten Setting unterschieden, da die Validität der Diagnose im stationären Setting als höher einzustufen ist.

Abbildung 3:
Verteilung der Kategorien
bzgl. potenzieller Gründe für
einen Langzeitgebrauch von
Opioid-Analgetika

Die Kategorien wurden hierarchisch zugeordnet; beispielsweise wurden Personen mit Codes für „Krebs/Palliativversorgung“ dieser Kategorie zugeteilt, unabhängig davon, ob weitere Codes für andere Kategorien vorlagen. Die Kategorie „Potenzielle Indikation“ umfasst die in der LONTS-Leitlinie aufgeführten Diagnosecodes, die sich auf mögliche Indikationen bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen beziehen.



Wie in Abbildung 3 dargestellt, entfielen insgesamt 23,5 Prozent der 661.342 Personen mit Langzeitgebrauch auf die Kategorie „Krebs/Palliativversorgung“. Bei 32,8 Prozent war zu Beginn des Langzeitgebrauchs eine potenzielle Indikation im stationären Setting codiert. Bei weiteren 33,0 Prozent lag ebenfalls ein Code für eine potenzielle Indikation vor, allerdings war dieser nur ambulant codiert. Bei 8,5 Prozent wurde zu Beginn der Langzeitperiode ein chirurgischer Eingriff vorgenommen und 2,2 Prozent entfielen auf die Kategorie „Sonstige“. Bei der Betrachtung der Altersgruppen fiel insbesondere die Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen durch einen vergleichsweise höheren Anteil an Personen mit einer ausschließlich ambulant codierten potenziellen Indikation auf.

HINWEISE AUF MISSBRAUCH UND/ODER ABHÄNGIGKEIT

Zusätzlich zu der oben beschriebenen Kategorisierung wurde bei Personen mit Langzeitgebrauch anhand von Diagnosecodes untersucht, ob es Hinweise auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit gibt (ICD-10-GM F10, F11, F13, F19, T40). Dabei wurden nur Diagnosen aus dem stationären Setting berücksichtigt. Insgesamt wurden bei 2,4 Prozent aller Personen mit Langzeitgebrauch von Opioid-Analgetika entsprechende Diagnosen codiert. Die stratifizierte Analyse nach Altersgruppen zeigte, dass der Anteil der Personen mit einer stationären Diagnose, die auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit hinweist, in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen mit 4,4 Prozent am höchsten war.

Das sogenannte „Doctor Shopping“ könnte ein weiterer Hinweis auf Missbrauch und/oder Abhängigkeit sein. Darunter versteht man das Aufsuchen mehrerer Ärztinnen und Ärzte durch eine Patientin oder einen Patienten mit dem Ziel, sich verschreibungspflichtige Medikamente in übermäßigen Mengen zu beschaffen. Um das Ausmaß von „Doctor Shopping“ abzuschätzen, wurde die zuvor beschriebene Kohorte mit Langzeitgebrauch eingeschränkt auf Personen, bei denen sich der Langzeitgebrauch über mindestens ein Jahr erstreckte. Wenn eine Person in diesem Jahr von mindestens fünf verschiedenen Praxen eine Verordnung für Opioid-Analgetika erhielt, wurde dies als „Doctor Shopping“ klassifiziert. Insgesamt erfüllten 2,1 Prozent (n=6.355) aller 304.864 Personen, die in diese Analysen eingeschlossen wurden, die Kriterien für „Doctor Shopping“. Der Anteil mit „Doctor Shopping“ nahm mit stei-

REFERENZEN

1. Garnett M et al.: Drug overdose deaths in the United States, 2003–2023. NCHS Data Brief. 2024;522
2. Ciccarone D: The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. Int J Drug Policy. 2019;71:183-188
3. Manchikanti L et al.: Opioid epidemic in the United States. Pain Physician. 2012;15(3):ES9-ES38
4. Häuser W et al.: The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain. Pain Rep. 2017;2(3):e599
5. Rosner B et al.: Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. PLoS One. 2019;14(8):e0221153
6. Verthein U et al.: Trends in risky prescriptions of opioid analgesics from 2011 to 2015 in Northern Germany. J Psychopharmacol. 2020;34(11):1210-1217
7. Häuser W et al.: Is Europe also facing an opioid crisis? – A survey of European Pain Federation chapters. Eur J Pain. 2021;25(8):1760-1769
8. Haug U et al.: German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). In: Sturkenboom M, Schink T, eds. Databases for Pharmacoepidemiological Research. Springer Series on Epidemiology and Public Health. Cham: Springer; 2021:119-124
9. Hamina A et al.: Describing longterm opioid use utilizing Nordic prescription registers – A Norwegian example. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022;130(4):481-491
10. Häuser W: 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen LONTS“. Der Schmerz. 2020;34,204-244

gendem Alter ab. In der Altersgruppe 0–19 Jahre betrug er 9,1 Prozent (58 von 640), in der Altersgruppe 20–39 lag er bei 6,5 Prozent (886 von 13.604) und in der Altersgruppe 40–59 Jahre waren es 2,7 Prozent (1.936 von 70.514). In den höheren Altersgruppen betrugen die Anteile unter zwei Prozent (60–79: 1,9 % bzw. 2.781 von 145.931; 80+: 0,9 % bzw. 694 von 74.175). Bei mehr als der Hälfte der Personen mit „Doctor Shopping“ in den Altersgruppen 0–19 und 20–39 Jahre wurden die Opioid-Verordnungen in fünf oder mehr verschiedenen Apotheken eingelöst. In den anderen Altersgruppen betrug dieser Anteil maximal 22 Prozent.

FAZIT

Die vorliegende Analyse zeigt, dass die Gesamtprävalenz der Verordnung von opioidhaltigen Analgetika in Deutschland zwischen 2005 und 2020 rückläufig war. Betrachtet man die verordneten oralen Morphin-Äquivalente, war zunächst ein Anstieg zu verzeichnen, aber in den letzten Jahren zeigt sich auch dahingehend ein leichter Rückgang. Etwa ein Fünftel der Personen mit einer Neuverordnung eines Opioid-Analgetikums erfüllte während des Betrachtungszeitraums mindestens einmal die Kriterien für Langzeitgebrauch. Der häufigste potenzielle Grund hierfür waren nicht tumorbedingte chronische Schmerzen. Inwiefern der Langzeitgebrauch bei diesen Personen angemessen war, lässt sich anhand der Krankenkassendaten nicht beurteilen. Die Ergebnisse zu Missbrauchs- und Abhängigkeitsdiagnosen sowie zum „Doctor Shopping“ lassen zwar vermuten, dass insbesondere in der Altersgruppe 20–39 Jahre in manchen Fällen ein nicht indikationsgerechter Gebrauch stattfindet, doch die entsprechenden Anteile sind gering. Insgesamt bestätigen und erweitern die Projektergebnisse die Erkenntnisse aus früheren Studien, dass es in Deutschland keine Hinweise auf eine sogenannte Opioid-Krise gibt.

Danksagung

Das Projekt wurde durch das BfArM (Förderkennzeichen V-2021.1/1516 68605/2022-2023) gefördert. Die Projektbeteiligten danken den gesetzlichen Krankenkassen AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, Techniker Krankenkasse (TK) und hkk Krankenkasse, dass sie die Daten für diese Studie bereitgestellt haben.