

**PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG • MATERIALIEN ZUR FORT- UND WEITERBILDUNG****HAARAUFSALL****SCHMERZMITTEL RICHTIG DOSIEREN****TROCKENES AUGE****VITAMINE IN DER SCHWANGERSCHAFT****REIZDARM**

# Softwaregestützte Optimierung der Schmerzmittel-Therapie

## Pharmakokinetische Simulation von Blutspiegeln als Dienstleistung für Ärzte und Patienten \*

Kristin Lippoldt, Jörg Wittig, Schleiz

Schätzungen zufolge leiden 12 bis 15 Millionen Menschen an chronischen, länger andauernden oder wiederkehrenden Schmerzen. Einem Drittel von ihnen wird eine Schmerz-erkrankung bescheinigt, bei den Betroffenen haben sich die Schmerzzustände bereits verselbstständigt [1]. Stellt man diese 4,5 Millionen Schmerzpatienten der geschätzten Zahl von bisher rund 830.000 in speziellen Schmerzzambulanzen behandelten Patienten gegenüber, wird die große Diskrepanz zwischen Nachfrage und Angebot in Deutschland deutlich [2].

Meist werden die Schmerzpatienten nicht von speziell ausgebildeten Schmerztherapeuten, sondern ausschließlich hausärztlich versorgt. Manche Hausarztpraxis dürfte jedoch trotz aller Aufopferung für ihre Patienten mit den anspruchsvollen Schmerzpatienten überfordert sein. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine zeitintensive Titrationsphase bei der Dosisfindung der verwendeten Analgetika [3, 4]. Dies ist kaum mit den geschätzten drei Minuten in Einklang zu bringen, die ein Allgemeinmediziner durchschnittlich für die Betreuung eines Patienten aufwenden kann [5]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Blutspiegel bei gleicher Dosierung individuell stark schwanken können, da sie von vielfältigen Faktoren abhängen – ein generelles Problem der Arzneimitteltherapie. Nicht selten kommen chronische Schmerzpatienten in die Apotheke, die trotz der Einnahme mehrerer Schmerzmittel in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sind und noch immer an teilweise starken Schmerzen leiden.

Die pharmakokinetische Betrachtung der Fälle durch Apotheker kann hier Hilfestellung leisten. Die Schleizer-

Schmerzmittel-(Pilot)-Studie (SSS) zeigt auf, wie aus der öffentlichen Apotheke heraus Ärzte bei der Dosisfindung von Schmerzmitteln unterstützt werden können. Die graphische Darstellung von therapeutischen Blutspiegeln und Dosierungsintervallen hilft bei der Dosisfindung. Aussagekräftige Kurven verdeutlichen die Zusammenhänge zwischen Einnahmezeitpunkt und Wirksamkeit. Das dürfte sowohl für den behandelnden Arzt interessant sein als auch beim Patienten die Adhärenz fördern.

### Die Schleizer-Schmerzmittel-(Pilot)-Studie (SSS)

Die SSS besteht aus zwei Phasen. In der ersten Phase wird das individuelle Schmerzgeschehen so genau wie möglich beschrieben und erfasst. Zunächst wird der Patient nach seinen zirkadianen Schmerzzuständen gefragt. Ziel ist es, auftretende Durchbruchschmerzen, die Einnahme der Basis- und Durchbruch-Analgetika sowie deren Wirkungseintritt möglichst exakt zeitlich zu dokumentieren. Die Daten ergeben ein ziemlich genaues Bild des patientenindividuellen Schmerzgeschehens.

Zu prüfen ist nun, ob das Schmerzgeschehen mit den Analgetika-Blutspiegeln korreliert. Da ein Drug-Monitoring via Blutspiegelbestimmung weder eine apothekerliche Option noch im ärztlich-ambulanten Bereich finanzierbar ist, werden die Blutspiegel im SSS-Projekt softwaregestützt simuliert.

Ein geeignetes Tool ist Pharkin® in der Version 3.0. [6]. Die Software Pharkin 3.0 ermöglicht nach der Eingabe von Patienten- und Arzneimitteldaten eine Simulation der Analgetika-Blutspiegelverläufe. Die Minima der simulierten Blutspiegelverlaufskurve des angewendeten Analgetikums zeigen die vom Patienten beschriebenen Schmerzzustände an. Erst nach dem Überschreiten einer individuellen Mindestkonzentration (= individuelle minimale Wirkkonzentration), die durch die Beschreibung des Schmerzgeschehens festgestellt wird, empfindet der Patient Linderung.

In der zweiten Phase der Studie wird eine Optimierung der medikamentösen Schmerztherapie angestrebt. Aus den in der ersten Phase erhobenen Daten ergibt sich ein pharmakokinetisch abgesichertes Bild des patientenindividuellen

#### Infokasten

##### Abkürzungen

AMINO	Arzneimittelinformationsstellen Nord-Ost
ARMIN	Arzneimittelinitiative Sachsen - Thüringen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
MJTK	Medikamentöse Jahrestherapiekosten
NRS	Numerische Rating Skala
SES	Schmerzempfindungsskala
SF-36	Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SSS	Schleizer-Schmerzmittel-(Pilot)-Studie

\* Die Projektarbeit entstand im Rahmen der Weiterbildung zur Fachapothekerin für Allgemeinpharmazie, Kammer Thüringen, und wurde von der Förderinitiative Pharmazeutische Betreuung e. V. gefördert. Der Text wurde vor Drucklegung redaktionell überarbeitet.

Schmerzgeschehens. Nun können mithilfe der Software andere Dosierungsintervalle oder wenn nötig Dosierungsänderungen ermittelt werden, um die in Phase eins festgestellten Unter- beziehungsweise Überdosierungen auszugleichen. Hilfreich ist auch hier die grafische Simulation der veränderten Intervalle und Dosierungen. Software-gestützt kann Dosis und Einnahmezeitpunkt so lange geändert werden, bis die individuelle minimale Wirkkonzentration zu jedem Zeitpunkt überschritten wird und ein für den Patienten im Alltag anwendbares Dosierintervall gefunden ist.

Die Ergebnisse beider Phasen werden an den behandelnden Arzt übermittelt, so dass er die Empfehlung nach seinem Ermessen umsetzen kann. Die grafische Darstellung der optimierten Blutspiegelsimulation erhöht das Therapieverständnis enorm. Eine individuelle Schmerztherapie wird so erst möglich, und beim Patienten wird eine sehr hohe Adhärenz erreicht.

### Das Studiendesign

Das Studiendesign entspricht einer randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten Interventionsstudie. Die Randomisierung erfolgt durch eine abwechselnde Zuteilung zur Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe nach der Reihenfolge der Anmeldung der Probanden. Die Kontrollgruppe wurde als allgemeine Befragung von chronischen Schmerzpatienten an verschiedenen Zeitpunkten verblindet. Aus ethischen Gründen wird nach Studienende die Intervention auch mit den Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen sind Männer und Frauen zwischen 18 und 80 Jahren mit chronischen Schmerzen, definiert als über drei Monate andauernde und immer wiederkehrende Schmerzzustände [7], die eine unzureichende Basis-Schmerztherapie mit einem oder mehreren oralen Analgetika erhalten und eventuell zusätzliche Analgetika gegen Durchbruchschmerzen einnehmen. Dabei definieren wir unzureichend mit dem mindestens einmal täglichen Gebrauch eines kurzwirksamen Analgetikums gegen Durchbruchschmerzen.

Ausgeschlossen von der Projektteilnahme sind Patienten, die transdermale Systeme anwenden, da die Kinetik von Wirkstoffpflastern derzeit mit Pharkin® 3.0 nicht darstellbar ist. Weiterhin können Palliativpatienten aus ethischen Gründen

und auch Patienten mit Placebo-Schmerztherapie nicht in das Projekt aufgenommen werden.

Zur Detektion einer Veränderung des empfundenen Schmerzes nach der Intervention werden verschiedene Messinstrumente verwendet. Bei deren Auswahl wird bereits auf die Beschreibung der zu erwartenden größten Fehlerquelle – die psychologische Komponente – geachtet. Es ist bekannt, dass allein das vertraute Gespräch zwischen Patient und betreuendem Apotheker oder Arzt zu signifikanten Verbesserungen des Gesundheitszustandes führen kann [8]. Somit galt es Messinstrumente auszuwählen, die dieses Phänomen berücksichtigen sowie die körperliche und psychische Komponente der Schmerzstillung möglichst getrennt erfassen können.

Als eine nahezu ausschließlich auf das körperliche Schmerzgeschehen zugeschnittene Messmethode gilt die Numerische Rating Skala (NRS, siehe Abbildung 1)

Der Vorteil der NRS besteht darin, dass sich die psychische Schmerzqualität zwar nicht beschreiben lässt, wohl aber die derzeit empfundene körperliche Intensität des Schmerzgeschehens. Somit eignet sich die NRS zur Kontrolle und Beurteilung der Effektivität einer Schmerztherapie [9], ohne auf die durch viele andere Faktoren beeinflusste Schmerz- und Lebensqualität einzugehen.

Letztere wird im Projekt durch den SF-36 – Validierter Fragebogen zur Lebensqualität beschrieben. Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auch mit dem SF-36 wird versucht, zwischen körperlichem und psychischem (Schmerz)-Empfinden zu trennen. Aus den in der Pilot-Studie erfassten SF-36 Daten wird somit für die Auswertung sowohl die körperliche als auch die psychische Summenskala verwendet.

Zur Beurteilung der Schmerzempfindung wurde ein zweiter validierter Fragebogen, die Schmerzempfindungsskala (SES), verwendet. Dieser erlaubt die Messung und differenzierte Beschreibung der subjektiv wahrgenommenen Schmerzen [10]. Es werden verschiedene Adjektive zur Beschreibung der Schmerzen verwendet und der Patient wird gefragt, inwieweit diese auf seine Schmerzempfindung zutreffen. Auch hier wurden die beiden Globaldimensionen, die affektive Schmerzempfindung und die sensorische Schmerzempfindung, ausgewertet.

Diese drei beschriebenen Messinstrumente – NRS, SF-36 und SES – werden von den Patienten jeweils an drei ver-

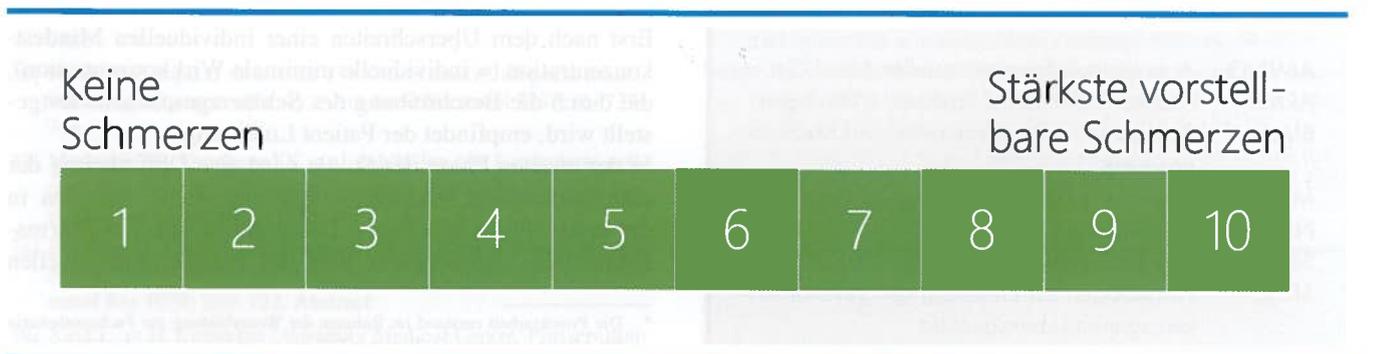


Abb. 1: Numerische Rating Skala zur Eigenbewertung des Schmerzgeschehens durch den Patienten

**Tab. 1:** Gründe für vorzeitiges Ausscheiden aus dem Probandenkollektiv bei ambulanter Studiendurchführung in der Apothekenpraxis

Ambulantes Design	Behandelnde Ärzte	Patienten Kollektiv
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient erscheint nicht zum Termin/geforderten Zeitpunkt</li> <li>- Patient geht zu mehreren Ärzten, die sich uneinig sind → Patient ist verunsichert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention nicht umgesetzt</li> <li>- Patient muss kurzfristig zur OP</li> <li>- Patient geht in Schmerzklinik und wird komplett neu eingestellt</li> <li>- Teilnehmende Ärzte sind nicht oder schwer erreichbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient verweigert Schmerzmittel (Opiate) bzw. Dosissteigerung</li> <li>- Patient ist optimal eingestellt</li> <li>- Patient beginnt im Studienzeitraum Zusatztherapie (z.B. Osteopathie)</li> <li>- Patient erkrankt im Studienzeitraum (Zahnschmerzen etc.)</li> </ul>

schiedenen Zeitpunkten ausgefüllt. Erfasst werden die Ausgangswerte vor Intervention, eine und sechs Wochen nach Intervention. Ausgewertet werden die relativen Veränderungen der Messpunkte nach Intervention im Vergleich zum Ausgangswert.

Zusätzlich wurden sechs Wochen nach Intervention die beteiligten Ärzte und Patienten gebeten, einen eigens entwickelten Fragebogen zur Bewertung des Projektes auszufüllen. Zudem wurden die individuellen medikamentösen Jahrestherapiekosten (MJTK), bezogen auf Analgetika und Begleitmedikation (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, kurzwirksame Analgetika), vor und nach der Intervention berechnet und verglichen. Die Differenz wird zum Zwecke einer Kosten-Nutzen-Bewertung in Relation zum Betreuungsaufwand gestellt.

### Fallzahlberechnung – Theorie und Praxis

Mit Hilfe des Programmes GraphPad StatMate 2.0 wurde eine Fallzahl von mindestens 12 Probanden pro Gruppe (Intervention und Kontrolle) berechnet, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen zu können. Der Berechnung zugrunde gelegt wurde eine angestrebte signifikante Verbesserung des Schmerzgeschehens um zwei Punkte auf der Numerischen Rating Skala (NRS,  $\alpha = 0,05$ ; Power =  $1 - \beta = 0,8$ ; zweiseitiger Test) [11]. Da das vorzeitige Ausscheiden einiger Probanden mit bedacht werden muss, wurde die Studiengröße auf insgesamt 40 Probanden, verteilt auf zwei Gruppen, festgelegt. Allerdings erwies sich diese Fallzahl als zu ehrgeizig für die Umsetzung in der Praxis. Im Laufe der Studie traten unerwartet viele Probleme auf, woraus eine unerwartet hohe Anzahl von Drop-outs resultierte (siehe Tabelle 1). Die Studie wurde somit vorerst als »Pilotstudie« mit insgesamt sechs Patienten (jeweils drei Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe) beendet. Es ist geplant, das Projekt zukünftig unter Routinebedingungen (ein bis maximal zwei Patientenkonsultationen pro Patient, Ausfüllen der Fragebögen entfällt) weiterzuführen, da die Studienbedingungen für die tägliche Praxis im Apothekenalltag nicht praktikabel sind. Generell scheinen die strengen Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) für die Durchführung von klinischen Feldstudien im Umfeld der öffentlichen Apotheke nicht geeignet zu sein. Hier sollten neue Rahmenbedingungen und statistische Methoden erarbeitet werden, um den Daten- und Erfahrungsschatz des »realen

Lebens« in der klinischen Pharmazie weiterhin qualitativ hochwertig heben zu können.

### Pharkin 3.0 – Software zur pharmakokinetischen Simulation

Zur Darstellung pharmakokinetischer Zusammenhänge wurde das Simulationsprogramm Pharkin® 3.0 verwendet. Mit Hilfe der Software können realitätsnahe Simulationen der individuellen Blutspiegelkurven erstellt werden. Die hierdurch erhaltenen Grafiken ermöglichen Aussagen zu eventuellen Über- oder Unterdosierungen sowie zur erwartenden Wirkdauer. Die Auswirkungen der Anwendung unterschiedlicher galenischer Arzneiformen des identischen Wirkstoffes können ebenso wie der Effekt verschiedener Dosierungsintervalle visualisiert werden. Bei Vorliegen aller relevanten pharmakokinetischen Zulassungsdaten ist die Auswahl eines geeigneten Fertigarzneimittels möglich. Weiterhin kann eine zum individuellen Lebenszyklus des Patienten passende Dosierung auf Grundlage rationaler Daten gefunden werden. Hierfür benötigt das Programm individuelle Patientendaten (Größe, Geschlecht, Gewicht, Alter, Funktion der Niere und Leber) und die pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes (Absorptions- und Eliminationskonstante,  $t_{max}$ , Halbwertszeit, minimale Wirkkonzentration, kritische Schwellenkonzentration, Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen). Insbesondere die Beschaffung der pharmakokinetischen Daten der Arzneistoffe erweist sich in der Praxis als überraschend schwierig. Dies zwingt den Pharkin 3.0-Anwender zur Verwendung von Surrogat-Daten. Es gibt kaum Daten über die minimale Wirk- und die kritische Schwellenkonzentration im Blut, die für Arzt und Apotheker zugänglich sind. Auch durch intensive Nachforschungen (z. B. PubMed, AMINO, Herstelleranfragen) können meist keine Daten erlangt werden.

Nur zu einigen Arzneistoffen konnten teilweise nach Anfragen im Giftnformationszentrum Erfurt beziehungsweise aufwendiger Eigenrecherche Daten gefunden werden [12, 13]. Als Alternativlösung wurden im Fall fehlender Daten die mittlere Steady-state-Konzentration der niedrigsten und höchsten empfohlenen Dosierung des betreffenden Arzneistoffes mit dem Gewicht des jeweiligen Patienten berechnet (siehe Abbildung 2) und anstelle von minimaler Wirk- und kritischer Schwellenkonzentration eingesetzt, um zumindest eine Orientierung zu haben, in welchem Bereich (Unter-/

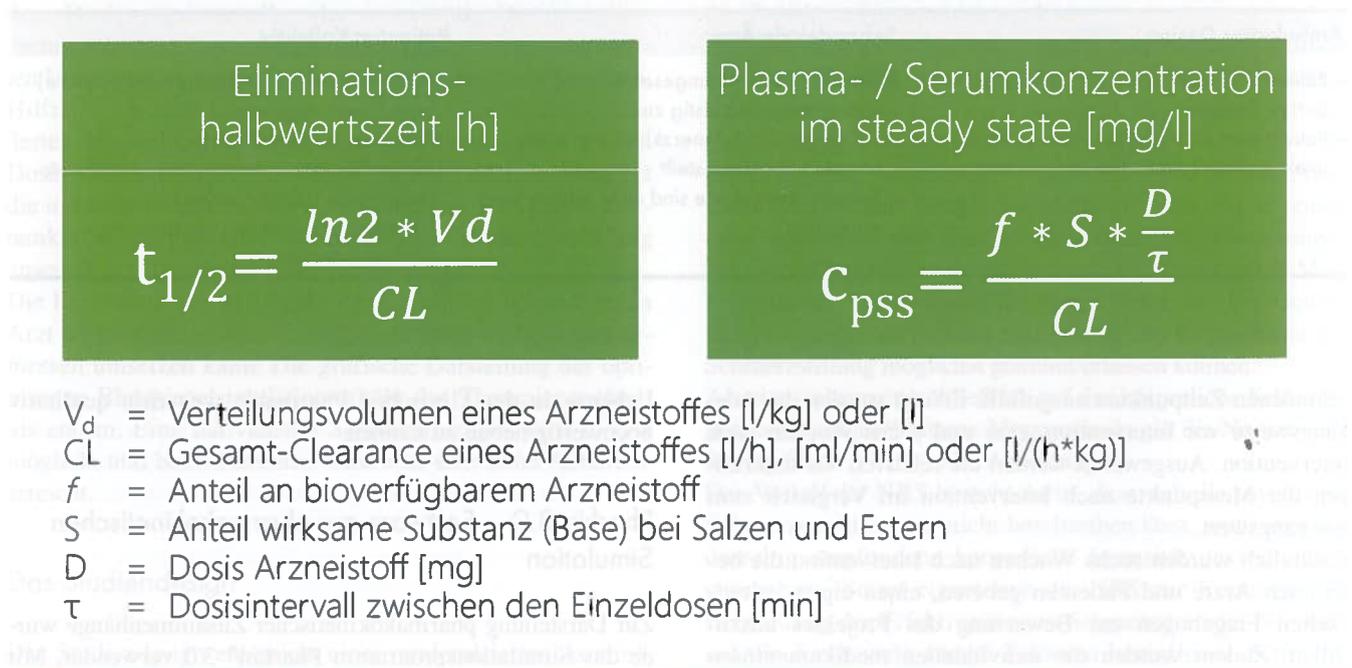


Abb. 2: Verwendete Formeln zur Berechnung von  $c_{pss}$  [nach 19]

Überdosierung) man bei dem jeweiligen Patienten mit der aktuellen Dosierung liegt.

Desweiteren sind in vielen Fachinformationen nicht alle pharmakokinetischen Daten (z. B. Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen, Halbwertszeit) enthalten, die man hier vermuten würde. Das erstaunt den Pharmazeuten, dem in seiner universitären Ausbildung die Verfügbarkeit dieser Daten aus der Fachinformation vermittelt wird. Nach einem Schriftwechsel mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellte sich heraus, dass es lediglich eine nicht rechtlich bindende Leitlinie über das Erstellen und den Inhalt von Fachinformationen auf europäischer Ebene gibt (»A Guideline on Summary of Product Characteristics, October 2005« der europäischen Kommission [14]). Eine verbindliche Richtlinie erscheint hier im Bezug auf die Arzneimittelsicherheit als wünschenswert.

Für die Beschaffung der gesuchten Arzneistoffdaten war die Recherche unter anderem in der ABDA-Datenbank und in der Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramms sehr hilfreich.

Die Halbwertszeit ist oft in Zeitbereichen angegeben, die in der softwaregestützten Simulation nicht verarbeitet werden können. In solchen Fällen wurde der Mittelwert verwendet.

## Projekttablauf

Die Ärzte werden vorab über das Projekt informiert und um Mitarbeit gebeten. Die Zuweisung der Patienten zur Pilotstudie erfolgt durch den Arzt oder durch Ansprache infrage kommender Patienten in der Apotheke.

Patienten, die in das Projekt aufgenommen werden, kommen zu einem Erstgespräch in die Apotheke. Die Anamnese im

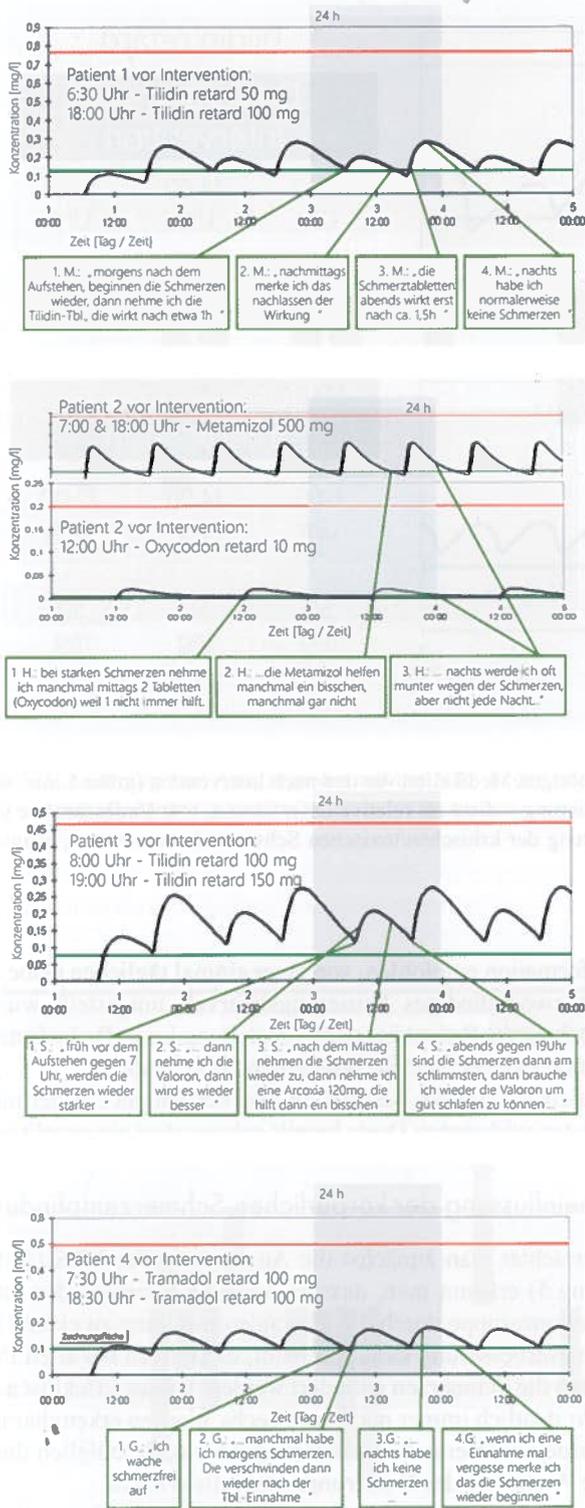
ersten Gespräch umfasst die Medikamenten- und Krankengeschichte sowie Lebensgewohnheiten und Patientendaten. Routinemäßig wird ein Interaktions- und CAVE-Check durchgeführt. In dem Gespräch werden außerdem die Ausgangswerte mit den verwendeten Messinstrumenten (NRS, SES und SF-36) erfasst.

Patienten, die mit ihrer laufenden Schmerztherapie zufrieden sind, werden vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen.

Mit den beim ersten Patientengespräch gewonnenen Daten erfolgt die softwaregestützte Simulation der theoretischen Analgetika-Blutspiegel und die Bewertung der Effektivität der bestehenden Medikation. Es werden Vorschläge zur Therapieoptimierung für den behandelnden Arzt erarbeitet und dem Arzt unter Verwendung der Pharkin 3.0-Visualisierung mitgeteilt. Der Arzt entscheidet dann über das »ob« und »wann« der Umsetzung der Optimierungsvorschläge. Abgelehnte Vorschläge zur Therapieoptimierung werden als Drop-out behandelt.

Stimmt der Arzt der Therapieoptimierung zu, erfährt er, ob der Patient der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt wurde. Bei den Patienten der Kontrollgruppe erfolgt die Intervention erst nach Abschluss der Studie, also nach etwa sechs Wochen. Bei Patienten der Interventionsgruppe legt der Arzt den Termin der Therapieumstellung fest. Direkt vor Therapieumstellung erfolgt ein zweites Patientengespräch, in dem die Intervention wiederum unter Zuhilfenahme der Visualisierung erläutert wird.

Eine und sechs Wochen nach Intervention erfolgt die erneute Erfassung des Schmerzes mittels NRS sowie der Schmerzbeziehungswise Lebensqualität des Patienten mittels SES und SF-36. Zusätzlich wird ein weiteres Patientengespräch geführt. Es werden alle Empfindungen und Wahrnehmungen des Patienten, die sich durch die Intervention verändert ha-



**Abb. 3:** Vergleich der simulierten Analgetika-Blutspiegel mit den entsprechenden Patientenaussagen der ausgewählten Probanden 1 bis 4 vor Intervention (grüne Linie: minimale Wirkkonzentration bzw. mittlere steady-state-Konzentration der niedrigsten empfohlenen Dosierung – dient als relative Orientierung, rote Linie: mittlere steady-state-Konzentration der max. Dosierung – dient als Abschätzung der kritischen/toxischen Schwellenkonzentration, schwarze Kurve: Verlaufssimulation des systemischen Wirkstoffspiegels)

ben, notiert. Sechs Wochen nach Intervention erhalten sowohl Arzt als auch Patient einen Fragebogen zur Projektbewertung. Dem Arzt wird ein Abschlussbericht zugesendet. Danach endet die Datenerfassung für das Projekt.

## Ergebnisse und Diskussion

### Darstellung des Patienten-individuellen Schmerzgeschehens mittels pharmakokinetischer Simulation (Phase 1)

Voraussetzung für die Verwendung von simulierten Analgetika-Blutspiegelkurven zur Optimierung der Schmerztherapie ist deren Relevanz für das tatsächliche Schmerzgeschehen des Patienten. Die Korrelation des Arzneistoff-Blutspiegelverlaufs in den Simulationen mit den tatsächlichen Beschreibungen des individuellen Schmerzgeschehens ist daher entscheidend.

So lässt sich die Schilderung des Schmerzempfindens des Patienten 1 vollständig mit der simulierten Blutspiegelkurve der Tilidin-Medikation (retardiertes Tilidin 150 mg – 0 – 100 mg) erklären (siehe Abbildung 3). In den Morgenstunden ist deutlich ein Talblutspiegel erkennbar, der die wieder beginnenden Schmerzen des Patienten erklärt. Die Aussage, dass der Wirkeintritt erst eine Stunde nach Einnahme erfolgt, deutet daraufhin, dass die individuelle minimale Wirkkonzentration von Tilidin bei Patient 1 etwas über der errechneten minimalen Wirkkonzentration liegt, schätzungsweise bei 0,15 mg/l. Dies wird nochmals nahezu exakt durch Aussage 3 des Patienten («... die Schmerztablette abends wirkt erst nach 1,5 Stunden ...») bestätigt. Ein zweiter Talblutspiegel in den Nachmittagsstunden bestätigt sich durch Aussage 2 («... nachmittags merke ich das Nachlassen der Wirkung ...»), und die simulierte nächtliche ausreichend hohe Blutspiegelkonzentration von Tilidin wird vom Patienten mit Schmerzfremheit beschrieben.

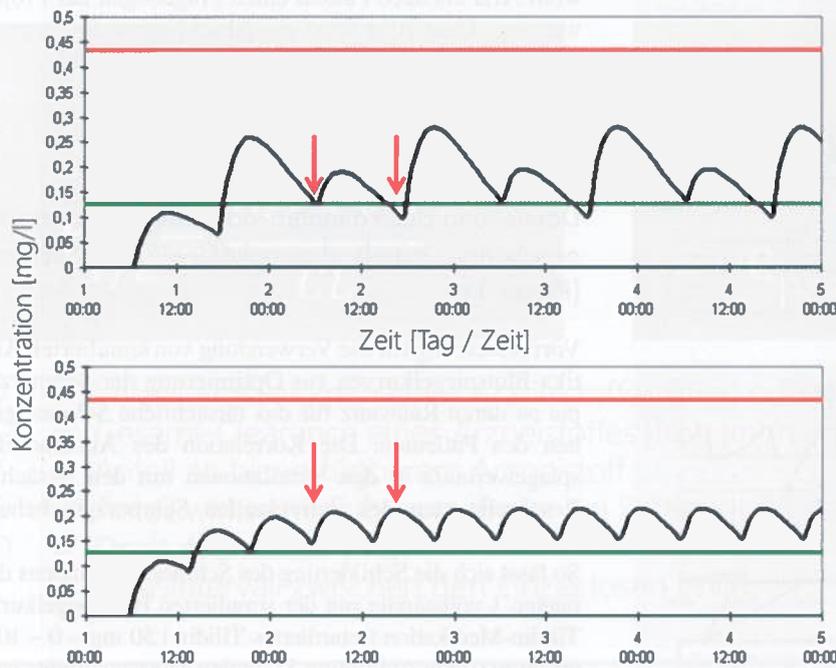
Analog lassen sich alle (!) Patienten-Aussagen zum Schmerzgeschehen mit den simulierten dazugehörigen systemischen Analgetika-Wirkspiegel erklären.

Abbildung 3 zeigt weitere ausgewählte Beispiele. Ebenfalls zu beobachten sind extreme Fälle der Analgetika-Unterversorgung, wie die Simulation von Patient 2 zeigt. Hier sollte wohl die unzureichende Oxycodon-Dosierung durch nicht sinnvollen dauerhaften Gebrauch der Medikation gegen Durchbruchschmerzen (Metamizol 500 mg 1–0–1) kompensiert werden.

### Optimierung der Schmerztherapie (Phase 2)

Auf Grundlage der Erkenntnisse aus der Abschätzung der individuellen minimalen Wirkkonzentration kann mittels softwaregestützter Simulation eine Therapieoptimierung erarbeitet werden.

So kann die Schmerztherapie von Patient 1 allein durch eine Änderung der Dosisintervalle bei Beibehaltung der Tagesgesamtosis von 150 mg Tilidin und Absetzen der Bedarfsmedikation von Metamizol optimiert werden (siehe Abbildung 4).



Tilidin retard

Dosierung vor Intervention

6.30 Uhr	14.00 Uhr	18.00 Uhr
50 mg	-	100 mg

Dosierung nach Intervention

6.00 Uhr	14.00 Uhr	22.00 Uhr
50 mg	50 mg	50 mg

**Abb. 4:** Vergleich der simulierten Analgetika-Blutspiegel und der dazugehörigen Medikation vor und nach Intervention (grüne Linie: mittlere steady-state-Konzentration der niedrigsten empfohlenen Dosierung – dient als relative Orientierung, rote Linie: mittlere steady-state-Konzentration der max. Dosierung – dient als Abschätzung der kritischen/toxischen Schwellenkonzentration, schwarze Kurve: Verlaufssimulation des systemischen Wirkstoffspiegels)

Ausgangspunkt für diese Optimierung ist die für diesen Patienten geschätzte individuelle minimale Wirkkonzentration. Nach der Intervention simuliert man deutlich gleichmäßigere Tilidin-Blutspiegel, die rund um die Uhr über der minimalen Wirkkonzentration liegen. Dieser Sachverhalt deckt sich mit der Beschreibung einer »gleichmäßigeren Schmerzstillung« des Patienten. Er beschreibt nach der Änderung des Dosisintervalls einen schnelleren Wirkungseintritt, den er mit höchstens einer halben Stunde beziffert. Weiterhin sagt er aus, dass er nachts gut schlafen kann, morgens nicht von beginnenden Schmerzen geweckt wird und dass er im Studienzeitraum keine Bedarfsmedikation Metamizol mehr benötigt.

Eine Einschränkung der Lebensqualität durch die Steigerung von zwei auf drei Einnahmezeitpunkte wird nicht als solche wahrgenommen, da diese Notwendigkeit dem Patient anhand der Simulation genau erläutert wird. So wird über die Visualisierung gleichzeitig die Patientenakzeptanz erhöht und Adhärenz gelebt.

Auch bei Patient 3 konnte die Optimierung der Schmerztherapie durch eine Anpassung der Dosierungsintervalle bei Beibehaltung der Tagesgesamtdosis erfolgen. Durch diese Änderung werden gleichmäßigere ausreichend analgetisch wirksame Blutspiegel erreicht. Dies deckt sich mit der Patientenbeschreibung von »weniger Schmerzen« und einer »wesentlich geringer schwankend empfundenen 24-stündigen Schmerzstillung«.

Die Unterdosierung der Medikation mit Oxycodon konnte bei Patient 2 korrigiert werden, in dem, wie auch in der Fach-

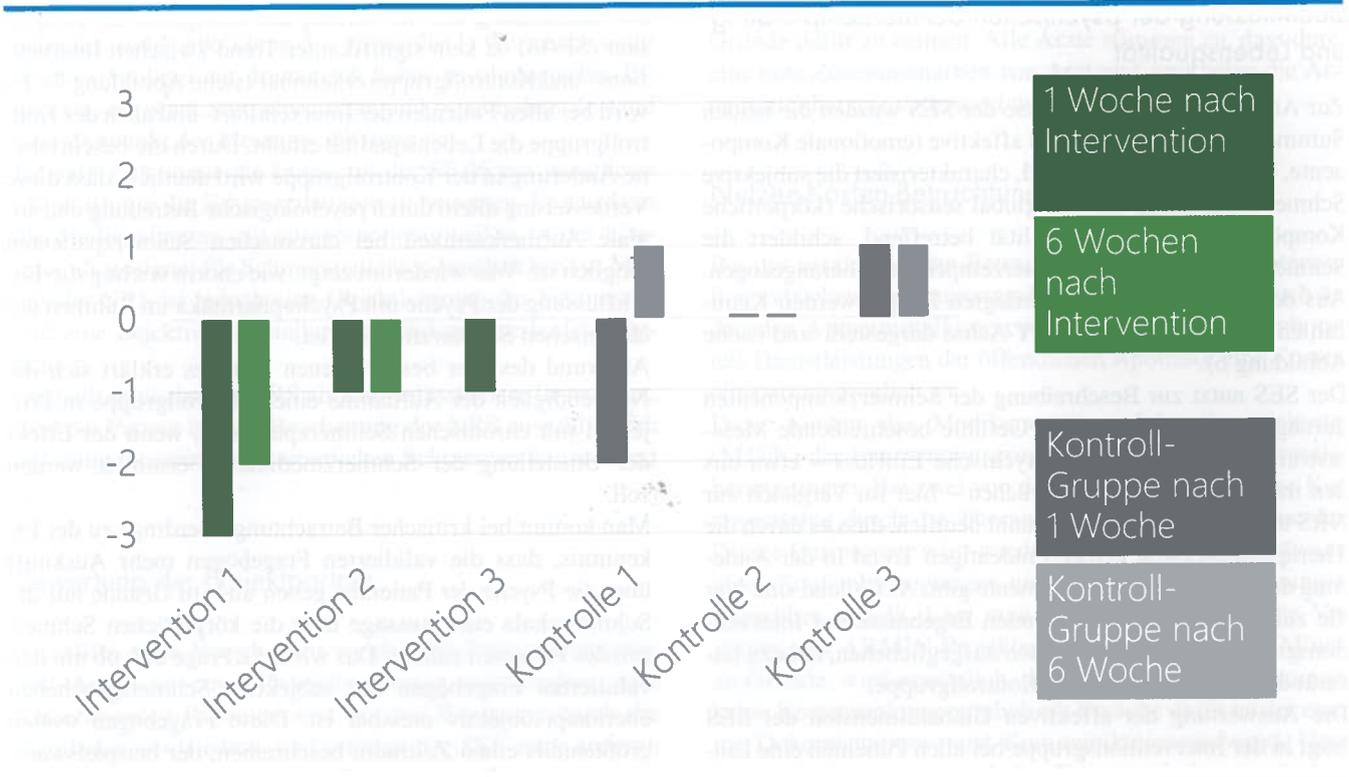
information empfohlen, von einer einmal täglichen Gabe auf ein zwölfstündiges Dosierungsintervall umgestellt wurde. Auch dieser Patient hat nach Umstellung keine Bedarfsmedikation (Metamizol) im Studienzeitraum benötigt. Patient 4 zeigt ein Beispiel, in dem der Patient mit der niedrigsten wirksamen Dosis bereits schmerzfrei eingestellt ist.

Beeinflussung der körperlichen Schmerzempfindung

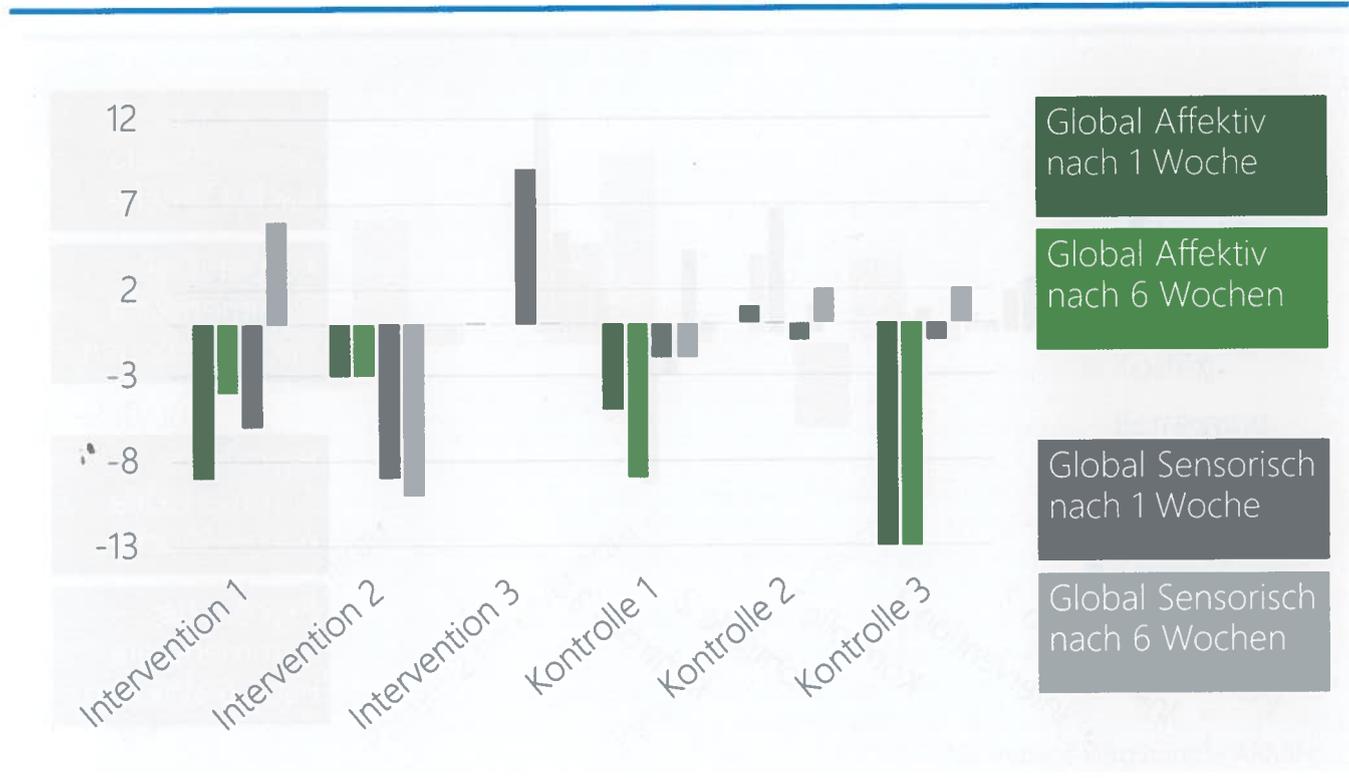
Betrachtet man zunächst die Auswertung der NRS (Abbildung 5) erkennt man, dass es bei allen Patienten der Interventionsgruppe durch die Therapieumstellung zu einer Therapieverbesserung kam, das heißt, es konnten bei allen Patienten die Schmerzen gelindert werden. Dieser Effekt ist auch sehr deutlich immer noch nach sechs Wochen erkennbar und wurde durch eine Dosisänderung oder auch lediglich durch die Änderung des Dosierungsintervalls erreicht.

Im Vergleich dazu erkennt man bei Kontrolle 2 keine Änderung der Schmerzempfindung. Teilweise ging es den Patienten der Kontrollgruppe ohne Intervention um einen Punkt auf der NRS schlechter.

Man erkennt bei Kontrolle 1, wie individuell anfällig das Schmerzempfinden für äußere Faktoren und psychische Zustände ist. Hier wird ohne Intervention eine Verbesserung des Schmerzempfindens um 2 Punkte auf der NRS innerhalb einer Woche erzielt. Bei Nachfrage im Patientengespräch berichtet der Patient von einer in diese Zeit fallende Urlaubswoche mit stark reduzierter Arbeitsbelastung.



**Abb. 5:** Änderung zum Ausgangswert auf der NRS in der Interventions- und Kontrollgruppe (abnehmende Werte = geringeres Schmerzempfinden)



**Abb. 6:** Änderung zum Ausgangswert auf der SES in der Interventions- und Kontrollgruppe (abnehmende Werte = geringeres Schmerzempfinden)

## Beeinflussung der psychischen Schmerzempfindung und Lebensqualität

Zur Auswertung der Ergebnisse der SES wurden die beiden Summenparameter, die global affektive (emotionale Komponente, ein Gefühl ausdrückend, charakterisiert die subjektive Schmerzbedeutung) und die global sensorische (körperliche Komponente, die Sinnesqualität betreffend, schildert die Schmerzwahrnehmung) Schmerzempfindung herangezogen. Aus den im Fragebogen hinterlegten Fragen werden Kennzahlen errechnet, die auf der Y-Achse dargestellt sind (siehe Abbildung 6).

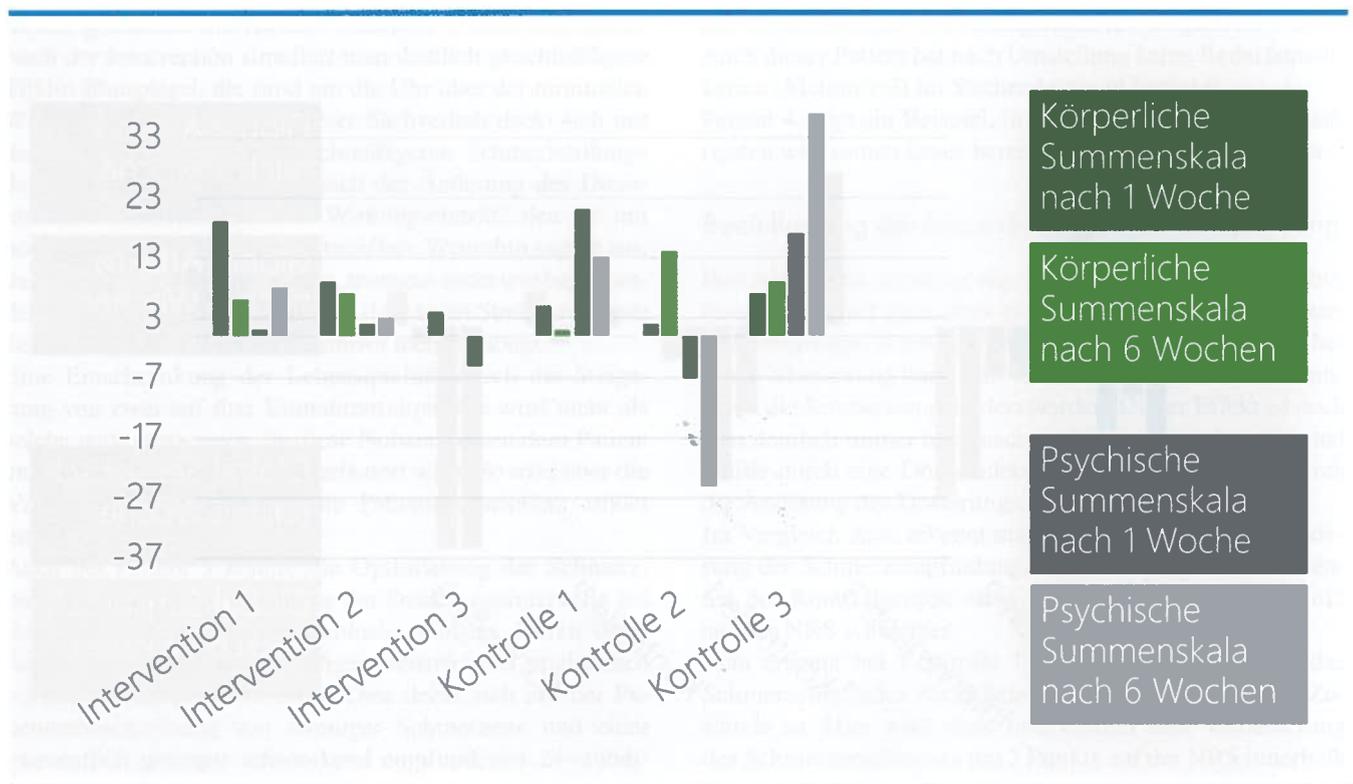
Der SES nutzt zur Beschreibung der Schmerzkomponenten durchgehend Adjektive, also Gefühle beschreibende Messinstrumente. Somit ist der psychische Einfluss – etwa aus den intensiven Patientengesprächen – hier im Vergleich zur NRS ungleich höher. Man erkennt deutlich, dass es durch die Therapieumstellung keinen eindeutigen Trend in der Änderung der sensorischen Komponente gibt. Auffallend sind hier die zum Teil stark schwankenden Ergebnisse der Interventionsgruppe im Vergleich zu den ausgeglichenen, nahezu unveränderten Ergebnissen der Kontrollgruppe.

Die Auswertung der affektiven Globaldimension der SES zeigt in der Interventionsgruppe bei allen Patienten eine Linderung der Schmerzen, jedoch auch bei zwei von drei Patienten der Kontrollgruppe. Verursacht wird dies vermutlich – wie bereits erwähnt – allein durch die Gespräche, die die Gefühlsebene beziehungsweise Psyche der Patienten ansprechen, was sich in einem geringeren Schmerzempfinden äußert.

Bei Betrachtung der Auswertung der Messgröße Lebensqualität (SF-36) ist kein signifikanter Trend zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erkennbar (siehe Abbildung 7). Es wird bei allen Patienten der Interventions- und auch der Kontrollgruppe die Lebensqualität erhöht. Durch die beschriebene Änderung in der Kontrollgruppe wird deutlich, dass diese Verbesserung allein durch psychologische Betreuung und soziale Aufmerksamkeit bei chronischen Schmerzpatienten möglich ist. Was wiederum zeigt, wie enorm wichtig die Beeinflussung der Psyche mit Psychopharmaka im Rahmen der chronischen Schmerztherapie ist.

Aufgrund des hier beschriebenen Effektes erklärt sich die Notwendigkeit der Aufnahme einer Kontrollgruppe in Projekten mit chronischen Schmerzpatienten, wenn der Effekt der Umstellung der Schmerzmedikation ermittelt werden soll.

Man kommt bei kritischer Betrachtung allerdings zu der Erkenntnis, dass die validierten Fragebögen mehr Auskunft über die Psyche der Patienten geben und im Grunde nur die Schmerzskala eine Aussage über die körperlichen Schmerzen des Patienten zulässt. Das wirft die Frage auf, ob mit den validierten Fragebögen das subjektive Schmerzgeschehen überhaupt objektiv messbar ist. Diese Fragebögen wollen größtenteils einen Zeitraum beschreiben, der beispielsweise eine oder vier Wochen umfasst. Der Patient ist bei der Beantwortung aber extrem abhängig von seinem momentanen Zustand und wird unbewusst auch eher diesen beschreiben, als eine gegebenenfalls Wochen zurückliegende Zeitspanne. So beantwortet ein Patient die Fragen nach den letzten vier Wochen negativer, wenn er an diesem Tag starke Schmerzen hat



**Abb. 7:** Änderung zum Ausgangswert auf dem SF-36 in der Interventions- und Kontrollgruppe (zunehmende Werte = geringeres Schmerzempfinden/erhöhte Lebensqualität)

beziehungsweise positiver, wenn er sich in Urlaubsstimmung befindet (siehe Abbildung 5 – Kontrolle 1, Wert nach einer Woche). Es liegt ein dramatisch hoher psychologischer Effekt vor, der stark vom physischen und psychischen Zustand zum Zeitpunkt der Messung abhängig ist.

Es stellt sich somit die Frage, ob der SF-36 ein geeignetes Mittel ist, um die Schmerztherapie zu bewerten. Er wurde in die Studienplanung mit aufgenommen, weil er in der Literatur als geeignet für Schmerzpatienten beschrieben ist. Mittels der NRS ist jedoch eine Objektivierung der Schmerzen und eine objektive Darstellung des Schmerzverlaufes möglich.

Deshalb erscheint der NRS als das verlässlichere Instrument, weil der Patient bei der Bearbeitung der NRS ausschließlich auf seine momentanen körperlichen Schmerzen konzentriert ist.

### Bewertung der Projektpartner

Mit Hilfe eines Fragebogens werden die Partner (Patienten und Ärzte) zu einer Projektbewertung aufgefordert. Alle teilnehmenden Patienten sind mit der Betreuung durch die Apotheker »zufrieden« und würden die SSS auch anderen Schmerzpatienten empfehlen. Ein besseres Verständnis der Medikamenteneinnahme durch die grafische Darstellung der Blutspiegelkurven wird von allen Patienten bestätigt. Weiterhin halten alle Patienten die Betreuung von Schmerzpatienten allein durch den Arzt für nicht ausreichend.

Auch zwei von drei teilnehmenden Ärzten empfehlen die SSS anderen Schmerzpatienten sowie ihren Kollegen weiter.

Lediglich ein Arzt war sich noch unschlüssig, allerdings ohne Gründe dafür zu nennen. Alle Ärzte stimmen zu, dass durch eine gute Zusammenarbeit von Arzt und Apotheker die Arzneimitteltherapie verbessert werden kann.

### Nutzen-Kosten-Betrachtung

Bei der vergleichenden Betrachtung der durch die Intervention entstehenden Betreuungskosten gegenüber den sich ändernden Arzneimittelkosten soll untersucht werden, ob mittels Dienstleistungen der öffentlichen Apotheke eine Kosteneinsparung möglich ist.

Dazu werden die Medikamentösen Jahrestherapiekosten (MJTK) der Interventionsgruppe vor und nach Intervention herangezogen. Bei zwei von drei Patienten konnte eine Kostensenkung durch die Therapieumstellung erreicht werden. Dieser Einsparung wird wiederum der Betreuungsaufwand, unter Studienbedingungen und unter Routinebedingungen, gegenüber gestellt. Legt man bei der Berechnung die Vergütung des ARMIN-Projektes von einem Euro pro Minute zu Grunde, wird ersichtlich, dass unter Studienbedingungen keine Kostensenkung möglich ist. Ursache dafür ist der enorme Dokumentations- und Kommunikationsaufwand. Unter Studienbedingungen wird der Patient mindestens dreimal beim Apotheker vorstellig, während unter Routinebedingungen ein einmaliges Patientengespräch ausreichend ist und das Ausfüllen der Fragebögen entfällt.

Unter Routinebedingungen ist bei der durchschnittlichen Behandlungszeit von 60 Minuten eine Kosteneinsparung möglich (Abbildung 8: Patient 1 und 3). Nur bei Patient 2 kommt es

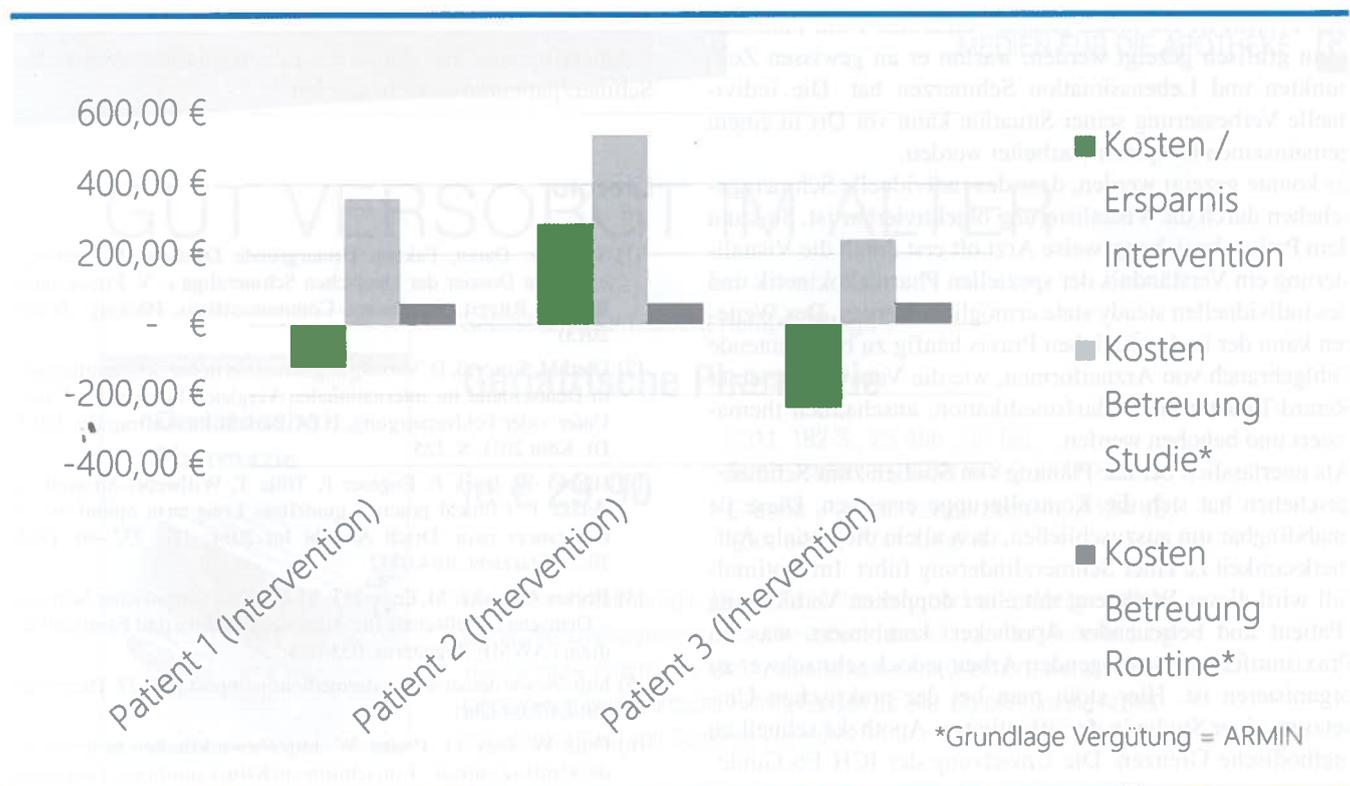


Abb. 8: Medikamentöse Jahrestherapiekosten gegen Betreuungsaufwand SSS bzw. Routine (extrapoliert auf 1 Jahr)

zu einer Erhöhung der Therapiekosten. Ursache ist jedoch nicht der erhöhte Betreuungsaufwand, sondern eine Dosissteigerung, die aufgrund einer starken Unterdosierung notwendig ist. Derartige Dosissteigerungen sind natürlich immer mit einer Kostenerhöhung verbunden. So wird also in weiterführenden Untersuchungen die jeweilige Kostenersparnis immer von der therapeutischen Ausgangslage abhängig sein. Obwohl es auch bei der Schleizer-Schmerzmittel-Studie in erster Linie um eine Verbesserung der Schmerztherapie und damit um das Patientenwohl geht, fördern diese Darstellungen zur Kostenreduktion die Akzeptanz bei den Kostenträgern.

## Zusammenfassung

Die Betreuung von Schmerzpatienten wird immer eine zeitfordernde Herausforderung bleiben. Ursachen sind dabei nicht zuletzt die starke psychische Komponente, die die Schmerz Wahrnehmung beeinflusst und die patientenindividuelle minimale Wirkdosis, die bei jedem einzelnen Patienten herausgefunden werden muss.

Der Therapeut kann diese für ihn entscheidende patientenindividuelle minimale Wirkdosis nicht aus klinischen Studiendaten herausziehen. Unter anderem deshalb sehen die Leitlinien eine zeit- und betreuungsaufwendige Titrationsphase bei der individuellen Einstellung der Schmerzmedikation vor. Mit Hilfe der Blutspiegelsimulation von Pharkin 3.0 und den Ergebnissen der SSS hat jeder klinisch geschulte Apotheker oder Arzt die Möglichkeit, die minimal effektive Wirkkonzentration individuell für jeden Patienten abzuschätzen, und so die Titrationsphase entscheidend zu verkürzen.

Das Projekt ist ein Stück gelebte Adhärenz. Dem Patienten kann grafisch gezeigt werden, warum er an gewissen Zeitpunkten und Lebenssituation Schmerzen hat. Die individuelle Verbesserung seiner Situation kann vor Ort in einem gemeinsamen Gespräch erarbeitet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass das individuelle Schmerzgeschehen durch die Visualisierung objektivierbar ist. So kann dem Patient beziehungsweise Arzt oft erst durch die Visualisierung ein Verständnis der speziellen Pharmakokinetik und des individuellen steady state ermöglicht werden. Des Weiteren kann der in der täglichen Praxis häufig zu beobachtende Fehlgebrauch von Arzneiformen, wie die Verwendung einer Retard-Tablette als Bedarfsmedikation, anschaulich thematisiert und behoben werden.

Als unerlässlich bei der Planung von Studien zum Schmerzgeschehen hat sich die Kontrollgruppe erwiesen. Diese ist unabdingbar um auszuschließen, dass allein die soziale Aufmerksamkeit zu einer Schmerzlinderung führt. Im Optimalfall wird dieses Werkzeug mit einer doppelten Verblindung (Patient und betreuender Apotheker) kombiniert, was im Praxisumfeld der vorliegenden Arbeit jedoch sehr schwer zu organisieren ist. Hier stößt man bei der praktischen Umsetzung einer Studie in der öffentlichen Apotheke schnell an methodische Grenzen. Die Umsetzung der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice [15] ist in diesem Umfeld nahezu unmöglich. Will man also weiterhin Anwendungs-

beobachtungen oder Studien aus einem praxisorientierten Umfeld haben, sind dringend in der Praxis erfüllbare Richtlinien zu erarbeiten. Deshalb ist geplant, das Projekt unter Routinebedingungen, in praktikablem Rahmen allein zum Nutzen der Patienten (in Form einer kostenpflichtigen pharmazeutischen Sprechstunde) weiterzuführen – auch um weitere Daten zu erfassen, da mit der geringen Fallzahl von sechs Patienten keine statistisch verwendbaren Ergebnisse erzielt werden können.

Keine neue Erkenntnis ist die Subjektivität des Schmerzgeschehens, die aber auch in dieser Arbeit erneut bestätigt werden kann. Messinstrumente mit einer überwiegenden psychischen Komponente (SF-36) scheinen demnach für die Objektivierbarkeit des Schmerzgeschehens nicht geeignet zu sein. Aus diesem Grund erscheint uns die NRS als die beste Methode zur Objektivierung der Schmerzen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Steigerung der Versorgungsqualität möglich ist und eine Senkung der MJTK in der Routineanwendung möglich scheint. Letztendlich konnte durch das Projekt auch eine engere Zusammenarbeit zwischen den Heilberufen Arzt und Apotheker zum Nutzen der Patienten gefördert werden. Die Mehrzahl der Ärzte, die am Projekt teilgenommen haben, würden ihren Kollegen und auch anderen Schmerzpatienten das Projekt weiterempfehlen. Eine gute Arzt-Apotheker-Zusammenarbeit kann nachweislich zu drastisch besseren Therapieergebnissen führen, was bereits mehrfach gezeigt wurde. [16–18].

Schlussendlich zeigt Schleizer-Schmerzmittel-(Pilot)-Studie (SSS), dass die softwaregestützte Verknüpfung der persönlichen Patientendaten mit den pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Arzneistoffes und der Darreichungsform eine individuelle Schmerztherapie erst möglich macht. In den Händen des geschulten Pharmazeuten oder Arztes kann somit eine kostensparende Verbesserung der Schmerztherapie und damit der Lebensqualität chronischer Schmerzpatienten erreicht werden.

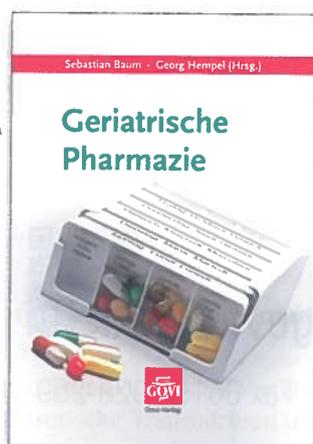
## Literatur

- [1] Schmerz: Daten, Fakten, Hintergründe Deutsche Schmerzliga e. V., Ein Dossier der Deutschen Schmerzliga e. V. Pressestelle: Barbara Ritzert, ProScience Communications, Pöcking (Januar 2013)
- [2] Dietl M, Korczak D. Versorgungssituation in der Schmerztherapie in Deutschland im internationalen Vergleich hinsichtlich Über-, Unter- oder Fehlversorgung, HTA-Bericht im Auftrag des DIMDI, Köln 2011, S. 125
- [3] Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F. Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 732–40. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0732
- [4] Becker A, Becker M, Engeser P. S1-Leitlinie Chronischer Schmerz – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin | AWMF-Registernr. 053/036
- [5] <http://www.detect-studie.de/medien/mainpost.pdf> (22. Dezember 2014, 07:04 Uhr)
- [6] Felis W, Frey O, Probst W. [http://www.kliniken-heidenheim.de/klinik/Zentrale\\_Einrichtungen/Klinikapotheke/Therapeutisches\\_Drug\\_Monitoring/index.php?navanchor=1010502&style=print](http://www.kliniken-heidenheim.de/klinik/Zentrale_Einrichtungen/Klinikapotheke/Therapeutisches_Drug_Monitoring/index.php?navanchor=1010502&style=print) (06.03.2015, 15:42 Uhr)

- [7] Merskey H. Development of a universal language of pain syndromes. In Bonica JJ (ed): *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York. 1983; 5: 37–52
- [8] Miller LR, Cano A, Wurm LH. A motivational therapeutic assessment improves pain, mood, and relationship satisfaction in couples with chronic pain. *J Pain*. 2013 May; 14(5): 525–37
- [9] <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/ph/kreuzschmerz-se1.pdf> (19.04.2015, 13:55 Uhr)
- [10] <http://www.testzentrale.de/programm/schmerzempfindungs-skala.html> (21.03.2015, 16:24 Uhr)
- [11] Holzer et al. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg*. 2006 May; 102(5): 1480–4
- [12] Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie*. 2003; 58: 447–474
- [13] Medizinisches Labor Bremen. Therapeutisches Drug Monitoring. Stand 08.12.2010
- [14] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005_en.pdf) (17.05.2015, 11:40 Uhr)
- [15] <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html> (01.04.2015, 11:35 Uhr)
- [16] Michot P, Catala O, Supper I, Boulieu R, Zerbib Y, Colin C, Le-trilliart L. Cooperation between general practitioners and pharmacists: a systematic review. *Sante Publique*. 2013 May–Jun; 25(3): 331–41
- [17] Watts G. Doctors told to collaborate with community pharmacists to improve pain management. *BMJ*. 2012 Jan 11; 344: e350
- [18] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32759> (27.04.2015, 16:06 Uhr)
- [19] Frey O, Probst W. Pharmakokinetik in der täglichen Praxis. *PZ Prisma*. 1999; 6: 5–21

**Kristin Lippoldt und Dr. Jörg Wittig**  
 c/o Böttger-Apotheke  
 Markt 5/6  
 07907 Schleiz

## GUT VERSORGT IM ALTER



Sebastian Baum, Georg Hempel (Hrsg.)

### Geriatrische Pharmazie

je € 29,90

2011, 182 S., 25 Abb., 52 Tab.,

**Buch**, kartoniert, ISBN 978-3-7741-1158-5

**E-Book** (PDF mit Wasserzeichen), 3.134 KB,  
 ISBN 978-3-7741-1296-4

Die Arzneimitteltherapie älterer Patienten erfordert ein professionelles Medikationsmanagement. Das Arbeitsbuch, das sich an der Weiterbildung »Geriatrische Pharmazie« der Apothekerkammern orientiert, bietet Grundlagenwissen und praktische Hilfestellungen für alle, die sich um die Arzneimittelversorgung von Senioren kümmern.

**Mehr Informationen unter [www.govi.de](http://www.govi.de)**

**Bestellen Sie jetzt bei:** Telefon 06196 928 250 | Fax 06196 928 259 | E-Mail: [service@govi.de](mailto:service@govi.de)

Govi-Verlag | Pharmazeutischer Verlag GmbH | Versandbuchhandlung | Apothekerhaus | Carl-Mannich-Str. 26 | 65760 Eschborn

Der Govi-Verlag ist der standeseigene Verlag der deutschen Apotheker. Die dazugehörige Versandbuchhandlung [govide.de](http://govide.de) liefert

über 500.000 Bücher zu Pharmazie, Gesundheit, Medizin und Unterhaltung versandkostenfrei.

