

Aus dem Zentrum Allgemeinmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Johannes Jäger, MME

# **Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen (DAHO)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Nicole Olivia Olewczynska

geboren am 25.02.1991 in Pirmasens

---

## **Zusammenfassung**

### **Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen (DAHO)**

#### **Hintergrund:**

Die Behandlung mit stark wirksamen Opioiden hat in Deutschland zugenommen (Schubert et al. 2013). Jedoch werden das Volumen der Langzeitverordnungen bei Nicht-Tumorschmerzen, der häufige Gebrauch von Fentanylplastern und die Handhabung der Betäubungsmittel-Verordnung kritisch diskutiert (Werber et al. 2015b; Garbe et al. 2012). Studien über den Einsatz von Opioiden in der ambulanten Medizin sind meist statistische Auswertungen von Krankenkassendaten (Marschall & L'hoest 2011a). Aus diesen Daten ist nicht zu erkennen mit welcher klinischen Absicht Opioiden eingesetzt wurden.

#### **Fragestellung:**

Das Ziel der DAHO-Studie ist einen Einblick in die Verordnungsweise von Opioiden im hausärztlichen Setting zu geben. Die klinische Situation zu Therapiebeginn und der Therapieverlauf sollen in der Hausarztpraxis mit dem verordnenden Hausarzt anhand von Teil-Fragestellungen näher beleuchtet werden. Daraus sollen die klinischen, organisatorischen und pharmakologischen Probleme der ambulanten Behandlung mit Opioiden abgeleitet werden. Dabei werden insbesondere die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) herangezogen (DGSS 2014, Häuser W. 2020a).

#### **Methode:**

Das Zentrum Allgemeinmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Johannes Jäger versendet Einladungen zur Studienteilnahme an Hausarztpraxen in Rheinland-Pfalz (Deutschland). Es erfolgt eine retrospektive Analyse von Opioidverordnungen anhand der für das Jahr 2015 vorliegenden Betäubungsmittel-Rezepte. Neben der patientenweisen und chronologischen Aufarbeitung der Daten erfolgt die Berechnung von Reichweite-Indices. Diese sollen anzeigen, ob die Opioidverordnungen den vorgesehen Bedarf decken, über- oder unterschreiten. Ergänzend wird der behandelnde Arzt von der Untersucherin in einem semi-strukturierten Interview zur Klinik der Patienten und zu Auffälligkeiten aus der Analyse der Verordnungen befragt.

#### **Ergebnisse:**

Zehn Einzel- und 8 Gemeinschaftspraxen konnten rekrutiert werden. Dort erhielten 621 Patienten im Jahr 2015 stark wirksame Opioiden.

---

Am häufigsten wurden Oxycodon ±Naloxon (36,9 %) und Fentanyl (33,3 %) verordnet, was kongruent zu den Daten des gleichjährigen Arzneiverordnungs-Reports von Böger & Schmidt (2016) scheint. Das WHO-Stufenschema wurde mehrheitlich – zu 59,6 % durch die Hausärzte eingehalten. Dagegen war eine Dosisfindungsphase vor der Therapie mit einem stark wirksamen Opioid mit 41,5 % seltener; im Falle von Fentanyl fand sie sogar nur in 27,1 % der Fälle statt. Dreiviertel der Patienten wurden wegen chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen behandelt. Bei diesen 463 Patienten waren Verordnungen betreffend der Indikation zu 90 % leitliniengerecht. Allerdings zeigen die Mittelwerte der Reichweite-Indices (mit einer Toleranz von drei Tagen) bei mehr als der Hälfte unregelmäßige Verordnungen an. Diese Unregelmäßigkeiten waren bei 22 % der Verläufe durch die Mitbehandlung andernorts erklärbar. Bei den Restlichen zeigte sich ein sehr komplexes Begründungsgeschehen, wie bspw. die mangelnde Therapieadhärenz und wechselnde Schmerzintensität der Patienten. Bei 60 % der 621 Patienten lag eine Therapiedauer von über 90 Tagen vor. Bei 25 % wurde nur ein BtM-Rezept ausgestellt. Am längsten wurde für Nicht-Tumorschmerzen bei den in der LONTS-Leitlinie empfohlenen Indikationen verordnet (234 ±137 Tage). Deutlich kürzer wurden Tumorschmerz-Patienten behandelt (121 ±121 Tage).

#### **Schlussfolgerung:**

Bei ambulanten Opioidverordnungen in der Hausarztpraxis werden die Empfehlungen der LONTS weitgehend eingehalten. Als Weiterentwicklungspotential werden vor allem die interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit gesehen. Bei der Erstanwendung von Fentanylpflastern gibt es Hinweise, dass weiterhin Informationsbedarf besteht. Ob die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen – Einhaltung des WHO-Stufenschemas, Dosisfindungsphase, straffere Kontrolle der Therapie und der Verordnungsreichweiten (AkdÄ 2012) – eingehalten werden, sollte erneut untersucht werden. Die Abkehr von der Leitsubstanz Morphin mit Bevorzugung deutlich kostspieligerer Präparate und der überproportionale Anstieg der Oxycodonverordnungen sollte kritisch hinterfragt werden. Der in dieser Studie neu eingeführte Reichweite-Index kann anzeigen, ob die Opioidmenge zwischen zwei Verordnungen bedarfsdeckend ist. In dieser retrospektiven Studie war er aufgrund mannigfaltiger Umstände insbesondere der wechselnden Quellen der Opioidverordnungen nur bedingt statistisch auswertbar. Für gezieltere Fragestellungen mit prospektiven Studiendesigns bleibt der Reichweite-Index interessant. Auch als Warnsystem bei Betäubungsmittel-Rezeptierung könnte er im Sinne einer in das Medikamentenverordnungssystem integrierten elektronischen Entscheidungshilfe ein hilfreiches Instrument darstellen.

**Schlüsselworte:** stark wirksame Opioide, chronische Schmerzen, WHO-Stufenschema, LONTS, chronische nicht-tumorbedingten Schmerzen, Langzeitanwendung Opioide, Hausarzt, ambulante Opioidverordnungen, Allgemeinmediziner, Fentanylpflaster, Dosisfindungsphase

---

## **Abstract**

### **Descriptive analysis of opioid prescriptions by general practitioners (DAHO)**

#### **Background:**

Treatment with strong opioids has increased in Germany (Schubert et al. 2013). However, the volume of long-term prescriptions for non-cancer pain, the frequent use of fentanyl transdermal patches and the management of narcotic prescriptions are critically discussed (Werber et al. 2015b; Garbe et al. 2012). Studies on opioid use in outpatient medicine are mostly statistical analyses of health insurance data (Marschall & L'hoest 2011a). From these data, it is not possible to identify the clinical intention with which opioids were used.

#### **Objective:**

The aim of the DAHO study is to provide insight into the clinical intention behind decisions to prescribe opioids in the primary care setting. The clinical situation at the beginning of therapy and the course of therapy will be examined in detail with the prescribing general practitioner on the basis of sub-questions. From this, the clinical, organizational and pharmacological problems of out-patient treatment with opioids will be derived. In particular, the recommendations of the German national guideline on "Long-term Opioid Therapy of Chronic Non-cancer Pain" (LONTS) will be used (DGSS 2014, Häuser W. 2020a).

#### **Methods:**

The Center of General Medicine of the Medical Faculty of Saarland University (headed by Prof. Johannes Jäger) sends invitations to participate in the study to GP practices in Rhineland-Palatinate (Germany). A retrospective analysis of opioid prescriptions based on narcotic prescriptions available for 2015 is performed. In addition to the patient-by-patient and chronological processing of the data, range indices are calculated. These are intended to indicate whether opioid prescriptions are meeting, exceeding, or falling short of the intended need. In addition, the treating physician is questioned by the investigator in a semi-structured interview about the patient's clinic and about abnormalities from the analysis of the prescriptions.

#### **Results:**

Ten solo and 8 group practices were recruited. There, 621 patients received strong opioids in 2015. Oxycodone ±naloxone (36.9 %) and fentanyl (33.3 %) were prescribed most frequently, which seems congruent with the data of the same year's drug prescription report from Böger & Schmidt (2016). The WHO pain ladder was adhered to by the majority - 59.6 %. In contrast, a dose-finding phase

---

prior to therapy with a strong opioid was less frequent, at 41.5 %; in the case of fentanyl, it even took place in only 27.1 % of cases. Three-quarters of patients were treated for chronic non-cancer pain. In these 463 patients, prescriptions regarding the indication were guideline-compliant in 90 %. However, the mean values of the range indices (with a tolerance of three days) indicate irregular prescriptions in more than half. These irregularities could be explained by cotreatment elsewhere in 22 % of the courses. For the remainder, an overly complex pattern of explanations emerged, such as the patients' lack of therapy adherence and changing pain intensity. In 60% of the 621 patients, the duration of therapy exceeded 90 days. In 25 %, only one prescription was issued. The longest duration of prescriptions was for non-cancer pain for the indications recommended in the LONTS guideline ( $234 \pm 137$  days). Tumor pain patients were treated for a significantly shorter time ( $121 \pm 121$  days).

### **Conclusion:**

For outpatient opioid prescriptions in family practice, the recommendations of the LONTS are largely adhered to. Interdisciplinary and interprofessional collaboration are seen as the main areas for further development. With regard to the initial use of fentanyl patches, there is evidence that there is still a need for information. Whether the necessary precautions: adherence to the WHO pain ladder, dose-finding phase, tighter control of prescription ranges, and therapy review (AkdÄ 2012) are being followed, should be reexamined. The departure from the lead substance morphine with preference for significantly more costly preparations and the disproportionate increase in oxycodone prescriptions should be critically questioned. The range index, newly introduced in this study, can indicate whether the amount of opioid between two prescriptions is sufficient to meet need. In this retrospective study, it was of limited statistical value due to manifold circumstances, especially the changing sources of opioid prescriptions. The coverage index remains of interest for more targeted questions with prospective study designs. It could also be a helpful tool as a warning system for narcotic prescriptions in the sense of an electronic decision support integrated into the medication prescription system.

**Keywords:** strong opioids, chronic pain, WHO pain ladder, LONTS, chronic non-cancer pain, long-term opioid therapy, general practitioner, outpatient opioid prescribing, primary care physician, fentanyl patch, dose-finding phase

**Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung.....	i
Abstract .....	iii
Inhaltsverzeichnis.....	v
1 Einleitung .....	1
2 Forschungsstand und theoretischer Hintergrund .....	2
2.1 Literaturrecherche .....	2
2.2 Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland .....	4
2.2.1 Exkurs „Opioid-Krise“ .....	5
2.3 Zunahme der TTS-Verordnungen bei opioidnaiven Patienten .....	6
2.4 Differenzierte Indikationsstellung bei chronischen Nicht-Tumorschmerzen.....	7
2.5 Formale Durchführung der Opioidtherapie.....	9
2.5.1 Wirkung von stark wirksamen Opioiden.....	9
2.5.2 Grundsätze der Schmerztherapie.....	9
2.5.3 Maßnahmen vor Therapie mit stark wirksamen Opioiden und Dosistitration .....	11
2.5.4 Maßnahmen während Opioidtherapie und rechtliche Rahmenbedingungen.....	12
3 Fragestellung .....	13
3.1 Einleitung zum Forschungsinteresse .....	13
3.2 Aus der Einleitung sich ergebende Fragestellungen im Einzelnen .....	13
3.2.1 Was wird verordnet?.....	13
3.2.2 Wie wird verordnet? .....	14
3.2.3 Bei welchen Indikationen wird verordnet?? .....	14
3.2.4 Wird regelmäßig verordnet? = inwieweit entsprechen die Verordnungsreichweiten der intendierten Opioidtherapie .....	15
3.2.5 Wie erklärt der Behandler auffällige Opioidverordnungen? .....	15
3.2.6 Wie lange wird verordnet? .....	15
3.2.7 Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)?.....	16

4	Methode.....	17
4.1	Untersuchungsdesign .....	17
4.2	Studienprotokoll.....	17
4.2.1	Stichprobenwahl und Ein-, und Ausschlusskriterien für Praxen .....	17
4.2.2	Ein-, und Ausschlusskriterien für Patienten .....	18
4.3	Durchführung und Zeitplanung.....	19
4.4	Methodik der Datenerhebung in der Praxisphase.....	19
4.4.1	Erster Praxisbesuch und die zu erhebenden Daten anhand der BtM-Rezepte.....	19
4.4.2	Zweiter Praxisbesuch und die zu erhebenden Daten mittels Arztinterview .....	21
4.4.3	Grundlegende Definitionen für die zu erhebenden Daten .....	22
4.4.4	Informationen zur Statistischen Auswertung.....	25
5	Ergebnisse.....	28
5.1	Stichprobenbeschreibung .....	28
5.1.1	Charakterisierung der Studienteilnehmer .....	28
5.1.2	Charakterisierung der Studienpatienten .....	29
5.2	Was wird verordnet?.....	31
5.2.1	Welche starken Opioide werden häufig in der Hausarztpraxis verordnet?.....	31
5.2.2	Welche Darreichungsform wird am häufigsten in der Hausarztpraxis verordnet? .	33
5.3	Wie wird verordnet?.....	34
5.3.1	Wird das WHO-Stufenschema von den Hausärzten eingehalten?.....	34
5.3.2	Wie oft findet eine Dosisfindungsphase durch den Hausarzt vor Verordnung eines stark wirksamen Opioids statt?.....	35
5.4	Bei welchen Indikationen wird verordnet? .....	36
5.4.1	Wie häufig werden Opioide bei Patienten mit Tumorschmerzen oder mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet? .....	36
5.4.2	Gibt es Unterschiede bei der Verteilung der Indikationen der Patienten, die vom Hausarzt selbst eingestellt oder zur Opioidtherapie übernommen wurden?.....	38
5.5	Wird regelmäßig verordnet?.....	40
5.5.1	Das Konzept des Reichweite-Indexes - Entspricht die verordnete Opioidmenge der für die Opioidtherapie des Patienten notwendigen Dosisreichweite? .....	40

5.5.2	Unterscheiden sich die Reichweite-Indices in den einzelnen Praxen?.....	44
5.6	Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen im Interview? .....	47
5.6.1	Welche Gründe geben Hausärzte bei unregelmäßigen Opioidverordnungen an? ..	47
5.6.2	Welche Gründe gibt es für einmalige Verordnungen? .....	49
5.6.3	Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen der Patienten, bei denen er die Opioidtherapie selbst begann?.....	49
5.7	Wie lange wird verordnet? .....	52
5.7.1	Wie lange werden Opioide für die verschiedenen Indikationsgruppen verordnet? ..	52
5.8	Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)? .....	56
5.8.1	Sind TTS-Verordnungen gegenüber Verordnungen von oralen Opioiden durch den Hausarzt häufig?.....	56
5.8.2	Für wen verordnet der Hausarzt TTS? .....	57
5.8.3	Findet bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt eine DFP statt? .....	58
5.8.4	Unterscheiden sich die Therapiedauern der Patienten mit Verordnungen von TTS und oralen Opioiden? .....	59
6	Ergebnisdiskussion .....	61
6.1	Was wird verordnet?.....	61
6.1.1	Vergleich der verordneten Opioide in der DAHO und dem Arzneiverordnungsreport 61	
6.1.2	Verordnungsverhalten in der DAHO .....	65
6.2	Wie wird verordnet? .....	67
6.2.1	Einhaltung des WHO-Stufenschemas .....	67
6.2.2	Durchführung der Dosisfindungsphase .....	67
6.3	Bei welchen Indikationen wird verordnet? .....	68
6.3.1	Tumorschmerz- und Akutpatienten .....	68
6.3.2	CNTS-Patienten .....	69
6.3.3	Therapieverläufe unterschieden nach Indikationsgruppen .....	70
6.3.4	Gewählte Indikationen von Hausarzt und Facharzt.....	71
6.4	Wird regelmäßig verordnet? .....	71
6.4.1	Diskussion der Daten der Reichweite-Indices.....	71

6.4.2	Charakterisierung der Praxen anhand der Reichweite-Indices und den demographischen Daten .....	74
6.5	Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen im Interview? .....	75
6.5.1	Diskussion der Gründe für die Therapieunregelmäßigkeit.....	75
6.5.2	Diskussion der Gründe für einmalige Opioidverordnungen .....	77
6.6	Wie lange wird bei chronischen Schmerzen verordnet? .....	78
6.7	Wie verordnet der Hausarzt Transdermale Pflaster (TTS)? .....	80
6.7.1	Häufigkeit und Indikation von TTS bei Verordnung durch den Hausarzt.....	80
6.7.2	Dosisfindungsphase bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt.....	82
6.7.3	Therapiedauer und Therapieverläufe bei TTS- und oraler Opioidverordnung durch den Hausarzt .....	82
7	Methodendiskussion .....	84
7.1	Einschätzung der Aussagekraft der Stichprobe .....	84
7.2	Limitierte Vergleichbarkeit der Daten mit dem Arzneiverordnungsreport.....	85
7.3	Methode des semistrukturierten Interviews .....	86
7.3.1	Erhebung des WHO-Stufenschemas und der DFP.....	86
7.3.2	Auswertung der im Interview getroffenen qualitativen Antworten.....	87
7.4	Methode der Indikationsgruppenbildung .....	88
7.5	Diskussion der Reichweite-Indices .....	91
7.6	Auswertung der Therapiedauer .....	94
8	Fazit und Ausblick.....	95
8.1	Was wird im Falle einer ambulanten Opioidtherapie verordnet? .....	95
8.2	Wie gestaltet sich der Beginn einer Opioidtherapie? .....	95
8.3	Bei welchen Indikationen werden Opioide vom Hausarzt verordnet? .....	97
8.4	Werden Opioide in der Hausarztpraxis regelmäßig verordnet?.....	99
8.5	Welche Gründe gibt es für unregelmäßige und einmalige Opioidverordnungen? .....	101
8.6	Wie lang werden Opioide verordnet?.....	101
8.7	Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)? .....	102
8.8	Welche weiteren Schwierigkeiten der ambulanten Opioidtherapie ergeben sich? .....	103
8.9	Fortschritt und Bedeutung dieser Studie .....	107

8.10	Ausblick .....	107
9	Literaturverzeichnis .....	110
10	Abbildungsverzeichnis .....	124
11	Tabellenverzeichnis .....	127
12	Abkürzungsverzeichnis .....	128
13	Anhang .....	132
13.1	Glossar der stark wirksamen Opioide .....	132
13.2	Studiendokumente .....	135
13.2.1	Rundschreiben .....	135
13.2.2	Datenschutzerklärung .....	137
13.2.3	Semistrukturiertes Arztinterview .....	138
13.3	Hintergrunddaten .....	139
13.4	Publikation .....	147
14	Eidesstattliche Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2 .....	148
15	Danksagung .....	149
16	Lebenslauf .....	150

## 1 Einleitung

Schmerzen sind ein häufiger Grund für die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung. Bei chronischen (chron.) Schmerzen verliert der Schmerz seine akute Warnfunktion vor der tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung und dauert definitionsgemäß länger als 3 Monate an (Merskey & Bogduk 1994, S.11). Insbesondere niedergelassene Allgemeinmediziner sind erste Ansprechpartner. Etwa jeder fünfte Patient in der hausärztlichen Praxis gibt an, an chron. Schmerzen zu leiden (Engeser et al. 2014). Nach dem WHO-Schmerzbehandlungsschema sind Opioide ein wichtiger Bestandteil der Pharmakotherapie bei Schmerzen, die unzureichend durch Nicht-Opioidanalgetika behandelt sind (Pflughaupt et al. 2010). Sie werden sowohl bei Tumorschmerzen (TS) als auch bei Nicht-Tumorschmerzen eingesetzt.

Die Verordnungsmenge von Opioiden steigt in Deutschland und weltweit. Dies ist einerseits wünschenswert, weil es die Versorgung der Schmerzkranken verbessern kann. Andererseits ist dies kritisch zu diskutieren, da sich die Zunahme der Opioidverordnungen größtenteils auf die Behandlung von chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS) zurückführen lässt (Schubert et al. 2013). Bei diesen sei die Datenlage zu Langzeitanwendungen von Opioiden jedoch lückenhaft und ohne konsentrierte Indikationsstellung (Reinecke & Sorgatz 2009).

Tumorschmerzpatienten scheinen indessen unterversorgt zu sein (Deandra et al. 2008). Die Furcht vor Opioidtoleranz, Entzugssymptomen beim Absetzen, sowie psychischer und physischer Abhängigkeit kann die Zurückhaltung beim Einsatz von Opioiden bedingen. Erfahrungsgemäß entwickeln nicht alle Schmerzpatienten eine physische oder noch seltener psychische Opioidabhängigkeit. Auf Toleranz und Entzug kann mit Dosisanpassung oder ausschleichender Beendigung der Therapie reagiert werden (Kopf et al. 2003).

Aufgrund des weitläufigen Einsatzes der Opioide in der ambulanten Schmerztherapie wurde der Forschungsschwerpunkt dieser Studie auf die Beschreibung von Opioidverordnungen in Hausarztpraxen gelegt. Wo sonst nur Krankenkassendaten statistisch analysiert werden, sollen bei der „Deskriptiven Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen“ (DAHO) Daten in den Hausarztpraxen erhoben werden und durch die verordnenden Hausärzte selbst begründet werden.

Im nächsten Kapitel wird der aktuelle Forschungsstand, sowie der dieser Arbeit zugrunde liegende theoretische Hintergrund abgehandelt. In Kapitel 3 wird die Fragestellung und in Kapitel 4 die angewendete Methode erläutert. In Kapitel 5 und 6 werden die Ergebnisse präsentiert und diskutiert. Im Anhang finden sich die für die Studie verwendeten Dokumente sowie Hintergrunddaten und -wissen.

In dieser Arbeit wurde zur Personenbezeichnungen zwecks einfacher Lesbarkeit die neutrale resp. männliche Form gewählt. Gleichwohl bezieht sich diese Schreibweise, wenn nicht anders angegeben, auf Angehörige aller Geschlechter.

## 2 Forschungsstand und theoretischer Hintergrund

### 2.1 Literaturrecherche

Ausgangspunkt der Literaturrecherche war die aktualisierte S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (siehe Häuser et al. 2014a und DGSS 2014), welche in dieser Arbeit mit „LONTS-2“ abgekürzt wird. 40 Experten aus 22 Fachgesellschaften unter der Leitung der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS), ehemals „Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes“, waren bei der Aktualisierung der Leitlinie involviert. Dort wurden 119 Publikationen und 6 durchgeführte Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen einbezogen.

Von LONTS-2 ging die erste Rückwärts-Recherche aus. Die Konzepterstellung der Studie erfolgte anhand von 25 ausgewählten Publikationen. Eine Rückwärts-Recherche kann unvollständig sein. Daher wurde zusätzlich Literatur aus den Datenbanken Pubmed, des Deutschen Ärzteblatts und der Zeitschrift für Allgemeinmedizin mit den Suchformeln „opioid AND/OR chronic pain“, „WHO pain ladder“ im Titel sowie „primary care AND pain AND opioid long term“ im Abstract gesichtet.

Bei der Recherche zu Opioidverordnungen von Hausärzten in Deutschland stellten sich insbesondere Fragen zur Langzeitopioidtherapie bei CNTS. Kernprobleme sind die anscheinend nicht leitliniengerechte Indikation zur Opioidtherapie und die häufige Verordnung von Fentanylpflastern. Unter Einschluss der bis Ende 2015 erschienenen Studien wurde als Basis die Theorie entwickelt, dass Daten aus erster Hand im ambulanten Setting rar, aber von großer Relevanz sind.

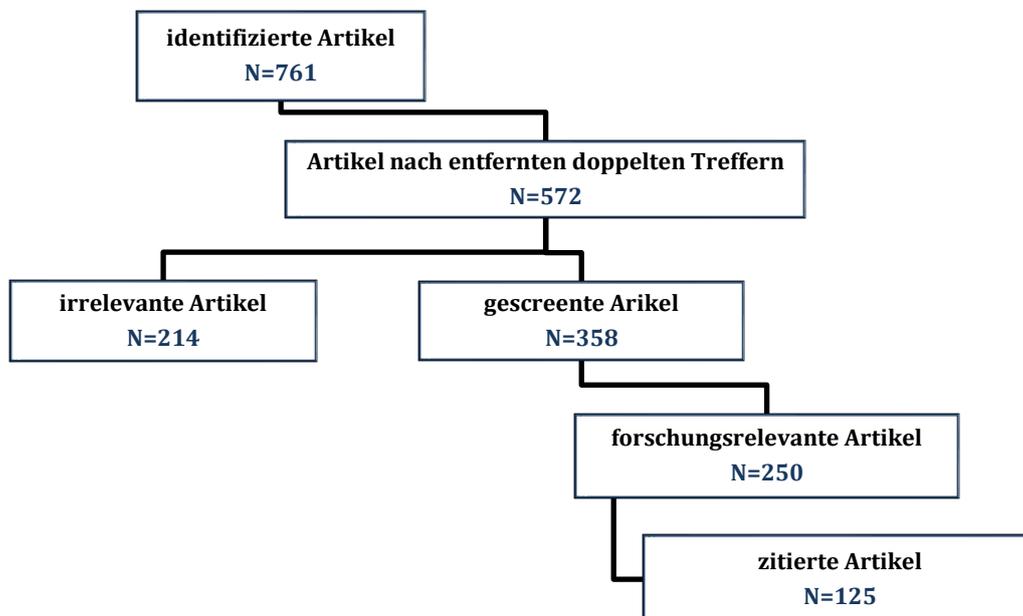
Der Forschungsstand bei Studienbeginn ist in Kapitel 2.2 bis 2.5 beschrieben. Stellenweise wird hier bereits um Aktualisierungen aus der Recherche bis Mitte 2020 ergänzt. Die oben beschriebene erste Literaturrecherche wurde durch eine systematische Recherche komplettiert. Hierbei wurden die Suchformeln aus Tabelle (Tab.) 1 verwendet.

Weiterhin wurden 68 deutschsprachige Quellen bei der bis 17.04.2020 aktualisierten Volltextsuche als forschungsrelevant eingeschlossen. Im Deutschen Ärzteblatt ergaben sich bei der Titelsuche mit „chronische Schmerzen Opioid“ 26 relevante Treffer, mit „Langzeitanwendung Opioid“ neun und mit „Fentanylpflaster“ vier Treffer. In der Zeitschrift für Allgemeinmedizin wurden bei der Volltextsuche mit „Opioid“ acht, sowie in der Zeitschrift Schmerzmedizin von Springer weitere 21 Quellen gesichtet. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurden auf „Opioid“ in MESH durchsucht. Hier wurden 13 Leitlinien zur Erlangung von Hintergrundwissen studiert.

**Tabelle 1: Angewendete Suchformeln bei der Literaturrecherche in Pubmed**

Suchformeln bis 13.04.2020	Anzahl Artikel
(Long-term opioid) AND non-cancer pain	219
(fentanyl [Title]) AND chronic pain [Title/Abstract]	193
(Chronic opioid therapy) AND guideline [Title]	73
(primary care) AND chronic nonmalignant pain	72
((fentanyl) AND chronic [Title/Abstract]) AND primary care	46
(Prescribing [Title]) AND opioid [Title] AND (non cancer pain)	41
(Primary care [Title]) AND opioid long term [Title]	13
Summe:	657

Angelehnt an die Vorgehensweise der PRISMA-Gruppe in Moher et al. (2009) wurde die gesammelte Literatur weiter sortiert, siehe Abbildung (Abb.) 1. Unter den irrelevanten Artikeln waren Fallberichte zu Sachverhalten die nicht zur Studienfragestellung passten, sowie Artikel mit detailliertem pharmakologischen Schwerpunkt oder länderspezifischen Themen. Aus den gescreenten Artikel wurden für diese Forschung 250 relevante Artikel ausgewählt und durchgearbeitet. Hierunter nicht zitierte Artikel waren bspw. Kommentare zu Publikationen oder Artikel mit ähnlichem Inhalt bereits zitierter Quellen.



**Abbildung 1: Modifiziertes PRISMA-Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Artikel für die DAHO angelehnt an Moher et al. 2009**

Die zweite Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen“ (Häuser W. 2020a) wurde nach Veröffentlichung im April 2020 mit einbezogen und wird in dieser Arbeit mit „LONTS-3“ abgekürzt. Prof. Dr. med. Winfried Häuser, der Sprecher der Steuergruppe der Leitlinien-Aktualisierung, sowie die weiteren Autoren der Leitlinie heben sich bei Publikationen zur Opioidtherapie in Deutschland hervor. Vielfach werden jene in dieser Arbeit zitiert.

Zwecks pharmakologischer Recherche wurden folgende webbasierte Datenbanken verwendet:

- Fachinfo-Service® der Rote Liste® Service GmbH
- Arzneimitteldatenbank von arznei-telegramm® der A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, abgekürzt mit „atd“

## **2.2 Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland**

Anhand einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen mit Krankenkassendaten aus 11 Jahren untersuchten Schubert et al. (2013) die Verordnungsweise von Opioiden. Bezogen auf das Jahr 2000 stieg im Jahr 2010 der Anteil der Versicherten mit einer ambulanten Opioidtherapie von 3,3 auf 4,5 Prozent (%). Das heißt um plus 37 %, wobei 15 % davon durch die älter werdende Bevölkerung zu Stande kam.

Insgesamt stieg der Anteil an Behandlungen über 90 Tage von 4,3 auf 7,5 % (Schubert et al. 2013). Eine international akzeptierte Definition der Langzeitanwendung von Opioiden, in der englischen Literatur „long-term opioid therapy“ (LTOT), gibt es nicht. Meist wird jedoch ab 90 Tagen von einer LTOT gesprochen (Häuser W. 2020a).

Die Behandlungsprävalenz mit retardierten (ret.) Opioiden der WHO-Stufe 2 und 3 verdoppelte sich seit dem Jahr 2000 und hat mit 319,2 Millionen (Mio.) definierten Tagesdosen (DDD) im Jahr 2010 einen Anteil von 75,3 % an den Gesamtverordnungen – wohingegen jene mit nicht-retardierten Präparaten um minus 24,4 % sank (Schubert et al. 2013).

Betrachtet man in Schubert et al. (2013) die Verordnungen von ret. und nicht-retardierten Opioiden zusammen, zeigt sich ein Wachstum insbesondere bei den stark wirksamen Opioiden der Stufe 3 nach WHO-Schema (WHO-3): Die DDD für WHO-3 Opioide verdreifachten sich von 53 Mio. im Jahr 2000 auf 159,4 Mio. im Jahr 2010. Die DDD der schwach wirksamen Opioide Tramadol und Tilidin/Naloxon stiegen von 149,7 Mio. auf 264,5 Mio. weniger stark an, machten jedoch immer noch über die Hälfte des Verordnungsvolumens im Jahr 2010 aus.

77 % der Opioidempfänger im Jahr 2010 waren wegen Nicht-Tumorschmerzen in Behandlung. Auch bei diesen Patienten nehmen vor allem die WHO-3 Verordnungen zu (Schubert et al. 2013):

Bei den Gesamt-Verordnungsvolumen der Nicht-Tumorpatienten im Jahr 2000 und 2010, verdoppelte sich 2010 der Anteil der Tagesdosen der stark wirksamen Opioide auf 33 %. Der Anteil der schwach wirksamen Opioide der Stufe 2 nach WHO-Schema (WHO-2) verringerte sich daher von 84 % auf 66 %.

Bei Tumorpatienten blieb das Verhältnis von WHO-2 und -3 Opioiden mit circa 50:50 über die betrachteten Jahre in etwa gleich (Schubert et al. 2013). Bemerkenswert ist, dass im Jahr 2009 16 % der opioidnaiven Patienten als erste Schmerzmittelverordnung ein WHO-3 Opioid erhielten; davon in 43 % am häufigsten Fentanylpflaster als transdermales therapeutisches System (TTS) (Schubert et al. 2013), siehe hierzu auch Kapitel 2.3.

Mögliche Wissensdefizite zu Opioiden können das Verordnungsverhalten negativ beeinflussen (Pflughaupt et al. 2010). Je nach Methodik und Zeitpunkt der Erhebung deutet die Datenlage in Deutschland auf eine „Opioid-Phobie“ (Blaeser-Kiel 1999) oder auf eine „Über- und Fehlversorgung“ hin (Dietl & Korczak 2011, S.1). Besonders die Behandlung von Patienten mit CNTS wird kontrovers diskutiert, da einige Experten die Evidenz zum Langzeiteinsatz von Opioiden bemängeln (Werber & Schiltenswolf 2015a).

### **2.2.1 Exkurs „Opioid-Krise“**

Buth et al. (2019) berichten, dass die zwischen 2006 und 2016 gestiegene Prävalenz der Opioid-einnahme aufgrund der älter werdenden Bevölkerung im erwarteten Bereich lag; die Zunahme der Langzeitverschreibungen sollte jedoch aufmerksam beobachtet werden.

Weitaus drastischer ist die Entwicklung der Zunahme der Opioidverordnungen in den Vereinigten Staaten. Hier überstieg im Jahr 2007 die Zahl von 11.499 unbeabsichtigten Todesfällen durch Opioid-Überdosierungen die Zahl derer durch Kokain um das Doppelte und durch Heroin um das 6-fache (Okie 2010). Der Ausruf einer „Opioid-Flut“ und die Dringlichkeit eines speziellen Trainings für Ärzte die Opioide verordnen scheint dort gerechtfertigt zu sein (Okie 2010). In den USA gibt es sogar Meinungen, dass Opioide aufgrund der dortigen Epidemie nicht mehr in der Schmerztherapie eingesetzt werden sollten (Schenk 2020).

Edward et al. (2017) beschreiben, dass die Opioid-Krise in den letzten 12 Jahren vor allem ein Problem Nordamerikas ist und, dass Europa eher nicht betroffen ist. Weiterhin wird argumentiert, dass im Gegensatz zu ähnlichen Bemühungen in den USA und Kanada die LONTS-Leitlinie in Deutschland bereits viel früher zu einem verantwortungsvollen Umgang mit Opioiden aufgefordert hat (Häuser et al. 2020d). Dort erschienen die Leitlinien erst 2016 und 2017.

Gegen eine Opioid-Krise in Deutschland sprechen die Zahlen von Kraus et al. (2019). Dort ergibt sich eine zu den letzten 20 Jahren stabile Schätzung von 166.294 Personen mit einer Opioid-abhängigkeit in Deutschland. Diese Personen seien nahezu alle in Kontakt mit dem Suchthilfesystem.

Beachtenswert ist, dass laut Arzneiverordnungsreport 2019 (Böger & Schmidt 2019), in dieser Arbeit abgekürzt mit AVR-2019, die DDD der Opioiden ohne Substitutionstherapie vom Jahr 2015 mit 156,3 DDD auf 162,4 DDD im Jahr 2018 leicht anstiegen und dahingegen die DDD für die Substitutionstherapie verhältnismäßig stärker anstiegen – von 9,6 DDD (2014) auf 16,4 DDD (2018). Dieser Anstieg könnte gegen eine „unkontrollierte“ Opioid-Krise sprechen.

In den Parlamentsnachrichten des Deutschen Bundestages wird in einer Stellungnahme vom 15.04.2019 eine Opioid-Krise in Deutschland verneint (hib/PK 2019).

### **2.3 Zunahme der TTS-Verordnungen bei opioidnaiven Patienten**

Dass Fentanyl in Deutschland zum stark wirksamen Opioid erster Wahl geworden ist zeigt der Arzneiverordnungs-Report 2015 (Böger & Schmidt 2015). Mit einem Anteil von 37,8 % an den Verordnungen stark wirksamer Opioiden wurde Fentanyl mit 59,2 Mio. DDD im Jahr 2014 am häufigsten eingesetzt. Auch in der Untersuchung von Werber et al. (2015b) machten Fentanylpflaster den Großteil der Verordnungen stark wirksamer Opioiden in Deutschland aus.

Eine unsachgerechte TTS-Anwendung, auch jene mit der kleinsten Fentanyl-Abgaberate, kann laut Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wegen der hohen Potenz und langen Halbwertszeit zu lebensbedrohlicher Hypoventilation führen (AkdÄ 2012). Opioidnaive Patienten sind besonders gefährdet. Opioidtolerant ist ein Patient erst, wenn er innerhalb der letzten drei Monate eine Tagesdosis von mindestens 60 mg Morphin, 30 mg Oxycodon oder 8 mg Hydromorphon erhielt.

Bei ambulanter Erstverordnung ist eine engmaschige Überwachung bezüglich der Atemdepression erforderlich. Dies gilt auch für eine Zeitspanne von bis zu 24 Stunden nach Absetzen des Pflasters wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (atd 2015).

Mit der Vermutung, dass unter TTS-Erstanwendern viele opioidnaive Patienten sind, führten Garbe et al. (2012) eine retrospektive Studie über die Jahre 2004 bis 2006 durch. Mit Zugriff auf die Datenbank GePaRD konnten unter 14 Mio. Versicherten 81.753 TTS-Anwender gefunden werden. 35.262 Patienten erfüllten die Kriterien einer Erstverordnung; 84,5 % davon waren opioidnaiv.

Darunter waren 68,9 % Frauen mit einem mittleren Alter von 70,6 Jahren. Der Anteil der Patienten mit CNTS gegenüber derer mit TS überwiegt auch hier. Über die Hälfte der Erstverordnungen stammen von Allgemeinmedizinerinnen.

Garbe et al. (2012) untersuchten das Kollektiv auf Vorhandensein von Diagnosen die den TTS-Einsatz befürworten würden. Dazu gehören Dysphagie, Nausea oder Neoplasien des Larynx, Pharynx und des oberen Gastrointestinaltrakts. Bei 72,5 % konnte keine der o.g. Erkrankungen gefunden werden. Nur ein Drittel der Patienten wurde nach WHO-1 und -2 vorbehandelt. Bei 26,7 % ließen sich gar keine Analgetika eruieren. Die Startdosis bei opioidnaiven Patienten lag 2005 in 30 % der Fälle bei 12 µg/h. Insgesamt erhielt fast die Hälfte ein TTS mit einer 25 µg/h-Abgaberate. In einem Fünftel der Fälle kam es zu Erstverordnungen von 50 µg/h und höher.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Zunahme von Fentanylplastern inadäquat ist (Garbe et al. 2012). Der Anteil opioidnaiver Patienten wäre zu hoch, da keine Schwierigkeiten einer oralen Applikation bestünden, und auch bei Akutschmerzen trotz Kontraindikation und langer Wirklatenz mit zu hohen Startdosen verordnet wurde. Warnungen und Sicherheitshinweise würden teilweise nicht beachtet werden.

#### **2.4 Differenzierte Indikationsstellung bei chronischen Nicht-Tumorschmerzen**

Bei starken CNTS können Opioide indiziert sein. Jedoch nicht immer so eindeutig wie bei TS oder akuten Schmerzen. Die Erkrankungs- und Psychodynamik der Patienten mit CNTS ist eine Andere. Es liegt keine tumorbedingt fortschreitende oder postoperative Gewebeschädigung vor. Die Therapiedauer kann potenziell unbegrenzt sein, denn oftmals gibt es keine Operation, Chemo- oder Radiotherapie zur definitiven Sanierung des Schmerzauslösers. Maßnahmen wie Lebensstiländerung und Physiotherapie können für Patienten langwieriger und komplizierter erscheinen als eine Medikamenteneinnahme.

Freytag et al. (2010) fanden in den Krankenkassendaten der Jahre 2006 und 2007 von 5,5 Millionen Versicherten 117.859 Patienten mit mindestens zwei Opioidverordnungen. Aus 65 Kombinationen klinisch relevanter Diagnosegruppen definierten sie neun Schmerztypen. Bei 77,1 % der Opioidempfänger war eine Zuordnung zu diesen Schmerztypen möglich. Am häufigsten vertreten waren Arthroschmerzen (26,3 %) gefolgt von Schmerzen bei Bandscheibenerkrankungen (18 %) und anderen spezifischen Rückenschmerzen (13,1 %). Tumorschmerzen lagen nur bei 0,6 % vor.

Zum Studienbeginn ist LONTS-2 das aktuelle Abbild des Forschungsstands in Deutschland zu möglichen Indikationen und Kontraindikationen. Siehe hierzu auch Tab. 3 im Kapitel 4.4.3.5. Die Empfehlungen einer S3-Leitlinie sind evidenz- und konsensbasiert:

Opioide sollen bei Polyneuropathie (PNP) und können bei Arthrose- und Rückenschmerzen sowie Postzosterneuralgie angeboten werden. Für diese Indikationen liegen auch quantitativ ausreichende Evidenzen für eine offene Empfehlungen zur LTOT vor. Bei CNTS nach Rückenmarksverletzungen, Radikulopathie oder Rheumatoider Arthritis sowie Phantomschmerzen reicht die Datenlage für die Empfehlung zur kurzfristige Therapie von 4 bis 12 Wochen aus (Häuser et al. 2014a, S.735). Eine spontane Besserung oder der Erfolg einer Begleittherapie lässt sich schwer kontrollieren. Zu weiteren möglichen Indikationen liegen Expertenmeinungen vor. Hier ist sowohl der kurz- als auch der langfristige Einsatz von Opioiden als individueller Therapieversuch (ITV) zu werten.

Sowohl in LONTS-2 als auch in der Leitlinie „Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms“ (DGSS 2017) gibt es eine stark negative Empfehlung bei Fibromyalgiesyndrom (FMS) und bei somatoformen Schmerzstörungen. Analysen von Krankenkassendaten weisen auf die mögliche Fehlversorgung dieser Patienten hin. Marschall et al. (2011b) zeigten zwischen 2008 und 2009, dass in 11 % der Fälle FMS als Diagnose für das Einlösen von mindestens einem Betäubungsmittel-Rezept (BtM-Rp) pro Quartal vorlag.

In der S3-Leitlinie zum „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden“ werden unkritische Opioidverordnungen als Trigger für Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit angesehen, siehe Schaefer et al. (2012). Trotz ausbleibenden Therapieerfolgs würden Opioide oft langfristig weiter verordnet.

Werber et al. (2015b) analysierten Krankenkassendaten von 6.800.000 bei der Barmer GEK versicherten Patienten zwischen 2006 und 2010. Bei 44,4 % von 21.000 eingeschlossenen Patienten mit einer somatoformen Schmerzstörung wurden Opioide angewendet. Davon erhielten 23,7 % stark wirksame Opioide.

Komorbide schwere affektive Störung, Suizidalität und ein schädlicher oder nicht dem Behandlungsplan entsprechender Gebrauch, sowie Schwangerschaft schließen eine Opioidtherapie aus (Häuser et al. 2014a, S.736).

## **2.5 Formale Durchführung der Opioidtherapie**

### **2.5.1 Wirkung von stark wirksamen Opioiden**

Die analgetische Wirkung von Opioiden beruht vorwiegend auf Bindung als Agonist am  $\mu$ -Opioidrezeptor. G-Protein vermittelt werden prä- und postsynaptische Schmerzfasern inhibiert und das endogene absteigende schmerzhemmende System aktiviert (Böhm 2012, S.229-233). Die Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile der Opioide lassen sich mit der differenzierten Affinität zu weiteren Opioidrezeptoren beschreiben. Es sind  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\sigma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - und Orphan-Rezeptoren bekannt (Freye 2010, S.139, 347).

Wirkungen im zentralen Nervensystem sind Sedation, Anxiolyse und Eu- oder Dysphorie, sowie Miosis und Modulation des Atem- und Hustenzentrums bis zu deren Hemmung. Zu Beginn kommt es zur Stimulation des Brechzentrums, später wirken Opioide antiemetisch. Peripher steigt der Tonus der glatten Muskulatur. Es kann zu Obstipation, verzögerter Magenentleerung, Konstriktion der Gallengänge und Miktionsbeschwerden bis hin zum Harnverhalt kommen. Durch Histaminfreisetzung kann es zu Hautrötung, Urtikaria, Juckreiz, Bronchospasmus und Vasodilatation mit Hypotonie kommen. Ausgenommen von Obstipation unterliegen die o.g. UAW einer Toleranzentwicklung (Freye 2010, S. 139-143).

Opioide in retardierter Darreichungsform (DF) sind das Mittel der Wahl für die Dauerbehandlung. Der Wirkstoff wird aus dem Arzneimittel verzögert und gleichmäßig freigegeben. Daher kommt es bei langsamem An- und Abfluten und gleichbleibenden Plasmakonzentrationen nicht zu einem Belohnungseffekt oder Entzugssymptomen (Cascorbi et al. 2013, S.247). Kurzwirksame, nicht-retardierte Präparate sollten der Dosistitration und der Therapie von Durchbruchschmerzen vorbehalten werden.

Eine Übersicht über die in Deutschland für die Therapie von Schmerzen relevanten stark wirksamen Opioide mit Angaben zu pharmakologischen Besonderheiten und bevorzugtem Einsatzgebiet findet sich im Glossar unter 13.1. Die betrachteten Arzneimittel werden mit internationalem Freinamen (INN), aus dem englischen „International Nonproprietary Name“, bezeichnet.

### **2.5.2 Grundsätze der Schmerztherapie**

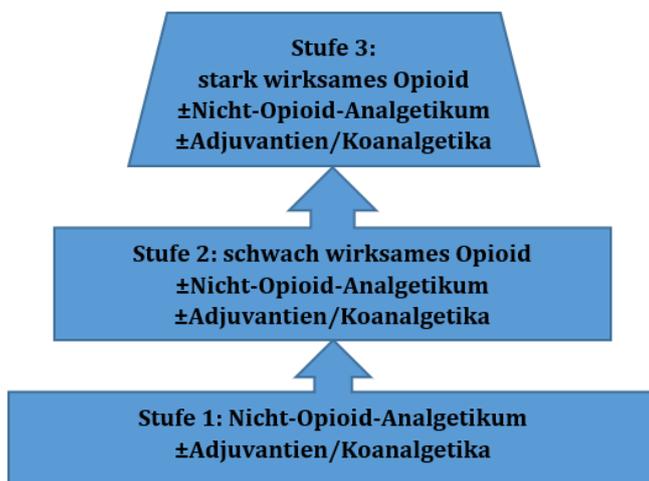
Laut den Empfehlungen der AkdÄ (2007) zur Behandlung von TS soll eine Opioidtherapie individuell abgestimmt, nicht-invasiv und möglichst oral sein und nach einem festen Zeitplan stattfinden.

Die S1-Leitlinie „Chronischer Schmerz“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) ist aktuell in Überarbeitung (Becker et al. 2013). Dort wird zur Behandlung starker chron. Schmerzen mit Opioiden auf die LONTS-Leitlinie verwiesen. Allgemeine Behandlungsziele seien die Behebung von ursächlichen und aufrechterhaltenden Faktoren, das Erkennen abwendbar gefährlicher Verläufe, die Früherkennung psychischer Komorbiditäten sowie die Ausrichtung der Therapie nicht auf die Schmerzintensität, sondern auf die Lebensqualität des Patienten.

Einfachheit und Wirksamkeit zeichnen die konzipierten Empfehlungen der World Health Organization (WHO) für die Therapie von Tumorschmerzen aus (WHO 1996). Das WHO-Stufenschema in Abb. 2 wird auch bei der Therapie von Nicht-Tumorschmerzen angewendet.

Bei unzureichender Schmerzlinderung oder zunehmenden Schmerzen bei Behandlung nach WHO-Stufe 1 werden schwach wirksame Opioide der Stufe 2 hinzugefügt. Bei persistierenden Schmerzen wird auf stark wirksame Opioide der WHO-3 übergegangen. Eine Kombination von Opioiden aus den WHO-Stufen 2 und 3 sollte unterbleiben.

Antidepressiva wie Amitriptylin, und Antikonvulsiva wie Gabapentin können insbesondere bei neuropathischen Schmerzen als Adjuvantien/Koanalgetika opioidsparend wirken.



**Abbildung 2: WHO-Stufenschema zur Tumorschmerztherapie (WHO 1996)**

Beruhend auf langjähriger Erfahrung und niedrigen Kosten ist Morphin die Leitsubstanz der Therapiestufe WHO-3 (Radbruch & Nauck 2002). In den 2012 aktualisierten Richtlinien der Expertengruppe der „European Association for Palliative Care“ (EAPC) für die Anwendung von stark wirksamen Opioiden zur Behandlung von TS werden Oxycodon und Hydromorphon als gleichwertig und auch für die Dosis titration geeignet angesehen (Caraceni, Hanks, Kaasa et al. 2012).

Im präfinalen Stadium kann es wegen gastrointestinaler Atonie zu verlangsamter Resorption oraler Opioiden kommen. Hier scheinen TTS mit Fentanyl oder Buprenorphin unkomplizierter. Jedoch wechselt die Schmerzintensität häufig, und die träge Pharmakokinetik sowie die unsichere Absorption bei zunehmender Kreislaufzentralisation und kachektischen oder fiebernden Patienten können Probleme bereiten (atd 2015).

### **2.5.3 Maßnahmen vor Therapie mit stark wirksamen Opioiden und Dosis titration**

Alkoholkonsum und die Einnahme sedierender Medikamente sollten vorab geklärt werden. Der Patient muss sich nach Aufklärung an den Behandlungsplan halten, die Medikamente sicher und für andere unzugänglich aufbewahren sowie korrekt entsorgen. Eine genaue Therapieaufklärung kann den Verlauf positiv beeinflussen, da die häufigen UAW passager sind. Die Obstipation sollte bereits prophylaktisch mit Laxantien behandelt werden. Bis zur stabilen, gut verträglichen Einstellung auf ein Opioid besteht Arbeits- und Fahrunfähigkeit.

Laut LONTS-2 gilt es vor einer Opioidtherapie neben der richtigen Indikationsstellung noch folgende Aspekte zu beachten: Realistische Therapieziele sollten definiert werden. Nutzen und Risiken im Vergleich zu anderen medikamentösen, sowie nicht-medikamentösen Therapien sollten mit dem Patienten besprochen werden. Selbsthilfeangebote, physikalische, physio- oder psychotherapeutische Verfahren ergänzen fortlaufend die multimodale Behandlung.

Da der Beginn der Opioidtherapie eine sensible Phase darstellt ist die sogenannte Dosisfindungsphase (DFP) von besonderer Bedeutung. Es sollte mit einer niedrigen Startdosis begonnen und individuell titriert werden (DGSS 2014, S.35). Laut EAPC-Empfehlung erfolgt hierzu die Gabe von oralem nicht-retardiertem Morphin alle 4 Stunden in derselben, bei Bedarf bis zu stündlichen, Dosis (Caraceni, Hanks, Kaasa et al. 2012). Die Dosis wird erhöht, wenn die Schmerzen regelmäßig vor der nächsten regulären Dosis auftreten.

#### **2.5.4 Maßnahmen während Opioidtherapie und rechtliche Rahmenbedingungen**

Opioidverordnungen sollten nur von einem geschulten Arzt erfolgen. Die Urlaubsvertretungen werden im Voraus geregelt.

Nach 4 bis 6 Wochen lässt sich die Opioidresponse abschätzen. Sie liegt vor, wenn bei tolerablen UAW die Schmerzreduktion mindestens 30 % beträgt und sich die Funktionsfähigkeit im Alltag verbessert. Im weiteren Verlauf sollte es bei konstanter Dosis nur zu geringer Toleranzentwicklung kommen (DGSS 2014, S.36). Bei Auftreten nicht tolerabler UAW kann die Rotation auf ein anderes Opioid erwogen werden.

Bei Abhängigkeitspotential, häufigem illegalem Handel sowie letaler Potenz ist die Verordnung von Opioiden in der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtM-VV) streng reguliert (BtM-VV 1998; Freye 2010, S.437-444):

Nur verschreibungsfähige Betäubungsmittel (BtM) dürfen ärztlich verwendet werden. Auf jedem, von der Bundesopiumstelle ausgegebenen, dreiteiligen BtM-Rp wird die Arzneimittelbezeichnung, der Nominalgehalt in mg oder ml, die Stückzahl der abgeteilten DF, sowie die Gebrauchsanweisung vermerkt. Der Teil III des BtM-Rp muss 3 Jahre vom Arzt aufbewahrt werden. Innerhalb von 30 Tagen kann ein Arzt für den Patienten bis zu zwei BtM-Rp ausstellen. Verordnungen über die Höchstmenge hinaus sind im Einzelfall möglich und müssen mit dem Buchstaben A gekennzeichnet werden. Verfügt der Behandler über eine suchttherapeutische Qualifikation, kann er BtM-Rp mit dem Buchstaben S versehen und für opiatabhängige Patienten zur Substitution ausstellen.

### 3 Fragestellung

#### 3.1 Einleitung zum Forschungsinteresse

Bei, wie in Kapitel 2.2 und 2.3 beschriebenen, gestiegenen Verordnungszahlen von Opioiden zeigte sich der Einsatz von Opioiden bei eher nicht oder weniger empfohlenen Indikationen. Jedoch sind die klinischen Absichten der Therapeuten weder in den Arzneiverordnungsreporten (AVR) noch in den vorgestellten Studien ersichtlich. Daher kann über die Behandlungsintentionen niedergelassener Allgemeinmediziner oder Fachärzte vor allem bei den vermeintlich nicht leitliniengerechten Opioidtherapien keine abschließende Aussage getroffen werden.

**Diese Studie, die „Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen“ (DAHO), hat zum Ziel, die BtM-Verordnungen eines gesamten Jahres in den teilnehmenden Arztpraxen zu erheben und die Daten im Anschluss mit dem Arzt zu komplettieren.**

**Das Forschungsinteresse liegt darin, im jeweiligen Einzelfall mit den Behandlern in einem semistrukturierten Interview zu klären, warum wie verordnet wurde. Möglicherweise können so einige der widersprüchlichen und problematischen Zahlen zu Opioidverordnungen besser verstanden werden. Insbesondere soll auch ausgeleuchtet werden, wie es zu dem oben zitierten und oft kritisierten problematischen Verordnungsverhalten kommt.**

#### 3.2 Aus der Einleitung sich ergebende Fragestellungen im Einzelnen

##### 3.2.1 Was wird verordnet?

###### 3.2.1.1 *Welche starken Opioide werden häufig in der Hausarztpraxis verordnet?*

###### 3.2.1.2 *Welche Darreichungsform wird am häufigsten in der Hausarztpraxis verordnet?*

Die Häufigkeitsverteilungen für die verschiedenen (vs.) Opioide und die gewählte DF werden erfasst. Die Ergebnisse geben einen ersten Überblick über das Verordnungsverhalten und werden in der Diskussion mit den Daten aus den AVR verglichen. Der AVR erscheint jährlich auf Basis der Arzneimittel-Verordnungsdaten des Vorjahres für ambulante Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### **3.2.2 Wie wird verordnet?**

#### **3.2.2.1 *Wird das WHO-Stufenschema von den Hausärzten eingehalten?***

#### **3.2.2.2 *Wie oft findet eine Dosisfindungsphase vor Verordnung eines stark wirksamen Opioids durch den Hausarzt statt?***

Hier erfolgt ein Einblick darin, wie Hausärzte Opioide bei Patienten, bei denen sie die Therapie selbst beginnen, verordnen. Es wird registriert, ob das WHO-Stufenschema durchlaufen wird.

Es gibt wenige Szenarien im ambulanten Setting, in denen auf eine DFP verzichtet werden kann. Die Therapiegrundsätze für den rationalen Einsatz von Opioiden gelten auch für Akutschmerzen. Daher werden für diese Fragestellung alle Indikationen, die zur Verordnung von stark wirksamen Opioiden führten, betrachtet.

### **3.2.3 Bei welchen Indikationen wird verordnet??**

#### **3.2.3.1 *Wie häufig werden Opioide für Patienten mit Tumorschmerzen und mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet?***

#### **3.2.3.2 *Gibt es Unterschiede bei der Verteilung der Indikationen von Patienten die vom Hausarzt selbst eingestellt oder zur Opioidtherapie übernommen wurden?***

Die alleinigen Krankenkassendaten mit ICD-Codes, Anzahl und Dauer der Verordnungen erlauben keine sicheren Beweise der für die Behandlung ausschlaggebenden Erkrankung – der Indikation.

Die Studie soll eine Einschätzung der Behandlungsqualität und -quantität im hausärztlichen Setting in Anlehnung an die LONTS-2 ermöglichen. Gibt es Fälle, in denen Hausärzte Opioide für CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen verschreiben?

Bei TS ist die Indikation weitgehend gesichert, die jeweiligen Diagnosen werden nicht weiter differenziert vorgestellt.

Es wird zudem danach gesucht, ob sich die Indikationsgruppen bezüglich des Auftretens von Therapieunregelmäßigkeiten und einmaligen Verordnungen unterscheiden.

### **3.2.4 Wird regelmäßig verordnet? = inwieweit entsprechen die Verordnungsreichweiten der intendierten Opioidtherapie**

#### **3.2.4.1 *Das Konzept des Reichweite-Indexes - Entspricht die verordnete Opioidmenge der für die Opioidtherapie des Patienten notwendigen Dosisreichweite?***

#### **3.2.4.2 *Unterscheiden sich die Reichweite-Indices in den einzelnen Praxen?***

Diese Fragestellung beschäftigt sich mit der Therapieregelmäßigkeit bei Patienten, die stark wirksame Opioide mehr als einmal erhalten. Inwieweit deckt bzw. über- oder unterschreitet die verordnete Menge den Opioidbedarf des Patienten?

Um sich dieser Fragestellung zu nähern, wurde das Konzept des Reichweite-Indexes entwickelt. Dieser Index wird dem Behandler zurückgemeldet und in dieser Form erstmalig im ambulanten Setting angewendet.

### **3.2.5 Wie erklärt der Behandler auffällige Opioidverordnungen?**

#### **3.2.5.1 *Welche Gründe geben Hausärzte bei unregelmäßigen Opioidverordnungen an?***

#### **3.2.5.2 *Welche Gründe gibt es für einmalige Verordnungen?***

#### **3.2.5.3 *Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen der Patienten, bei denen er die Opioidtherapie selbst begann?***

Mögliche Gründe für eine durch die Datenerhebung errechnete Abweichung der Therapieregelmäßigkeit sollen erstmals aus Sicht des niedergelassenen Allgemeinmediziners erhoben und kategorisiert werden: Auffällige Verordnungen werden im Einzelfall mit dem Behandler geklärt.

Bei Ausbleiben von Folgeverordnungen wird erfragt, warum die Opioidtherapie nicht fortgeführt wurde.

Insbesondere bei den SP, die selbst vom Hausarzt auf das stark wirksame Opioid eingestellt wurden, werden die Gründe erforscht, und nach oraler DF und TTS gruppiert.

### **3.2.6 Wie lange wird verordnet?**

#### **3.2.6.1 *Wie lange werden Opioide bei den verschiedenen Indikationen verordnet?***

Es soll betrachtet werden, wie lange die Patienten vom Hausarzt mit Opioiden behandelt werden, und ob es Unterschiede bei den gruppierten Indikationen bezüglich der Therapiedauer gibt.

Die Therapiedauer in Tagen (TD) und die kategorisierte Anwendungsdauer wird wiedergegeben und diskutiert.

### **3.2.7 Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)?**

**3.2.7.1 *Sind TTS-Verordnungen gegenüber Verordnungen von oralen Opioiden durch den Hausarzt häufig?***

**3.2.7.2 *Für wen verordnet der Hausarzt TTS?***

**3.2.7.3 *Findet bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt eine DFP statt?***

**3.2.7.4 *Unterscheiden sich die Therapiedauer der Patienten mit Verordnungen von TTS und oralen Opioiden?***

Ein separates Kapitel soll den TTS-Einsatz im ambulanten hausärztlichen Setting beleuchten. Am meisten wird der Anstieg von Fentanylplastern kritisiert. Die Warnung vor der unkritischen Anwendung von Fentanylplastern ist eindrücklich und prägnant (AkdÄ 2012). Dass diese Warnung begründet ist, zeigen die Zahlen der vorgestellten Studie von Garbe et al. (2012).

Der Einsatz von TTS bei opioidnaiven Patienten ohne vorhergehende DFP mit einem oralen Opioid ist relevant. Inwieweit ist die Praxis der DFP vor der TTS-Verordnung in dieser Stichprobe verbreitet?

## **4 Methode**

Die Methode der Studie wird nachfolgend vorgestellt. In der Literaturrecherche konnten keine vergleichbaren Studien in Deutschland gefunden werden. Somit wird das spezielle Konzept dieser Versorgungsforschung erstmalig angewandt. Bei gegebenen Limitationen soll damit eine deskriptive und teilweise explorative Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen ermöglicht werden.

### **4.1 Untersuchungsdesign**

Die Studie ist eine Beobachtungsstudie der Opioidverordnungen eines gesamten Jahres in Hausarztpraxen. Die Studie ist teils quantitativ, und in der Bewertung des Interviews semi-qualitativ. Die Hausärzte werden nach den in Kapitel 4.2.1 genannten Kriterien als Studienteilnehmer (ST) eingeschlossen. Die BtM-Verordnungen (BtM-V) des Jahres 2015 der ST werden eingesehen sowie arzt- und patientenweise aufgearbeitet. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, unter 4.2.2, ergeben sich aus der Gesamtstichprobe die Studienpatienten (SP), deren Opioidverordnungen weiter ausgewertet werden. Diese retrospektiv erhobenen Daten werden zur Vorbereitung eines semistrukturierten Interviews mit dem behandelnden Arzt, dem ST, genutzt.

Beim ersten Praxisbesuch wird über den Datenschutz aufgeklärt. Zur Anonymisierung werden den ST und SP jeweils ID-Nummern zugewiesen. Geburtsdatum, Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Stichprobe der SP werden erhoben. Nach Abschluss des Interviews ist eine Re-Identifizierung jedoch ausgeschlossen, siehe dazu das Formular unter 13.2.2.

Da patientenbezogene Daten anonymisiert und nicht weitergegeben werden, entfällt die Notwendigkeit für ein Ethikvotum. Die Korrespondenz mit der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes hierzu erfolgte am 02.09.2015 unter der Kenn-Nr. 197/15.

### **4.2 Studienprotokoll**

#### **4.2.1 Stichprobenwahl und Ein-, und Ausschlusskriterien für Praxen**

Eine Stichprobe von 288 Hausarztpraxen aus der West-, Nord- und Vorderpfalz mit den Landkreisen Bad Dürkheim, Donnersbergkreis, Kaiserslautern, Kusel, Südwestpfalz sowie Neustadt a.d.W. wird gewählt. Die Adressen wurden von der Kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz zur Verfügung gestellt. All diese Hausarztpraxen werden postalisch mit dem, unter 13.2.1 hinterlegten Rundschreiben zur Teilnahme eingeladen und um Rückmeldung per Fax ans Zentrum Allgemeinmedizin gebeten. Im Falle einer positiven Rückmeldung können die Hausarztpraxen als ST eingeschlossen werden. Ein Studienausschluss erfolgt bei Vorliegen folgender Kriterien:

- Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“
- Keine BtM-Rp im Jahr 2015
- Keine Einwilligung zur Studienteilnahme

#### 4.2.2 Ein-, und Ausschlusskriterien für Patienten

Bei der Durchsicht der, in den Praxen der ST vorliegenden BtM-Rp für das Jahr 2015 wird jeder Patient identifiziert. Danach wird das Vorliegen folgender Ausschlusskriterien überprüft:

- Verordnungen für Anwendungsgebiete aus Tab. 2
- Nur Opioidverordnungen aus WHO Stufe-2
- BtM-Rp in Urlaubsvertretung für den hauptverordnenden Arzt einer anderen Praxis
- Follow-Up bei einmaliger BtM-Erstverordnung im Quartal 04/2015 unzureichend:  
Die berechnete Reichweite (BR) des BtM-Rp wird mit der Anzahl der Tage bis zum 01.01.2016 verglichen – Ist die BR größer, erfolgt der Studienausschluss.

**Tabelle 2: Anwendungsgebiete BtMVV-pflichtiger Stoffe ohne Studieneinschluss**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anwendungsgebiete gemäß Fachinfo-Service® (2015)</b>
Flunitrazepam	Schlafstörungen
Methadon, Levomethadon, Buprenorphin	Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit
Methylphenidat, (Lis-)Dexamfetamin	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon	gegen Reizhusten
Alfentanil, Remifentanil, Sulfentanil	Allgemeinanästhesie
Cannabisextrakt	Multiple Sklerose

Die nach Anwendung der Ausschlusskriterien verbleibenden Patienten werden als SP eingeschlossen. Somit liegt bei Studieneinschluss Folgendes vor:

- Mindestens eine Opioidverordnung aus WHO Stufe-3
- Verordnungen bestimmt für die ambulante Schmerztherapie
- Follow-Up bei einmaliger BtM-Erstverordnung im Quartal 04/2015 ausreichend:  
Bei einer BR, die kleiner als der Abstand bis zum 01.01.2016 ist, liegt eine einmalige Opioidverordnung vor.

### 4.3 Durchführung und Zeitplanung

Die Aussendung des Rundschreibens zur Rekrutierung der Praxen erfolgte am 19. Januar 2016 im Zentrum Allgemeinmedizin in Homburg. Praxen, die bis Februar 2016 keine Rückmeldung gaben, wurden telefonisch kontaktiert. Dabei sollte der Erhalt des Rundschreibens bestätigt und das Interesse an der Studienteilnahme geweckt werden. Bei Ablehnung der Teilnahme wurden die Gründe dafür erfragt.

Die Praxisphase wurde von der Autorin dieser Studie als Untersucherin bewältigt und umfasst Februar bis Mai 2016 (Kalenderwoche 5 bis 22). Die bei den Praxisbesuchen erhobenen Daten wurden zunächst in einer Excel-Kalkulationstabelle erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ab dem Wintersemester 2018/2019 durch die Autorin mittels Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics 25“ (SPSS).

### 4.4 Methodik der Datenerhebung in der Praxisphase

#### 4.4.1 Erster Praxisbesuch und die zu erhebenden Daten anhand der BtM-Rezepte

Die BtM-Rp werden pro Patienten chronologisch sortiert. Dann werden folgende Daten erhoben:

- Datum
- Präparatebezeichnung mit INN
- Darreichungsform (DF) mit Galenik
- Dosisseinheit in mg oder µg/h
- Packungsgröße
- Dosierungsanweisung pro Tag

Gibt es mindestens zwei Opioidverordnungen kann ein „**Therapieverlauf**“ des jeweiligen SP beobachtet werden. Es werden folgende Parameter berechnet:

- **Berechnete Reichweite in Tagen (BR):** Die Division von Packungsgröße durch die Dosierungsanweisung pro Tag ergibt die Anzahl an Tagen, für welche die Opioidverordnung bei Einnahme nach Anweisung ausreichen sollte.
- **Tatsächliche Therapietage (TT):** Dies entspricht dem Abstand in Tagen zwischen zwei aufeinander folgenden BtM-V. Es wird angenommen, dass die Opioidtherapie in dieser Zeit fortgeführt werden soll.

- **Therapiedauer in Tagen (TD):** Die Zeitspanne zwischen dem ersten und letzten BtM-Rp plus der BR des letzten Rezepts ergibt die TD. Im Falle einer einmaligen Verordnung entspricht die Therapiedauer der BR des jeweiligen BtM-Rp. Bei der Angabe von Tagen in Tabellen (Tab.) oder in Klammern wird die Abkürzung „d“ benutzt.
- **Absoluter Reichweite-Index (RIa):** Dies entspricht der Differenz von BR minus TT und wird in Tagen angegeben. Liegt RIa bei Null, reicht die BtM-V Tag-genau für eine regelmäßige Einnahme. Bei einem positiven (pos.) Vorzeichen wurde das nächste BtM-Rp formal zu früh und bei negativem (neg.) Vorzeichen formal zu spät ausgestellt.
- **Relativer Reichweite-Index (RIr):** Der Quotient aus RIa und BR ergibt den RIr. Der RIr gibt die Relation des absoluten Reichweite-Indexes zur formalen Reichweite der Opioidverordnung wieder und wird in Prozent (%) angegeben. Das Vorzeichen liefert die gleiche Aussage wie RIa.

Ist dem BtM-Rp zu entnehmen, dass die Opioide der Behandlung von Durchbruchsschmerzen resp. als Bedarfsmedikation dienen, werden sie nicht in die Berechnung der RI einbezogen.

**Der Mittelwert von RIr wird zur Einschätzung der Therapieregelmäßigkeit für das semi-strukturierte Arztinterview herangezogen. Der RI wird in dieser Studie erstmals im hausärztlichen Setting angewandt. Da es für den RI keine etablierten Grenzwerte gibt, wird vor Studienstart folgende Annahme gemacht: Bei Werten  $\leq \pm 10\%$  besteht noch eine Regelmäßigkeit und bei  $> \pm 10\%$  wird von einer Therapieunregelmäßigkeit ausgegangen.**

#### **4.4.1.1 Umgang mit Datenlücken bei „Therapieverläufen“**

Während des unten beschriebenen Arztinterviews können die RI korrigiert werden. Dabei können dennoch nicht alle Datenlücken geschlossen werden. Einerseits sind die zeitlichen und logistischen Ressourcen der Untersucherin und ST limitiert. Andererseits werden bei der ersten Beurteilung der Therapieregelmäßigkeit anhand der Mittelwerte der RI nicht alle Unregelmäßigkeiten auffallen. Daher werden bei der Datenanalyse in SPSS alle Therapieverläufe mit RI-Maximalwerten von entweder einem Minimum (Min) oder Maximum (Max)  $> \pm 14$  Tagen auf Fehler, bspw. falsche chronologische Reihenfolge der BtM-Rp, geprüft. Therapieverläufe mit Maximalwerten von RIa  $\geq -100$  Tagen werden als separate Therapieverläufe gewertet und nur der Erste für die RI-Analyse verwendet.

#### **4.4.2 Zweiter Praxisbesuch und die zu erhebenden Daten mittels Arztinterview**

Der zweite Praxisbesuch dient der Durchführung des semistrukturierten Arztinterviews mit dem ST, hinterlegt im Anhang 13.2.3.

Bei errechneter Therapieunregelmäßigkeit oder bei einmaligen Opioidverordnungen werden vorformulierte, semistrukturierte Antworten als mögliche Erklärungen angeboten. Unter „Sonstiges“ kann der ST weitere nicht gelistete Angaben machen. Eventuelles Fehlen oder Unklarheiten bezüglich Dosierungsanweisungen werden geklärt. Gegebenenfalls werden die RI neu berechnet. Bei einmaliger Opioidverordnung werden die Gründe erfragt.

##### ***4.4.2.1 Entwicklung des Interview-Fragebogens und Pretest in einer Praxis***

Der Fragebogen wurde von der Untersucherin neu entwickelt und zusammen mit dem Betreuer optimiert.

Bisherige Forscher legten andere Schwerpunkte bei den durchgeführten Interviews zu Opioiden und thematisierten zum Beispiel das Wissen der Ärzte zu Pharmakokinetik und möglichen Interaktionen. Bspw. erhoben Pflughaupt et al. (2010) bei einer Stichprobe schmerztherapeutisch interessierter Ärzte den Kenntnisstand und die persönlichen Einstellungen zur Opioidtherapie mit einem Fragebogen, wobei 34 % Allgemeinmediziner waren. Als Studie über das Verordnungsverhalten untersuchten Provenzano et al. (2018) bspw. den Einsatz von Hilfsmitteln zur Risiko-Evaluierung vor und während Opioidtherapie, sowie den Einsatz von Schmerzskalen und die Durchführung einer detaillierten Patientenanamnese.

Um die Art der Datenerhebung und den Ablauf des Interviews vor Studienstart auf Praktikabilität zu testen, wurde ein Pretest in einer anonymen Praxis durchgeführt:

Viele Antworten konnten spontan, ohne Nachschlagen in der Krankenakte des Patienten beantwortet werden. Insgesamt nahm der Ablauf jedoch viel Zeit in Anspruch. Daher wurde die Frage, ob eine Umrechnung mithilfe einer Tabelle zur DFP stattgefunden hat, pro Patient gestrichen und nur noch zu Beginn im Allgemeinen gestellt. Zudem wurde das Layout des Interview-Fragebogens optimiert, sodass der ST auch auf die Antworten zeigen bzw. die Zahl nennen konnte. Auch die Excel-Kalkulationstabelle wurde optimiert, um die Geschwindigkeit der Dateneingabe während des Interviews zu erhöhen. Ansonsten erwiesen sich alle Daten als innerhalb eines Vormittags in einer Praxis erhebbar.

#### **4.4.3 Grundlegende Definitionen für die zu erhebenden Daten**

Teilweise lagen für die, in dieser Studie zu erhebenden Daten keine standardisierten Instrumente oder einheitlichen Definitionen vor. Dies gilt nicht nur für die bereits unter 4.4.1 vorgestellte RI-Berechnung, sondern auch für die Einhaltung der Dosisfindungsphase und Zuordnung zu Indikationsgruppen. Auf Basis der durchgeführten Literaturrecherche wurden für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Studie folgende Definitionen gewählt.

##### ***4.4.3.1 Einhaltung des WHO-Stufenschemas***

Die Stufe 1 nach WHO-Schema (WHO-1) gilt als durchlaufen, wenn der SP Paracetamol, Metamizol, Acetylsalicylsäure, NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen oder Cox-2-Hemmer zwecks zuvor angegebener Indikation eingenommen hat. Der ST überprüft dies anhand der Patientenakte oder der ihm bekannten Medikamentenanamnese. Eine Therapie nach WHO-2 hat stattgefunden, wenn Tramadol, Tilidin/Naloxon oder Dihydrocodein gegeben wurde.

Das WHO-Stufenschema ist eingehalten, wenn vor der Therapie mit einer Substanz der WHO-3 mit Stufe 1 und 2 therapiert wurde. Das WHO-Stufenschema ist auch eingehalten, wenn bei sehr starken Schmerzen oder bei erwarteter Schmerzprogredienz nach WHO-1 therapiert wurde und eine DFP nach WHO-Stufe 3 (DFP-3) stattgefunden hat.

##### ***4.4.3.2 Dosisfindungsphase mit Opioiden der WHO-Stufe 2***

Eine DFP nach WHO-Stufe 2 (DFP-2) hat stattgefunden, wenn die Therapie mit der niedrigsten verfügbaren Tablettendosis gestartet oder mit Tropfen (gtt) titriert wurde:

- Tilidin/Naloxon: 50/4 mg bzw. 20 gtt sechs stündlich
- Tramadol-Gabe: 50 mg bzw. 20 gtt sechs stündlich
- Dihydrocodein: Startdosis 60 mg

Der Patient gilt dann als opioidtolerant für schwach wirksame Opioide.

##### ***4.4.3.3 Dosisfindungsphase mit Opioiden der WHO-Stufe 3***

Mit einem Dosierungsintervall von 4 Stunden stehen 5-10 mg Morphin oder Oxycodon bzw. 2-4 mg Hydromorphon zur Verfügung. Es kann auch mit der niedrigsten verfügbaren Dosis in retardierter DF, bspw. mit Oxycodon/Naloxon 5/2,5 mg bis 10/5 mg, begonnen werden. Eine vorherige DFP-2 schließt eine DFP-3 nicht aus.

Ein Therapiestart mit einem TTS, auch in der niedrigsten verfügbaren Dosierung, oder mit Tapentadol wird nicht als DFP-3 akzeptiert.

Opioidnaiv sind bspw. jene SP, welche nach WHO-1 behandelt, aber kein Präparat aus WHO-2 und direkt ein TTS verordnet bekamen.

#### 4.4.3.4 Hauptverordnungen stark wirksamer Opioide

Für den jeweiligen SP gilt als Hauptverordnung das Opioid, mit dem die Therapie begonnen wurde. Im Falle einer Opioidrotation wird das zweite Opioid nur zur Hauptverordnung, wenn die Therapiedauer mit diesem Opioid länger als beim zuerst verordneten Opioid ist.

#### 4.4.3.5 Vordefinierte Indikationen und deren Evidenzeinteilung

Dem behandelnden Arzt werden die Diagnosen nach dem Schema unter 13.2.3 angeboten. Bei der weiteren Datenanalyse werden Indikationsgruppen gebildet. Dabei werden SP mit CNTS in Anlehnung an die Publikation von Rittner (2016) in 3 Subgruppen unterteilt:

- A= Opioide bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ (CNTS A)
- B= Opioide bei „CNTS als individueller Therapieversuch (ITV)“ (CNTS B)
- C= Opioide bei „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ (CNTS C)
- D= Opioide bei „Tumorschmerzen (TS)“
- E= Opioide bei „Akuten Schmerzen“

Für die Opioidbehandlung der verschiedenen indizierenden CNTS sind die Diagnosen und ihre Evidenzlevel sowie die in der DAHO gewählte Indikationsgruppe in Tab. 3 angegeben. Die neue Datenlage aus LONTS-3 aus dem Jahr 2020 mit den nun konkreter benannten Therapiezeiträumen wurde in der dritten Spalte ergänzt.

**Tabelle 3: Diagnosen bei Opioidtherapie für CNTS und Einteilung zur Indikationsgruppe**

Diagnose	Evidenzlevel aus LONTS-2 für 4-12 Wochen	Evidenzlevel aus LONTS-3	Indikationsgruppe DAHO
Diabetische PNP	Ia für „soll“	Ia für 4 bis 12 Wochen, danach IIb	CNTS A
Arthroseschmerzen	Ia für „kann“	Ia für 4 bis 26 Wochen, danach IIb	CNTS A
Rückenschmerzen	Ia für „kann“	Ia für 4 bis 26 Wochen, danach IIb	CNTS A

<b>Diagnose</b>	<b>Evidenzlevel aus LONTS-2 für 4-12 Wochen</b>	<b>Evidenzlevel aus LONTS-3</b>	<b>Indikationsgruppe DAHO</b>
Postzosterneuralgie	<b>Ia für „kann“</b>	<b>Ia für 4 bis 12 Wochen,</b> danach keine Daten	CNTS A
Radikulopathie	<b>IIb für „kann“</b>	<b>Ib für ITV 4 bis 12 Wochen,</b> danach keine Daten	CNTS A
Phantomschmerzen	<b>IIb für „kann“</b>	<b>Ib für bis 12 Wochen,</b> danach keine Daten	CNTS A
Rheumatoide Arthritis	<b>IIb für bis 6 Wochen</b>	<b>IIb für bis 12 Wochen,</b> danach keine Daten	CNTS A
Rückenmarksverletzungen	<b>IIb für „kann“</b>	<b>Ib gegen bis 12 Wochen,</b> <b>danach ITV,</b> keine Daten	CNTS A
Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen	<b>V für ITV</b>	bestätigt	CNTS B
Chron. Extremitätenschmerz bei ischämischer/entzündlicher arterieller Verschlusskrankheiten, rheumatische Erkrankungen wie SLE/Spondylarthritiden	<b>V für ITV</b>	bestätigt	CNTS B
PNP anderer Ätiologie	<b>V für ITV</b>	<b>Ia für,</b> danach keine Daten	CNTS B
Weichteilschmerzen, Dekubitus ab Grad 3, Kontrakturen bei pflegebedürftigen Patienten	<b>V für ITV</b>	bestätigt	CNTS B
CRPS Typ I und II, chron. postoperative Schmerzen, zentrale neuropathische Schmerzen (Thalamusinfarkte, Multiple Sklerose), sek. Kopfschmerzen	<b>V für ITV</b>	bestätigt	CNTS B
Primäre Kopfschmerzen, FMS, somatoforme Störungen, psychiatrische Erkrankungen, chron. Pankreatitis, CED, ...	<b>IIb bis V gegen = Kontraindikation</b>	bestätigt	CNTS C

#### 4.4.4 Informationen zur Statistischen Auswertung

Eine erste statistische Beratung erfolgte am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar vor Studien-start. Grundlegendes zur Dateneingabe wurde besprochen und nach Vorstellung des provisorischen Studienkonzepts erfolgte eine Fallzahlberechnung. Bei erwarteter Unerreichbarkeit der vorgeschlagenen Mindestzahl von teilnehmenden Hausarztpraxen wurde auf eine Hypothesen-Vorformulierung verzichtet. Ein explorativer Ansatz zur Datenauswertung wurde durch die Untersucherin gewählt. Bei einem zweiten Termin am IMBEI der Universität des Saarlandes wurden die Daten präsentiert und offene Fragen, wie bspw. zum Umgang mit Ausreißern, besprochen.

Die Aussagen der ST im Arztinterview zu Frage 10.6 wurden semi-qualitativ und in Anlehnung an das Vorgehen der qualitativen Inhaltsanalyse von Mayring (1991) analysiert. Inhaltstragende Textstellen wurden paraphrasiert und generalisiert, sodass die Aussagen reduziert und qualitative Kategorien gebildet werden konnten.

Qualitative Variablen mit kategorialen Merkmalsausprägungen wurden mit Häufigkeits- und Kreuztabellen ausgewertet, siehe hierzu Spriestersbach et al. (2009). In Tabellen wurde die absolute Häufigkeit als *Häufigkeit* und die relative Häufigkeit als *Prozent (%)* abgekürzt.

Bei den Reichweite-Indices (RI) und Therapiedauern (TD) handelt es sich um quantitative, metrische Variablen. Hier konnten Lage und Streumaße, wie Mittelwert (*MX*), Median/Zentralwert (*Z*), Standardabweichung (*SD*), Interquartilabstand (*IQR*) und 95 %-Konfidenzintervall (*CI*) des *MX* (*95%-CI*), bestimmt werden, siehe hierzu (Keller 2018, S.48-50). Der Mittelwert und die Standardabweichung werden stellenweise mit  $MX \pm SD$  abgekürzt.

Testergebnisse wurden weitestgehend nach diesem Schema wiedergegeben:

**(Test(Freiheitsgrade(df), Anzahl(N))=Teststatistik; p-Wert (p); Effektstärke).**

##### 4.4.4.1 Statistische Testverfahren

Nach Eigenstudium der im Folgenden zitierten Quellen wird das Hintergrundwissen zur möglichen Anwendbarkeit der statistischen Testverfahren in den nächsten Abschnitten vorgestellt.

Bei der explorativen Datenanalyse der quantitativen Variablen wurde das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Hierzu wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Bei signifikanten p-Werten ( $p < 0,05$ ) wurde die Normalverteilung in der Regel abgelehnt (Keller 2018, S.50). Weiterhin wurden Normalverteilungsdiagramme herangezogen (Weiß 2013, S.65-67). Bei Punkten nahe an der Geraden wurde eine Normalverteilung angenommen.

Der Einstichproben- $t$ -Test ( $t$ ) als parametrischer Test kann zeigen, ob der Mittelwert einer Stichprobe signifikant von einem Erwartungswert abweicht (Bortz & Schuster 2010, S.118-119). Der  $t$ -Test ist robust bei kleinen Abweichungen. Er kann auch angewendet werden, wenn die Daten graphisch näherungsweise normalverteilt sind.

Bei den metrischen Variablen, die nicht normalverteilt waren, werden nicht parametrische Tests zur Bestimmung von Lageunterschieden eingesetzt (Keller 2018, S.57, 60-61, 68): Beim Mann-Whitney- $U$ -Test ( $U$ ) werden die Rangsummen bei unverbundenen Stichproben von zwei Gruppen getestet. Der Kruskal-Wallis-Test ( $X^2$ ) als dessen Erweiterung kann bei drei oder mehr unverbundenen Gruppen sowie bei ungleichen Varianzen eingesetzt werden.

Der Binomialtest testet, ob die Häufigkeitsverteilung einer dichotomen Variable einer vermuteten Verteilung entspricht (Weiß 2013, S.211-213).

Chi<sup>2</sup>-Tests ( $X^2$ ) analysieren Häufigkeiten von qualitativen (kategorialen) Variablen und vergleichen beobachtete mit erwarteten Häufigkeiten (Bortz & Schuster 2010, S.137-141). Der Chi<sup>2</sup>-Test kann nicht nur als Vierfelder-Test von zwei Alternativmerkmalen, sondern auch als Homogenitäts-Test für mehr als zwei Merkmale angewandt werden. Die Nullhypothese besagt, dass kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen besteht. Ein signifikanter  $p$ -Wert gibt an, dass ein Unterschied besteht.

Der Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest prüft, ob die empirische Verteilung einer Stichprobe vereinbar mit einer vermuteten, vorgegebenen Verteilung ist.

Insgesamt enthält ein signifikanter  $p$ -Wert jedoch keine Informationen über die Größe des Unterschieds. Falls angebracht, wurde die Effektstärke, auch als Effektgröße bekannt, betrachtet, um die Relevanz der Ergebnisse einzuschätzen (Bortz & Schuster 2010, S.108-111; Keller 2018, S.195).

Bei metrischen Variablen berechnet sich die Effektstärke nach Cohen's  $d$  ( $d$ ) aus der Standardteststatistik durch die Anzahl der Fälle und wird beim  $t$ -Test bevorzugt eingesetzt. Bei einem Betrag ab 0,2 liegt ein kleiner, bei 0,5 ein mittlerer und ab 0,8 ein großer Effekt vor.

Der Korrelationskoeffizient von Pearson ( $r$ ) wird bei paarweisen Vergleichen mit metrischen Variablen herangezogen. Er berechnet sich aus der Standardteststatistik dividiert durch die Wurzel aus der Fallzahl und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Zwischen 0,1 und 0,3 liegt ein schwacher, ab 0,3 ein mittlerer sowie ab 0,5 ein starker Effekt vor (Bortz & Schuster 2010, S.156-161).

Für Chi<sup>2</sup>-Tests mit zwei betrachteten nominalen Merkmalen wird der Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) herangezogen (Bortz & Schuster 2010, S.142). Der Wert 1 zeigt eine vollständige Abhängigkeit. Andernfalls ist  $\phi$  kleiner als 1 und lässt sich mit den Grenzwerten analog zu  $r$  interpretieren (Weiß 2013, S.87). Bei Kreuztabellen größer  $2 \times 2$  ist Cramers- $V$  ( $V$ ) der Parameter für die Beschreibung eines möglichen Zusammenhangs (Bortz & Schuster 2010, S.180).

Beim Testen mehrerer Gruppen, bspw. im Kruskal-Wallis-Test, kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich alle Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Die Effektstärke des Gesamttests ist daher nicht ausreichend zur Interpretation des Ergebnisses. Mithilfe von Post-hoc-Analysen mit gruppenweisen Vergleichen kann gezeigt werden, welche Gruppen sich statistisch signifikant unterscheiden (Keller 2018, S.62-66). In dieser Arbeit werden hierfür die korrigierten Residuen, welche sich aus der Differenz der beobachteten und erwarteten Anzahlen dividiert durch die Schätzung des Standardfehlers berechnen, herangezogen. Da es bei multiplem Testen zu einer Akkumulation des  $\alpha$ -Fehlers kommt, wird die Bonferroni-Korrektur verwendet, um das globale Signifikanzniveau von 0,05 zu halten. Danach ist das jeweilige Testergebnis nur signifikant, wenn der p-Wert kleiner als  $\alpha$  dividiert durch die Anzahl der Tests ist. Allerdings wird dadurch der  $\beta$ -Fehler höher, was nachteilig ist (Weiß 2013, S.174).

## 5 Ergebnisse

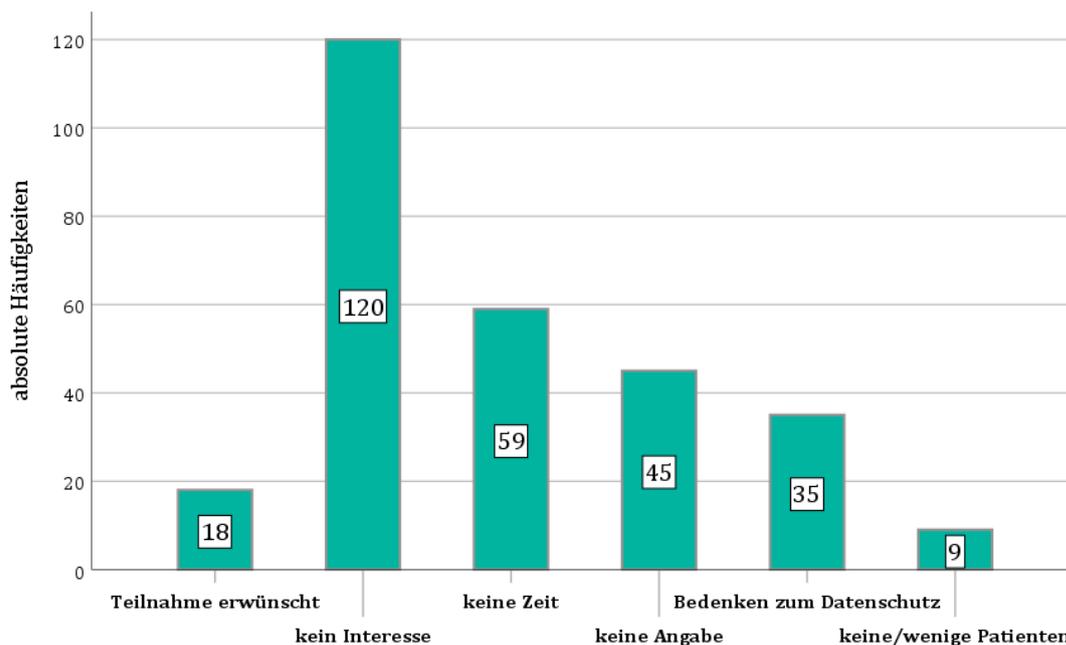
Die Ergebnisse der in Kapitel 3.2 beschriebenen Fragestellungen werden in Kapitel 5.2 bis 5.7 dargestellt.

### 5.1 Stichprobenbeschreibung

#### 5.1.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer

Von den 286 angeschriebenen Hausarztpraxen bekundeten zehn Praxen spontan Ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme. 266 lehnten die Teilnahme ab und zwei erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Acht weitere Praxen konnten auf telefonische Nachfrage hin zur Teilnahme gewonnen werden. Es ergibt sich eine positive Rücklaufquote von 18 Hausarztpraxen (6,3 %).

Die telefonisch angegebenen Gründe gegen eine Studienteilnahme sind in Abb. 3 dargestellt. Die Merkmale der ST sind in Tab. 4 enthalten.



**Abbildung 3: Rücklauf zum Studieninteresse der angeschriebenen Hausarztpraxen (N=286)**

**Tabelle 4: Charakterisierung der Studienteilnehmer (N=18)**

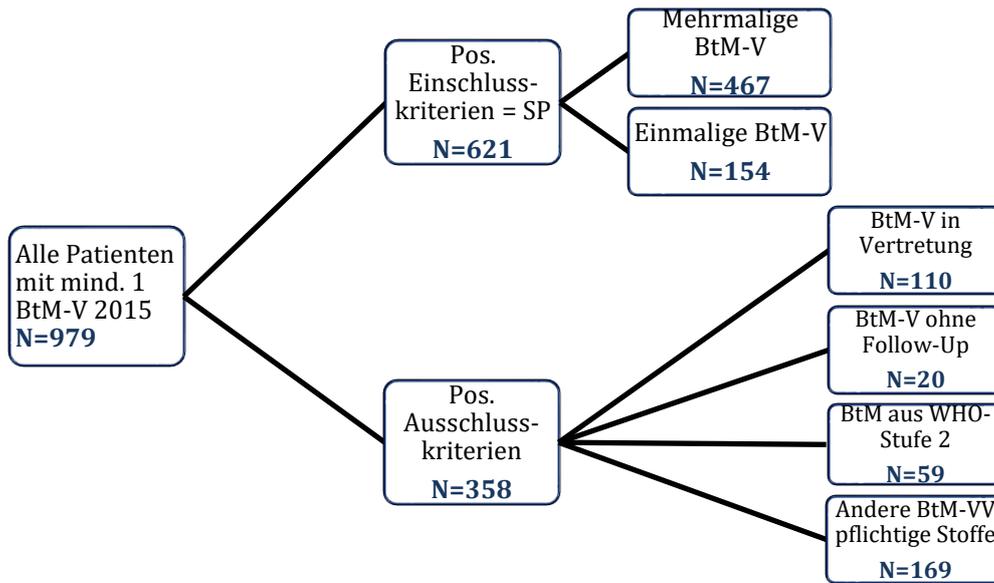
Praxis-ID	Praxis-art	Anzahl vs. Opiode	Um-rechnungs-tabelle DFP	Anzahl Patienten mit BtM-V	Anzahl SP	Anteil SP zu Patienten mit BtM-V	<i>MX</i> BtM-V pro SP im Quartal
1	GP <sup>1</sup>	6	ja	22	18	81,8 %	2,5
2	GP	6	nein	73	55	75,3 %	2
3	EP <sup>2</sup>	2	nein	115	6	5,2 %	1,5
4	EP	5	ja	40	31	77,5 %	1,5
5	EP	5	nein	32	26	81,2 %	2
6	GP	7	nein	55	41	74,5 %	2
7	EP	7	ja	50	39	78,0 %	2
8	GP	7	nein	89	71	79,8 %	2
9	GP	7	nein	77	59	76,6 %	1,5
10	EP	5	nein	45	16	35,6 %	1,5
11	EP	5	ja	49	34	69,4 %	1,5
12	GP	7	ja	66	41	62,1 %	2
13	EP	6	ja	28	25	89,3 %	2
14	EP	4	nein	22	16	72,7 %	2
15	EP	5	nein	26	9	34,6 %	2,5
16	GP	6	nein	74	48	64,9 %	2
17	GP	8	nein	69	51	73,9 %	2
18	EP	7	nein	46	35	76,1%	2
	<b>10 EP; 8 GP</b>	<b><i>MX</i>=5,83</b>	<b>ja=6; nein=12</b>	<b>979</b>	<b>621</b>	<b><i>MX</i>=66,6 %</b>	<b><i>MX</i>=2</b>

<sup>1</sup>GP=Gemeinschaftspraxis; <sup>2</sup>EP=Einzelpraxis

### 5.1.2 Charakterisierung der Studienpatienten

Von 979 Patienten, bei denen eine BtM-V im Jahr 2015 in den Hausarztpraxen der ST verzeichnet wurde, konnten 621 als SP eingeschlossen werden, siehe Abb. 4.

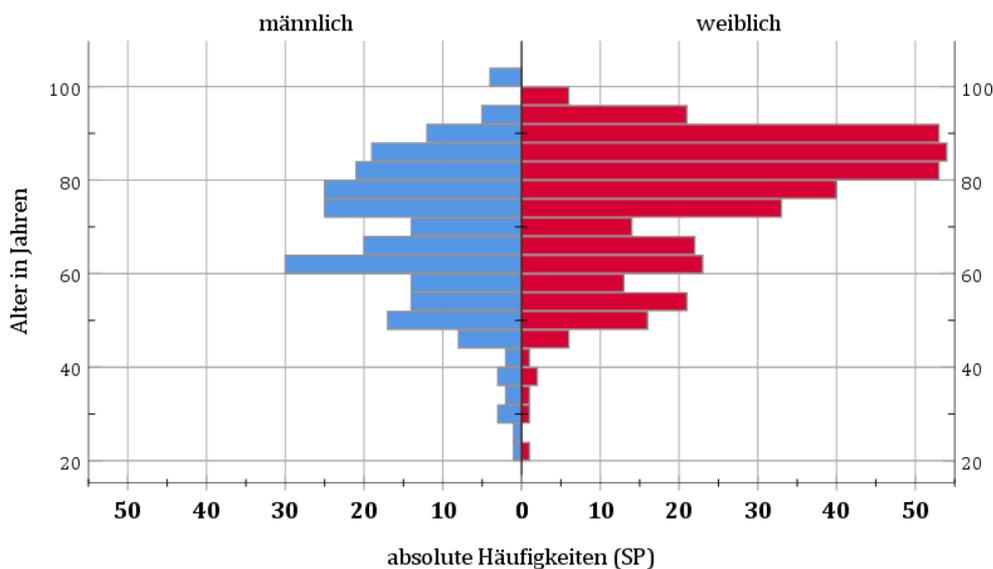
Bei den 169 ausgeschlossenen Patienten erhielten 116 Patienten eine Substitutionstherapie, 45 erhielten BtM-V wegen ADHS, sechs Flunitrazepam und zwei Rohypnol.



**Abbildung 4: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit BtM-Verordnungen im Jahr 2015 (N=979)**

Demographische Daten der männlichen (m.) und weiblichen (w.) SP sind in Abb. 5 und unter 13.3 in Tab. 13 enthalten. Es wurden mehr Frauen als Männer behandelt; die beobachtete Häufigkeit der weiblichen SP (61 %) und der erwartete Anteil von 50 % unterschied sich signifikant (exakter Binomialtest:  $p < 0,001$ ,  $N = 621$ ).

Die weiblichen SP ( $75,9 \pm 14,1$ ,  $Z = 79,7$ ) waren insgesamt älter als die Männlichen ( $68,7 \pm 15,3$ ,  $Z = 70,6$ ). Der Unterschied konnte im Mann-Whitney-U-Test mit schwacher Effektstärke bestätigt werden; ( $U(1, N = 621) = -6,172$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,25$ ).



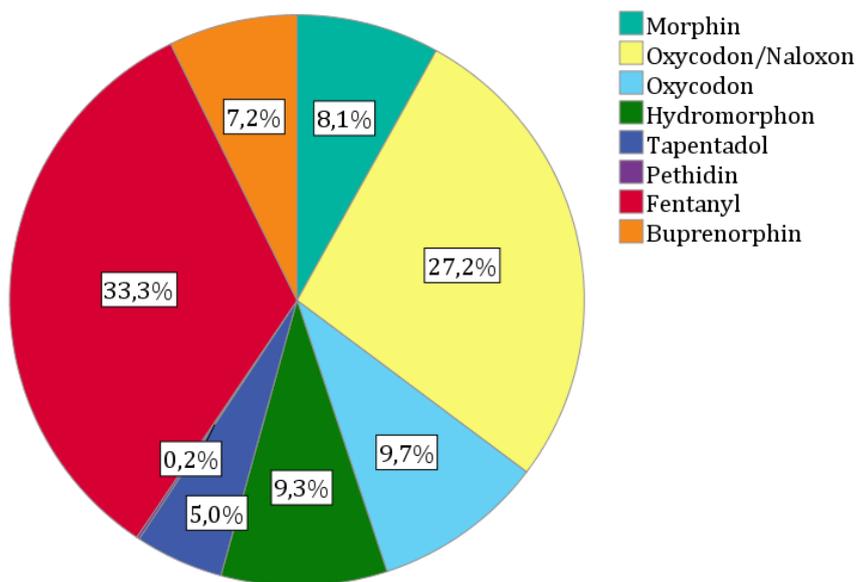
**Abbildung 5: Alterspyramide der Studienpatienten gruppiert nach Geschlecht (N=621)**

## 5.2 Was wird verordnet?

### 5.2.1 Welche starken Opioide werden häufig in der Hausarztpraxis verordnet?

Von 621 SP erhielten die meisten Fentanyl; mit 207 Hauptverordnungen macht dies ein Drittel der Opioidverordnungen aus, siehe Abb. 6.

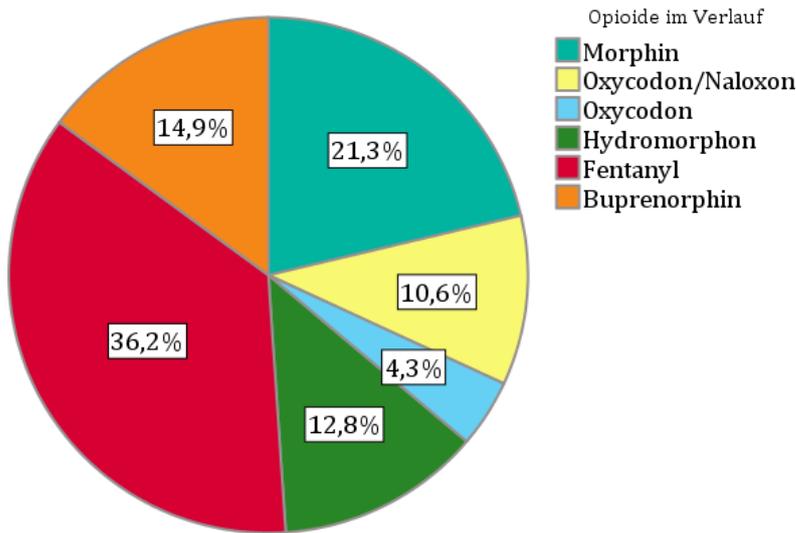
An zweiter Stelle steht Oxycodon/Naloxon an 169 SP. Zu etwa gleichen Anteilen werden Oxycodon und Hydromorphon verordnet. Morphin folgt mit 50 Verordnungen, danach 45 Buprenorphin- und 31 Tapentadol-Verordnungen; sowie eine Pethidin-Verordnung.



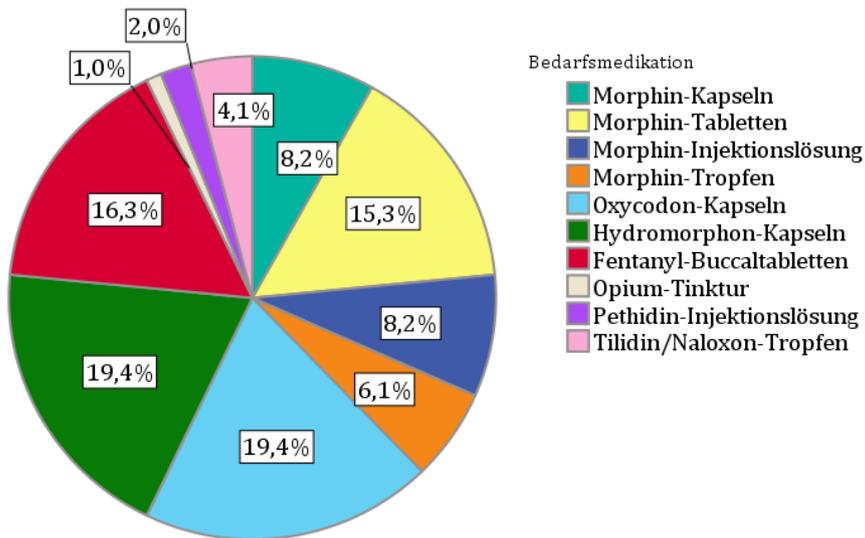
**Abbildung 6: Relative Häufigkeiten in Prozent der Hauptverordnungen von starken Opioiden an alle SP im Jahr 2015 (N=621)**

Bei 574 SP fand keine Opioidrotation statt; bei den übrigen 7,6 % der SP wurde 17-mal auf die Verordnung von Fentanyl-TTS und 10-mal auf retardiertes Morphin oder seltener auf Buprenorphin, Oxycodon/Naloxon oder Hydromorphon gewechselt, siehe Abb. 7. Fünf SP erhielten ein drittes Opioid im Behandlungsjahr.

Die Bedarfsmedikation mit Galenik von 98 SP (15,8 %) ist in Abb. 8 dargestellt. Bei den übrigen 523 SP wurden keine Opioide bei Bedarf verordnet. Ob eine Bedarfsmedikation verordnet wurde, ist in Abb. 40 im Anhang je nach Diagnosegruppe dargestellt.



**Abbildung 7: Relative Häufigkeiten in Prozent der verschiedenen Opiode bei SP mit Opioidrotation im Anschluss an die Hauptverordnung (N=47)**

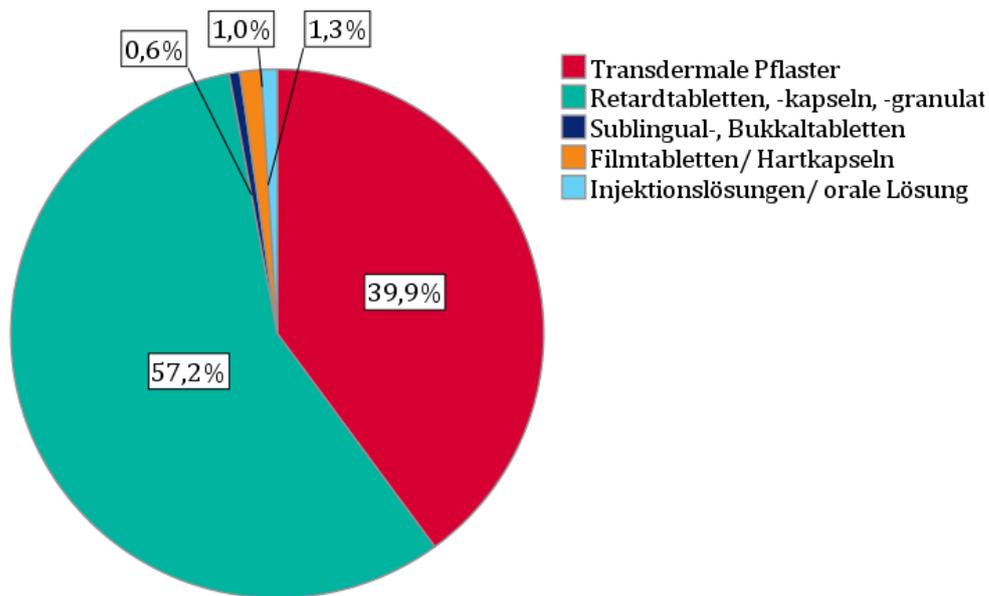


**Abbildung 8: Relative Häufigkeiten in Prozent der verschiedenen Opiode mit Galenik bei SP mit Bedarfsmedikation (N=98)**

### 5.2.2 Welche Darreichungsform wird am häufigsten in der Hausarztpraxis verordnet?

Da Fentanyl am häufigsten verordnet wird ist auch die Anzahl der TTS-Verordnungen an 248 SP hoch – wenn auch nicht führend. Insgesamt ist die orale retardierte DF mit Tabletten, Kapseln oder Granulat bei 355 SP als Opioidhauptverordnung am häufigsten, siehe Abb. 9.

Nicht retardierte Film-, Sublingual-, Bukkaltabletten, Hartkapseln oder Lösungen wurden an 18 SP verordnet.



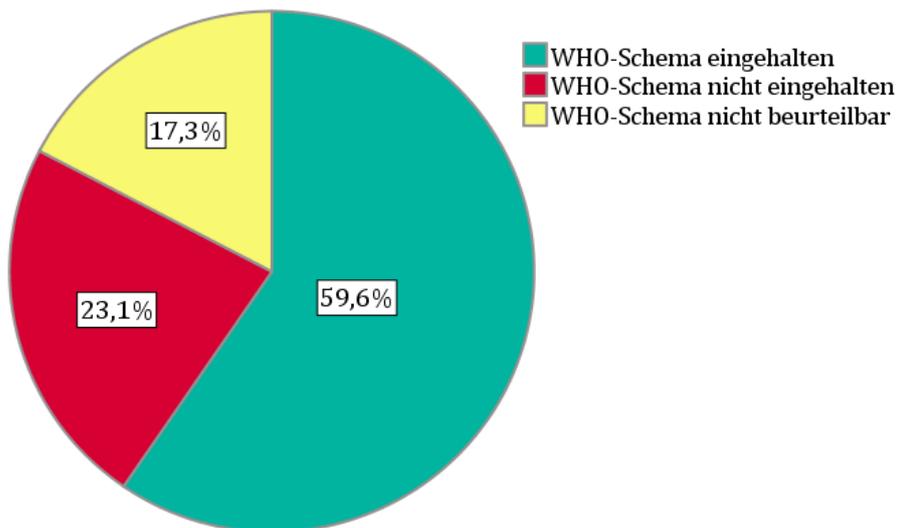
**Abbildung 9: Relative Häufigkeiten in Prozent der Darreichungsformen der Hauptverordnungen von starken Opioiden an alle SP im Jahr 2015 (N=621)**

### 5.3 Wie wird verordnet?

#### 5.3.1 Wird das WHO-Stufenschema von den Hausärzten eingehalten?

In Abb. 10 sind die relativen Häufigkeiten zur Einhaltung des WHO-Stufenschemas bei den 277 von 621 SP, welche die starke Opioidverordnung vom befragten Hausarzt erhielten, dargestellt.

Bei 48 SP konnte keine Beurteilung stattfinden, da Verordnungen aus WHO-1 oder -2 unklar waren. Bei 229 SP konnte eine Verordnung aus WHO-1 bestätigt, bei 13 SP verneint werden. Die 229 SP mit positiver WHO-1 erhielten in 155 Fällen eine WHO-2 Verordnung, in 60 Fällen keine und bei 14 SP war dies nicht eruierbar. Bei den SP ohne Verordnung aus WHO-2 wurde nach einer DFP-3 gesucht; nur bei 10 SP war dieses Kriterium und das WHO-Stufenschema doch erfüllt.



**Abbildung 10: Relative Häufigkeiten in Prozent zur Einhaltung des WHO-Stufenschemas bei SP mit Opioidverordnung durch den Hausarzt (N=277)**

Eine näherungsweise statistische Prüfung zur Einhaltung des WHO-Schemas mit einer Annahme der Einhaltung zu zwei Dritteln, ohne Einbezug der 48 SP mit nicht beurteilbarem WHO-Schema, erfolgte mit dem Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest; ( $\chi^2(2, N=277)=2,836$ ;  $p=0,241$ ). Die beobachtete Anzahl von 165 SP unterschied sich nicht signifikant von der mindestens erwarteten Anzahl.

In Tab. 14 im Anhang unter 13.3 sind die Daten zu Verordnungen aus WHO-1 und -2 von allen 621 SP enthalten.

### 5.3.2 Wie oft findet eine Dosisfindungsphase durch den Hausarzt vor Verordnung eines stark wirksamen Opioids statt?

Bei 54 von 277 SP fand eine DFP-2 statt; unter diesen erhielten 7 SP auch eine DFP-3. Von den übrigen 223 SP, die keine DFP-2 erhielten, fand bei 62 eine DFP-3 statt. Bei mehr als der Hälfte wurde keine DFP durchgeführt, siehe hierzu Abb. 11.

Analog zum Vorgehen in 5.3.1 wurde für die DFP, mit einer Annahme der Einhaltung zu zwei Dritteln getestet; ( $X^2(1, N=277)=77,485; p<0,05$ ). Die beobachteten Anzahl von 116 SP war kleiner als die erwartete Anzahl von 185 SP.

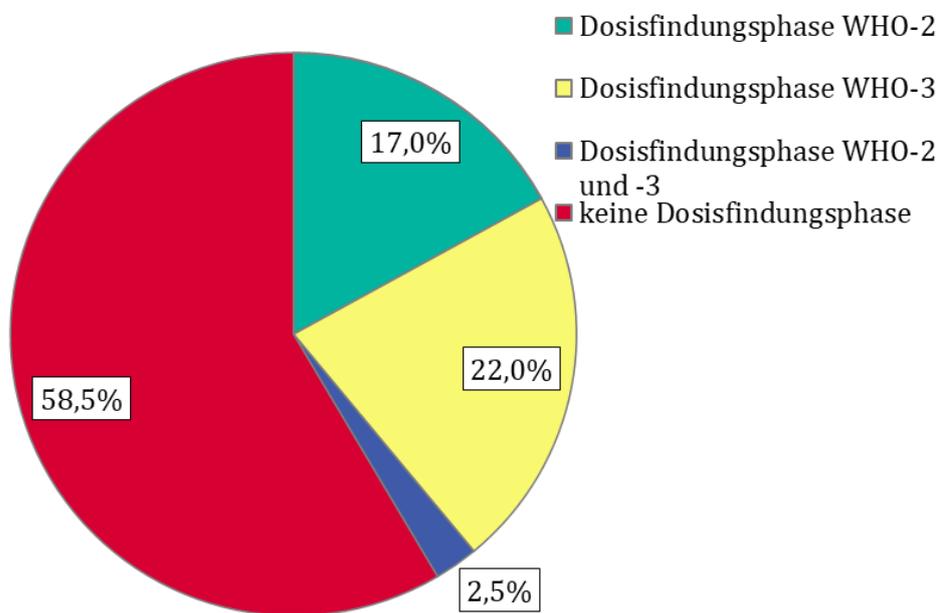


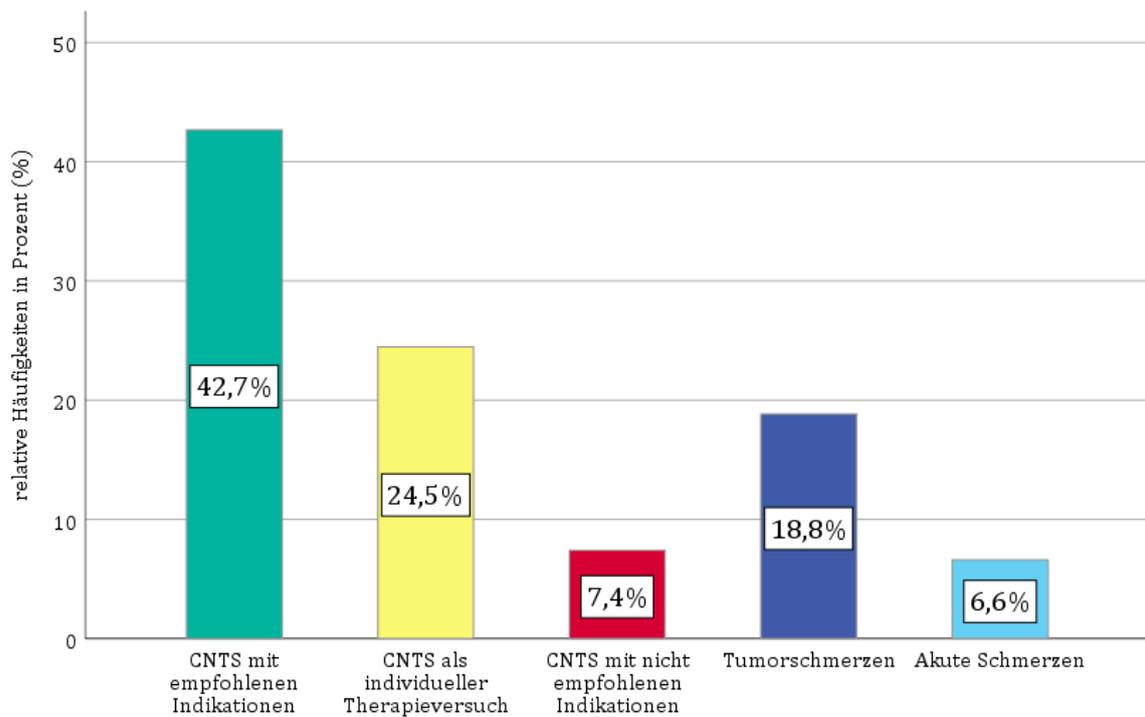
Abbildung 11: Relative Häufigkeiten in Prozent zur Einhaltung der Dosisfindungsphase durch den Hausarzt (N=277)

## 5.4 Bei welchen Indikationen wird verordnet?

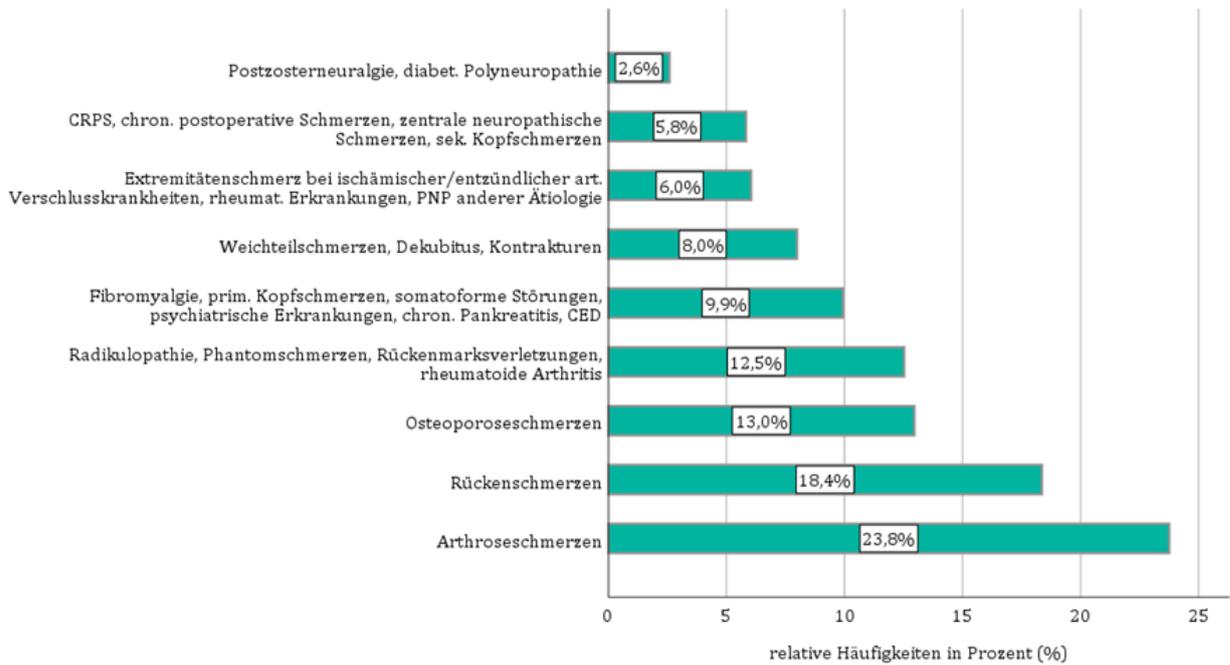
### 5.4.1 Wie häufig werden Opioide bei Patienten mit Tumorschmerzen oder mit chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet?

Die relativen Häufigkeiten der Indikationen für die Opioidtherapie der 621 SP sind in Abb. 12 enthalten. Bei „Akuten Schmerzen“ war die Opioidindikation hauptsächlich eine Operation oder Fraktur, seltener wurde Atemnot bei Herzinsuffizienz, eine Infektion bspw. Osteomyelitis oder einmalig Parkinson genannt.

In Abb. 13 werden die Diagnosegruppen bei den SP mit CNTS im Einzelnen aufgeführt.



**Abbildung 12: Verordnung von starken Opioiden an SP unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621)**

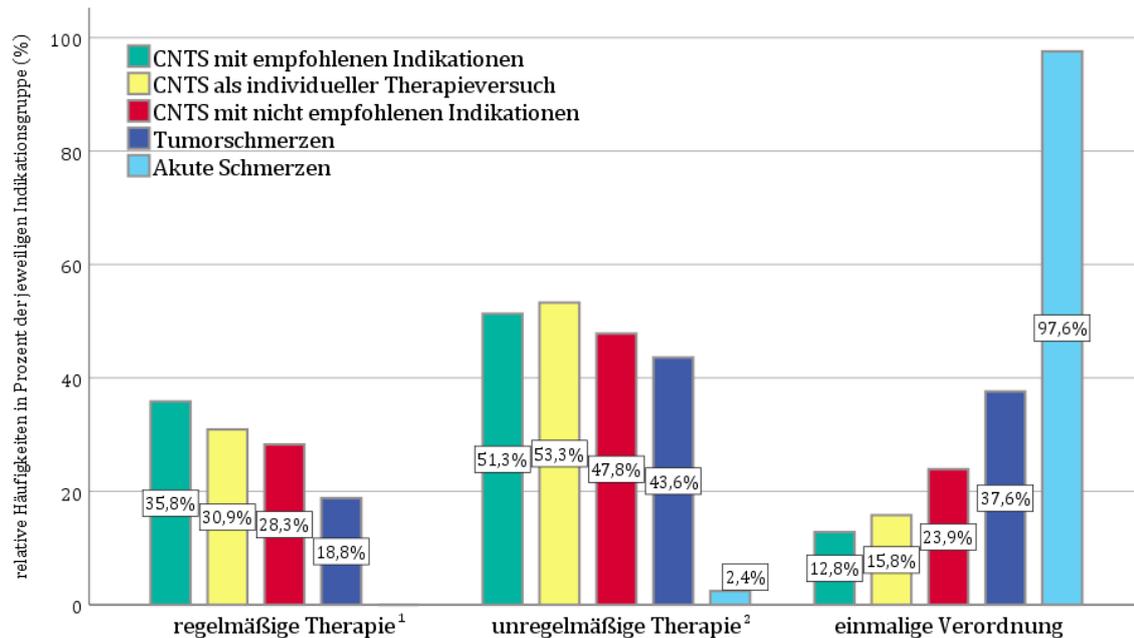


**Abbildung 13: Opioidindikationen bei CNTS unterschieden nach Diagnosegruppen (N=463)**

#### 5.4.1.1 Therapieverläufe der Indikationsgruppen

Für die Indikationsgruppen, dargestellt in Abb. 14, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Therapieverläufe; ( $\chi^2(8, N=621)=157,203$ ;  $p<0,05$ ;  $V=0,356$ ).

Laut post-hoc-Analyse kommt die Signifikanz durch die Gruppe „Akute Schmerzen“ (weniger beobachtete Werte bei regelmäßiger und unregelmäßiger Therapie, mehr bei einmaligen Verordnungen), durch die Gruppe „Tumorschmerzen“ (mehr einmalige Verordnungen), sowie „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ (mehr regelmäßige Therapie, weniger einmalige Verordnungen) zustande ( $\alpha$ -Fehlerniveau=0,00333).



**Abbildung 14: Häufigkeiten der Therapieverläufe unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621)**

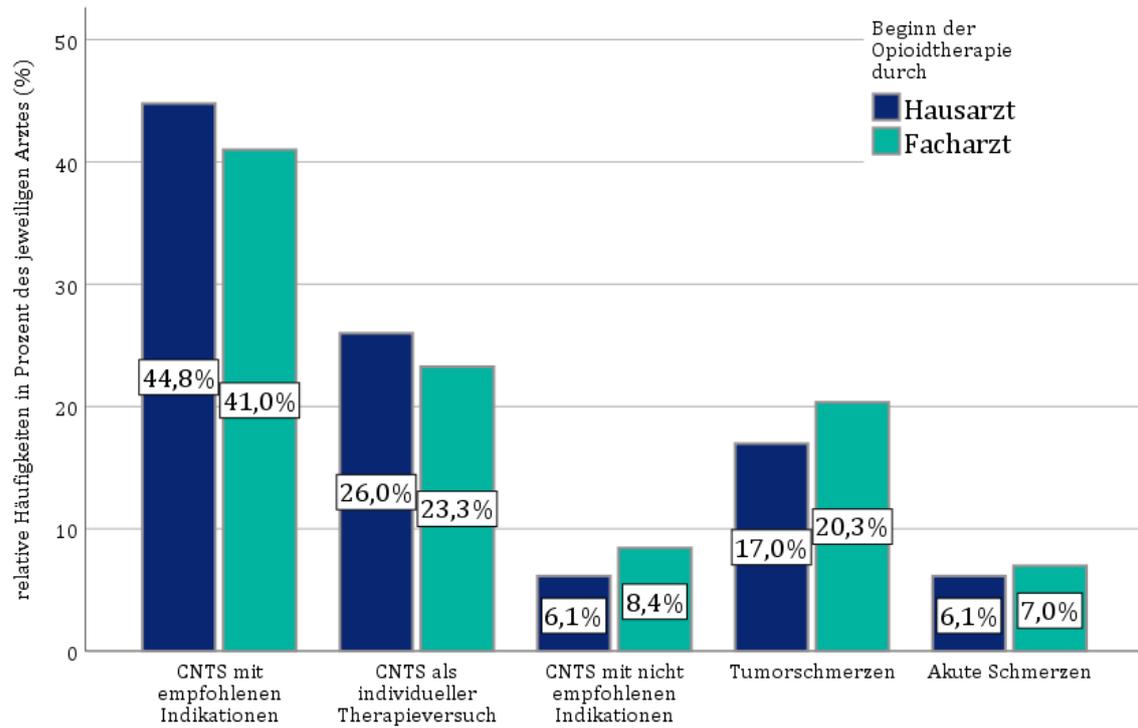
<sup>1</sup>keine Abweichung RIr; <sup>2</sup>Abweichung RIr

Da jedoch bei „Akuten Schmerzen“ meist eine Verordnung ausreichend ist, wurde ein Chi<sup>2</sup>-Test ohne diese SP durchgeführt. Es zeigte sich ein gemessen an der Effektstärke schwächerer signifikanter Unterschied; ( $X^2(6, N=580)=36,75; p<0,05; V=0,178$ ).

Hier ist die Signifikanz durch die Gruppe „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ (weniger beobachtete Werte bei einmaligen Verordnung) und „Tumorschmerzen“ (weniger regelmäßige Therapie und mehr einmalige Verordnungen) bedingt ( $\alpha$ -Fehlerniveau=0,00417).

#### 5.4.2 Gibt es Unterschiede bei der Verteilung der Indikationen der Patienten, die vom Hausarzt selbst eingestellt oder zur Opioidtherapie übernommen wurden?

In Abb. 15 werden die Indikationsgruppen, unterschieden nach Arzt, der die Opioidtherapie begann, dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit der SP, die jeweils initial vom Hausarzt (N=277) oder vom Facharzt resp. Klinikarzt (N=344) behandelt wurden. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der Indikationsgruppen abhängig vom verordnenden Arzt; ( $X^2(4, N=621)=3,167; p=0,53$ ).



**Abbildung 15: Indikationsgruppen bei Verordnung von starken Opioiden an SP unterschieden nach Verordnung durch Hausarzt oder Facharzt (N=621)**

## 5.5 Wird regelmäßig verordnet?

### 5.5.1 Das Konzept des Reichweite-Indexes - Entspricht die verordnete Opioidmenge der für die Opioidtherapie des Patienten notwendigen Dosisreichweite?

Vor dem semistrukturierten Interview lag bei 47 % der 621 SP gemäß RIr eine errechnete Therapieunregelmäßigkeit vor. Bei 28 % der 621 SP lag keine Unregelmäßigkeit vor und bei den restlichen 25 % gab es eine einmalige Opioidverordnung und somit keine Berechnung des RIr.

Von den 467 SP mit „Therapieverlauf“ lagen bei 382 SP (81,8 %) mehrere und bei 85 SP (18,2 %) zwei BtM-Rp vor. Bei 284 SP lag eine Abweichung des RIa  $> \pm 14$  TT vor; Davon bei 190 SP mit neg. Vorzeichen. Von Diesen wurden bei 15 SP die Verläufe per Definition als separate „Therapieverläufe“ gewertet.

Für die weitere Analyse der Daten wurden neben dem RIr auch die absoluten Reichweite-Indices, der *MX* RIa, der Median und Maximalwert RIa, herangezogen, siehe Tab. 5.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Reichweite-Indices für SP mit Therapieverlauf (N=467)**

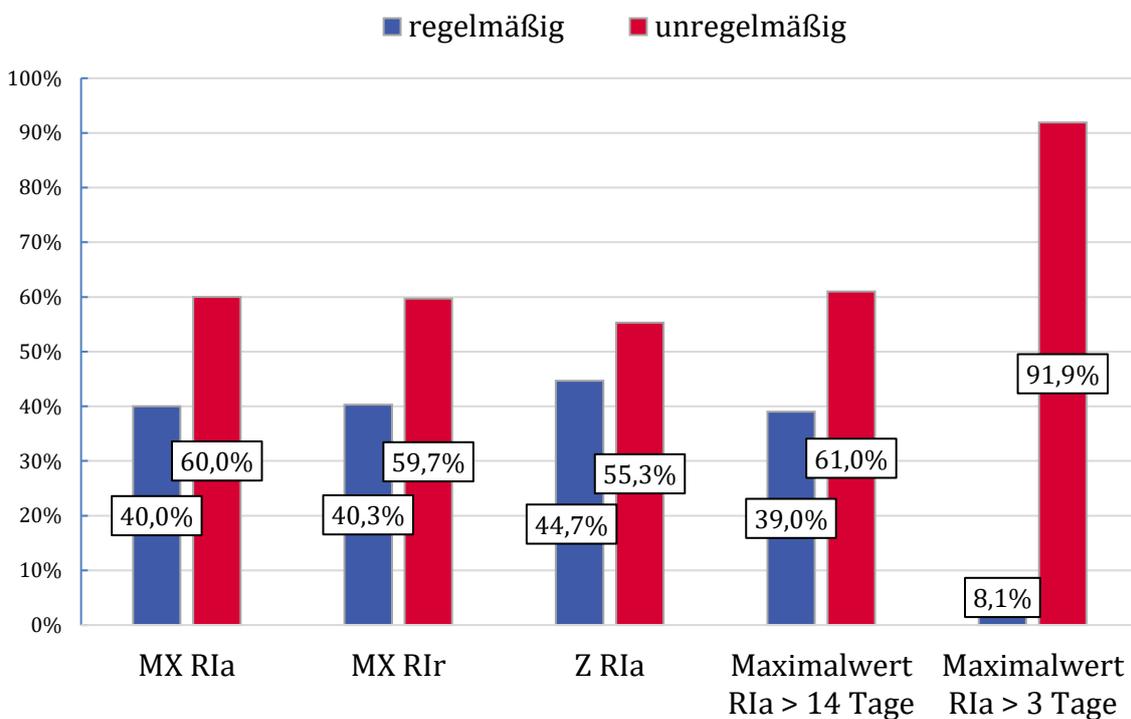
	Mittelwert RIr (%)	Mittelwert RIa (d)	Median RIa (d)	Maximalwert RIa (d)
<i>MX</i>	-4,5	-0,6	-0,5	-6,2
<i>SD</i>	42,4	14,6	15,6	30,5
<i>95 %-CI</i>	-8,4; -0,6	-1,9; 0,7	-1,9; 0,9	-9,0; -3,5
<i>Z</i>	0,6	0,17	1	-5,0
<i>IQR</i>	27,8	9,6	8,0	39,0

Die Daten der Reichweite-Indices wurden mittels Einstichproben-*t*-Tests auf den vorgegebenen Testwert Null, was einer Tag genauen Therapieregelmäßigkeit entspräche, statistisch überprüft, siehe Tab. 6. Gemessen über alle Therapieverläufe unterschied sich der *MX* RIr mit schwacher Effektstärke signifikant von Null. Erwartungsgemäß deutlicher war die Abweichung des Maximalwerts RIa. Dahingegen zeigten Mittelwert (*MX* RIa) oder Median RIa (*Z* RIa) keine signifikante Abweichung von Null.

**Tabelle 6: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=466$ ) für alle RI (N=467)**

	<i>t</i>	<i>p</i>	mittlere Differenz	<i>d</i>
Mittelwert Rlr	-2,295	<b>0,022</b>	-4,5	-0,2
Mittelwert Rla	-0,894	<b>0,372</b>	-0,6	(-0,08)
Median Rla	-0,646	<b>0,518</b>	-0,5	(-0,06)
Maximaler Rla	-4,433	>0,001	-6,3	-0,4

In Abb. 16 und Tab. 7 wurden verschiedene explorative Grenzwerte zur Beurteilung der Therapierегelmäßigkeit gegenübergestellt. Diese wurden für die, nach dem Interview korrigierten Daten verwendet.



**Abbildung 16: Gegenüberstellung der relativen Häufigkeiten der Therapierегelmäßigkeit der SP beurteilt nach verschiedenen Grenzwerten aus Tab. 7 (N=467)**

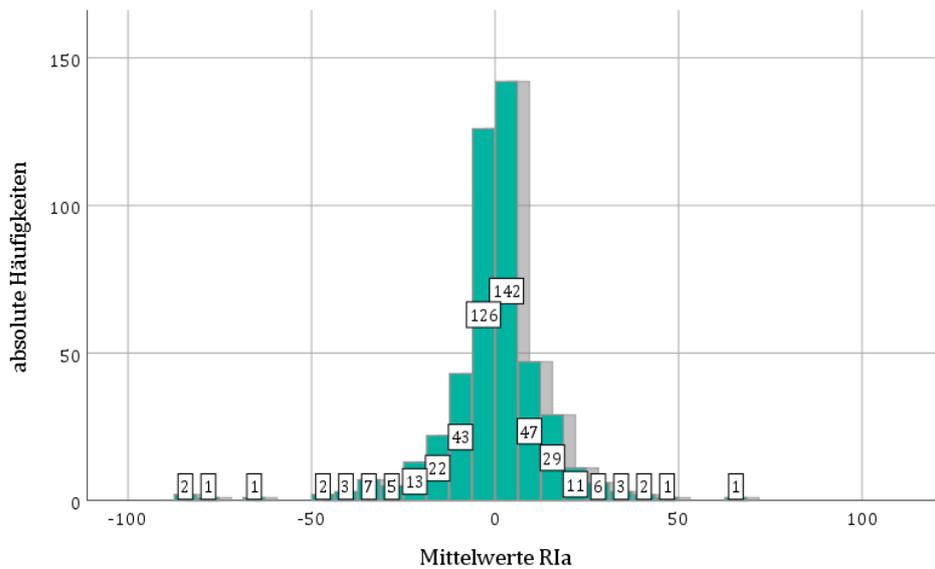
**Tabelle 7: Definition der Grenzwerte der Reichweite-Indices**

	MX Rla	MX Rlr	Z Rla	Maximalwert Rla
Therapie regelmäßig, wenn:	≤ ±3 d	≤ ±10 %	≤ ±3 d	≤ ±3 oder 14 d

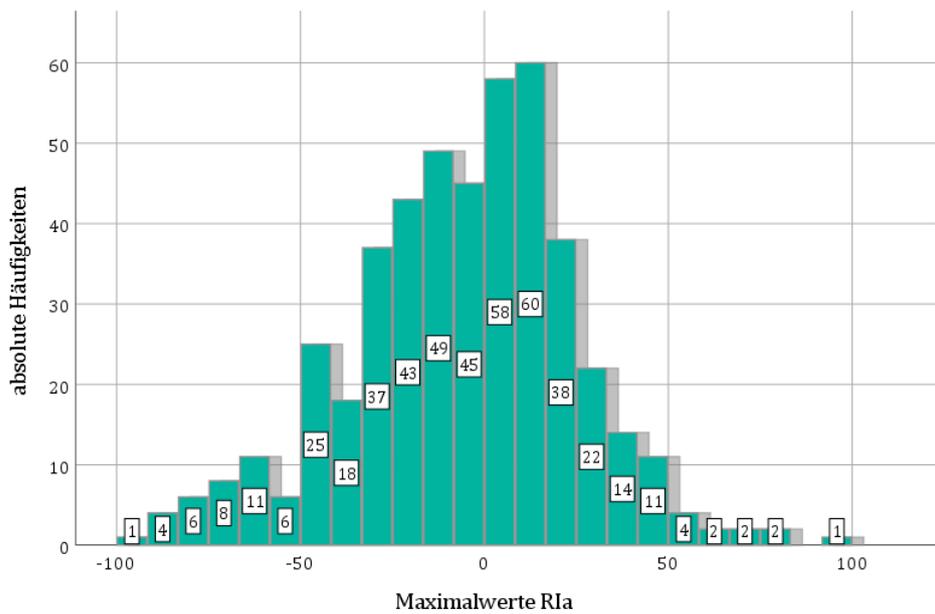
**5.5.1.1 Graphische Darstellung der erhobenen Daten zum Reichweite-Index**

Um die Therapieverläufe zu verbildlichen wurden die Daten der RI in Histogrammen dargestellt, siehe Abb. 17, 18, 41 und 42.

Die 22 Klassen entsprechen der Quadratwurzel aus den betrachteten SP (N=467).



**Abbildung 17: Histogramm der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (MX RIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467)**



**Abbildung 18: Histogramm der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index (RIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467)**

### 5.5.1.2 Negative und positive Reichweite-Indices

In Tab. 8 ist die deskriptive Analyse der RI der 467 Therapieverläufe getrennt nach pos. oder neg. Vorzeichen enthalten: 48,2 % waren neg. und 51,8 % pos.

Diese Daten wurden analog zu dem Vorgehen in Tab. 6 mittels *t*-Test mit dem Testwert Null analysiert. Hier zeigte sich für alle RI eine signifikante Abweichung, siehe hierzu auch Tab. 15 und 16 im Anhang.

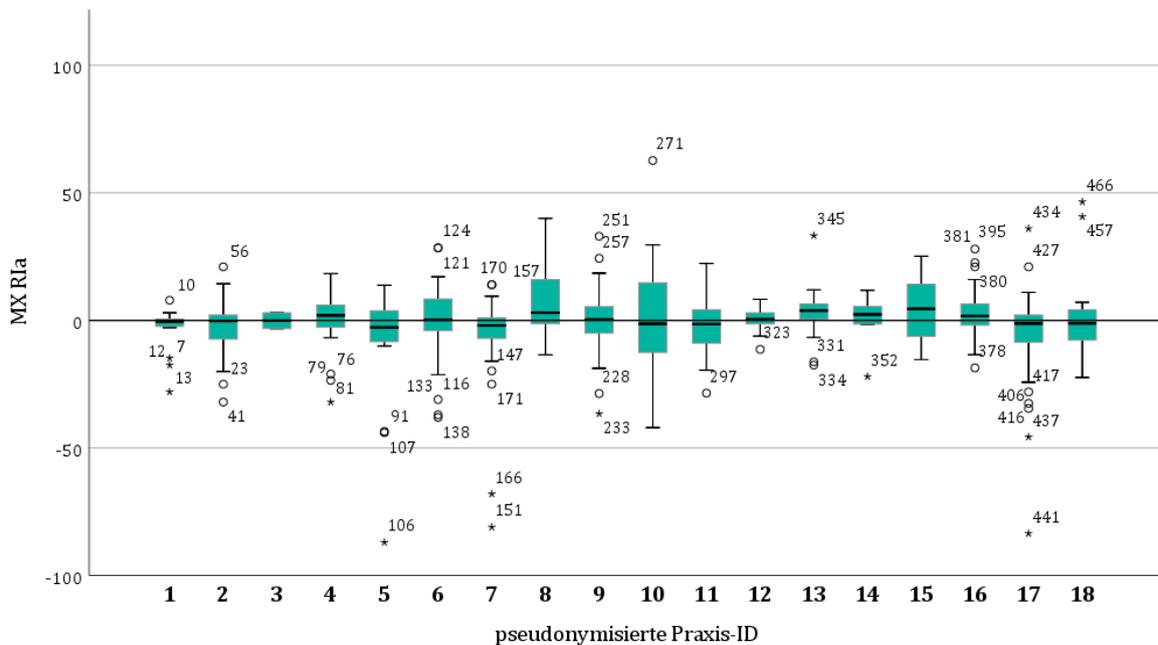
**Tabelle 8: Deskriptive Statistik der RI gruppiert nach Vorzeichen RIr**

		neg. RIr (N=225)	pos. RIr (N=242)
<b>Mittelwert RIr (%)</b>	<i>MX</i>	<b>-29,8</b>	<b>19,0</b>
	<i>SD</i>	45,9	19,0
	95%- <i>CI</i>	-35,9; -23,8	16,6; 21,5
	<i>Z</i>	<b>-14,1</b>	<b>12,9</b>
	<i>IQR</i>	35,7	24,5
<b>Mittelwert RIa (d)</b>	<i>MX</i>	<b>-9,8</b>	<b>8,0</b>
	<i>SD</i>	13,7	9,1
	95%- <i>CI</i>	-11,6; -8,1	6,8; 9,1
	<i>Z</i>	<b>-4,8</b>	<b>4,8</b>
	<i>IQR</i>	11,1	9,0
<b>Maximalwert RIa (d)</b>	<i>MX</i>	<b>-27,1</b>	<b>13,2</b>
	<i>SD</i>	23,6	22,1
	95%- <i>CI</i>	-30,2; -24,0	10,4; 16,0
	<i>Z</i>	<b>-23,0</b>	<b>13,0</b>
	<i>IQR</i>	32,0	20,0

### 5.5.2 Unterscheiden sich die Reichweite-Indices in den einzelnen Praxen?

In Abb. 19 werden die *MX RIa* im Boxplot gruppiert nach den jeweiligen Praxen dargestellt. 32 von 48 Ausreißer waren negativ; die angegebenen Gründe sind im Anhang in Abb. 43 dargestellt.

Ergänzend sind im Anhang der Boxplot zu den Medianen (*Z RIa*) und die Gründe zu den Ausreißern im Einzelnen hinterlegt, siehe Abb. 44 und Tab. 17.



**Abbildung 19: Boxplot des absoluten Reichweite-Index (*MX RIa*) der SP über die Verordnungszeit pro Praxis (N=467)**

\*extremer Ausreißer; °milder Ausreißer

Der Kruskal-Wallis-Test gibt Hinweise, dass die Praxiszugehörigkeit den *MX RIa* beeinflussen kann; ( $X^2(17, N=467)=32,391; p=0,013$ ), siehe Abb. 19. Die Unterschiede waren im paarweisen Vergleich auf folgende Praxen zurückzuführen:

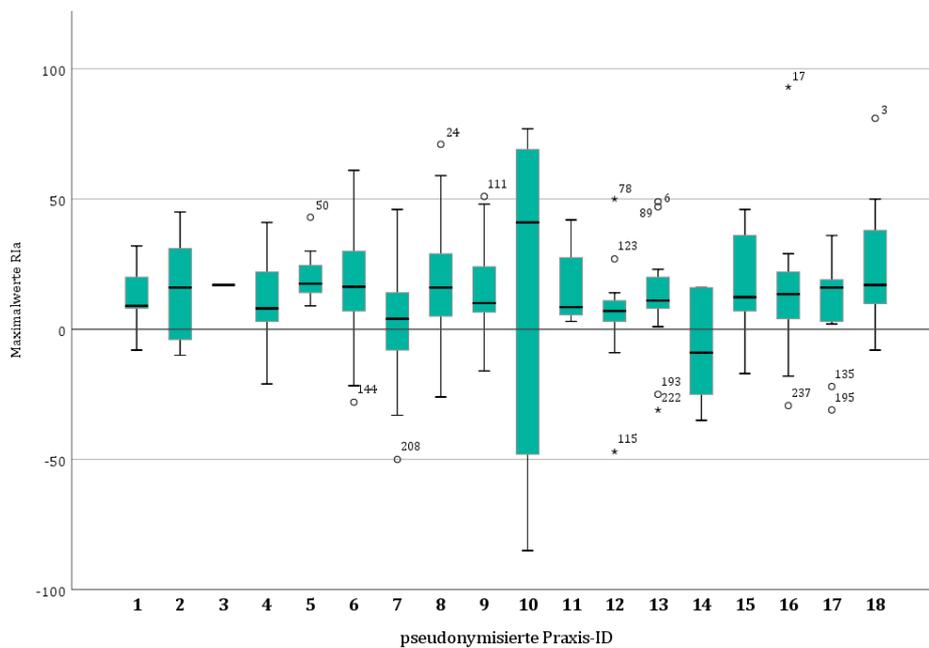
1	13/ 18
2/ 5/ 7/ 17	8/ 13/ 16
9/ 18	8
11	8/13

Die Daten der *MX* RIa getrennt nach Vorzeichen sind im Anhang zu finden. Bei pos. Vorzeichen zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied; ( $\chi^2(17, N=242)=33,23$ ;  $p=0,011$ ), siehe Abb. 45. Die Unterschiede waren im paarweisen Vergleich auf folgende Praxen zurückzuführen:

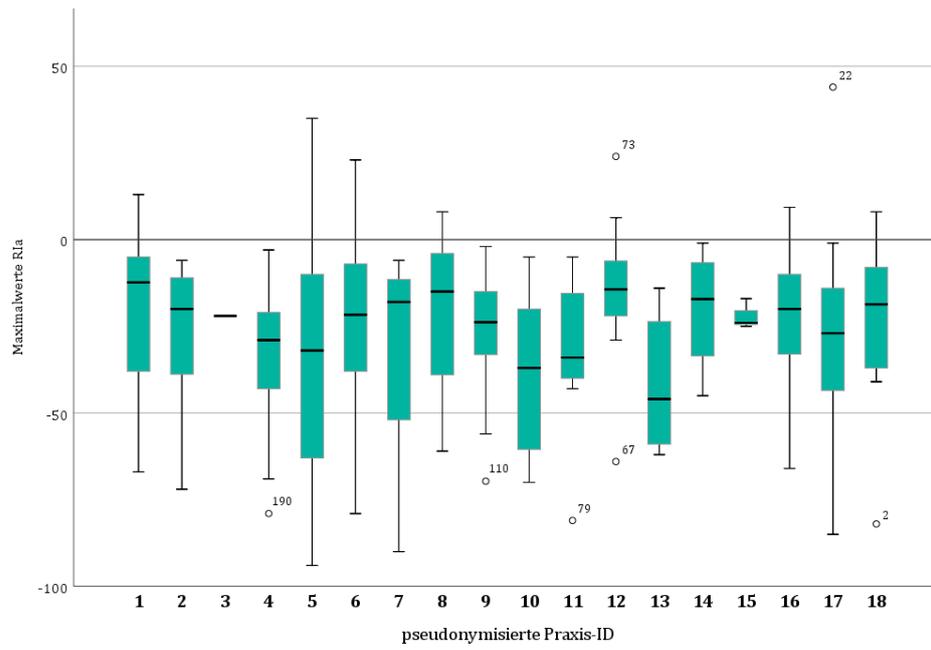
1/ 7	6/8/10/15
2/ 9/ 17	8/ 10
5	10
12	8/ 10/ 15

Die Daten des *MX* RIa bei neg. Vorzeichen unterscheiden sich im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant; ( $\chi^2(17, N=225)=26,766$ ;  $p=0,062$ ), siehe Abb. 46.

In Abb. 20 und 21 sind die Daten der Maximalwerte RIa bei insgesamt entweder pos. oder neg. absoluten Reichweite-Index dargestellt. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Praxen.



**Abbildung 20: Boxplot der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index für SP mit positivem *MX* RIa pro Praxis (N=242)**

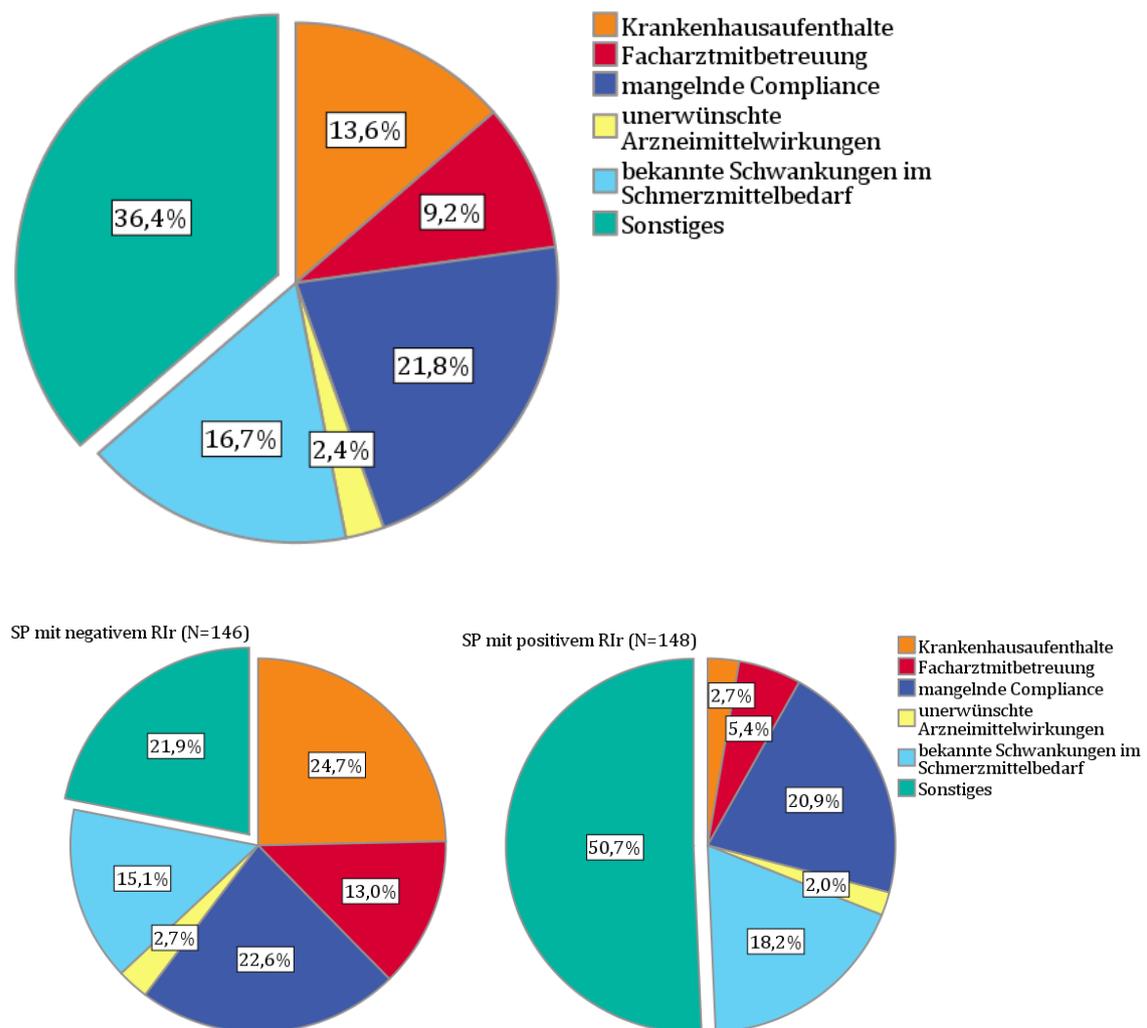


**Abbildung 21: Boxplot der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index für SP mit negativem MX RIa pro Praxis (N=225)**

## 5.6 Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen im Interview?

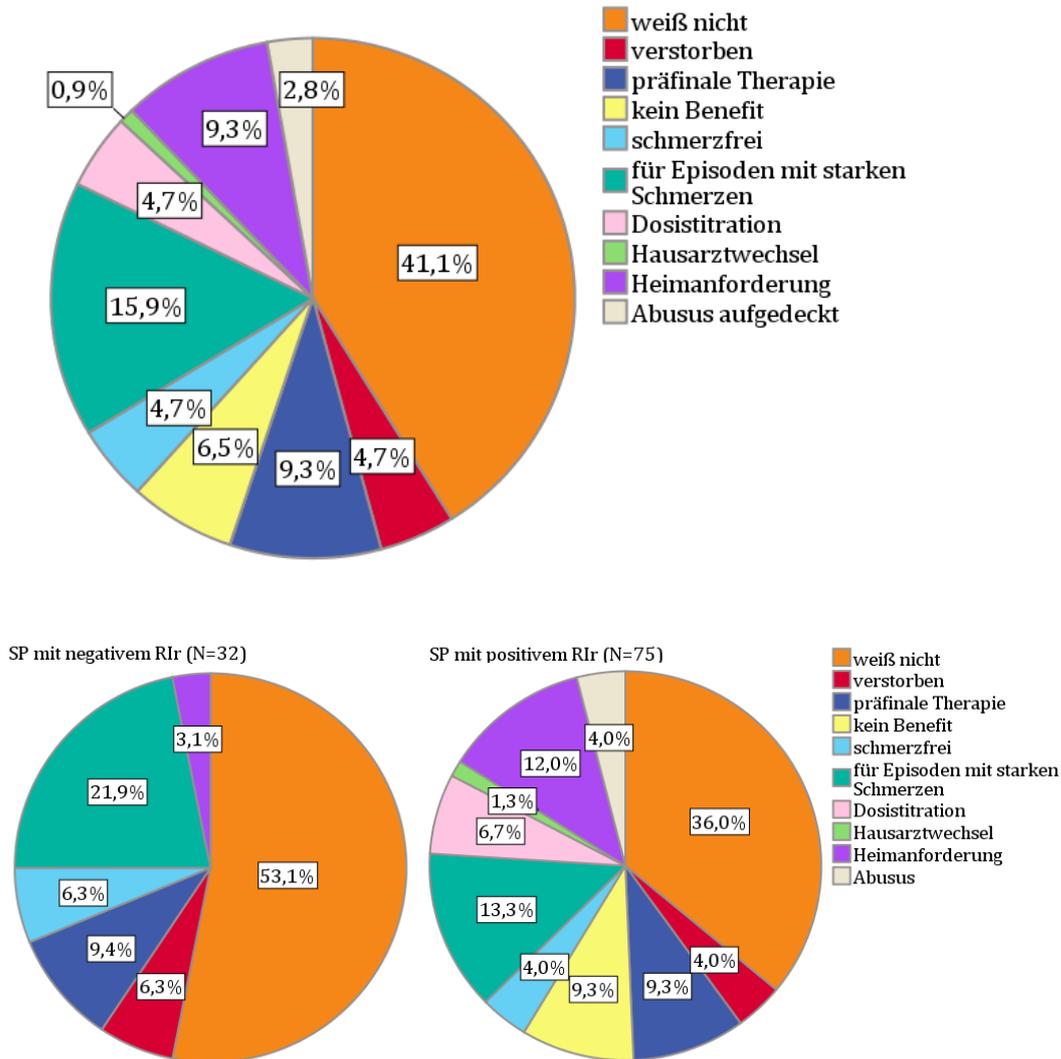
### 5.6.1 Welche Gründe geben Hausärzte bei unregelmäßigen Opioidverordnungen an?

Die Antworten aus dem semistrukturierten Interview zu den 290 SP mit errechneter Abweichung der Therapieregelmäßigkeit nach RIr sind in Abb. 22 und 23 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit Therapieunregelmäßigkeit weicht in diesem Kapitel verglichen zu den Daten in Abb. 16 um 12 SP ab, da hier noch bei SP vor definitiver Korrektur des RIr befragt wurden.



**Abbildung 22: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe für die Abweichung des RIr bei Verordnungen von starken Opioiden an SP im Jahr 2015 (N=294)**

Die angegebenen Gründe in Abb. 22 unterschieden sich signifikant zwischen der Gruppe von SP mit pos. oder neg. RI; ( $\chi^2(5, N=294)=48,066$ ;  $p<0,05$ ;  $V=0,404$ ). Eine post-hoc Analyse zeigte, dass die Unterschiede aufgrund der häufigeren Angabe von „Krankenhausaufenthalten“ und weniger Angaben von „Sonstiges“ bei SP mit neg. RI sowie weniger „Krankenhausaufenthalte“ und häufiger „Sonstiges“ bei SP mit pos. RI zustande kamen.



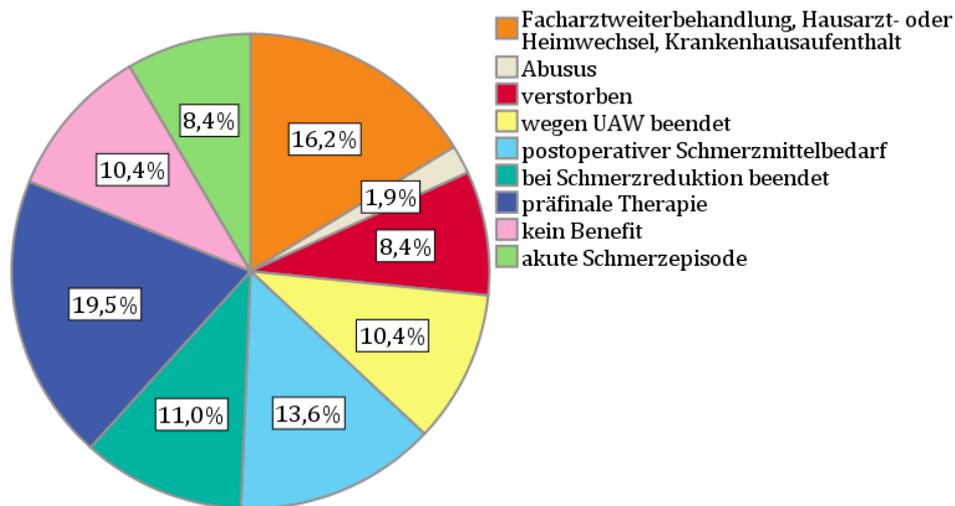
**Abbildung 23: Relative Häufigkeiten in Prozent der unter „Sonstiges“ angegebenen Gründe für die Abweichung des RIR an SP im Jahr 2015 (N=107)**

Für die „Sonstiges“ Gründe in Abb. 23 ergaben sich im Chi<sup>2</sup>-Test sowie im exakten Test nach Fisher keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 5.6.2 Welche Gründe gibt es für einmalige Verordnungen?

Die Gründe für die einmaligen Opioidverordnungen bei 154 SP sind in Abb. 24 dargestellt.

Die orangene Kategorie mit einer möglichen Weiterbehandlung andernorts wurde nicht weiter differenziert dargestellt und lässt keine Rückschlüsse zu, ob und wie lange weiterbehandelt wurde.



**Abbildung 24: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe für einmalige Verordnungen von starken Opioiden an SP im Jahr 2015 (N=154)**

### 5.6.3 Wie erklärt der Behandler auffällige Verordnungen der Patienten, bei denen er die Opioidtherapie selbst begann?

In Tab. 9 sind die Häufigkeiten der Therapieverläufe der 277 SP, die vom Hausarzt selbst auf Opioiden eingestellt wurden, unterschieden nach DF dargestellt; es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

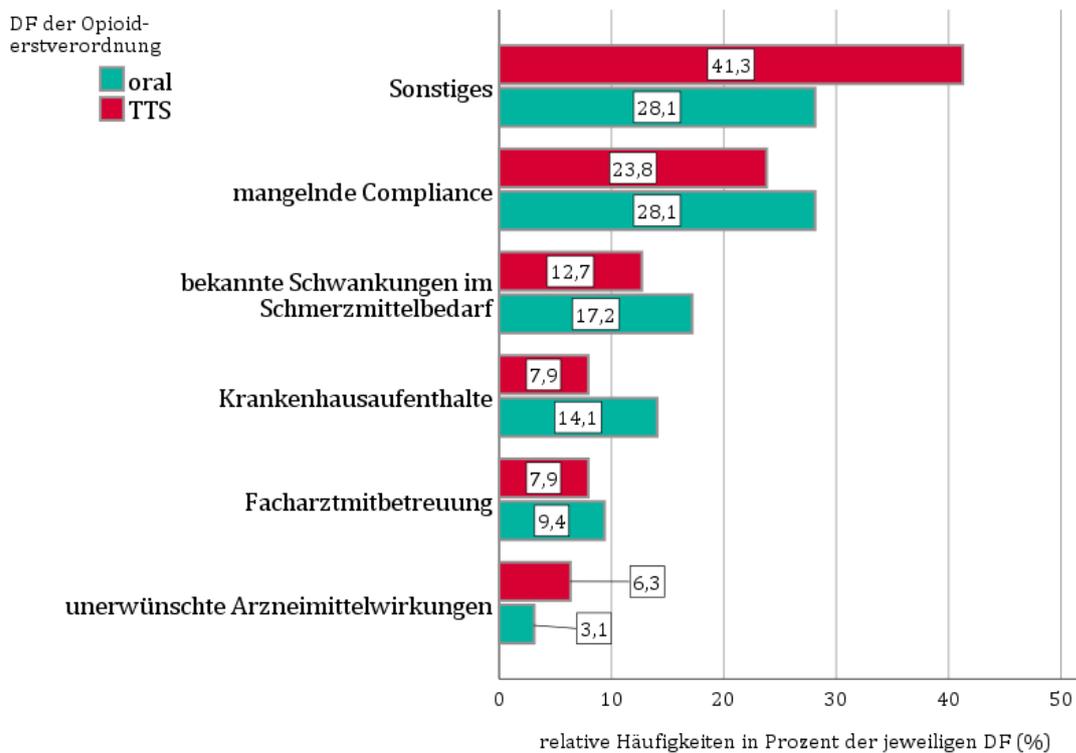
**Tabelle 9: Therapieverläufe unterschieden nach DF der Opioidverordnung durch den Hausarzt (N=277)**

	Häufigkeit	Prozent (%)
oral	regelmäßige Therapie	36 27,1
	unregelmäßige Therapie	64 48,1
	einmalige Verordnung	33 24,8
	Gesamt	133 100,0

		<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent (%)</i>
<b>TTS</b>	regelmäßige Therapie	42	29,2
	unregelmäßige Therapie	63	43,8
	einmalige Verordnung	39	27,1
	Gesamt	144	100,0

In Abb. 25 wird die prozentuale Verteilung der Gründe für eine Abweichung des RIR bei TTS- und oraler Verordnung gegenübergestellt. Für beide DF besteht in etwa die gleiche Probenzahl (oral N=64; TTS N=63). Im exakten Test nach Fischer waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

In Abb. 26 sind die unter „Sonstiges“ angegebenen Gründe dargestellt; hierunter erhielten 18 SP eine orale Opioidverordnung und 26 SP ein TTS. In Abb. 27 werden die einmaligen Opioidverordnungen betrachtet; 33 SP erhielten ein orales Opioid und 39 SP ein TTS. Nach Auswertung der Daten aus Abb. 26 und 27 ergaben sich im exakten Test nach Fisher keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (je nach DF).



**Abbildung 25: Relative Häufigkeiten der angegebenen Gründe für die Abweichung des RIR bei Verordnungen von starken Opioiden an SP, die die Hausärzte selbst einstellten (N=127)**

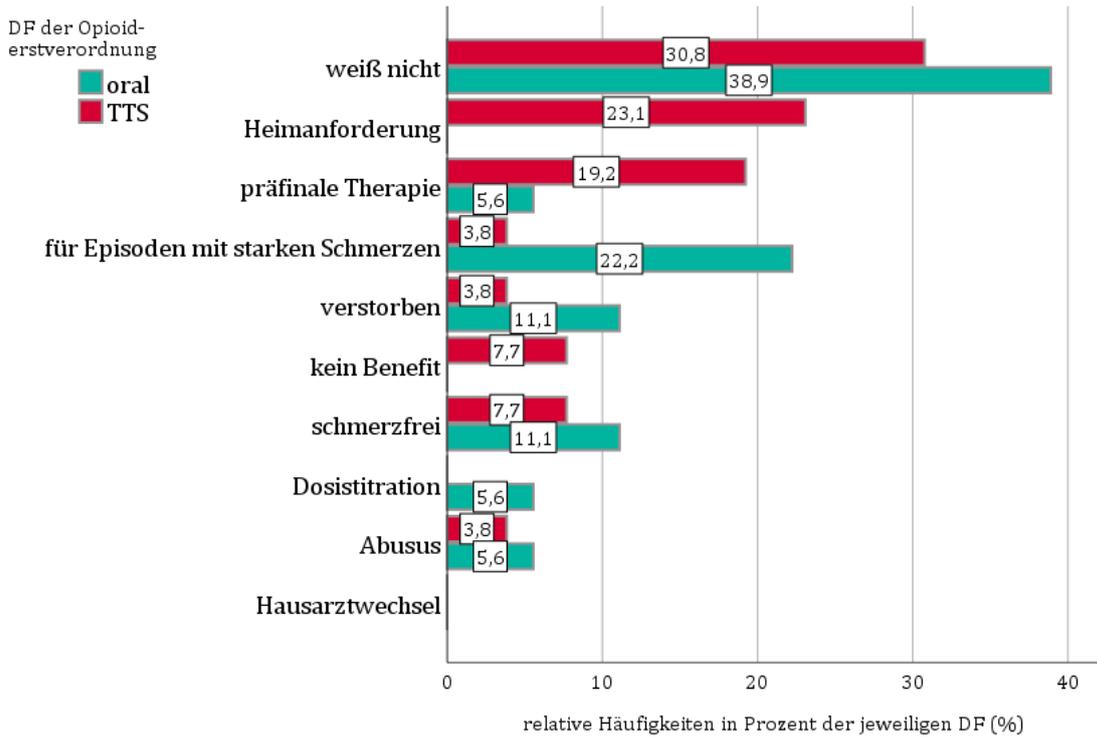


Abbildung 26: Relative Häufigkeiten in Prozent der unter „Sonstiges“ angegebenen Gründe für die Abweichung des RIR an SP, die die Hausärzte selbst einstellen (N=44)

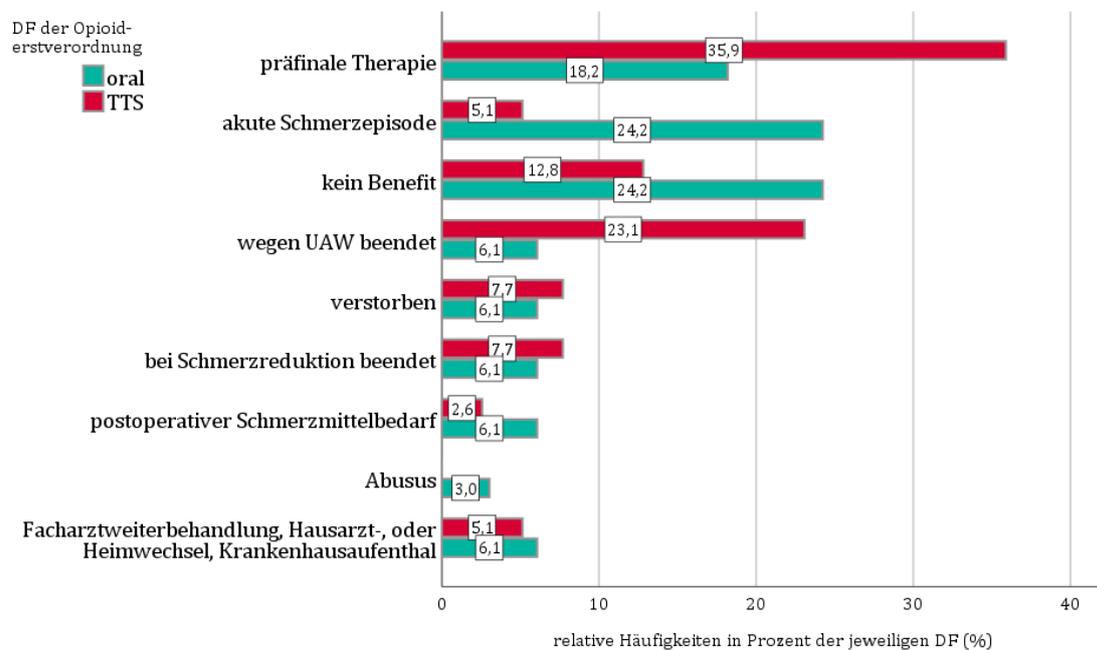


Abbildung 27: Im Arztinterview angegebene Gründe für einmalige Verordnungen von starken Opioiden im Jahr 2015 an SP durch die Hausärzte (N=72)

## 5.7 Wie lange wird verordnet?

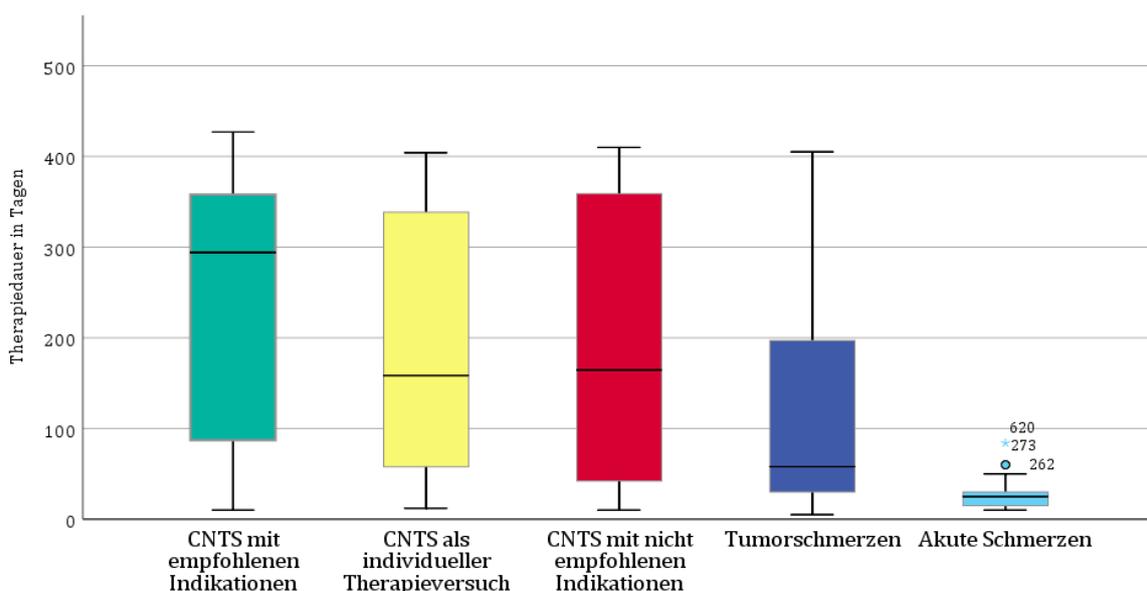
### 5.7.1 Wie lange werden Opioider für die verschiedenen Indikationsgruppen verordnet?

Wie dem Boxplot in Abb. 28 entnehmbar, ist die Therapiedauer in Tagen (TD) bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ im Mittel am längsten ( $233,6 \pm 136,5$ ,  $CI=217;250$ ,  $IQR=272$ ). Es folgen die TD von „CNTS als ITV“ ( $189,9 \pm 134,4$ ,  $CI=168;211$ ,  $IQR=281$ ) und „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ ( $194,5 \pm 145,2$ ,  $CI=151;238$ ,  $IQR=310$ ).

Patienten mit „Tumorschmerzen“ (TS) wurden kürzer behandelt ( $120,7 \pm 121,0$ ,  $CI=99;143$ ,  $IQR=170$ ); die Mehrheit dieser SP wurde jedoch unter 100 Tage behandelt. „Akute Schmerzen“ wurden im Mittel einen Monat lang behandelt ( $28,3 \pm 17,5$ ,  $CI=23;34$ ,  $IQR=25$ ).

Für die Signifikanz-Analyse wurden die SP mit „Akuten Schmerzen“ ausgeschlossen, da bei diesen bereits ein kürzerer Behandlungszeitraum gemeint ist. Die TD ist nach graphischer Beurteilung und nach Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt. Zwischen den Gruppen konnte im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied bei der TD nachgewiesen werden; ( $\chi^2(3, N=580)=56,862$ ;  $p<0,001$ ).

Die Unterschiede waren im paarweisen Vergleich auf die Gruppenunterschiede mit jeweils mittlerer Effektstärke von „TS“ verglichen zu „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ und „CNTS als ITV“ zurückzuführen. Mit jeweils schwacher Effektstärke unterschied sich die Gruppe „TS“ von „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“, sowie die Gruppe „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ von „CNTS als ITV“. Zwischen der Gruppe „CNTS als ITV“ und „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ bestand kein Unterschied bezüglich der TD.



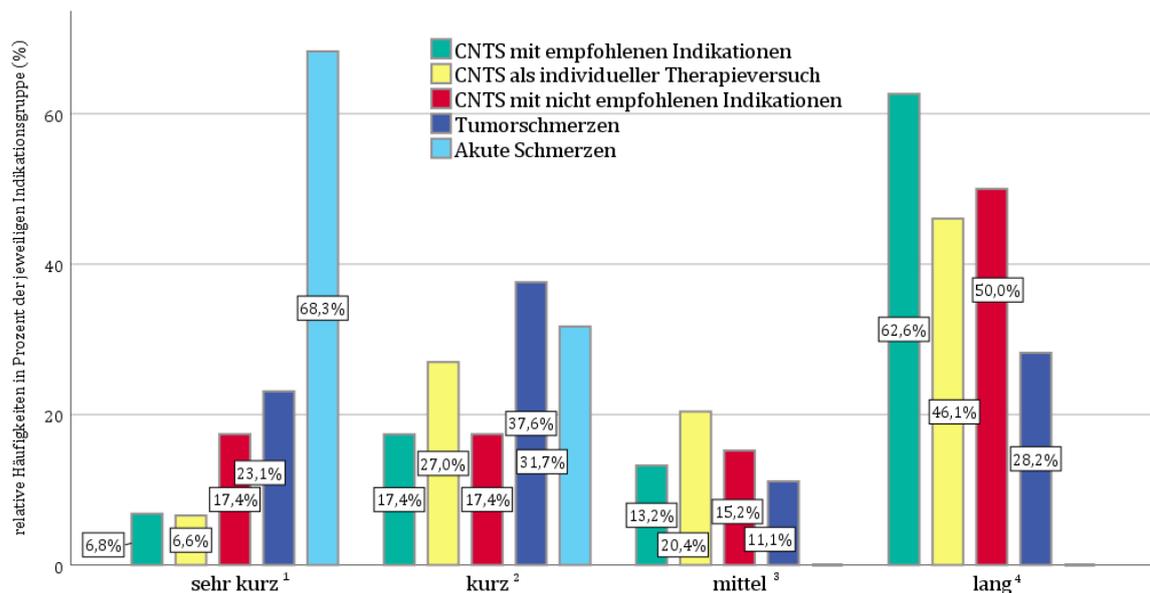
**Abbildung 28:** Boxplot der Therapiedauer in Tagen unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621)

In den Studien, die bspw. zur Erstellung der LONTS-2 herangezogen wurden, waren anstatt der Angabe in Tagen zumeist drei bis vier zeitliche Kategorien für die Anwendungsdauer definiert, siehe Rittner (2016). In Abb. 29 sind die Häufigkeiten dieser kategorisierten Anwendungsdauern dargestellt.

Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test zeigten sich zwischen den Indikationsgruppen bei der Anwendungsdauer ebenfalls signifikante Unterschiede; ( $X^2(12, N=621)=173,384$ ;  $p<0,05$ ;  $V=0,305$ ).

Auch bei den SP, ohne jene mit „Akuten Schmerzen“, steht die Anwendungsdauer und die Diagnose in einem schwachen Zusammenhang; ( $X^2(9, N=580)=64,448$ ;  $p<0,05$ ;  $V=0,192$ ).

Die post-hoc Analyse zeigte, dass sich die Gruppe „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ (weniger bei sehr kurz und kurz, mehr bei lang), sowie „TS“ (mehr bei sehr kurz und kurz, weniger bei lang) und „CNTS als ITV“ (mehr bei mittel) signifikant unterscheiden (alpha-Fehlerniveau= 0,03125).

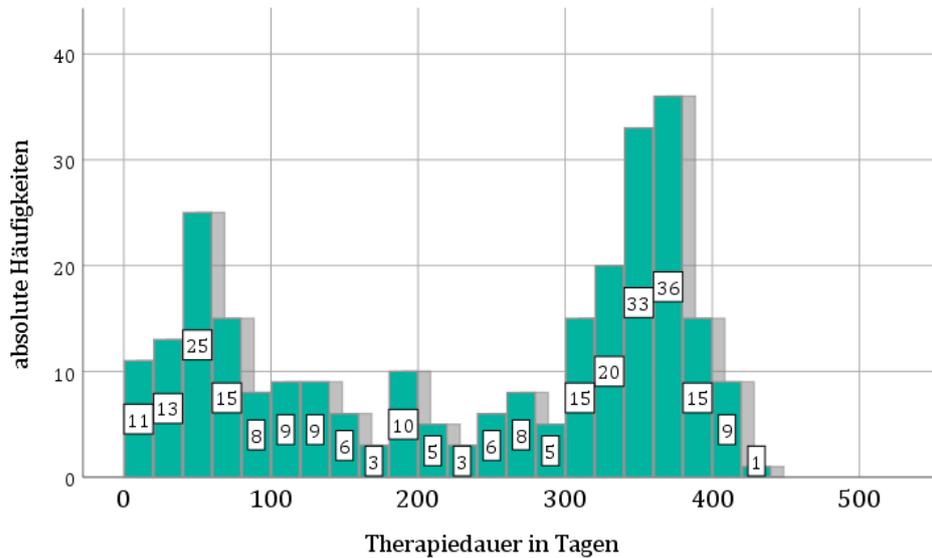


**Abbildung 29: Relative Häufigkeiten der Anwendungsdauer gruppiert nach Indikationen (N=621)**

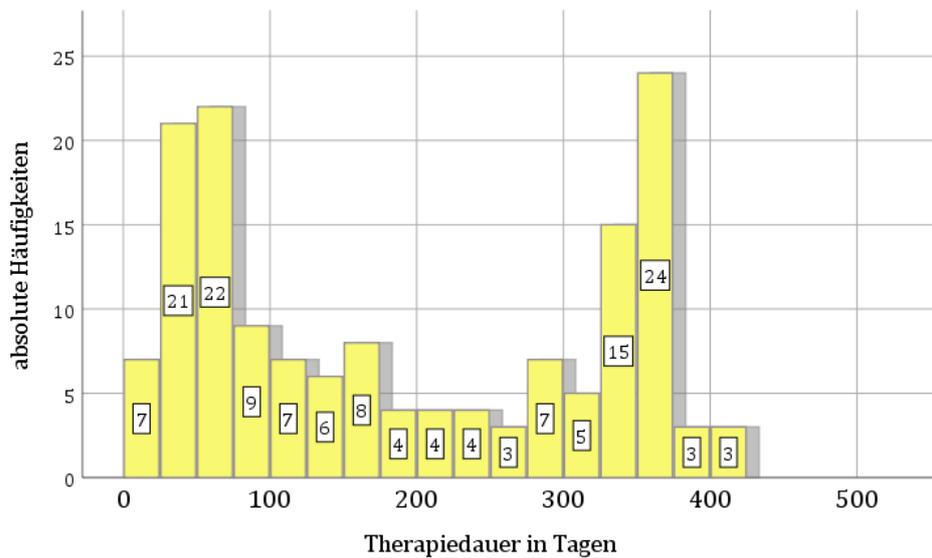
<sup>1</sup>Akutschmerztherapie < 4 Wochen; <sup>2</sup> kurzfristige Therapie 4-12 Wochen;

<sup>3</sup>mittelfristige Therapie 13-26 Wochen; <sup>4</sup>langfristige Therapie >26 Wochen

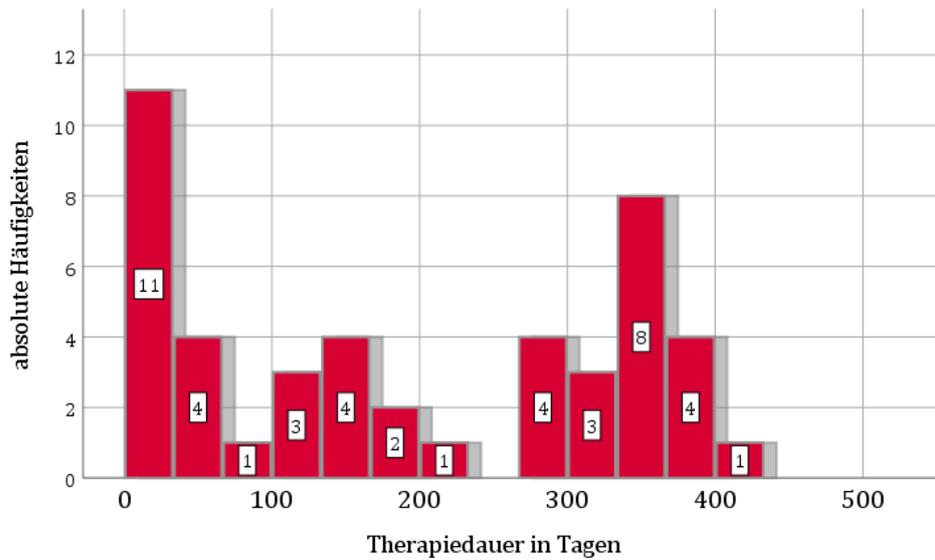
In Abb. 30 bis 33 sind die TD der SP für die jeweiligen Indikationsgruppen in Histogrammen dargestellt.



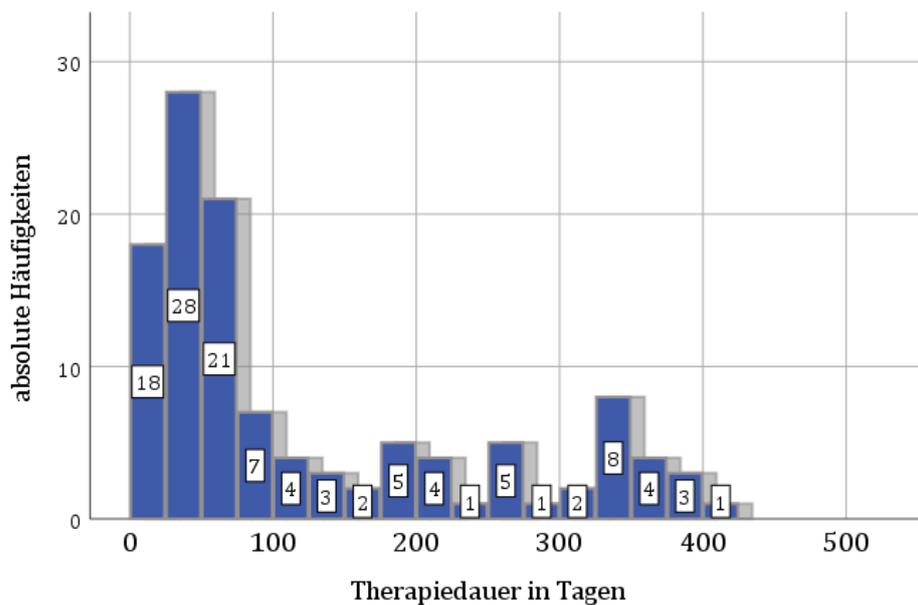
**Abbildung 30: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS mit empfohlenen Indikationen (N=265)**



**Abbildung 31: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS als individueller Therapieversuch (N=152)**



**Abbildung 32: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen (N=46)**

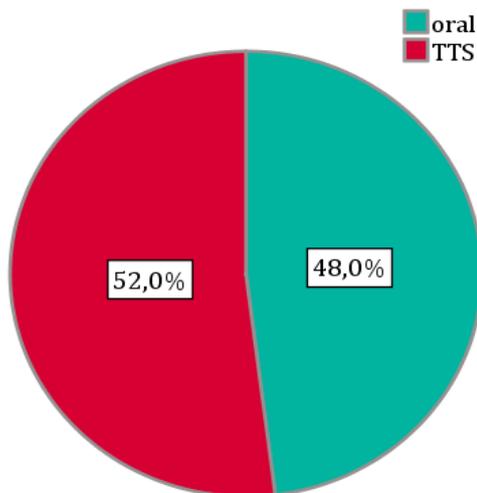


**Abbildung 33: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP mit Tumorschmerzen (N=117)**

## 5.8 Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)?

### 5.8.1 Sind TTS-Verordnungen gegenüber Verordnungen von oralen Opioiden durch den Hausarzt häufig?

Bei den 621 SP wurden in 238 Fällen, mit einem 38,3 %-Anteil transdermale Pflaster verordnet; 200-mal Fentanyl (84 %) und 38-mal Buprenorphin (16 %). Bei den 277 Patienten, welche von den Hausärzten selbst auf die Opioidtherapie eingestellt wurden, war der TTS-Anteil höher, siehe Abb. 34.



**Abbildung 34: Relative Häufigkeiten in Prozent der Darreichungsform (DF) bei Opioidverordnung (mit WHO-3) durch den Hausarzt (N=277)**

Der Anteil der TTS (relative Häufigkeit) an den Opioidhauptverordnungen variierte pro Praxis, siehe Tab. 10, sowie 18 im Anhang.

**Tabelle 10: Anteil der TTS zu allen Opioidverordnungen an SP durch den Hausarzt (N=277)**

Praxis-ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anteil TTS (%)	33	89	0	56	28	50	57	53	50	75

Praxis-ID	11	12	13	14	15	16	17	18
Anteil TTS (%)	36	27	40	69	100	40	62	26

### 5.8.2 Für wen verordnet der Hausarzt TTS?

Die Anzahl und das Alter der SP bei Opioidverordnung durch den Hausarzt (ST) wurden in Tab. 11 unterschieden nach DF dargestellt. Insgesamt wurden mehr Frauen als Männer von den Hausärzten mit Opioiden behandelt. Die beobachtete Häufigkeit der weiblichen SP lag bei 65 % der 277 SP mit Erstverordnung durch den Hausarzt.

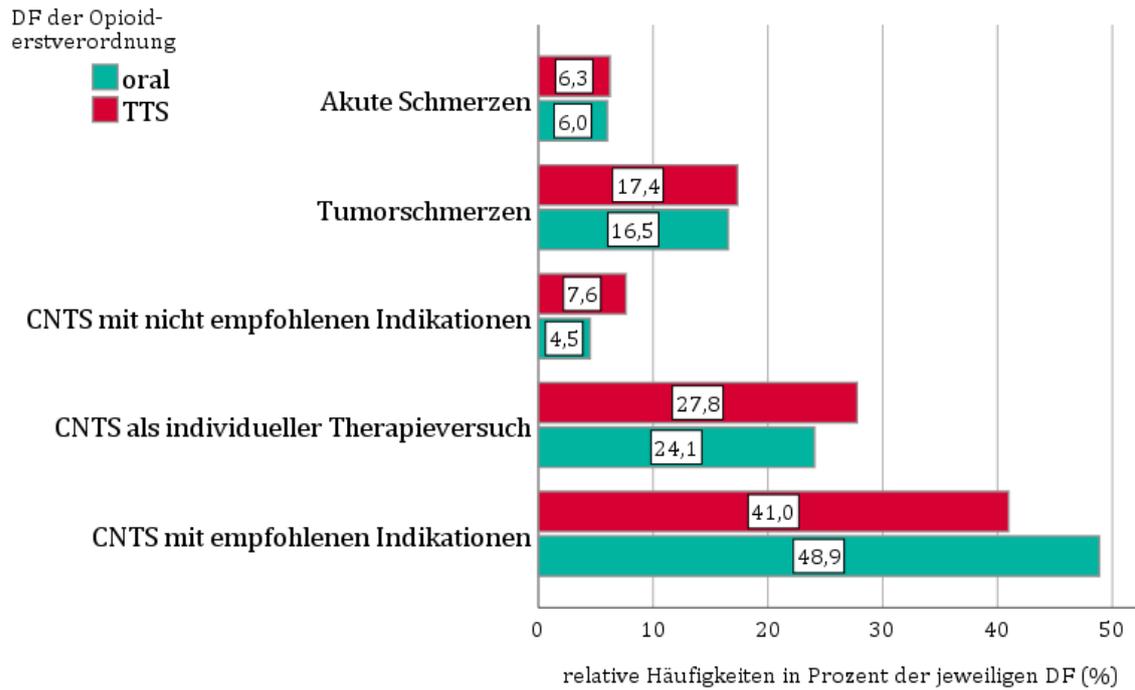
**Tabelle 11: Demographische Daten der SP mit Opioidverordnung durch den Hausarzt**

<i>MX±SD (N)</i>	Anzahl m. SP	Anzahl w. SP	Alter m. SP	CI m. SP	Alter w. SP	CI w. SP
<b>oral:</b> 72,8±13,9 (133)	57 (21%)	76 (27%)	69,1±13,3	65,6; 72,6	75,6±13,8	72,4; 78,7
<b>TTS:</b> 80,6±12,6 (144)	38 (14%)	106 (38%)	76,8±13,8	72,3; 81,4	81,9±12,0	79,6; 84,2

Am häufigsten war die Opioidverordnung ein TTS an weiblichen SP. Anteilsmäßig waren bei den SP mit TTS deutlich mehr Frauen; die beobachtete Häufigkeit der weiblichen SP (74 %) und unterschied sich signifikant von 50 % (exakter Binomialtest:  $p < 0,001$ ,  $N=144$ ).

Das Alter der SP, für beide Gruppen der DF, ist nicht normalverteilt. Unterschieden nach den beiden DF zeigt sich ein höheres Alter bei der TTS-Verordnung. Bei den weiblichen SP konnte ein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen werden; ( $U(1, N=182)=-3,155$ ;  $p < 0,002$ ;  $r=0,234$ ). Dies zeigte sich ebenfalls bei den männlichen SP; ( $U(1, N=95)=-3,160$ ;  $p < 0,002$ ;  $r=0,324$ ).

Wie in Abb. 35 dargestellt, war die Verteilung der Indikationsgruppen, unterschieden nach den beiden DF, nicht wesentlich unterschiedlich; ( $X^2(4, N=277)=2,467$ ;  $p=0,651$ ).



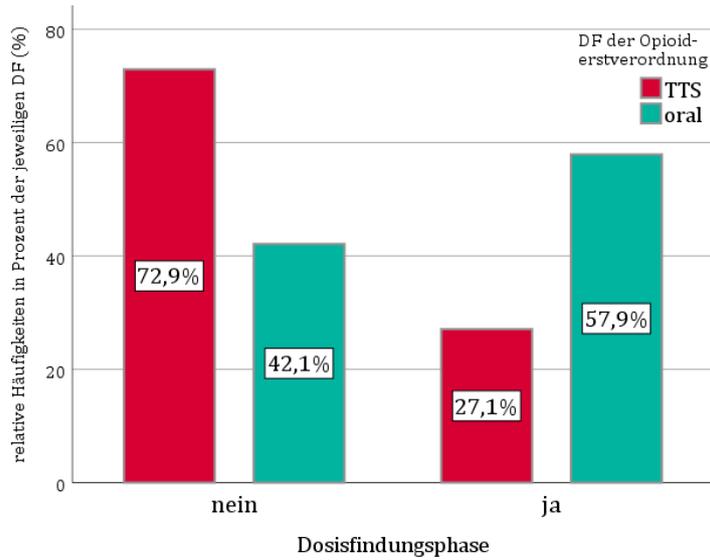
**Abbildung 35: Relative Häufigkeiten der DF bei Opioidverordnung gruppiert nach Indikationen (N=277)**

### 5.8.3 Findet bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt eine DFP statt?

Von den 144 SP mit TTS-Verordnung fand bei 29 SP eine DFP-2 und bei 13 SP eine DFP-3 statt. Bei 3 SP wurde eine DFP-2 und -3 durchgeführt. Etwa drei Viertel der SP mit TTS-Verordnung (105 SP) erhielten keine DFP; weder eine DFP-2 noch DFP-3.

**Formal gelten 91 % (131 SP mit TTS-Verordnung) als opioidnaiv gegenüber stark wirksamen Opioiden (WHO-3), da direkt mit dem TTS begonnen wurde.**

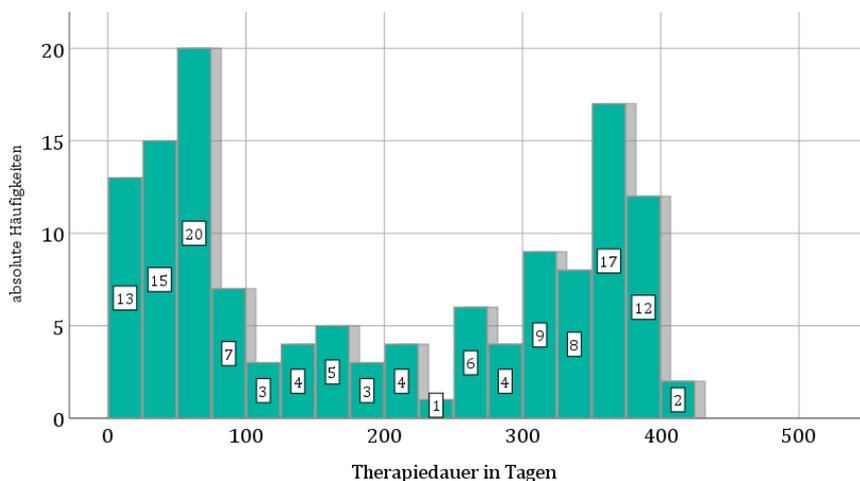
In Abb. 36 sieht man, dass eine DFP seltener bei der TTS-Verordnung stattfand: ( $X^2(1, N=277)=26,967$ ;  $p<0,001$ ;  $\phi=0,312$ ).



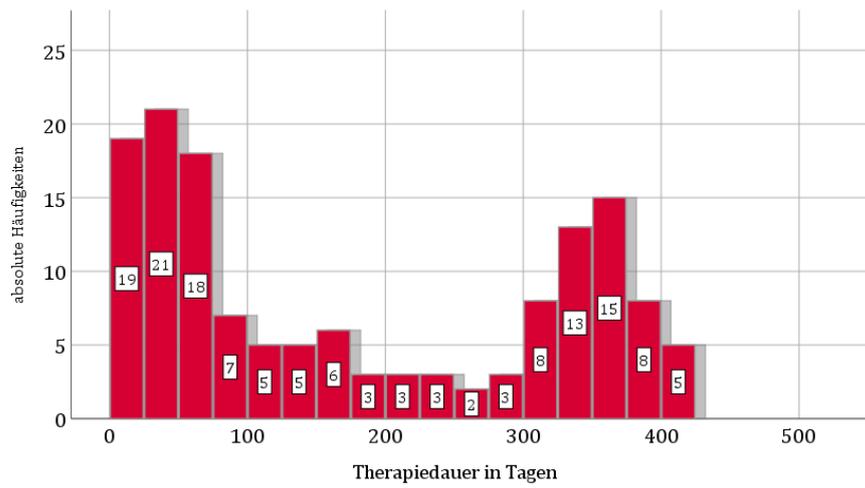
**Abbildung 36: Dosisfindungsphase durch den Hausarzt bei Opioidverordnung unterschieden nach DF (N=277)**

#### 5.8.4 Unterscheiden sich die Therapiedauern der Patienten mit Verordnungen von TTS und oralen Opioiden?

Die Therapiedauern in Tagen (TD) bei oralen- oder TTS-Verordnungen sind in Abb. 37 und 38 als Histogramme dargestellt. Zwischen den Gruppen mit oraler DF (192,1±143,0) und TTS (178,1±142,9) konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden; ( $U(1, N=277)=-0,752$ ;  $p=0,452$ ).



**Abbildung 37: Histogramm zur Therapiedauer in Tagen bei Verordnung in oraler DF durch den Hausarzt (N=133)**



**Abbildung 38: Histogramm zur Therapiedauer in Tagen bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt (N=144)**

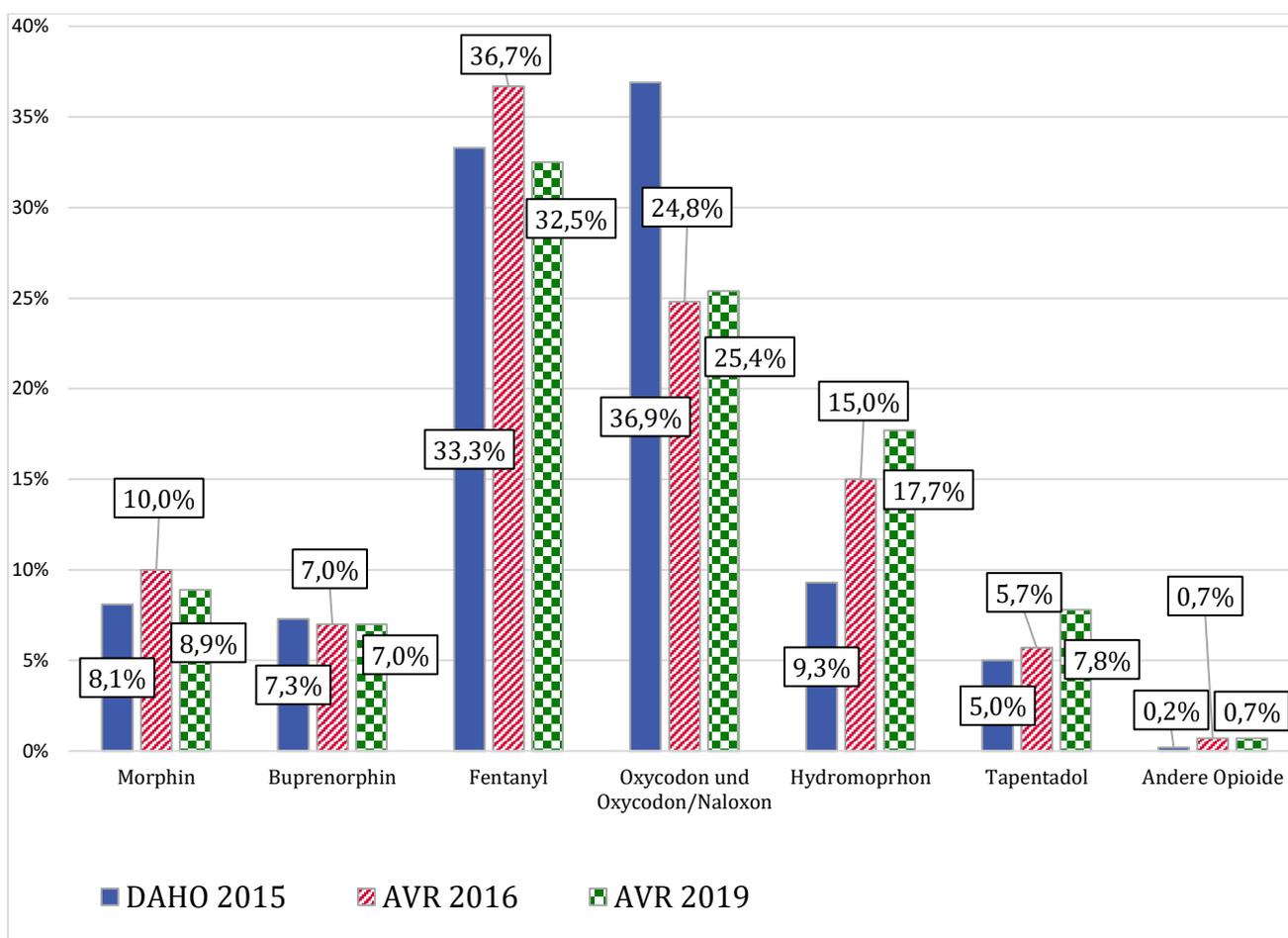
## 6 Ergebnisdiskussion

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse der einzelnen Fragestellungen zusammengefasst und kritisch bewertet, sowie mit den Ergebnissen aus publizierten Artikeln verglichen.

### 6.1 Was wird verordnet?

#### 6.1.1 Vergleich der verordneten Opioide in der DAHO und dem Arzneiverordnungsreport

In Abb. 39 werden die Ergebnisse der relativen Häufigkeiten der Opioidhauptverordnungen dieser Studie (DAHO) aus Kapitel 5.2.1 mit den Daten der Jahre 2015 und 2018 aus den AVR verglichen (Böger & Schmidt 2016; Böger & Schmidt 2019). Das jeweilige Opioid wird anschließend kurz in den Kontext des Versorgungsalltags gestellt.



**Abbildung 39: Relative Häufigkeiten der Opioidverordnungen an SP der DAHO im Jahr 2015 und aus den AVR-2016 und -2019 (relative DDD aus den Jahren 2015 und 2018)**

Morphin, als empfohlener Standard der Opioidtherapie wird mit weniger als einem Zehntel in der DAHO selten verordnet. Auch laut AVR sinken die Morphinverordnungen seit Jahren, denn längst haben die unten genannten neueren Präparate dieses abgelöst, siehe hierzu Kapitel 6.1.1.1.

Im Gegensatz zum AVR übertrifft in der DAHO Oxycodon und Oxycodon/Naloxon zusammen die Fentanyl-Verordnungen. Laut atd (2016b) wird die Schmerztherapie durch das, verglichen zu Morphin, bis zu dreimal teurere Oxycodon ohne Zusatznutzen verteuert. Rational ist nicht erklärbar, warum Oxycodon das meistverordnete orale Opioid ist. Es zeigt sich eine Verbindung zur Opioidkrise in den USA. Van Zee (2009) führte die Beliebtheit in den USA auf das intensive pharmazeutische Marketing von Oxycontin® zurück. Die Folgen waren erheblich: Die weite Verbreitung dieser Substanz, in der Drogenszene bekannt als „hillbilly heroin“, spielte beim Missbrauch von Opioiden eine zentrale Rolle. Durch Zerreiben von Oxycontin® wird die Retardierung ausgeschaltet, was das Suchtpotential und die tödlichen Überdosierungen erklärt (AkdÄ 2003). Ergänzend muss gesagt werden, dass bei Oxygesic®, welches in Deutschland in Tabletten bis zu 80 mg verfügbar ist, die gleiche Retardformulierung benutzt wird.

Die Fixkombination von Oxycodon/Naloxon (Targin®) erlangte nach Zulassung im Jahr 2006 schnelle Beliebtheit und machte bereits zwei Jahre später die Hälfte der Oxycodon-Verordnungen aus (Karrer 20120). In der DAHO wird jene fast dreimal häufiger als Oxycodon allein verordnet, siehe Abb. 6. Durch die Beimischung von Naloxon soll ein geringeres Missbrauchspotential und die Vorbeugung der Opioid-induzierten Obstipation resultieren. Jedoch wurde die Fixkombination lediglich auf Basis von Phase-I- und -II-Studien zugelassen (atd 2016d). Naloxon kann als reiner Antagonist unerwünschte Opioidwirkungen an peripheren Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt aufheben, jedoch auch Entzugssymptome und gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall oder Koliken provozieren (arznei-telegramm 2006). Einerseits konnte in Studien, wie von Poelaert et al. (2015) gezeigt werden, dass bei 68 Patienten mit laxantienresistenter Obstipation nach Umstellung von Oxycodon auf Oxycodon/Naloxon weniger Störungen der Darmfunktion auftraten. Andererseits muss gesagt werden, dass die Wirkung von Oxycodon/Naloxon auf die Obstipation im Vergleich zur Opioidtherapie mit prophylaktischem Gebrauch von Laxanzien nicht ausreichend untersucht ist (Karrer 2010).

Es fällt auf, dass transdermales Fentanyl jeweils einen Drittel der Verordnungen in der DAHO und dem AVR-2016 ausmacht. In seiner kurz wirksamen parenteralen DF ist Fentanyl bei guter Steuerbarkeit das Mittel der Wahl für Kombinationsnarkosen und Analgosedierung in der Intensivmedizin (atd 2015). Ein klarer Vorteil von Fentanyl für die ambulante Schmerztherapie konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden. Bei Roberto et al. (2017) kam es bei 119 Patienten mit Fentanyl in 75 % und bei 191 Patienten mit Oxycodon/Naloxon in 82 % zu einer adäquaten Analgesie.

Bezogen auf Morphinäquivalent waren die Fentanyl-Dosen deutlich höher als die von Oxycodon: 114 mg zu 45 mg.

Im AVR-2019 sind bereits um 5 % rückläufige DDD für Fentanyl angegeben. Möglicherweise sind die Verordnungsspitzen in Deutschland erreicht.

Deutlich ist, dass Buprenorphin sowohl in der DAHO als auch im AVR mit einem Anteil von 7 % das TTS der zweiten Wahl ist. Es kann sein, dass die pharmakologischen Besonderheiten von Buprenorphin, Ceiling-Effekt mit partiellem Antagonismus und dadurch Überdosischutz bei gleichzeitig guter Analgesie durch lange Halbwertszeiten, vor allem im Vergleich zu Fentanyl nicht ausgeschöpft werden (Gudin & Fudin 2020), siehe hierzu auch Kapitel 6.7.1.1.

Hydromorphon mit einem Anteil von unter 10 % in der DAHO wird, verglichen zum AVR, weniger verordnet. In Deutschland nehmen die Verordnungen über die Jahre weiter zu. In der Studie von Überall et al. (2018b) schnitt Hydromorphon, insbesondere das 24-Stunden-Präparat am besten ab, näheres im Kapitel 6.1.1.1. In der atd (2016a) wird Hydromorphon kein besonderer Stellenwert zugeschrieben: Die Substanz ist eng mit Morphin verwandt, jedoch vielfach stärker und auch hier bedarf es einer Dosisanpassung bei älteren Patienten, bei Leber- und Niereninsuffizienz oder verzögerter Magen-Darm-Passage.

Der Einsatz des jüngsten Opioids Tapentadol ist in der DAHO und laut AVR-2016 niedrig, nimmt jedoch im AVR-2019 zu. Tapentadol wird im AVR, im Gegensatz zu dieser Arbeit, zu den schwach wirksamen Opioiden gezählt, was bei der starken Potenz jedoch Fragen aufwirft. Es scheint inadäquat Tapentadol mit Tramadol gleichzusetzen, da letzteres nicht dem BtM-Gesetz unterworfen ist (atd 2020). Meng et al (2017) zeigte in einer Metaanalyse von 32 Studien mit 10 vs. Opioiden, dass die Behandlung mit Tapentadol die wenigsten UAW und Therapieabbrüche zu Folge hatte. Mögliche Vorteile gegenüber anderen Opioiden sind jedoch aufgrund methodischer Schwächen nicht hinreichend belegt (arznei-telegramm 2017).

**Ausschließlich für Hausarztpraxen in Deutschland gab es bisher keine detaillierten Daten zu den Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Opioide. Insgesamt sind die in dieser Studie erhobenen Häufigkeiten als regionale Jahresprävalenz betrachtet kongruent zu den Daten des gleichjährigen AVR, welcher die deutschlandweiten Gesamtverordnungen dokumentiert.**

**Im ambulanten hausärztlichen Setting findet eine vielfältige Opioidtherapie statt. Es zeigen sich jedoch Präferenzen von Fentanyl und Oxycodon/Naloxon. In diesem Setting war Morphin nicht Mittel der Wahl.**

#### **6.1.1.1 *Morphin als Leitsubstanz?***

Morphin als Goldstandard wird kritisch diskutiert. Im Artikel von Junker & Freynhagen (2008) wird Morphin als „Referenzsubstanz“ benannt und ein standardmäßiger Beginn damit abgelehnt. Eine individuelle Entscheidung im Sinne einer differenzierten Opioidtherapie sei anzustreben (Junker & Freynhagen 2008). In der Praxis sind nicht nur die hierfür notwendigen pharmakologischen Kenntnisse eine Herausforderung. Denn bei der Differentialindikationsstellung sollen neben Nebenwirkungsprofilen auch Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden (Häuser W. 2020a, S.65).

In Überall et al. (2018b) wird die unzureichende Datenlage bezüglich der Einzelfallentscheidungen der oral retardierten Opioide bemängelt. Der Autor schreibt Morphin limitierte Indikationen bei älteren und multimorbiden Patienten zu und sieht Hydromorphon als überlegen an. Diese Aussage basiert auf den Ergebnissen der retrospektiven Register-Studie von 555 gematchten Patienten mit Neueinstellung auf Morphin, Oxycodon und Hydromorphon aufgrund von Rückenschmerzen. Die niedrigste Abbruchrate und beste Therapieresponse wurde unter Hydromorphon dokumentiert (Überall et al. 2018b). Das Vorliegen wirkstoffkritischer Risikofaktoren bzw. relativer Kontraindikationen war dort der größte Faktor für einen Therapieabbruch. Trotz Gleichheit der Komorbiditäten und der Verteilung dieser Risikofaktoren, war die kombinierte Häufigkeit der Risikofaktoren bei Morphin dreimal höher als bei Hydromorphon. Hierbei stellt sich jedoch die Frage nach dem ursprünglichen Auslöser dieser Kausalkette und dem tatsächlich schlechteren Abschneiden von Morphin. Die Validität der Ergebnisse ist limitiert durch das Fehlen der Daten zu den individuellen, Wirkstoff-spezifischen Therapieplänen. Eine detailliertere Analyse der Therapieabbrüche anhand der Patientenhistorie inklusive der Frage nach Compliance wäre wünschenswert. Auch wenn die meisten Abbrüche den UAW und Verträglichkeitsproblemen zugeordnet wurden, bleiben Einige offen.

Um einen noch besseren Vergleich der Wirkstoffe zu erhalten wäre, ähnlich zum Vorgehen in der DAHO, eine Differenzierung nach Arztpraxen und ihrer Therapiebedingungen aufschlussreich. Zwar bietet die Studie von Überall et al. (2018b) mit ihren „Echte-Welt-Daten“ Vorteile gegenüber RCT, jedoch sollte Morphin anhand dieser Daten nicht abgeschrieben werden.

Man muss in Betracht ziehen, dass bereits die Aussicht auf bessere Verträglichkeit einer modernen und teuren Substanz zu weniger Therapieabbrüchen führen kann. In der Studie von Klinger et al. (2017) erzielte eine hoch effektiv angepriesene Opioid-Infusion, die in Wahrheit Kochsalz war, eine

gute Schmerzreduktion. In der Untersuchung von Schmitz et al. (2019) erzielte die Schein-Opioid-Infusion sogar eine bessere Wirkung als das Verum.

Die Metaanalyse von 13 RCT (N=6748) mit Therapiedauern zwischen 4 und 56 Wochen durch Lauche et al. (2015) zeigte, dass es keine Begründung für die Bevorzugung eines bestimmten Opioids bei der Behandlung von CNTS gibt: Dort wurden Hydromorphon, Morphin, Tapentadol mit Oxycodon, Fentanyl mit Morphin und Buprenorphin mit Tramadol verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schmerzreduktion, körperliche Funktionsfähigkeit, schwere UAW oder die Mortalität.

Bei Morphin liegen die meisten Darreichungsformen vor, was eine differenzierte Therapie und insbesondere Dosisfindung ermöglicht (atd 2016c). Die Anpassung an die Nierenfunktion ist gut möglich. Erst ab einem Kreatinin-Wert  $> 3\text{mg}\%$  sollten Buprenorphin, Fentanyl oder Hydromorphon bevorzugt werden (Häuser et al. 2020c). Zudem sollten Aspekte der Kosteneffektivität in diese Überlegungen einfließen.

**Zusammenfassend sollte Morphin bis zum sicheren Beweis des Gegenteils die Leitsubstanz und Mittel der Wahl bei starken Schmerzen bleiben. Nicht umsonst wird die analgetische Wirkung anderer Opiode in Morphinäquivalenten beschrieben.**

**Um sich der Fragestellung weiter anzunähern sind noch mehr Echte-Welt-Daten aus pro- und oder retrospektiven, jedoch Pharmafirmen-unabhängigen Studien von Nöten.**

**Die zuletzt aktualisierte LONTS-Leitlinie (LONTS-3) sieht Morphin keinem Opioid unterlegen (Häuser W. 2020a). Unter diesen Gesichtspunkten ist Morphin insgesamt und auch in der DAHO deutlich unterrepräsentiert.**

### **6.1.2 Verordnungsverhalten in der DAHO**

Zu etwa gleichen Teilen waren in der DAHO EP oder GP involviert, siehe Tab. 4. Über die Hälfte der BtM-Rp wurden zwecks Opioidschmerztherapie ausgestellt. Hierzu fanden pro Patient ca. 2 Kontakte im Quartal statt. Im Mittel wurden sechs vs. Opiode verschrieben; sprich die Verordner präferierten nicht nur ein bestimmtes Opioid. Sehr selten wurden Präparate der WHO-2 und WHO-3 zeitgleich verordnet.

Die Opioidrotation spielte, wie Abb. 7 zu entnehmen ist, mit 7,6 % der SP in der DAHO keine große Rolle. Wenn aufgetreten, dann wurde in über der Hälfte auf ein TTS gewechselt. Zudem kam Morphin bei der Rotation wieder vermehrt in den Einsatz.

Es wurden mehr Frauen als Männer behandelt (61,4 versus 38,6 %), siehe Tab. 13. Bei den Frauen lag das Durchschnittsalter bei 76 Jahren. Die männlichen SP waren mit durchschnittlich 69 Jahren etwas jünger. Laut Review von O'Brien & Wand (2020) sind chron. Schmerzen bei zunehmendem Alter und weiblichem Geschlecht häufiger. Dies lässt sich jedoch auch durch demographische und epidemiologische Faktoren erklären. Der Arzneimittelverbrauch steigt nicht nur betreffend Analgetika, sondern auch insgesamt mit zunehmendem Alter (Schaufler & Telschow 2016). Zudem sind laut Schaufler & Telschow (2016) mehr Frauen als Männer in der gesetzlichen Krankenkasse versichert. Vor allem in den älteren Jahrgängen ist das Verhältnis grösser. Bei weiblichen Patienten zeigte sich im AVR für das Jahr 2015 bezüglich der Tagesdosen ein Mehrverbrauch von 19 % – insbesondere Psychopharmaka und Analgetika wurden um 53 % bzw. 57 % häufiger verordnet. Das „Geschlechterparadox“ beschreibt das Phänomen in den Industrienationen, dass Frauen älter werden, ihren Gesundheitszustand schlechter bewerten, mehr Arzneimittel einnehmen und häufiger Ärzte konsultieren (Schaufler & Telschow 2016). Daher ist anzunehmen, dass die Prävalenz chron. Schmerzen bei Männern unterschätzt wird.

#### **6.1.2.1 Abgegebene Darreichungsform**

**Die orale retardierte Darreichungsform wurde am häufigsten verordnet, siehe Abb. 9. Der Anteil an TTS-Verordnungen war ebenfalls groß. Die nicht retardierte DF ist in dieser Studie kein Bestandteil der Dauertherapie mit Opioiden.**

Wie in Abb. 8 dargestellt ist, war die Verordnung einer nicht retardierten Bedarfsmedikation, die zumeist wirkstoffgleich zur Hauptverordnung war, mit 15,8 % nicht die Regel. Die Handhabung einer Bedarfsmedikation ist schwieriger; dies könnte in dieser Studie bei vor allem älteren Patienten limitierend gewesen sein.

Insgesamt wird eine Bedarfsmedikation eher bei Tumorpatienten mit Durchbruchschmerzen eingesetzt. Dies zeigte sich mit einem Anteil von 28,2 % auch in dieser Studie, siehe Abb. 40. Ob dadurch die Dauer- und Durchbruchschmerzen der Tumorpatienten adäquat behandelt wurden, kann anhand dieser Daten nicht abgeleitet werden. In der Studie von Überall & Müller-Schwefe (2018a) wurden 5.576 Patienten mit tumorbedingten Schmerzen betrachtet: Bei weniger als der Hälfte konnte eine formal adäquate Behandlung nachgewiesen werden, wobei der Anteil ausreichend behandelter Dauerschmerzen höher lag als der für Durchbruchschmerzen. Von den 2.643 Patienten mit Durchbruchschmerzen zeigte sich bei 35,4 % eine Unterversorgung, bei 5,3 % eine Fehlversorgung und bei 30,6 % eine Kombination aus beidem.

**Insgesamt sind Ergebnisse im Einklang mit dem Ordnungsverhalten in Deutschland und entsprechen weitgehend dem rationalen Einsatz von Opioiden. Die mit Opioiden behandelten Patienten waren durchschnittlich im höheren Erwachsenenalter sowie häufiger weiblichen Geschlechtes.**

**Die Abgabe der retardierten DF ist gängig; es fällt jedoch ein großer Anteil an TTS-Verordnungen auf. Eine nicht retardierte Bedarfsmedikation wurde selten und wenn, dann am häufigsten bei Tumorkranken eingesetzt.**

## **6.2 Wie wird verordnet?**

### **6.2.1 Einhaltung des WHO-Stufenschemas**

Die Ergebnisse zur Einhaltung/Nicht-Einhaltung des WHO-Schemas in Kapitel 5.3.1 sind insgesamt klinisch nachvollziehbar:

Von Lazzari et al. (2016) wurde bei älteren Patienten ohne Ansprechen auf NSAR das Überspringen der WHO-2 mit folgender niedriger Dosierung der stark wirksamen Opioiden vorgeschlagen. Zumal dort Tramadol und Codein wegen Metabolisierung über CYP2D6, ein Enzym der Cytochrom-P450-Gruppe, welches großem Polymorphismus unterliegt, hinterfragt wurden. Maltoni et al. (2005) zeigten bei kleiner Fallzahl (N=54), dass eine direkte Verordnung von WHO-3 bei gutem Management der UAW eine bessere Schmerzreduktion bewirken kann.

**Bei über zwei Drittel der Patienten, die der Hausarzt selbst auf starke Opioiden eingestellt hat, konnte die Einhaltung des WHO-Schemas durch den Arzt bestätigt werden, siehe Abb. 10.**

### **6.2.2 Durchführung der Dosisfindungsphase**

**Bei Therapiebeginn war die Durchführung der DFP weniger häufig vorhanden als die Einhaltung des WHO-Schemas, siehe Kapitel 5.3.2.**

Die Wichtigkeit der DFP wurde in Kapitel 2.5.3 erläutert. Zudem empfehlen Schuler & Griebinger (2015) bei, wie zum Teil auch in dieser Studie, älteren Patienten zu Beginn einer Opioidtherapie eine Dosisreduktion von 25 bis 50 % im Vergleich zu Jüngeren sowie eine langsamere Steigerung.

Nur ein Drittel der ST benutzte eine Umrechnungstabelle zur DFP, siehe Tab. 4. Gegebenenfalls sind die Äquivalenzdosen der in der jeweiligen Hausarztpraxis gängigen Opioide bekannt.

In sehr wenigen Fällen wurde die Dosistitration als Grund für die Therapieunregelmäßigkeit angegeben, siehe Abb. 23. Dies bedeutet, dass die Opioide anders als auf dem BtM-Rp verordnet eingenommen wurden. Es bedeutet aber auch, dass ein kleiner Anteil der SP doch eine DFP bei Therapiebeginn gehabt haben könnte.

**Abb. 11 zeigt, dass bei mehr als der Hälfte der SP keine DFP – weder mit einem schwachen noch starken Opioid – klar dokumentiert oder im Arztinterview rekonstruiert werden konnte. Im Hinblick auf die interindividuelle Opioidtoleranz und mögliche UAW kann dies kritisch sein.**

### **6.3 Bei welchen Indikationen wird verordnet?**

#### **6.3.1 Tumorschmerz- und Akutpatienten**

**In dieser Studie waren unter 20 % der Opioidverordnungen für Tumorschmerzpatienten, siehe hierzu Kapitel 5.4.1.**

Vor folgendem Hintergrund kann dies wenig erscheinen: Für mittelstarke bis starke TS sind Opioide die erste Wahl der medikamentösen Behandlung (Bausewein et al. 2015). Wenn die WHO-, und EAPC-Empfehlungen beachtet werden, kann bei den meisten dieser Patienten eine ausreichende Analgesie bei tolerablen UAW erreicht werden (Caraceni, Hanks, Kaasa et al. 2012). Dennoch gibt es Bedenken der Therapeuten seitens der Sicherheit. Gesetzliche Barrieren können abschreckend wirken. Für Europa beschrieben Cherny et al. (2010) dies als Limitation für eine effektive Therapie bei TS.

Man könnte dem entgegensetzen, dass gegebenenfalls in den hier teilnehmenden Praxen insgesamt wenig Tumorpatienten behandelt wurden. Hensler et al. (2009) beschreiben, dass jene nur einen kleinen Anteil im hausärztlichen Setting ausmachten, da sie in speziellen Zentren zur Palliativversorgung angebunden seien. Außerdem sei die Prävalenz in der Hausarztpraxis bei kürzerer Krankheits- und längerer Hospitalisationsdauer kleiner. Auch für die hausärztliche Palliativversorgung gilt laut Afshar et al. (2015), dass Patienten mit nichtonkologischen Erkrankungen überwiegen.

**Am seltensten wurden Opioide vom Hausarzt für „Akute Schmerzen“ verordnet.**

In der Regel werden diese im hausärztlichen Setting zunächst diagnostisch angegangen. Wenn akute Schmerzen als Opioidindikation angegeben werden, wird meist auch der definierte Rahmen einer Dauer unter 4 Wochen eingehalten, siehe Abb. 29.

**Opioidverordnungen für Patienten mit Tumor- oder akuten Schmerzen sind in dieser Studie seltener als jene für die SP mit CNTS. Sie entsprechen in ihrer Häufigkeit den im AVR bei dieser Indikation dargestellten.**

### 6.3.2 CNTS-Patienten

**In Abb. 12 ist zu sehen, dass von den 621 SP Dreiviertel wegen CNTS behandelt wurden. Dies ist vergleichbar mit den Daten von Schubert et al. (2013): dort wurden 77 % der Patienten wegen CNTS behandelt. Laut Schenk (2020) differenzieren viele Studien nicht nach TS oder CNTS. Bei den Restlichen zeige sich stets, dass die Opioidverordnungen für CNTS überwiegen.**

Im hausärztlichen Setting ist die Inzidenz muskuloskelettaler degenerativer Erkrankungen und die resultierende Arbeitsbelastung laut Hensler et al. (2009) hoch: 1860 Patienten aus 40 Praxen wurden bei Routineuntersuchungen nach Schmerzen über 3 Monate befragt. Fast 20 % gaben Schmerzen an und bei 66,8 % dieser Patienten waren sie muskuloskelettal bedingt.

**Mehrheitlich werden in der DAHO Opioide bei in der LONTS-2 empfohlenen Indikationen verordnet. Bei insgesamt 67 % der DAHO-SP (N=621) wurden Opioide bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ oder „CNTS als ITV“ verordnet.**

Am häufigsten wurden Arthrose- und Rückenschmerzen genannt, siehe Abb. 13. Seit der Aktualisierung der LONTS-Leitlinie im Jahr 2020 wurden die Indikationskriterien für diese beiden Krankheitsbilder enger definiert (Häuser W. 2020a). Bei Arthroseschmerzen sollten Opioide empfohlen werden, wenn ein Gelenkersatz nicht möglich ist und nicht-medikamentöse Therapien versagen. Bei Rückenschmerzen sollten sie empfohlen werden, wenn ein relevanter somatischer Anteil wie bei chron. entzündlichen Rückenerkrankungen oder inoperablen Spinalkanalstenosen besteht. Da chron. Rückenschmerzen häufig sind, hat diese Umformulierung zum Ziel „die potentielle Zahl möglicher Patienten auf solche zu reduzieren, bei denen nach Ansicht der Leitliniengruppe Opioide eine Therapieoption darstellen“ (Häuser W. 2020a). Die Ansprüche einer

guten Patientenselektion steigen. Das Vorliegen jener Kriterien wurde in dieser Studie nicht überprüft.

**Obwohl in LONTS-2 bei diabetischer PNP für die Dauer von 4 bis 12 Wochen die stärkste Empfehlung gilt, waren diese Verordnungen sehr selten. Zusammen mit der Postzosterneuralgie ergab sich ein Anteil von 2,6 % bei CNTS, siehe Abb. 13.**

**Von den 463 Verordnungen für SP mit CNTS waren knapp 10 % für nicht empfohlene Indikationen. Gemessen an der LONTS-2 kann auch in der DAHO eine Fehlanwendung festgestellt werden.**

Die persistierende Fehlanwendung bei einzelnen Krankheitsbildern wird auch nochmals in LONTS-3 thematisiert. Pflughaupt et al. (2010) zeigten in ihrer Befragung, dass bei den Indikationen zwischen 2 und 13 % nicht leitlinienkonforme Diagnosen benannt wurden.

Aus praktischer Sicht stellt sich die Frage, inwieweit der in der DAHO und in den dargestellten Studien in etwa gleich hohe Anteil an „nicht indizierten“ CNTS-Diagnosen zur Begründung einer Opioidtherapie die Tatsache reflektiert, dass Schmerztherapie im primärmedizinischen Setting ein komplexes Ereignis ist. Dieses ist im Autonomiebestreben des Patienten begründet und letztlich müssen irrationale Lösungen um der funktionierenden Patient-Arzt-Beziehung ertragen werden.

**In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Hausärzte Opioide am häufigsten und größtenteils leitlinienkonform an Patienten mit CNTS verordnen.**

### **6.3.3 Therapieverläufe unterschieden nach Indikationsgruppen**

Bei CNTS sind in etwa 30 % der Verläufe regelmäßig und die Hälfte unregelmäßig, siehe Kapitel 5.4.1.1. Wobei sich bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ tendenziell die regelmäßigsten Verläufe zeigen und weniger einmalige Opioidverordnungen stattfinden. Bei „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ finden innerhalb der CNTS-Gruppe die meisten einmaligen Verordnungen statt.

**Zwischen den CNTS-Gruppen zeigen sich insgesamt geringe Unterschiede bei den Therapieverläufen und einmaligen Opioidverordnungen. Tumorschmerzpatienten erhalten häufiger als CNTS-Patienten eine einmalige Opioidverordnung, siehe Abb. 14.**

### 6.3.4 Gewählte Indikationen von Hausarzt und Facharzt

**In dieser Studie wurden mehr Opioidverordnungen durch einen anderen Facharzt als durch den betreuenden Hausarzt, den ST, initiiert, siehe Kapitel 5.4.2.**

Zwischen Hausarzt und Facharzt zeigten sich keine signifikanten Abweichungen bezüglich der gewählten Indikationen. Die relativen Häufigkeiten sind in beiden Gruppen vergleichbar, siehe Abb. 15. Bei fast der Hälfte der Patienten wurde die Opioidtherapie bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ begonnen, ein Viertel bei „CNTS als ITV“.

**Dennoch lag bei den Fachärzten der Anteil an „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“, „Tumor- und Akutschmerzen“ jeweils etwas höher und für „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ und „CNTS als individueller Therapieversuch“ etwas niedriger.**

Zum einen kann dies daran liegen, dass die Fachärzte diese Fälle aufgrund größerer Komplexität dieser CNTS-Patienten häufiger sehen. Zum anderen agieren sie vielleicht aufgrund anderer klinischer Erfahrungen auch mehr außerhalb der Leitlinienempfehlungen.

## 6.4 Wird regelmäßig verordnet?

### 6.4.1 Diskussion der Daten der Reichweite-Indices

**Die Frage nach der Therapieregelmäßigkeit kann anhand der Daten in Kapitel 5.5 nicht abschließend beurteilt werden. Wie in Kapitel 5.6 dargestellt wird, sind die Gegebenheiten in einer Hausarztpraxis sowie die Konsultationen des Patienten in anderen Praxen oder im Krankenhaus komplexe Faktoren, die die berechnete Therapie(un)regelmäßigkeit beeinflussen. Die Stärken des hier verwendeten RI könnten nur bei zentraler BtM-Verordnung ausgeschöpft werden.**

**Dennoch kann man sich der Fragestellung aus verschiedenen Standpunkten nähern. Für eine weitgehend eingehaltene Therapieregelmäßigkeit spricht:**

Würde man von einer Tag und Dosis genauen Regelmäßigkeit ausgehen, betrüge jeder RI und somit auch der Mittelwert und Median null Tage bzw. 0 %.

Die über alle Therapieverläufe errechneten Mittelwerte von *MX* RIa (-0,5 d) sowie *Z* RIa (-0,6 d) haben keine signifikante Abweichung von Null und befinden sich somit im Bereich der Therapieregelmäßigkeit, siehe Tab. 5 und 6. Auch die 95 %-CI für diese Daten umfassen den Nullpunkt.

*MX RIr* (-4,5 %) weicht zwar von Null ab, liegt aber im vordefinierten Bereich der Therapieregelmäßigkeit. Dies ist nachvollziehbar, da die Berechnung von *RIr* größere Zahlen liefert: Ein *RIa* von 1,67 Tagen kann bereits einem *RIr* von 5 % entsprechen. Dass es beim Maximalwert *RIa* zu einer Abweichung von Null kommt, scheint in der Hausarztpraxis fast unumgänglich zu sein, da sich Patienten in der Regel ein neues BtM-Rezept verschreiben lassen bevor ihr Bestand null ist.

Betrachtet man die graphische Darstellung der *MX RIa* im Histogramm in Abb. 17 könnte man über alle Therapieverläufe gesehen das Fazit einer eingehaltenen Therapieregelmäßigkeit ziehen: Die Verteilung ist ein- und steilgipflig in der Nähe des Nullpunkt und nur leicht linksschief. Die spitze Verteilung mit jedoch vielen Beobachtungen in den Enden könnte bedeuten, dass sich insgesamt, aber nicht zwingend pro einzelnen SP, zu viele gegen zu wenige Verordnungen aufheben. Gleiches gilt für die Darstellung von *MX RIr* und *Z RIa* in Abb. 41 und 42.

**Somit wäre nach der Interpretation der Mittelwerte und Mediane der RI die insgesamt verordnete Opioidmenge bedarfsdeckend. Es gibt keine klare Tendenz in eine Richtung – dass zu wenig oder zu viel verordnet wird.**

**Gegen eine weitgehend eingehaltene Therapieregelmäßigkeit spricht folgendes:**

Betrachtet man den *MX* der Maximalwerte *RIa* (-6,2 d) in Tab. 5 könnte man ableiten, dass die Tendenz von zu wenigen Verordnungen überwiegt. Auch in Abb. 18 zeigt sich, dass die absoluten Häufigkeiten der Maximalwerte eher im negativen Bereich liegen.

Die *SD* der *RI* in Tab. 5 zeigen eine erheblichen Streuung der Daten: Der *RIa* liegt bei 68 % der SP innerhalb von  $0,6 \pm 14,6$  Tagen. Eine Toleranz von 2 Wochen zu wenig oder zu viel verordneter Opioidtherapie entspricht nicht der Definition einer Tag genauen Therapie. Ebenso zeigt der *IQA*, im Gegensatz zur *SD* robuster gegen Ausreißer, dass die Hälfte der Werte für *MX RIa* im Intervall von 9,6 Tagen liegen.

**Die deskriptive Statistik in Kapitel 5.5.1.2 der RI getrennt nach Vorzeichen ist aufgrund der Nachteile bei Verwendung von Mittelwerten vorteilhaft, siehe hierzu die Ausführungen in Methodendiskussion unter 7.5:**

In Tab. 8 zeigt sich für beide Gruppen, dass die definierte Therapieregelmäßigkeit im Mittel nicht eingehalten werden kann: Nach *MX RIa* werden Opioiden für 8 Tage zu viel und für 9,8 Tage zu wenig verordnet. Zudem unterscheiden sich alle *RI* signifikant vom Testwert Null, siehe Tab. 15 und 16. Die Streuung der Daten nimmt mit dieser getrennten Auswertung, außer bei neg. Werten für *RIr*, verglichen zu der Gesamtauswertung ab. Sie liegt jedoch noch über dem Bereich für die in dieser Studie angenommene Regelmäßigkeit.

**Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die Tendenz zu unregelmäßigen Opioidverordnungen überwiegen könnte. Insgesamt ist die Herangehensweise allein mit der deskriptiven Statistik nicht konklusiv. Daher wurde in Abb. 16 und Tab. 7, wie bereits im semistrukturiertem Interview mit  $RIr \leq \pm 10\%$ , für jeden Therapieverlauf im Einzelfall anhand weiterer explorativer Grenzwerte die Therapie als regelmäßig oder unregelmäßig eingestuft.**

In der Gegenüberstellung der verschiedenen Grenzwerte gibt es bei der Einstufung der Therapierelmäßigkeit, außer bei der strengsten Definition mit einem Maximalwert  $RIa$  unter 3 Tagen, prozentual eher kleine Unterschiede. Auch wenn bei den Maximalwerten Grenzwerte von  $\pm 14$  TT  $RIa$  toleriert werden, ergibt sich fast das gleiche Ergebnis wie nach der Definition von  $MX$   $RIa$  mit  $\pm 3$  Tagen. Allerdings wird nicht immer bei allen Definitionen, insbesondere bei der  $RIa$  oder  $RIr$ , die gleiche Entscheidung für den jeweiligen Therapieverlauf getroffen.

Mit  $RIr$  und dem Grenzwert von 10 % wurden nur etwas weniger unregelmäßige Therapieverläufe als mit dem Grenzwert von 3 Tagen für  $MX$   $RIa$  detektiert. Wäre  $Z$   $RIa$  mit  $\pm 3$  Tagen herangezogen worden, wäre bei ca. 21 SP weniger nach den Gründen für eine Unregelmäßigkeit gefragt worden. Letztlich bietet jeder gewählte Grenzwert nur eine Annäherung an die Erfassung der Therapierelmäßigkeit. Für diese müsste eine genauere Plausibilitätsprüfung, z.B. Korrelation negativer  $RI$  mit Krankenhausaufenthalten oder positiver  $RI$  mit Dosisitrationen, gemacht werden.

**Die Annahme, dass unregelmäßig verordnet wurde, liegt zwischen 55 bis 61 % der Therapieverläufe der SP, siehe Abb. 16. Dies entspricht mehr als der Hälfte, was die These stützt, dass die unregelmäßigen Verordnungen überwiegen.**

**Die Berechnung von Reichweite-Indices kann bei der Einschätzung helfen, ob die verordnete Opioidmenge der für die Opioidtherapie der SP notwendigen Dosisreichweite entspricht. Die  $MX$  der  $RI$  können jedoch auch bei unregelmäßigen Opioidverordnungen im Toleranzbereich liegen. Mit der kategorischen Einteilung anhand verschiedener Grenzwerte in Abb. 16 konnte eine Annäherung zur Einschätzung der Therapie(un)regelmäßigkeit bzw. der theoretischen Bedarfsdeckung erreicht werden. In dieser Studie zeigt sich, dass eine Tag und Dosis genaue Therapierelmäßigkeit in der Hausarztpraxis nicht immer möglich ist.**

## 6.4.2 Charakterisierung der Praxen anhand der Reichweite-Indices und den demographischen Daten

In Abb. 19 bis 21 sowie 44 bis 46 im Anhang wurden die RI nach Praxen getrennt analysiert. Die Interpretationsschwierigkeiten der RI gelten auch für diese Daten. Dennoch soll an dieser Stelle das Verordnungsverhalten zusammen mit den demographischen Daten aus Tab. 4 und 13 beschrieben werden.

Bei der Auswertung in Abb. 19 lag *MX* RIa bei elf von 18 Praxen nicht über  $\pm 3$  Tage. Darunter waren die Praxen 2, 6, 9, 12 und 16 Gemeinschaftspraxen (GP) mit minimal 39 bis maximal 59 SP. Die anderen sechs Praxen waren Einzelpraxen (EP) mit 6 bis 35 SP (Praxis 3, 4, 10, 11, 14, 18). Ein *MX* RIa über  $\pm 3$  Tage zeigte sich bei den Praxen 1, 8, 17 (GP) und 5, 7, 13, 15 (EP). Die Auswertung nach Maximalwerten RIa pro Praxis bei positivem Vorzeichen in Abb. 20 ergab bei zehn von 18 Praxen *MX* der Maximalwerte RIa größer als 14 Tage. Hierunter waren die Praxen 3, 5, 10, 11, 15 und 18 EP und 2, 6, 8 und 9 GP. Bei Praxis 3, 12 und 13 lagen die IQR unter 14 Tage. Die Auswertung nach Maximalwerten RIa pro Praxis bei negativem Vorzeichen in Abb. 21 zeigte bei allen 18 Praxen *MX* größer als 14 Tage. Es zeigt sich kein klarer Trend, dass die Praxisart RIa beeinflusst.

Die signifikanten Unterschiede kamen meist bei unterschiedlichen Vorzeichen zustande. Bspw. unterschied sich die EP 11 mit negativem RI von den Praxen 8 und 13 sowie die GP 1 von 13 und 18. Acht Praxen (3, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 18) hatten keinen oder bis zu zwei Ausreißer, siehe Abb. 19. In Praxis 3 bestand gar keine Abweichung der Therapieregelmäßigkeit. Hier wurden die wenigsten SP mit 2 vs. Opioiden behandelt. Dort wurden BtM nicht zur Schmerztherapie, sondern mehrheitlich bei anderen Indikationen verordnet. In der GP 8 wurden die meisten SP behandelt. Dort wurde im Mittel eher zu viel verordnet (*MX* RIa  $6,0 \pm 10,7$ , *IQR* 17,5). Betrachtet man alle Praxen lässt sich jedoch nicht ableiten, ob jene mit vielen oder wenigen SP regelmäßiger verordnen.

Auch der Vergleich der *IQR* erbrachte keine neuen Erkenntnisse. Große *IQR* zeigten sich bei den EP 10 und 15. Hier waren die SP jünger als der Durchschnitt. In der EP 5 wurde im Mittel eher zu wenig verordnet ( $-8,8 \pm 22,9$ , *IQR* 13,2). Dort zeigte sich bei den weiblichen SP das höchste Alter und auch bei den männlichen SP lag es über dem Durchschnitt. Mehr als 4 Ausreißer gab es bei EP 7 (26 SP) und GP 17 (53 SP), wobei das Alter der SP etwa dem Durchschnitt entsprach.

Bei den in Abb. 45 dargestellten Daten der *MX* RIa bei positivem Vorzeichen lag in den Praxen 1, 3, 7 und 11 bis 14 verglichen zu den Praxen 6, 8, 10 und 15 eine geringe Abweichung von Null vor. Auch in den Praxen 2, 9, 17 lag der *MX* RIa nahe Null, mit jedoch größerem *IQR*.

In Abb. 46 zeigten sich für die SP mit negativem RI keine signifikanten Unterschiede. Die Praxen 1, 2, 9 und 16 ähneln sich mit geringer Abweichung von Null und kleinen *IQR*. Große *IQR* zeigten sich

bei Praxis 4 und 10. Mehr als zwei Ausreißer gab es in Praxis 5 und 6.

Ein weiterer Aspekt ist, dass in GP jeweils der ST zum Therapieverlauf der SP befragt wurde, welcher der hauptsächliche Verordner bzw. Ansprechpartner des Patienten war. Dennoch wurden die RI-Daten nicht pro Verordner aufgeteilt, sondern pro Praxis dargestellt. Daher zeigen sich für GP Ergebnisse basierend auf dem Ordnungsverhalten verschiedener Verordner.

**Die Boxplots der Reichweite-Indices unterscheiden sich pro Praxis. Faktoren, wie bspw. die Praxisart (EP oder GP) sowie Anzahl und Alter der behandelten Patienten könnten die Therapieregelmäßigkeit beeinflussen. Bei jedoch gegebenen Limitationen der Auswertung der Reichweite-Indices kann in dieser Studie keine gesicherte Aussage über den Zusammenhang dieser Faktoren zum Ordnungsverhalten der einzelnen Praxen getroffen werden. Zudem führen die Verteilung und das Zusammenspiel, der im nächsten Kapitel genannten Faktoren aus dem Interview zu Unterschieden zwischen den Praxen.**

## **6.5 Wie erklärt der Behandler auffällige Ordnungen im Interview?**

### **6.5.1 Diskussion der Gründe für die Therapieunregelmäßigkeit**

**Regelmäßige Ordnungen und praktikable Einnahmeintervalle unter Beachtung der Halbwertszeiten können einen konstanten therapeutischen Wirkspiegel einer Opioidtherapie sicherstellen (AkdÄ 2007). Dabei sind Arzt und Patient gleichermaßen gefordert.**

**In dieser Studie wurde der behandelnde Arzt bei Hinweisen auf Unregelmäßigkeiten zu den möglichen Gründen befragt: Die in der Hausarztpraxis alltäglich relevanten Umstände und Schwierigkeiten einer Opioidtherapie wurden aus der Sicht des behandelnden Arztes erhoben, siehe Kapitel 5.6.1 mit den Abb. 22 und 23.**

Die Ergebnisse aus Kapitel 5.6.3 werden aufgrund des besonderen Interesse an TTS-Ordnungen im Kapitel 6.7.3 diskutiert.

Patientenabhängige Faktoren, wie „mangelnde Compliance“ und „bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf“ traten insgesamt je zu einem Fünftel auf. Gleichmaßen führten auch logistische Umstände wie „Krankenhausaufenthalte“ und „Facharztmitbetreuung“ zu Unregelmäßigkeit. Wobei „Krankenhausaufenthalte“ maßgeblich die Begründung bei SP mit negativem RI waren. Auch bei der „Facharztmitbetreuung“ kam es eher zu negativer Abweichung.

Die Häufigkeit der Antwort „Sonstiges“ insbesondere bei positiver Abweichung des RI ist relevant und zeigt, dass vor Studienstart nicht alle Unwägbarkeiten einkalkuliert werden konnten. Hierbei waren die Gründe mit 10 verschiedenen Kategorien heterogen. Allerdings wurde am häufigsten mit „weiß nicht“ geantwortet. Dies könnte auch auf fehlerhafte Datenerhebung, zu wenig Zeit im Interview oder inkomplette BtM-Rp-Sammlungen hinweisen. Bei pos. Abweichung des RI wäre auch denkbar, dass der Patient aus organisatorischen Gründen, bspw. vor einem Urlaub, bereits früher gekommen ist.

„UAW“ scheinen nur selten aufgetreten zu sein oder wurden nicht detektiert.

Nicht vernachlässigbar ist, dass es lege artis zu „Opioid-Auslassversuchen“ (DGSS 2014, S.43) kommen kann. Dieser Begriff wurde im Interview nicht als Grund für eine Therapieunregelmäßigkeit genannt oder umschrieben. Dies kann durch die große Anzahl an SP pro Interviewer und die retrospektive Datenerhebung mitbedingt sein. Mutmaßlich könnte bei einigen SP ein Opioid-Auslassversuch stattgefunden haben, ohne dass er benannt wurde. Dafür spricht, dass viele RI-Ausreißer negativen Vorzeichens waren. Gegebenenfalls sind diese SP nicht in der Sprechstunde erschienen, da sie sich in dieser Zeit nur bei Problemen melden sollten. Somit gab es hierzu keinen Akteneintrag oder dieser müsste zeitaufwändiger gesucht werden.

Das Vorgehen retardierte Opioide „für Episoden mit starken Schmerzen“ an 16 % von 106 SP mitzugeben setzt eine gute Compliance und Disziplin des Behandelten voraus. Man müsste diskutieren, ob dies nicht einer Bedarfsmedikation gleichzusetzen wäre.

In Abb. 43 ist zu sehen, dass insbesondere die „mangelnde Compliance“ gefolgt von „für Episoden mit starken Schmerzen“ und „Schwankungen im Schmerzmittelbedarf“ zu positiven Ausreißern beitrug. Die Angaben „aufgedeckter Abusus“ und „Heimanforderungen“ bestanden nur bei pos. Ausreißer; hier fällt der Anteil von 12,5 % für „Abusus“ auf. Die Mitbehandlung andernorts, also die „Facharztmitbetreuung“ und „Krankenhausaufenthalte“, machte mit 37,5 % den größten Anteil bei den negativen Ausreißern aus. Jedoch scheint die „Compliance“ auch ein relevanter Aspekt zu sein.

**In dieser Studie zeigten sich sowohl patientenabhängige als auch logistische Umstände, die die Einhaltung einer Therapieregelmäßigkeit erschweren. Bei einigen vermeintlich unregelmäßigen Therapieverläufen blieb der Grund jedoch noch unklar. Es ist möglich, dass es noch weitere Gründe für die Therapieunregelmäßigkeit bzw. Hürden der Opioidtherapie in der Hausarztpraxis gibt.**

### 6.5.2 Diskussion der Gründe für einmalige Opioidverordnungen

**Bei den SP mit einmaliger Opioidverordnung wurde am häufigsten eine „präfinale Therapie“ angegeben. Zusammen mit dem Anteil an „verstorbenen“ SP vor einer Weiterverordnung zeigt sich in Kapitel 5.6.2, dass ein relevanter Anteil der Opioide von Hausärzten am Lebensende ihrer Patienten verordnet wird.**

In 16,2 % wurde der Patient andernorts weiterbehandelt, siehe Abb. 24. Weiterhin fand zu etwa jeweils einem Zehntel eine einmalige Opioidverordnung bei „akuter Schmerzepisode“, bei „Schmerzreduktion“ oder „keinem Benefit“ im Verlauf sowie bei Auftreten von „UAW“ statt.

Unter den Weiterverordnung als „postoperativer Schmerzmittelbedarf“ könnten auch kritische Verordnungen sein, welche auf das vorangegangene zu kurz gekommene Entlassungs-Management zurückgeführt werden können. Wehkamp & Naegler (2017) berichteten über den Zeitmangel der Ärzte und die Beschleunigung medizinischer Prozesse. Kürzere Verweildauern und größere Fallzahlen sind nachgewiesen (Herr et al. 2018). Neuman et al. (2019) zeigten in einer systematischen Review, dass Studien in den USA auf eine Überanwendung von Opioiden nach Operationen hinweisen: Dort entließe man viele Patienten unnötigerweise mit Opioiden. Zudem wären auch nach wenig invasiven Eingriffen Opioidverordnungen nach einem Jahr häufiger, wenn Opioide bereits postoperativ verordnet wurden.

Sehr selten war der Grund für eine einmalige Opioidverordnung ein aufgefallener „Abusus“. Hausärzte kennen ihre Patienten meist umfassend und in allen Lebenslagen. Ein Screening auf eine psychiatrische Komorbidität fällt den Hausärzten möglicherweise leichter als den Fachärzten, bei denen die Patienten seltener vorstellig werden. Jedoch sind unerkannte Fälle von Abusus nicht auszuschließen. Die Arbeit von Häuser et al. (2015a) zeigen, dass in Studien nicht explizit nach riskantem Konsum gesucht wird; lediglich eine Studie beinhaltete systematische Untersuchungen zum Fehlgebrauch der Medikamente. Just et al. (2016) beschreiben, dass Studien zur Prävalenz von Missbrauch und Abhängigkeit deutscher Schmerzpatienten dazu beitragen können Ausmaß und Relevanz dieser Problematik in Deutschland besser einzuschätzen. Ein hohes Missbrauchsrisiko bestehe bei jungen Patienten sowie bei einem Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte (Just et al. 2016). Auffälliges Verhalten, wie Rezeptverlust oder eine eigenmächtige Dosiserhöhung, sollte zur weiteren Abklärung führen.

Verordnungen, die nicht weitergeführt wurden, könnten auch auf die hohe Entscheidungsbelastung mit resultierender „decision fatigue“ zurückgeführt werden. Dieser Aspekt kann in einem Interview mit dem Behandler jedoch schlecht herausgearbeitet werden. Philpot et al. (2018) zeigten die Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer Opioidverordnung bei Patienten mit Rückenschmerzen (N=2.772) im Tagesverlauf; kurz vor Ende der Sprechstunde sei diese am höchsten.

**Einmalige Opioidverordnungen durch den Hausarzt sind nicht selten. In dieser Studie machen sie einen Viertel der Opioidverordnungen aus. Durch die Weiterbehandlung andernorts gibt es jedoch auch Fälle von einmaligen Verordnungen, die in dieser Studie nicht nachverfolgt werden konnten.**

**Bis auf zwei neue Aspekte, die den Verordnungen für akute oder postoperative Schmerzen zuordnen sind, entsprechen die genannten Gründe für einmalige Verordnung denen für die Unregelmäßigkeit. Gegebenenfalls gibt es noch weitere Gründe für einmalige Verordnungen von Opioiden.**

#### **6.6 Wie lange wird bei chronischen Schmerzen verordnet?**

**60 % der 621 SP hatten eine Gesamttherapiedauer von über 90 Tagen (13 Wochen). Die Therapiedauer in Tagen (TD) ist bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ am längsten, siehe Kapitel 5.7.1. Fast genauso lang wird bei „CNTS als ITV“ und bei „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ verordnet. Unter den SP mit chron. Schmerzen war die TD bei „Tumorschmerzen“ am kürzesten.**

Die meisten Empfehlungen zu Indikationen bei CNTS gelten für die Therapie von 4 bis 12 Wochen. Danach sinkt die Evidenz laut LONTS-2. Jedoch gilt bei fehlender Datenlage kein striktes Verbot für die LTOT. Vergleicht man die Therapiedauern in Abb. 28 bei SP mit CNTS und TS, ist diese mit 30 Wochen bei CNTS fast doppelt so groß. TS-Patienten sind ca. 17 Wochen in Behandlung, was einer mittelfristigen Therapie entspricht. Auch bei in LONTS-2 nicht empfohlenen Indikationen werden Patienten mit CNTS im Durchschnitt 28 Wochen mit Opioiden behandelt.

Wenn in der Einstellungsphase von 12 Wochen (84 d) die individuellen Therapieziele nicht erreicht bzw. nicht tolerierbare UAW auftreten, sollte die Opioidtherapie schrittweise beendet werden (DGSS 2014, S.41-42). Auch wenn Schmerzlinderung durch nicht-medikamentöse Maßnahmen gelingt, ist eine Beendigung sinnvoll. Bei langfristiger Opioidresponse sollte nach 6 Monaten (ca. 180 d) mit einem Auslassversuch überprüft werden, ob die parallel eingeleiteten Maßnahmen erfolgreich und die Fortführung der Opioidtherapie noch indiziert ist (Häuser et al. 2014a; DGSS 2014, S.43).

Die Doppelgipfligkeit der Histogramme in den Abb. 30 bis 32 wäre damit erklärt, wenn das oben beschriebene Vorgehen auch bei den DAHO-SP so geschehen ist. Nach 80 Tagen, entsprechend der Einstellungsphase, nimmt die absolute Häufigkeit bei „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ und nach 75 Tagen bei „CNTS als ITV“ ab. Weniger Patienten werden im Zeitraum zwischen 100 und 300 Tagen behandelt. Danach nehmen die Häufigkeiten der Therapiedauern um ein Jahr in beiden Indikationsgruppen wieder zu.

Bei den SP mit „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“ nimmt die absolute Häufigkeit der behandelten SP bereits nach ca. 33 Tagen ab, siehe Abb. 32. Dieser Zeitraum entspricht oft nur einer BtM-Rezeptierung. Ab 200 Tagen gibt es fast keine Verordnungen, was der kritischen Prüfung der Opioidresponse gleichzusetzen wäre. Die Häufigkeiten steigen erst wieder bei Therapiedauern um ein Jahr an. Dies könnten Therapie-Responder sein; anscheinend wird bei positivem Ansprechen auch bei diesen Indikationen eine LTOT durchgeführt.

**Bei chronischen Schmerzen werden über alle Indikationen entweder bis zu 12 Wochen dauernde Behandlungsversuche unternommen, oder die Opioidtherapien laufen 1 Jahr und länger im Sinne einer überprüften LTOT.**

#### **6.6.1.1 Studienlage LTOT**

Von Bialas et al. (2020) wurde eine syst. Review mit Evaluation von Effizienz, Akzeptanz und Sicherheit der LTOT bei CNTS mit 15 Studien (N=3590) über 26 Wochen (bis zu 156 d) vorgelegt. Die betrachteten Indikationen waren Arthrose- und Rückenschmerzen sowie diabetische PNP. Es wurde gezeigt, dass bei gut indizierten und überwachten Patienten eine LTOT gemacht werden kann. Die Evidenz für die Outcomes war jedoch niedrig und es kam zu einer Abbruchquote von Zweidritteln.

Von Lauche et al. (2015) wird darauf hingewiesen, dass keine RCT sondern weitere Versorgungsforschung helfen werde, sich den Problemen der LTOT zu nähern. Gesundheitsökonomische Aspekte, wie Arbeitsausfalltage oder die berufliche Wiedereingliederung, sollten gängige Endpunkte werden. Systematische vergleichende Wirksamkeitsstudien an Daten aus Gesundheitsregistern seien Mittel der Wahl.

Die Bedenken der LTOT begründen sich in der Gefahr durch Fehl- oder Missbrauch der verordneten Opioiden. Die retrospektive Querschnittstudie von Häuser et al. (2018a), basierend auf Routinedaten von 4.028.618 Versicherten, zeigte bei 18,7 % der Versicherten mit mindestens einer Opioidverordnung erfüllte Kriterien einer LTOT. 1,75 % der Patienten mit LTOT wurden mit Diagnosen von psychischen- und Verhaltensstörungen sowie wegen Vergiftungen durch BtM hospitalisiert. Dies war mit der gleichzeitigen Verordnung von Tranquilizern sowie bei Patienten mit depressiver und somatoformer Schmerzstörung assoziiert. Hier sollte also weiterhin besondere Vorsicht gelten. Zudem sind laut Häuser et al. (2018b) Hospitalisationen wegen schädlichem Gebrauch bei Leitlinien-empfohlener Opioiddosis seltener als bei einer Hochdosis-LTOT.

Inwiefern eine LTOT das Immunsystem von Patienten mit CNTS schwächt ist noch unzureichend untersucht. Es gibt jedoch Hinweise, dass natürliche Killerzellen und Interleukin-1 $\beta$  beeinflusst werden (Diasso et al. 2020).

## **6.7 Wie verordnet der Hausarzt Transdermale Pflaster (TTS)?**

### **6.7.1 Häufigkeit und Indikation von TTS bei Verordnung durch den Hausarzt**

**Etwas mehr als die Hälfte der Verordnungen durch den Hausarzt waren TTS, nämlich an 144 von 277 SP, siehe Kapitel 5.8.1.**

Nicht jeder Hausarzt verordnet anteilmäßig gleich viele TTS. Bei den Praxen zeigt sich, bis auf Praxis 12, dass der Anteil an eigenen TTS-Verordnungen höher ist als der Anteil an allen TTS-Verordnungen, siehe Tab. 10 und 18. Ausgenommen einer Praxis verordneten alle ST Pflaster; der TTS-Anteil reichte von 26 bis 100 % der Opioidverordnungen in der jeweiligen Praxis.

Bezüglich der Indikation, die zur Verordnung führte, gab es bei den TTS eine nicht signifikante Tendenz zu mehr Verordnungen bei „CNTS als ITV“ und „CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen“, siehe Abb. 35. Insgesamt war die Verteilung der Indikationsgruppen bei TTS oder oralen Opioiden in etwa gleich.

In der DAHO zeigte sich mit 17 % im Vergleich zu den Daten von Jobski et al. (2019) mit 29 % ein geringerer Anteil an Patienten mit Tumordiagnosen bei TTS-Verordnung. Wobei bei Jobski et al. (2019) die Krankenkassendaten untersucht wurden und nicht sicher ist, dass die Tumordiagnose auch die entsprechende Schmerzdiagnose und daher Indikation zur Opioidtherapie war.

**Vergleicht man die SP mit TTS- und oraler Verordnung sind die SP mit TTS im Durchschnitt 7 (m. SP) bzw. 6 (w. SP) Jahre älter als bei oraler DF der Opioidverordnung, siehe Tab. 11.**

Weiterhin sind die Patienten mit TTS-Verordnung 8 (m. SP) bzw. 6 Jahre (w. SP) älter als die Grundgesamtheit der SP (N=621), siehe Tab. 11 und 13. Bei Rigler et al. (2007) war eine transdermale Applikation bei höherem Alter (85- versus 60- bis 75-jährig), Unterbringung in einem Pflegeheim sowie bei Demenz wahrscheinlicher.

Jobski et al. (2019) untersuchten TTS-Verordnungen zwischen 2010 und 2014 bei einer Kohorte von über 65-jährigen in Alters- bzw. Pflegeheimen behandelten Patienten (N=127.227). Bei 8571 Patienten (6,7 %) wurde ein Fentanyl-TTS erstmals initiiert; in 90 % durch den Hausarzt. Fast die Hälfte der Patienten waren opioidnaiv. Bei diesen war die Pflegestufe und die Prävalenz von Demenz sogar höher. Das Durchschnittsalter lag bei 86 Jahren und damit höher als in der DAHO. Der Anteil an weiblichen Patienten (79 %) ähnelt jenem der DAHO-SP mit TTS-Verordnung (73,4 %). Zudem fällt auch auf, dass bei der Angabe von Gründen für unregelmäßige TTS-Verordnungen häufig die „präfinale Therapie“ (oral N=6, TTS N=14) angegeben wurde, siehe Abb. 26.

Gerade bei älteren Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Schuler & Griebinger (2015) warnen vor der Verharmlosung dieser potenten Medikamente: Obwohl es Hinweise gebe, dass sich Erkenntnisse

des mittleren nicht auf das höhere Lebensalters übertragen lassen, seien keine RCT zur Wirksamkeit von Opioiden mit Patienten ausschließlich über 75 Jahre vorhanden. Zudem seien in Studien mit älteren Teilnehmern kaum multimorbide und geriatrische Patienten eingeschlossen.

**In der DAHO waren TTS-Verordnungen durch den Hausarzt insgesamt häufig. Auch wenn die in Kapitel 6.1.2 erläuterten demographischen und epidemiologischen Faktoren berücksichtigt werden, zeigt sich bei weiblichem Geschlecht und einem Alter von über 75 Jahren die Verordnung von TTS im Vergleich zu den oralen Opioiden überproportional häufig. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Hierfür gibt es jedoch keine Evidenz.**

#### ***6.7.1.1 Buprenorphin versus Fentanyl***

**Es wurde 130-mal Fentanyl (90,3 %) und 14-mal (9,7 %) Buprenorphin verordnet. Somit verwendeten die ST viel häufiger Fentanyl als Buprenorphin.**

Golčić et al. (2018) untersuchten ältere Patienten mit TTS-Verordnungen in Hospizen: 292 (75,8 %) bekamen Fentanyl und 93 (24,1 %) Buprenorphin. Es gab keinen Unterschied im Überleben.

**Warum Fentanyl als TTS bevorzugt wird ist unklar. Die Behandlungskosten von Buprenorphin sind deutlich höher. Jedoch bringt die Anwendung von Buprenorphin Vorteile mit sich.**

Im Review von Gudin & Fudin (2020) wird daraufhin gewiesen, dass die Beschreibung von Buprenorphin als Partialagonist zu Verwirrung und der Annahme einer geringeren Wirksamkeit führe. Dabei dissoziiert es langsamer vom  $\mu$ -Rezeptor als andere Opioide, was zu längerer Wirkung und weniger Entzugserscheinungen führt. Zudem ist die ausbleibende Immunsuppression zu erwähnen (Pergolizzi et al. 2010).

Fishman & Kim (2018) reviewten 5 Studien zu Buprenorphin und beschrieben den Zusatznutzen für CNTS, sowie den Ceiling-Effekt der Atemdepression gegenüber Fentanyl. Zudem sei Buprenorphin oft unterdosiert; die häufig verschriebenen niedrigsten verfügbaren Dosen seien zur Evaluation von Toleranz und Dosis geeignet und bei Dauertherapie subtherapeutisch.

Auch im Review von Ahn et al. (2017) zeigte sich ein geringeres Risiko für eine Toleranzentwicklung bei Buprenorphin und gegebenenfalls auch eine bessere Verträglichkeit verglichen zu Fentanyl. Limitierend sind jedoch die kleinen Fallzahlen der betrachteten Studien.

### **6.7.2 Dosisfindungsphase bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt**

**Eine DFP war bei oraler DF wahrscheinlicher als bei TTS, siehe Kapitel 5.8.3. Da vorher nicht ein anderes Opioid verordnet werden muss, fällt es bei oraler Opioidverordnung gegebenenfalls leichter an eine DFP zu denken. Bei der TTS-Verordnung fand nur bei 27,1 % der Patienten eine DFP mit WHO-2 und/oder 3 statt. Formal waren 91 % der SP bei TTS-Verordnung opioidnaiv gegenüber stark wirksamen Opioiden der WHO-3.**

In der Studie von Garbe et al. (2012) gab es ein ähnlich hohes Ergebnis; bei 84,5 % der Patienten mit Fentanyl-Verordnung traf die Opioidnaivität zu. Die dortige hohe Anzahl an einmaligen Verordnung traf in dieser Studie nicht zu; mit 27 % wurden in der DAHO nur halb so viele TTS einmalig verordnet. Zudem waren einmalige TTS-Verordnungen in etwa gleich häufig wie bei der oralen DF. In der Studie von Jobski et al. (2019) erhielt über die Hälfte der opioidtoleranten Patienten ein WHO-2 Opioid vor dem TTS. In der DAHO erhielten 20,1 % eine DFP mit einem WHO-2 Opioid, siehe Tab. 19.

Jedoch sind diese Ergebnisse nicht überraschend. Pflughaupt et al. (2010) beschrieben, dass über die Hälfte der befragten Ärzte bei Fentanyl-TTS eine zu kurze Zeit bis zum Erreichen eines klinisch relevanten Serumspiegels und eine zu kleine Morphinäquivalenzdosis zu einem 50 µg/h-Fentanylpflaster angaben. Auch die Studie von Friesen et al. (2016) zeigte bei 11.063 Patienten zwischen 2001 und 2013 eine unsichere Fentanyl-Initiierung in 74,1 % der Fälle. Vor allem bei Frauen und Patienten über 65 Jahre wurde eine unzureichende Opioidtoleranz gefunden. Von Beginn zum Ende der Studie war der Anteil allerdings von 87 % auf 50 % rückläufig.

Die Studie von Allan et al. (2005) zeigte, dass Startdosen von 25 µg/h Fentanyl und 30 mg Morphin von Patienten, die naiv gegenüber WHO-3 Opioiden waren, gut vertragen wurden. Dies kann als Argument gegen eine zwingende orale DFP angeführt werden.

**Fentanyl- und Buprenorphin-Pflaster werden im hausärztlichen Setting häufig ohne vorangegangene Dosisfindungsphase mit einem oralen stark wirksamen Opioid – also bei opioidnaiven Patienten – verordnet.**

### **6.7.3 Therapiedauer und Therapieverläufe bei TTS- und oraler Opioidverordnung durch den Hausarzt**

**Bezüglich der Therapiedauer gibt es bei den SP mit TTS- oder oraler Opioidverordnung durch den Hausarzt keine signifikanten Unterschiede, siehe Kapitel 5.8.4. Im Mittel ist jene für TTS jedoch kürzer.**

Die in Abb. 37 und 38 gezeigte Verteilung der absoluten Häufigkeiten der TD unterschieden nach DF bei den SP, die durch den Hausarzt eingestellt wurden, entsprechen dem in Kapitel 6.6 beschriebenen Muster. Daher könnte die dort vorgestellte Interpretation für stattgefundene „Opioid-Auslassversuche“ und Abschätzen der „Therapieresponse“ auch hier gelten.

Betrachtet man nur die Weiterverordnungen in Tab. 9 (205 SP), war bei TTS der Anteil von 60 % unregelmäßiger Therapieverläufe etwas niedriger als bei der oralen DF mit 64 %.

Für die Therapieunregelmäßigkeit bei TTS-Verordnungen waren „sonstige“ Gründe häufiger als bei der oralen DF, siehe Abb. 25 (oral N=18; TTS N=26). Weiterhin wurde bei TTS weniger mit „Krankenhausaufenthalt“, „Facharztmitbetreuung“ oder „Schwankungen im Schmerzmittelbedarf“ und „mangelnder Compliance“ begründet. Positiv fällt auf, dass TTS nur sehr selten „für Episoden mit starken Schmerzen“ verordnet wurden.

Insgesamt traten „UAW“ bei SP mit Therapieverlauf selten, aber im Falle der TTS-Verordnung mit 6,3 % doppelt so häufig auf. Auch für die einmaligen Opioidverordnungen zeigt sich in Abb. 27 bei TTS das Auftreten von „UAW“ häufiger (oral: 2 von 33 SP, TTS: 9 von 39 SP).

Auffällig ist, dass nur bei TTS-Verordnungen die Unregelmäßigkeit durch die „Heimanforderung“ erklärt wurde, siehe Abb. 26. Bei diesen 10 SP wurden BtM-Rp nach Angaben des Pflegeheims ausgestellt. Hier könnten Unregelmäßigkeiten durch verloren gegangene TTS oder falsche Applikationsintervalle aufgetreten sein. Die Antwort „präfinale Therapie“ war bei TTS-Verordnung ebenfalls häufiger.

Weiterhin wurden Therapieunregelmäßigkeiten bei den TTS damit erklärt, dass der Patient „keinen Benefit“ durch die Therapie hatte. Dies könnte man auch auf die meist fehlende DFP zurückführen, da die Dosistitration mit einem TTS nur eingeschränkt möglich ist, aber maßgeblich für den Therapieerfolg ist. Außerdem sind auch bei stabiler Einstellung mit TTS oft nicht retardierte Opiode zur Behandlung von Schmerzspitzen von Nöten (atd 2015).

**Die Therapieverläufe der SP gestalten sich ähnlich unabhängig davon, ob ein TTS oder orales Opioid vom Hausarzt verordnet wurde.**

**Bei den angegebenen Gründen für die Therapieunregelmäßigkeit werden bei den TTS-Verordnungen jedoch die Gründe „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“, „Heimanforderung“, „präfinale Therapie“ und „kein Benefit“ im Vergleich zu den oralen Opioidverordnungen häufiger genannt.**

## 7 Methodendiskussion

### 7.1 Einschätzung der Aussagekraft der Stichprobe

Ob das Ordnungsverhalten in der Stichprobe der DAHO repräsentativ ist, kann nur näherungsweise beurteilt werden.

Einerseits kann man aufgrund der verglichenen relativen Häufigkeiten der Opioiden in DAHO und AVR argumentieren, dass die Ordnungen zum deutschlandweiten gleichjährigen Muster passen. Zudem wurden retardierte DF am häufigsten verordnet, was das ambulante Setting gut abbilden sollte.

**Andererseits spielt der Selektionsfehler durch die geringe Teilnahmebereitschaft von 6,3 % (siehe Abb. 3) mit potenzieller Verzerrung der erhobenen Daten eine Rolle.**

Limitierend für eine regere Teilnahmebereitschaft war, dass diese Studie für die ST mit einem großem Aufwand verbunden war. Die Bereitschaft uneingeschränkte Einsicht in die BtM-Rp zu geben, zwei Praxisbesuche zu koordinieren und eine Stunde für ein Interview einzuplanen spricht für Ärzte mit Forschungsinteresse und damit verbundener Auseinandersetzung mit den aktuellen Leitlinien. Wahrscheinlich wurden motivierte und im Umgang mit Opioiden erfahrene Ärzte in die DAHO eingeschlossen.

Studien mit ähnlich großem Aufwand für den ST konnten nicht identifiziert werden. Studien, mit ähnlichen inhaltlichen Themen erzielten jedoch auch kleine Responder-Raten von 10 bis 15 % und unterliegen somit ebenfalls einer Verzerrung. Bspw. erreichte die Untersuchung von Provenzano et al. (2018), bei der ein Interview an 300 Ärzte per Mail verschickt wurde, eine 16-prozentige Rücklaufquote.

Primär sollten die Daten der 621 SP anhand der eingesetzten deskriptiven Statistik beschrieben und mit der Klinik in Zusammenhang gebracht werden. Mit den verwendeten biometrischen Testverfahren fand eine Überprüfung der statistischen Signifikanz möglicher Gruppenunterschiede, bspw. zwischen den vordefinierten Indikationsgruppen statt.

Eine Subgruppenanalyse, um bspw. das Auftreten von UAW zu vergleichen, war bei kleiner Fallzahl und limitierten Ressourcen der Untersucherin und der ST nicht möglich. Dafür hätten bspw. die Krankenakten der SP durch die Untersucherin analysiert werden müssen, was in dieser Studie nicht vorgesehen war.

### **7.1.1.1 Fallzahl für die TTS-Verordnung**

Die Fallzahl der SP mit Opioidverordnungen durch den interviewten Hausarzt ist kleiner als die der Grundgesamtheit; weniger als die Hälfte der SP, nämlich 277, wurden von dem befragten Hausarzt auf Opioide eingestellt.

Insbesondere bei der weiteren Analyse der TTS-Verordnungen, wie den Gründen für die Therapieunregelmäßigkeit und den einmaligen Opioidverordnungen, reduziert sich die Fallzahl weiter. Rückschlüsse auf die Allgemeinheit können daraus nicht gezogen werden. Die SP mit oraler DF bei Erstverordnung durch den Hausarzt werden hierbei als Vergleichsgruppe herangezogen. Methodisch günstig ist, dass in beiden Gruppen in etwa gleich viele SP sind.

Der Anteil an TTS-Verordnungen pro Praxis variiert zwischen 0 und 78 %. Ob gewisse Behandler TTS bevorzugen oder die Werte zufällig hoch für das betrachtete Jahr waren, kann nicht nachvollzogen werden.

**Durch die Erhebung der Daten vor Ort wird ein vielfältiger Einblick in die hausärztlichen Opioidverordnungen ermöglicht. Mit der erreichten Fallzahl von 621 SP kann jedoch nicht auf das Verordnungsverhalten von Hausärzten generalisiert werden. Einige Publikationen zu Opioidverordnungen bewegen sich jedoch in ähnlichen Dimensionen. Bei Studien, die für die Befragten aufwändig sind, resultiert oft eine geringe Teilnahmebereitschaft.**

## **7.2 Limitierte Vergleichbarkeit der Daten mit dem Arzneiverordnungsreport**

Quantitative Daten zu Opioidverordnungen in Deutschland sind jedes Jahr im AVR enthalten. Anhand der für die Jahre 2015 und 2018 angegebenen DDD im AVR-2016 und AVR-2019 wurde in dieser Studie für die zu vergleichenden Opioide pro Jahr eine Gesamt-DDD berechnet und die DDD der jeweiligen Opioide in Relation dazu gesetzt. Die definierten Tagesdosen in Mio. (DDD) beschreiben eine berechnete mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die jeweilige Hauptindikation bei einem 70 kg schweren Erwachsenen. Jene sollen die Behandlungshäufigkeit anhand des Dosisverbrauchs verschiedener Arzneimittel vergleichbar machen (KVNO 2009).

In der DAHO werden die Opioide als Hauptverordnung pro SP im Behandlungsjahr 2015 unabhängig von der Therapiedauer und Dosis als relative Häufigkeiten der Hauptverordnungen wiedergegeben. Die Tag genaue Dosis wurde hiermit nicht dargestellt.

Jedoch wird auch in den AVR aufgrund der Angabe in DDD nicht die Tag genaue Opioidmenge abgebildet. In der deskriptiven Studie von Nielsen et al. (2017) in Australien wurden Dosisdaten von

1101 Patienten mit CNTS unter Opioidtherapie anhand eines speziell geführten Medikamententagebuch berechnet und mit den DDD, errechnet nach WHO-Empfehlung, verglichen. Für viele Opioide gab es erhebliche Unterschiede. Bei bspw. Oxycodon und Buprenorphin waren die DDD zwei bis 7-mal höher als die tatsächliche Dosis. Bei Fentanyl und Hydromorphon stimmte sie in etwa überein. Die Autoren sehen eine Limitation der Interpretation des Opioidgebrauchs anhand der DDD und empfehlen eine Neu-Berechnung anhand der Morphin-äquivalente.

**Die relativen Häufigkeiten aus beiden Datensätzen können als Trendwerte betrachtet und miteinander verglichen werden, siehe Abb. 39. Die größte Limitation des Vergleiches ist jedoch, dass die DAHO nur Daten aus Hausarztpraxen beinhaltet und im AVR alle ambulanten Opioidverordnungen enthalten sind.**

### 7.3 Methode des semistrukturierten Interviews

#### 7.3.1 Erhebung des WHO-Stufenschemas und der DFP

Eine Limitation der Methode des semistrukturierten Interview ist, dass die Fragen sich auf das Vorjahr bezogen. Die Fragen zur Einhaltung des WHO-Schemas und der DFP, welche den Therapiebeginn betreffen, sind nach längerer Zeit schwerer zu beantworten.

Die Einnahme von WHO-1 oder -2 Präparaten ist nicht immer klar dokumentiert oder schnell in der Krankengeschichte zu finden. Für die SP, die nicht selbst vom Hausarzt eingestellt wurden, ist dies noch schwieriger; in über 40 % waren WHO-1 und -2 Verordnung unklar, siehe Tab. 14.

Falls eine DFP stattgefunden hat und die Präparate, wie im Interview (siehe unter 13.2.3 Punkt 8) gefordert, benannt wurden, wurde im Anschluss die korrekte Einhaltung durch die Untersucherin überprüft. Auch wenn die Opioidverordnung bereits im Vorjahr initiiert wurde, konnte der ST zur DFP befragt werden. Jedoch konnte dies dann nicht mehr anhand der BtM-Rp nachvollzogen werden, da sich die Einsicht in die BtM-Rp auf das Untersuchungsjahr beschränkte.

Im Hinblick auf die aufgetretenen unregelmäßigen Therapieverläufe bleibt zu vermuten, dass einige DFP praktisch durchgeführt, aber im Interview nicht angegeben wurden. Gegebenenfalls hätte die Frage nach der DFP anders gestellt werden sollen: Möglicherweise ist der verwendete Ausdruck „Dosisfindungsphase“ nicht so geläufig wie „Dosistitration“.

### 7.3.2 Auswertung der im Interview getroffenen qualitativen Antworten

Insgesamt nahm die Beantwortung der Frage nach den Gründen für Therapieunregelmäßigkeit oder einmalige BtM-V die meiste Zeit in Anspruch. Nachfolgend wird die qualitative Auswertung zu den frei formulierten Antworten aus dem semistrukturierten Interview beschrieben, welche in Abb. 22, 23 und 24 präsentiert wurden.

Bei „Krankenhausaufenthalten“ wurde zum Teil über mehrfache Aufenthalte während der Opioidtherapie berichtet. Ob der Aufenthalt im Zusammenhang mit der Diagnose stand, welche die Opioidindikation ausmacht, wurde nicht weiter diskutiert. Bei der „Facharztmitbetreuung“ wurden Opioide vom ST und einem weiteren Arzt verordnet.

Unter „mangelnder Compliance“ wurde angegeben, dass der Patient sich nicht an den Behandlungsplan gehalten hatte oder öfter zum vereinbarten Termin nicht erschienen war.

Bei Auftreten von „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (UAW) wurden Erbrechen, Übelkeit oder alltagslimitierende Schläfrigkeit genannt. Schwerwiegende UAW wurden nicht berichtet.

Bei „bekannten Schwankungen im Schmerzmittelbedarf“ war inbegriffen, dass Umfang und Zeitspannen des schwankenden Opioidbedarfs dem Arzt bekannt waren. Das BtM-Rp sollte bzw. konnte nicht zwingend Tag genau zur nächsten Konsultation ausreichen.

Wenn der ST mit „weiß nicht“ antwortete, hatte er keine Erklärung für die Unregelmäßigkeit oder konnte sich nicht vorstellen, dass die Therapie unregelmäßig gewesen sei.

Weiterhin war die Therapie unregelmäßig, weil sie bei „keinem Benefit“ oder „schmerzfremiem Patient“ vom Arzt beendet wurde oder die Opioide vom Patient zwischenzeitlich nicht mehr oder anders eingenommen wurden. Diese Antwort beinhaltete auch die Beschreibung der Wirkung nicht-medikamentöser Maßnahmen.

Opioide für „Episoden mit starken Schmerzen“ konnten vom Patient selbständiger eingeteilt werden; bei starken Schmerzen wurde eine Dosierung bzw. ein Wenn-dann-Schema besprochen. Der Unterschied zu den „Schwankungen im Schmerzmittelbedarf“ zeichnete sich hierbei dadurch aus, dass der ST bei diesen SP vor allem über Phasen mit sehr starken Schmerzen resp. Schmerzspitzen berichtete.

Bei der Angabe der „Dosisitration“ als Grund für die Therapieunregelmäßigkeit berichtete der ST, dass mehrere Konsultationen und BtM-Rp notwendig waren, um die adäquate Dauerdosis zu finden. Hierbei war der RI meist positiv. Dieses Vorgehen nahm laut Hausarzt viel Zeit in Anspruch.

Ein „Hausarztwechsel“ hatte wegen eines Umzugs oder der Präferenz des Patienten stattgefunden.

„Heimanforderungen“ waren Anfragen der Institutionen der SP nach einem neuem BtM-Rp bei aufgebrauchten Medikamenten ohne zwingend stattgefundenen Hausbesuch.

Wenn ein „Abusus aufgedeckt“ wurde, war bspw. neu ein Medikamentenmissbrauch aufgefallen oder die Information war durch Angehörige übermittelt worden. Der ST umschrieb „Abusus“ auch mit dem Ausdruck „Sucht“. Nach Definition in LONTS-3 entspricht dies dem Feld des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch mit riskantem Konsum. In der DAHO wurde nicht weiter zwischen Missbrauch, Sucht und Substanzgebrauchsstörung unterschieden.

Bei „postoperativem Schmerzmittelbedarf“ wurde die Opioidtherapie nach Angaben des ST oftmals nach einem Krankenhausaufenthalt weiterverordnet, reevaluiert und/oder ausgeschlichen.

Die „akute Schmerzepisode“ war nach den Angaben des Arztes nach einer BtM-Verordnung abgeklungen oder der Patient erhielt eine weitere zielführende Diagnostik und Therapie.

Insgesamt ähneln die im Freitext gewählten Gründe für einmalige Verordnungen jenen für die Therapieunregelmäßigkeit. Zudem wurden die vorformulierten Antworten für die „möglichen Gründe“ auch für die „einmaligen Gründe“ benutzt. Dies könnte auch durch die Strukturierung des Interviews bedingt sein. Gegebenenfalls wäre bei Frage 10 des semistrukturierten Interviews, unter 13.2.3, auch eine komplette Freitext-Antwort günstig gewesen, um alle Facetten abzubilden.

**Erstmals wurden einzelne Therapieverläufe von Patienten sowie Gründe für mögliche Therapieunregelmäßigkeiten oder einmalige BtM-Verordnungen in einem persönlichen Interview mit dem behandelnden Arzt ausgeleuchtet. Insgesamt war das Interview zeitintensiv, da Geschehnisse aus dem Vorjahr erfragt wurden. Die festgelegte Strukturierung sowie die Fülle an Teilaspekten boten Vor- und Nachteile. Eine Verkürzung und Konzentration des Interviews auf weniger Teilaspekte könnte erwogen werden.**

#### **7.4 Methode der Indikationsgruppenbildung**

**Mit Hilfe des semistrukturierten Interviews wurde die vom Arzt gewählte Indikation zur Opioidtherapie erstmals aus erster Hand erhoben. Die deskriptive Datenanalyse ist sinnvoll, um die relativen Häufigkeiten der Indikationen, interpretiert als Trendwerte, zu erhalten.**

Krankenkassendaten sind für die Analyse der gewählten Indikation zur Opioidtherapie nicht zwingend präzise. Denn dort werden Rückschlüsse über die ICD-Codes gezogen, was bei multimorbiden Patienten irreführend sein kann.

**Die Vorgehensweise der Indikationsgruppenbildung dieser Studie kann kritisch betrachtet werden. Zum einen wurden die Diagnosen bei Tumorschmerzen nicht weiter differenziert. Zum anderen wurden vor Studienstart bei CNTS drei Gruppen gebildet, angelehnt an die Zusammenfassung der LONTS-Leitlinie von Rittner (2016), siehe hierzu Tab. 3. Bei der Vielzahl an Diagnosen ermöglichte dies eine bessere Übersichtlichkeit. Die Studienlage und die LONTS-Leitlinie liefern jedoch viele Feinheiten. Die Indikationsgruppenbildung führt zu Informationsverlust. Zudem bleibt sie bei Änderungen von Empfehlungen nicht aktuell.**

Rittner (2016) fasste unter der Rubrik „Belegte Wirksamkeit“ Indikationen mit Empfehlungen aus LONTS-2 der Evidenzlevel Ia bis IIb zusammen. „Belegte Wirksamkeit“ könnte jedoch als Erstlinientherapie missverstanden werden. Daher wurde in dieser Studie die Formulierung „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ gewählt. Zudem war die Wirksamkeit nicht bei allen Indikationen gleich (gut) belegt und nicht alle signifikanten Ergebnisse waren, gemessen an den Effektstärken, klinisch relevant (DGSS 2014, S.12).

Für die diabetische PNP wurde in LONTS-2 eine starke Empfehlung ausgesprochen. Diese wurde in LONTS-3 bestätigt: Bezüglich der 50-prozentigen Schmerzreduktion und des Beeinträchtigungserlebens waren die Effekte klinisch relevant (Sommer et al. 2020).

Für Rücken- und Arthroseschmerzen ergab sich mit einem Evidenzlevel Ia folgende offene Empfehlung in der LONTS-2: „Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4 bis 12 Wochen angeboten werden.“

Die beiden zugrundeliegenden großen Übersichtsarbeiten von Petzke et al. (2015) und Schaefer et al. (2015) wurden im Rahmen der Leitlinien-Aktualisierung erneuert. Bei Rückenschmerzen zeigte sich keine wesentliche Änderung der Hauptaussage, siehe Petzke et al. (2020). Bei Arthroseschmerzen wurde die Aussage, dass Opioide gegenüber Placebo überlegen waren, revidiert (Welsch et al. 2020). In LONTS-3 wird nun für 4 bis 12 sowie 13 bis 26 Wochen folgendes empfohlen: „Opioidhaltige Analgetika sollten Patienten als eine Therapieoption empfohlen werden.“ Für diese Abwertung zur „Empfehlung“ bei einem Evidenzlevel Ia gaben die Autoren höhere Risiken im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien an (Häuser W. 2020a, S.23). In der Regel wird eine starke Empfehlung bei einem Evidenzlevel/-grad I, eine Empfehlung bei II und eine offene Empfehlung bei III, IV und V ausgesprochen (Häuser et al. 2020b, S.27). Jedoch werden dabei auch weitere Konsensusaspekte, die zu Auf- und Abwertung führen können, berücksichtigt.

Weiterhin galt nicht für jede der Empfehlungen der gleiche Zeitraum; bspw. war bei Rheumatoider Arthritis die Empfehlung auf 6 Wochen befristet (DGSS 2014, S.14).

**Die Nuancen der Ia bis IIb-Empfehlungen unterscheiden sich: Sie reichen von „sollen“ bis „können als Therapieoption angeboten werden“. Daher ist bezüglich der Studienlage nicht jede Indikation in der Gruppe „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ als gleichwertig anzusehen.**

**Zudem gibt es im Jahr 2020 Neuerungen der LONTS-Leitlinie, die eine andere Zuteilung zu den Gruppen „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ oder „CNTS als ITV“ erforderlich machen würde. Dies könnte nach jetzigem Wissensstand als Verzerrung der relativen Häufigkeiten interpretiert werden.**

An 12 % der SP mit „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ wurden Opioide bei Radikulopathie, Phantomschmerzen, Rheumatoider Arthritis und Rückenmarksverletzungen verordnet, siehe Abb. 13. Zum Studienzeitpunkt wurde in LONTS-2 die Radikulopathie noch zu den „empfohlenen Indikation“ gezählt. Nach Leitlinienaktualisierung sind Opioide bei dieser Indikation aufgrund inkonsistenter Studienergebnisse nun als „ITV“ zu werten (Häuser W. 2020a, S.38). Auch für Rückenmarksverletzungen hat sich die Empfehlung reduziert: bis 12 Wochen spricht die Datenlage dagegen und später gilt ein „ITV“. Also müsste auch hier zumindest von „CNTS als ITV“ gesprochen werden.

Bei PNP anderer Ätiologie wurden die Empfehlungen für eine Therapie bis 12 Wochen auf Grundlage der Arbeit von Sommer et al. (2020) aufgewertet. Daher könnte diskutiert werden, ob diese Indikation nun zu „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ zuzuteilen wäre.

Zudem ist die „ITV“ für Parkinson in LONTS-3 neu hinzugekommen. In der DAHO wurde 1 SP mit dieser Indikation behandelt. Außerdem gibt es bei Patienten mit Restless-legs-Syndrom, die unzureichend auf eine Therapie mit L-DOPA bzw. Dopaminagonisten ansprechen, neu eine Therapieempfehlung für 4 bis 12 Wochen (Häuser W. 2020a, S.43).

**Ein weiterer Aspekt der hier verwendeten Begrifflichkeiten ist zu beachten: Die CNTS-Gruppen wurden auch bei der Darstellung der Therapiedauer verwendet. Damit soll jedoch die jeweils geltende Empfehlung für eine kurz- oder mittelfristige Therapie nicht auf eine lange Anwendungsdauer ausgeweitet werden.**

Das heißt „CNTS mit empfohlenen Indikationen“ wird als Gruppenname zum Beispiel in Abb. 29 weiterverwendet, was jedoch nicht implizieren soll, dass es für den langfristigen Einsatz Evidenz gibt.

In LONTS-2 gab es nur bei chron. Rücken- und Arthroseschmerzen, PNP verschiedener Ätiologie, sowie Postzosterneuralgie im Falle einer Therapieresponse eine offene Empfehlung (Evidenzlevel IIIa) für eine Dauer von über 6 Monaten.

#### **7.4.1.1 Limitation der Messung von Über- oder Unterversorgung**

**Die Messung von Über- oder Unterversorgung der einzelnen Indikationsgruppen war nicht vorgesehen und ist in der Praxis insgesamt schwierig.**

Dietl & Korczak (2011, S.2) forderten eigenständige empirische Untersuchungen zur Versorgung von Schmerzpatienten. Eine bedarfsgerechte Versorgung liege bei fachgerecht erbrachten und indizierten Leistungen vor, die einen positiven medizinischen Nettonutzen haben. Folglich ist bei einer Überversorgung der mögliche Schaden größer als der Nutzen (Dietl & Korczak 2011, S.23). Dubben et al. (2016) konnten keine randomisierten Studien zu den Folgen von Über- oder Unterversorgung mit patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität und Lebensqualität finden. Um objektiv entscheiden zu können, wann Bedarf besteht und wie dieser zu decken sei, sollte laut Dubben et al. (2016) für die Versorgungssituation auf Ebene des einzelnen Patienten die Vorstellung über einen behandlungserfordernden Zustand bekannt sein.

Für die Versorgung von Patienten mit chron. Schmerzen, insbesondere CNTS, ist dies schwierig, da die Evidenz teilweise unzureichend ist und die Expertenmeinungen nicht immer übereinstimmen. Dies könnte auch das Fehlen solcher Studien zur Versorgungssituation erklären.

### **7.5 Diskussion der Reichweite-Indices**

Bereits im Ergebnisteil in Kapitel 5.5 werden methodische Aspekte der Reichweite-Indices (RI) eingebracht. Dies ist an dieser Stelle für das Verständnis der Ergebnisse notwendig, da die RI experimentell verwendet werden und es zur Einhaltung der Therapieregelmäßigkeit keine gültige Definition gibt. Studien im hausärztlichen Setting mit der gleichen Fragestellung sind nicht vorhanden. Nach Studienstart erschien die Studie von Slovis et al. (2020), die unter 8.4.1.1 vorgestellt wird. Dort fand auch eine Reichweite-Berechnung statt. Jedoch wurden dabei Einzelverordnungen betrachtet und keine ganzen Patientenverläufe im Einzelnen verfolgt und statistisch ausgewertet. Daher gibt es auch zum jetzigen Zeitpunkt keine standardisierten Instrumente.

Der für das Interview verwendete Mittelwert des relativen Reichweite-Index ( $MX\ RI_r$ ) wurde zunächst aufgrund dieser Überlegung gewählt: Der  $RI_a$  zeigt an, für wie viele Tage zu viel oder zu wenig verordnet wurde. Zur Berechnung von  $RI_r$  wird  $RI_a$  in Relation zur, anhand der verordneten Opioidmenge, berechneten Reichweite in Tagen (BR) gesetzt. Somit ist  $RI_r$  unabhängig davon, welche Opioidmenge verordnet wurde. Unterschiedlich vorgesehene Behandlungszeiträume sollten dadurch vergleichbar werden.

Die angenommene bessere Vergleichbarkeit beim Einsatz von RIr anstatt RIa soll anhand eines Rechenbeispiels ausgeführt werden: Eine Packung mit 100 Tbl. und der Dosierungsanweisung 2 Tbl. pro Tag, wird verordnet: die BR ist 50 und das nächste Rp wird an Tag 57 (=TT) verordnet. Somit beträgt RIa -7 d und RIr -14 %. Der gleiche RIr ergibt sich bei der Verordnung einer Packung mit 100 Tbl. mit der Anweisung 3 Tbl. pro Tag: die BR ist 33,33 und in diesem Fall betragen die TT 38. Der RIa ist 4,67 d und RIr wieder -14 %. Es ergibt sich das gleiche Verhältnis. Jedoch wird bei Verordnung einer Opioidmenge, die für einen größeren Zeitraum bestimmt ist, etwas mehr Toleranz bei Abweichungen eingeräumt; in diesem Beispiel von 2,33 potenziellen Therapietagen.

Da nicht jeder einzelne Wert des RI mit dem ST überprüft werden sollte, wurde pro Therapieverlauf des betreffenden SP der Mittelwert herangezogen. Der Grenzwert der Unregelmäßigkeit ab 10 % für *MX* RIr wurde im Rahmen des semistrukturierten Interviews versuchsweise eingesetzt.

Von der Angabe des RIr in Prozent anstatt als absolute Zahl wurde der Vorteil einer besseren Nachvollziehbarkeit im Interview erwartet: eine Abweichung von 14 % könnte verständlicher und handhabbarer sein als jene von 0,14. Der Nachteil ist, dass bei größeren Abweichungen von der Tag genauen Opioidmenge noch größere Werte entstehen. Auf die Darstellung von RIr in absoluten Zahlen wurde bewusst verzichtet, da wie Abb. 16 zu entnehmen ist, mit dem RIr und dem definierten Grenzwert eine gute Übereinstimmung zu den Ergebnissen von RIa gezeigt wurde.

Bei der graphischen Darstellung erwies sich RIr in Prozent unübersichtlicher als RIa; daher wurde vermehrt auf letzteren für die Präsentation der Ergebnisse zurückgegriffen.

Insgesamt hat die Auswertung der Mittelwerte über alle Therapieverläufe Grenzen, unabhängig ob mit RIr oder RIa: Als Maß zur Kennzeichnung des Zentrums ist er bezüglich jeden Wertes, welcher in seine Berechnung eingeht, sensitiv (Bortz & Schuster 2010, S.25-26). Daher kann er im Toleranzbereich liegen, wenn sich pos. und neg. RI aufheben und verzeiht somit Fehler bzw. unterschätzt die Therapieunregelmäßigkeit.

Eine Alternative ist das Heranziehen der Mediane von RIa oder RIr pro SP: dabei ist bemerkenswert, dass sich bspw. bei deskriptiver Analyse in Tab. 5 für den Median RIa ähnliche *MX* und *SD* wie für den Mittelwert RIa ergeben. Als Mitte der Stichprobenwerte kann der Median bei vermuteten untypischen Beobachtungen als Kennwert der zentralen Tendenz verwendet werden (Bortz & Schuster 2010, S.26-27). Daher werden mit den Medianen RIa etwas weniger Therapieverläufe als unregelmäßig eingeordnet, siehe hierzu Abb. 16. Zudem zeigten sich insgesamt 13 Ausreißer mehr, siehe Abb. 44. Jedoch sollte bei der Frage nach der Therapieregelmäßigkeit jeder Wert mit einbezogen werden. Daher wurde der Mittelwert gegenüber dem Median als Maß der Therapieregelmäßigkeit letztlich bevorzugt.

Die deskriptive Statistik in Tab. 8 der RI getrennt nach Vorzeichen scheint vorteilhaft, um die Nachteile der Mittelwertbildung zu reduzieren. Zudem ist bereits die Anzahl der SP mit pos. und neg. RI in etwa gleich, was den Ausgleich von zu vielen gegenüber zu wenigen Verordnungen fördert. Mit dieser getrennten Analyse konnte besser dargestellt werden, welche RI sich im Falle von hauptsächlich zu wenigen oder zu vielen Verordnungen ergeben.

Die Beurteilung der Therapieregelmäßigkeit allein anhand des Mittelwerts ist nicht ausreichend. Daher könnte man diskutieren, ob die Etablierung einer Definition für RIa oder RIr mit  $MX \pm SD$  sinnvoll wäre. Denn die Standardabweichung kann als „repräsentative“ Abweichung vom Zentrum der Verteilung interpretiert werden (Bortz & Schuster 2010, S.31). Bspw. sei die Therapie regelmäßig bei RIr  $\leq 10 \pm 5$  % oder RIa  $\leq 3 \pm 1,5$  d. Dies wurde auf Grundlage der Daten der SP mit angenommenen regelmäßigen Verläufen berechnet. Um den Umständen in der Praxis gerecht zu werden, könnte auch eine Definition mit mehr Spielraum genutzt werden; bspw. sei die Therapie regelmäßig bei RIr  $\leq 10 \pm 10$  % oder RIa  $\leq 3 \pm 3$  d.

**Insgesamt wird die Auswertung von ganzen Therapieverläufen anhand der RI durch die in der hausärztlichen Praxis vorliegenden Faktoren gestört. Für Studien mit weniger breiter Fragestellung oder Betrachtung der RI zwischen zwei Verordnungen kann der RI jedoch sehr genau Auskunft geben, ob die Opioidmenge bedarfsdeckend ist. Insbesondere im Falle einer Definition mit Null-Toleranz einer Abweichung ist er exakt.**

#### **7.5.1.1 Umgang mit Ausreißern**

Fälle wurden neu analysiert und als separate Therapieverläufe eingestuft, wenn die RIa  $> -100$  Tage waren und die Mitbehandlung andernorts bestätigt wurde. Dies ist für den Umgang mit Ausreißern legitim. Auf eine Ausreißer-Aussortierung bei positiven Werten wurde jedoch verzichtet, da keine Plausibilitätsprüfung der Antworten gemacht werden sollte. Fehleranfällig sind die RI-Daten, falls BtM-Rp verloren gegangen sind oder falsch eingegeben wurden. Auch nach Prüfung der Daten durch den Untersucher ist eine falsche Reihenfolge oder Dosierung und damit verbundene falsche RI nicht ausgeschlossen.

## 7.6 Auswertung der Therapiedauer

**Die Therapiedauer in Tagen (TD) wurde anhand der BtM-Rezepte berechnet. Dies entspricht dem Zeitraum im Studienjahr 2015, in dem sich der Patient in der Behandlung des Hausarztes zwecks Opioidtherapie befand. Dazwischen könnte es zu Therapiepausen gekommen sein.**

Diese Berechnung spiegelt daher nicht in allen Fällen die realen Therapietage wider; von einer tag- und dosisgenauen Einnahme kann nicht ausgegangen werden, was sich auch in den Abweichungen der RI widerspiegelt. Solche Daten könnten nur mit Hilfe aller Verordner sowie durch die Bestätigung der korrekten Einnahme durch die Patienten berechnet werden. Zudem kann es sein, dass die Verordnungen auch über das Jahr 2015 hinaus fortgeführt wurden.

Die kürzere Therapiedauer bei TS in der DAHO könnte auch daran liegen, dass die Überlebenszeit bei diesen Patienten kürzer ist. Der Todeszeitpunkt wurde in dieser Studie nicht systematisch erfasst.

## 8 Fazit und Ausblick

### 8.1 Was wird im Falle einer ambulanten Opioidtherapie verordnet?

**Die retardierte Darreichungsform ist die häufigste orale Therapieform im hausärztlichen Setting und häufigste Darreichungsform insgesamt. Morphin ist dabei nicht mehr das Opioid der Wahl. Oxycodon/Naloxon wird bevorzugt verordnet. Unerwartet hoch ist der Anteil von Fentanylpflastern bei opioidnaiven Patienten.**

Oxycodon/Naloxon ist der postoperative Standard nach abdominellen, inklusive gynäkologischen und orthopädischen Eingriffen in vielen Kliniken. So wird der nachbetreuende Hausarzt das postoperativ eingesetzte Opioid eher weiterverordnen, anstatt die Substanz zu wechseln. Dies könnte den Einsatz von Oxycodon/Naloxon auch bei anderen Indikationen, bspw. wie in dieser Studie bei CNTS, verstärken.

Weshalb so viele Fentanyl-TTS gebraucht werden, ist bis dato unerforscht. Gegebenenfalls werden TTS auch bei Patienten ohne strenge Indikation für vorteilhaft gehalten, siehe hierzu Kapitel 8.7.

### 8.2 Wie gestaltet sich der Beginn einer Opioidtherapie?

**Das WHO-Schema wird weitgehend eingehalten. Die DFP ist jedoch keine gängige Praxis.**

Eine zu strikte Einhaltung des WHO-Schemas wäre in der Realität nicht möglich und fraglich. Insbesondere für CNTS wäre ein neues Schema mit fakultativer WHO-Stufe 2, aber zwingender DFP eine mögliche Lösung.

Die Bevorzugung von retardiertem Oxycodon und transdermalem Fentanyl erschwert das niedrigere Eindosieren bei Therapiebeginn:

Für eine konstante Analgesie besteht bei retardiertem Oxycodon/Naloxon nur die Möglichkeit einer 12-stündlichen Gabe von 5/2,5 mg, entsprechend einer Morphin-Tagesdosis von bereits ca. 20 mg.

Das Fentanylpflaster mit der niedrigsten verfügbaren Abgaberate von 12 µ/h beginnt mit einer oralen Morphin-Tagesdosis von 30 mg. Die maximal analgetische Wirksamkeit kann erst nach 24 Stunden eingeschätzt werden. Zudem kann das Therapieansprechen frühestens nach drei Tagen beurteilt werden – eine Dosiserhöhung sollte erst beim regulären Pflasterwechsel stattfinden (atd 2015).

Morphin wäre für die DFP ideal. Es steht in den vielfältigsten Darreichungsformen kostengünstiger zur Verfügung und macht ein optimales Ein- und Hochdosieren möglich – was auch die Anpassung an die sehr häufigen circadianen Schwankungen im Schmerzgeschehen erleichtern würde.

### **8.2.1.1 Ausblick „Dosisfindung – kritische Phase zu Beginn einer Opioidtherapie“**

Laut Positionspapier der European Pain Federation (O'Brien et al. 2017) sollte die Opioidtherapie mit der möglichst niedrigsten verfügbaren Dosis sowie in retardierter DF begonnen werden.

In der aktuellen Leitlinie für CNTS wird die DFP erwähnt (Häuser W. 2020a, S. 69): In Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit soll die Dosis, auch mit Hilfe von nicht retardierten Opioiden und Nicht-Opioid-Analgetika, schrittweise gesteigert werden, um die Therapieziele zu erreichen.

Bei Durchsicht der Literatur fehlt jedoch eine genauere Definition der DFP, obwohl diese ein sinnvoller Therapiegrundsatz zur Erhöhung der Patientensicherheit und -zufriedenheit ist. Klepstad et al. (2011) konnten in ihrem systematischen Review über die Dosistitration bei Tumorschmerzpatienten lediglich zwei RCT und 13 relevante deskriptive Studien präsentieren.

In der Arbeit von Coluzzi et al. (2016) sind im Absatz mit der Überschrift „how much and when to increase“ keine klaren Definitionen der Dosen und Zeitpunkte angegeben: Denn eine Leitlinie dafür sei gar nicht möglich, zumal Titrationsdosen nicht in Studien getestet wurden.

Insbesondere der Verzicht auf eine DFP bei TTS-Verordnungen ist kritisch: Wie bereits im Hinweis der AkdÄ (2012) betonten Lucyk & Nelson (2016) die großen interindividuellen Unterschiede bei der Fentanyl-Anwendung: Gleiche Serumkonzentrationen können zu inadäquater Schmerzkontrolle oder bei anderen Patienten zu Hypoventilation führen. Während der Initiationsphase von Fentanyl sind Effektivität und Überdosierungen schlecht vorhersehbar.

Mücke et al. (2016) stellen fest, dass obwohl transdermales Fentanyl standardmäßig bei starken Schmerzen eingesetzt wird, aussagekräftige Studien zur DFP fehlen. Dort wurde bei opioidtoleranten Patienten die Dosisfindung mit nicht retardiertem Morphin und oralem, transmukosalem Fentanyl untersucht. Letzteres kann zwar zur Titration eingesetzt werden. Ein klinisch relevanter Vorteil sei jedoch nicht belegbar und die nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche waren größer.

McEvoy et al. (2014) führten eine retrospektive prä- und postinterventionelle Studie durch bei der eine elektronische Meldung der Fentanylverordnung vorgeschaltet war. Diese erinnerte daran, dass der Patient zuvor 60 mg Morphinäquivalent über 7 Tage erhalten haben sollte. Diese simple Intervention verbesserte signifikant die Verordnungen. Mehr opioidtolerante Patienten erhielten Fentanyl (48,7 % versus 85,0 %).

**Insgesamt sollte eine genauere und strengere Definition der DFP etabliert und geschult werden.**

**Inwieweit Titrationsstudien stattfinden können, ist fraglich.**

**Gerade im Hinblick auf die DFP bei TTS gibt es Nachholbedarf, um eine effektive und sichere Therapie zu gewährleisten. Nach gängigem Dosisäquivalenzverständnis entspricht die Fentanyl-TTS-Dosis von 25µ/h, welche auch an Opioidnaive abgegeben wird, ca. 60 mg Morphin pro Tag. Nach diesem Verständnis ist eine DFP mit Opioiden der WHO Stufe-2 allein nicht möglich. Insbesondere auch deswegen, weil die Pharmakokinetik der schwach wirksamen Opioide großen interindividuellen Unterschieden unterliegt.**

### **8.3 Bei welchen Indikationen werden Opioide vom Hausarzt verordnet?**

Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede bei der gewählten Indikation zur Opioidtherapie und des weiteren Therapieverlaufs bei Verordnung durch den Hausarzt (ST) oder anderen Facharzt.

**Die Behandlung von CNTS spielt im Alltag der Hausärzte eine relevante Rolle, da der Hausarzt Opioide mehrheitlich für diese Patienten erst- oder weiterverordnet. Studien zeigen die hohe Prävalenz und die resultierenden Probleme im hausärztlichen Setting.**

Penney et al. (2017) befragten Hausärzte und manuelle Therapeuten zu ihren Erfahrungen mit Opioiden und alternativen Methoden bei ihren Patienten mit chron. muskuloskelettalen Schmerzen. Die Behandlung dieser Patienten sei wegen unrealistischer Erwartungen der Patienten komplex. Akupunktur oder Chiropraktik sei zumindest für eine kurzzeitige Schmerzlinderung hilfreich, wäre aber oft nicht verfügbar. Alternative Methoden zugänglicher und die Erwartungen realistischer zu machen, würde auf beiden Seiten mehr Zufriedenheit bringen.

**Durch die Darstellung der Indikationsgruppen konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass im hausärztlichen Setting bezüglich der Indikation bei CNTS größtenteils, jedoch nicht immer, nach Leitlinienempfehlung therapiert wird.**

Die Frage, ob man fehlerhaft therapiere, wenn man nicht leitliniengerecht handle, wird von Horlemann et al. (2019) verneint: Vorgaben von Leitlinien könnten ein verzerrtes Bild des Praxisalltags widerspiegeln. Im Kontakt mit dem Patienten sei man zu einer Abweichung gezwungen. Zudem werden in diesem Artikel Thesen der Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS) vorgestellt, um „klug in der Schmerzmedizin entscheiden“ zu können: Nicht nur externe, sondern auch interne Evidenz sowie die Patientenpräferenz seien zu berücksichtigen. Ärztliche Entscheidungen fänden zwischen Objektivität und Irrationalität statt. Bezogen auf die Therapie mit Opioiden heißt das, dass der verordnende Arzt immer in der Lage sein muss, die Konsequenzen der Behandlung zu überschauen und seinen Patienten regelmäßig zu sehen, um die Therapieeffekte zu

überprüfen (Horlemann et al. 2019).

### **8.3.1.1 Ausblick zur weiteren Diskussion der LONTS-Leitlinie**

Die LONTS-Leitlinie wurde nach 5 Jahren aktualisiert und stand Anfang des Jahres 2020 in überarbeiteter Version zum Review aus. Die Kommentare wurden im Leitlinienreport veröffentlicht (Häuser et al. 2020b).

Bereits über die erste Version der LONTS-Leitlinie, zusammengefasst von Reinecke & Sorgatz (2009) wurde vielfach diskutiert: Von Radbruch & Schaible (2011) wird angemerkt, dass die Veröffentlichung einer Leitlinie nicht das Ende der Diskussion sei, da Leitlinien angewendet werden und sich einer Überprüfung in der klinischen Praxis stellen müssten. Tölle et al. (2009) loben die Leitlinie als Orientierungshilfe, die viel Sicherheit vermittele und eine Hilfe für die tägliche Praxis darstelle.

Laut Publikation von Überall (2010) sind nicht alle erwähnten Publikationen für die getroffenen Aussagen relevant. So begrenzten sich die Daten auf Studien mit kurzen Behandlungszeiträumen und kleinen Fallzahlen. Die Hauptaussage wäre nur über ältere Frauen (N=227-379) mit Arthrose oder neuropathischen Schmerzen zu treffen. Die Patienten seien unterschiedlich vorbehandelt. Teilweise würden Responder mit Non-Respondern verglichen sowie psychosoziale Parameter nicht eingeschlossen. Die Unzulänglichkeit einzelner Aussagen stellen für den Autor die Gesamtaussage der Leitlinie in Frage (Überall 2010).

Auch nach der Aktualisierung der LONTS-Leitlinie im September 2014 bleiben kontroverse Meinungen bestehen: PD Dr. med. Michael A. Überall bleibt bei seinem Standpunkt, dass die geeigneten Indikationen noch nicht klar seien, weil es mit Verallgemeinerung von klein auf groß eine Verklärung der unzureichenden Datenlage gebe (Überall & Wirz 2015). Im selben Artikel argumentiert jedoch PD Dr. Stefan Wirz für die Leitlinie, da sie eine klinische Empfehlung und ein leicht zugänglicher Referenzpunkt sei. Zudem sind die Handzettel wie bspw. zur Fahrtauglichkeit oder Niereninsuffizienz zum täglichen Gebrauch gut geeignet.

Im Artikel von Treede & Zenz (2015) wird betont, dass LONTS-2 ein Riesenschritt in Richtung einer verantwortbaren und gesicherten Schmerztherapie gewesen ist. Die nächste Leitlinie sollte jedoch mehr Material für eine Rechtfertigung für die Überlegenheit einzelner Opioide und höhere Sicherheit liefern. Opioide sollten im interdisziplinären Kontext gesehen und vor allem zur Verbesserung der psychosozialen Konsequenzen chron. Schmerzen genutzt werden (Treede & Zenz 2015).

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Transparenz in der Erstellung der Empfehlungen von Leitlinien. Das Portal Leitlinienwatch, welches medizinische Leitlinien auf ihre Unabhängigkeit von der Pharmaindustrie prüft, bewertete LONTS-2 mit 9 von maximal 18 möglichen Punkten (Leitlinienwatch 2015). Dies entspricht einer partiellen Regulierung der Interessenkonflikte. Es gab keine Punkte für die „Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe“ und „Enthaltung bei Abstimmungen“. Die volle Punktzahl gab es für die „Transparenz“ und „externe Beratung“. LONTS-3 wurde nun besser, nämlich mit 13 von 18 Punkten bewertet, da insbesondere die Interessenskonflikte transparenter dargestellt wurden (Leitlinienwatch 2020). Eine externe Bewertung der Interessenskonflikte wäre wünschenswert.

**Gleichwohl muss angeführt werden, dass man ohne die LONTS-Leitlinie außer der eigenen klinische Erfahrung und aus diversen Publikationen erarbeitetes Wissen weniger in der Hand hätte. Die aktualisierte Leitlinie wird voraussichtlich wieder für rege Diskussion und Austausch unter Experten sorgen. Einige Neuerungen wurden in dieser Arbeit bereits vorgestellt. Es bleibt offen, ob der geäußerte Wunsch nach mehr Evidenz erfüllt wurde. Dies liegt jedoch sicher nicht nur an der Leitlinie und ihrer Methode, sondern auch an den fehlenden Studien.**

#### **8.4 Werden Opioide in der Hausarztpraxis regelmäßig verordnet?**

In diesem Setting, in welchem nur die Verordnungen von Hausärzten betrachtet werden, gibt es keinen Wert zur Messung der Therapieregelmäßigkeit, welcher die Realität komplett abbildet. Der RI wäre nur exakt auswertbar, wenn die BtM zentral verordnet werden würden: In 22 % der Therapieverläufe kann eine negative Abweichung bereits durch die Mitbehandlung andernorts erklärt werden. Diese Abweichungen kaschieren aber auf der anderen Seite die positiven Abweichungen des RI.

Weder die Praxisart noch das Alter und die Anzahl der behandelten SP beeinflusst in dieser Studie maßgeblich den RI.

**Die RI können bei der Einschätzung der Therapieregelmäßigkeit helfen. Ganze Therapieverläufe sind jedoch durch legitime Abweichungen statistisch schwer auszuwerten. In dieser Studie erwies sich eine kategorische Einteilung anhand von Grenzwerten als praktikabel:**

**Es zeigt sich, dass vermutlich bei der Hälfte der Patienten mit Opioidtherapie unregelmäßige Verordnungen auftreten. Eine Tag und Dosis genaue Therapieregelmäßigkeit ist in der Hausarztpraxis nicht immer möglich, was auch bei Betrachtung der Ergebnisse aus dem semistrukturierten Interview zu den möglichen Gründen hierfür deutlich wird.**

**Der Reichweite-Index kann zwischen zwei Verordnungen exakt anzeigen, ob die aktuelle BtM-Verordnung bis zur nächsten geplanten Konsultation bedarfsdeckend ist. Dies macht den RI interessant für weitere Fragestellungen und die praktische Verwendung bei der Versorgung mit Opioiden.**

#### ***8.4.1.1 Zukünftige Verwendung von berechneter Reichweite im Gesundheitssystem***

Durch automatisches Berechnen der Dosisreichweite und dem Vergleich zur vom Arzt vorgesehenen Therapiedauer bzw. der geplanten nächsten Konsultation können Diskrepanzen angezeigt werden. Diese Information könnte im hektischen Praxisalltag nützlich sein.

Wäre die Angabe des Termins der nächsten Konsultation zur BtM-Weiterverordnung vorgeschrieben, könnten RI mithilfe der vorgesehenen Therapiedauer direkt bei Rezeptierung berechnet werden. Bei großen Abweichungen der RI könnte eine Warnung vom System angezeigt werden.

Dies wäre machbar: Slovis et al. (2020) verglichen die vom Arzt vorgesehene Therapiedauer und die anhand der verordneten Opioidmenge berechnete Therapiedauer (=BR). Dabei wurde der Effekt einer Intervention mit einer elektronisch unterstützten Dokumentation der berechneten Reichweite auf dem Rezept untersucht. 72.314 Opioidverordnungen aus 22 Monaten wurden analysiert. Die vorgesehene Therapiedauer auf dem Rp und die BR zeigten auch nach Intervention Diskrepanzen. Bei weniger, aber noch 16,9 % der Fälle, war die BR größer als die vorgesehene Therapiedauer.

Daher forderten die Autoren, die Entwicklung von routinemäßigen Instrumenten, welche die Dosisreichweite akkurat aufzeigt und die abgegebene Opioidmenge an die eigentlich vorgesehene Therapiedauer anpasst. So könnte eine prolongierte Therapie vermieden werden.

Bei Patienten mit einer LTOT sollte die Medikation im bundeseinheitlichen Medikationsplan aufgenommen werden (Häuser W. 2020a, S.67). Eine Überprüfung von Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmazie wird so vereinfacht. Ein Opioid-Ausweis würde so überflüssig.

Ein elektronisches Überprüfungssystem für Opioidverordnungen auf der patienteneigenen Gesundheitskarte wäre noch strikter. Neue Datenschutz-Probleme müssten so gegen eine bessere Kontrolle über Opioidverordnungen abgewogen werden.

## **8.5 Welche Gründe gibt es für unregelmäßige und einmalige Opioidverordnungen?**

**Es zeigen sich verschieden patientenabhängige und logistische Umstände für unregelmäßige und einmalige Opioidverordnungen. Diese sind zum Teil nicht direkt vom behandelnden Arzt beeinflussbar.**

Regelmäßige Verordnungen fordern Arzt und Patient. Insbesondere die Mitbehandlung durch weitere Ärzte oder Krankenhausaufenthalte bedingen in dieser Studie die zu wenigen Verordnungen.

Bei Verordnungen, die anhand der Reichweite der BtM-Rp den Bedarf übersteigen, sind die Gründe mannigfaltig. Es zeigen sich hierbei oft patientenabhängige Faktoren, wie eine unzureichende Compliance. Dietl & Korczak (2011, S.97) stellen aufgrund von Über- und Fehlversorgung von CNTS fest, dass die Notwendigkeit einer vertieften Untersuchung der Arzneimittelnichtadhärenz besteht.

Einmalige Opioidverordnungen finden oft am Lebensende der Patienten statt.

In einigen Fällen konnte keine Begründung im Interview erarbeitet werden, was auch durch die Methode bedingt sein kann. Man könnte annehmen, dass mehr Opioid-Auslassversuche und mündlich abgesprochene Dosisänderungen aufgetreten sind als hier dokumentiert wurden.

## **8.6 Wie lang werden Opioide verordnet?**

Viele Patienten erhalten Opioide über 90 Tage. Insbesondere bei CNTS wird lange verordnet, wobei sich zwischen empfohlenen und nicht empfohlenen Indikationen sowie Opioiden als ITV keine großen Unterschiede abzeichnen. Bei TS scheint die Therapiedauer tendenziell kürzer zu sein.

**Insbesondere bei CNTS zeigen sich lange Therapiedauern, die einer LTOT entsprechen. Nicht für jede der betrachteten Indikationen ist die Datenlage für eine LTOT ausreichend. Auch die Führung der Patienten mit einer langen Therapiedauer ist für den betreuenden Hausarzt fordernd und birgt Risiken.**

### ***8.6.1.1 Ausblick zum weiteren Umgang mit LTOT***

Horlemann et al. (2019) zeigen auf, dass in vielen Studien die Beobachtungszeiträume kürzer als die jeweilige Behandlungsdauer seien und somit keine Rückschlüsse zu eventuell anhaltenden günstigen medikamentösen Effekten möglich sind. In Anbetracht der Tatsache, dass eine LTOT bei CNTS und insbesondere älteren Patienten zunehmend angewendet wird, sollten mehr Langzeitstudien konzipiert werden. Diese sollten alle Patienten einschließen, auch jene mit schweren Grund-

erkrankungen und kognitiven Störungen. Therapiedauern, Auslassversuche und Auftreten von UAW sollten systematisch aufgezeichnet werden. Der Vergleich medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien in unterschiedlichen Kombinationen und Abfolgen sollte nicht außer Acht gelassen werden

### **8.7 Wie verordnet der Hausarzt transdermale Pflaster (TTS)?**

**Im Studienjahr ist eine ambulante Ersteinstellung auf ein TTS gängige Praxis. Es könnte eine Tendenz der Ärzte geben, diese zur Reduktion der Tablettenlast und bei Patientenpräferenzen zu bevorzugen.**

Vermutlich haben nicht alle Patienten mit TTS eine schwere Schluck- oder Passagestörung. Eiche & Schache (2017) argumentieren, dass, auch wenn keine der genannten Störung vorliege, die transdermale Applikation anderen Patienten angeboten werden sollte. Neben der stabilen analgetischen Wirkung sei eine Reduktion der Tablettenlast vorteilhaft.

Dennoch müssen auch ökonomische Aspekte betrachtet werden. Laut Marschall & L'hoest (2011a) entstehen gerade bei Nicht-Tumorschmerzen hohe Kosten durch die weite Verbreitung von Fentanylpflastern. In der Untersuchung von Brüggengjügen et al. (2007) waren die Kosten einer Fentanyl-Therapie mit einem Mittelwert von 601,36 € in den 6 Monaten nach Erstverschreibung deutlich höher als bei Oxycodon (355,80 €) und Morphin (229,47 €).

Überall et al. (2018b) weisen darauf hin, dass die in Deutschland verfügbaren oralen retardierten Opiode Morphin, Oxycodon und Hydromorphon im Vergleich zu den TTS bevorzugt einzusetzen seien.

**Fentanylverordnungen als TTS sind im hausärztlichen Setting häufig. Insgesamt werden Opiode häufiger an Patienten höheren Alters und weiblichen Geschlechts verordnet. In der DAHO sind die Patienten mit TTS-Verordnungen älter und häufiger weiblich als Patienten, die mit oralen Opioiden behandelt wurden.**

**In der DAHO gab es beim Einsatz von TTS oder oralen Opioiden keine bestimmte Bevorzugung der verschiedenen CNTS-Gruppen. Auch die Therapieverläufe der SP gestalteten sich ähnlich. Allerdings gibt es Hinweise, dass TTS-Verordnungen vermehrt bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder ausbleibendem Benefit, nach Heimforderungen und im Falle einer präfinalen Therapie unregelmäßig oder einmalig verordnet wurden.**

### **8.7.1.1 Ausblick zur möglichen Überanwendung von Fentanyl**

Laut Jobski et al. (2019) sei Fentanyl das am zweit häufigsten verschriebene Analgetikum in deutschen Altenheimen; nämlich in 60,3 % einer Kohorte von 76.703 Patienten. Die Autoren vermuten eine Überanwendung in diesem Setting und, dass aufgrund der Multimedikation von Heimbewohnern und möglichen Schluckproblemen die Applikation alle 3 Tage bevorzugt wird (Jobski et al. 2019). Diese Patienten hätten jedoch oft Komorbiditäten und seien für schlechtere Outcomes gefährdet. Insbesondere die Kombination von Anxiolytika, Antipsychotika oder Hypnotika sei riskant.

Von Bosetti et al. (2019) wurde die Zunahme der Gesamt-Opioidverordnungen in Deutschland bestätigt: Dort fällt aber insbesondere der Anstieg von Fentanylverordnungen auf.

**In Kapitel 2.2. wurden Argumente gegen eine Opioid-Krise in Deutschland vorgestellt. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studien und den ansonsten vorliegenden Studien zum Einsatz von Fentanyl, liegt eine Fentanyl-Überanwendung vor. Dies sollte kritisch hinterfragt und reglementiert werden.**

## **8.8 Welche weiteren Schwierigkeiten der ambulanten Opioidtherapie ergeben sich?**

Neben den erarbeiteten Gründen für Therapieunregelmäßigkeiten in Kapitel 5.6, welche im weiteren Sinne auch als Schwierigkeiten der Opioidtherapie bezeichnet werden können, sowie der fordernden Indikationsstellung und Risiken der LTOT sollen abschließend noch weitere Aspekte herausgearbeitet werden.

Bei mehr als der Hälfte der SP wurde die Opioidtherapie vom Facharzt und nicht vom hier interviewten ST indiziert und initiiert, siehe Abb. 15. In diesen Fällen konnten die Hausärzte weniger Auskünfte zum Beginn der Opioidtherapie geben, siehe Tab. 14. Da die Therapie in der Regel durch die Hausärzte fortgeführt werden soll, können hierbei Unregelmäßigkeiten, unkritische Langzeit-Folgeverordnungen oder Dosisabweichungen auftreten.

Der Zeitdruck in einer Hausarztpraxis ist relevant, was auch dem subjektiven Eindruck der Untersucherin während des Arztinterviews entspricht. Zum Teil war auch die geringe Teilnahmebereitschaft dem Zeitmangel geschuldet, siehe Abb. 3.

Bei einer Befragung zu Hürden von Opioidverordnungen durch Satterwhite et al. (2019) beschrieben Hausärzte, zu wenig Zeit zu haben, um den funktionellen Status und das Risiko für einen Medikamentenabusus zu erheben. Die Schmerzen und psychosozialen Faktoren der Patienten nähmen schon einen großen Teil des Termins ein. Auch die dort interviewten Patienten konnten den Zeitfaktor bekräftigen. In Interviews von Harle et al. (2015) mit 15 Hausärzten zu ihren Entscheidungen bei Opioidverordnungen für CNTS waren ebenfalls der Zeitfaktor und die limitierten Ressourcen maßgeblich.

Laut McCrorie et al. (2015) kommt es auch bei diagnostischen Unsicherheiten oder bei Vorgehen entgegen den Patientenwünschen zu Schwierigkeiten. Auch eine unpräzise therapeutische Strategie, Diskontinuität und fehlendes Vertrauen sind Faktoren. Häuser et al. (2014b) beschreiben, dass die Behandlungszufriedenheit von Patienten als subjektiv wahrgenommene Behandlungsqualität ein zunehmend wichtiges Maß in der klinischen Forschung und Qualitätssicherung sei.

Laut der hausärztlichen Leitlinie „Multimedikation“ (Bergert et al. 2013) sieht ein Hausarzt im Vergleich zu den Prävalenzangaben bevölkerungsbezogener Studien mehr multimorbide Patienten. Dies kann ein Problempotential verursachen, da Studien und altersspezifische Leitlinien für ältere Patienten mit CNTS fehlen (O'Brien & Wand 2020).

Schuler & Griebinger (2015) argumentieren bei erhöhter Vulnerabilität geriatrischer Patienten für eine besondere Sorgfalt bei der Überwachung einer Opioidtherapie: „Altersbedingte pharmakodynamische Veränderungen auf Rezeptor- und intrazellulärer Ebene sind nur unzureichend untersucht“ – aber anzunehmen. Die Resorption kann durch eine verzögerte gastrointestinale Transitzeit oder durch höhere gastrale pH-Werte verändert sein.

**Desveaux et al. (2019) beschreiben, dass die Vielzahl der Herausforderungen für Hausärzte bei Opioidverordnungen oft interagiert und lösungsorientierte Strategien von Nöten wären.**

#### ***8.8.1.1 Ansätze zur Optimierung von Opioidverordnungen***

Um eine Opioidtherapie effizienter, sicherer und regelmäßiger zu machen, gibt es verschiedene Ansätze, die vorgestellt werden sollen:

Liebschutz et al. (2017) untersuchten 53 US-amerikanische Praxen mit 985 Patienten mit LTOT. Es zeigte sich, dass Opioidverordnungen durch eine Multikomponentenintervention leitlinienkonformer und mit weniger vorzeitigen „Opioid-Refills“, was einem pos. RI entspräche, verordnet

wurden. Die Intervention bestand aus einer Betreuung der Patienten durch geschulte medizinische Fachkräfte, elektronischen Entscheidungshilfen, Verordnungsüberwachung sowie Performance-Reports mit Feedback-Gesprächen.

Jamison et al. (2016) wollten Vorteile verschiedener Interventionen zeigen: Unter anderem erhielten die behandelnden Ärzte monatliche Zusammenfassungen ihrer Patienten betreffend Schmerz, Stimmung, Aktivitätslevel, Kontakte mit dem Gesundheitssystem, sowie die Ergebnisse der „Opioid Compliance Checklist“. Diese Liste besteht bspw. aus Fragen über die korrekte wie verordnete Opioidaufnahme und über den Bezug der Opioiden von nur einer Apotheke und einem Behandler. Die Intervention wurde von Arzt und Patient als hilfreich erlebt.

Weitere konkrete Vorschläge zu Verbesserung der ambulanten Versorgung von Schmerzpatienten finden sich bei Thoma (2018). Eine Interdisziplinäre Multimodale Schmerztherapie (IMST) sollte nicht nur teil- oder vollstationär durchführ- und abrechenbar sein. Hindernisse seien, dass der ambulante Sektor durch die im einheitlichen Bewertungsmaßstab vergüteten fachgebundenen Therapien keine interdisziplinären Strukturen und Vergütungsmodelle von bspw. Teambesprechungen kenne. Es gebe sehr wohl große multiprofessionelle Strukturen wie medizinische Versorgungszentren, um dies zu realisieren. Laut Horlemann et al. (2019) sei die durch den kollegialen Austausch wachsende Erfahrung von besonderer Bedeutung für die Qualität klinischer Entscheidungen.

Ein multimodaler Ansatz kann auch psychologische Behandlungen wie bspw. die Akzeptanz- und Commitment-Therapie – eine Form der kognitiven Verhaltenstherapie – beinhalten. Das Ziel dabei ist, unangenehme und unveränderbare Empfindungen wie Schmerzen anzunehmen und ein werteorientiertes Leben zu führen. Lin et al. (2017) zeigten, dass diese Therapieform bei chron. Schmerzen wirksam ist, wenn das Programm begleitet wird.

Ein weiterer relevanter Aspekt wird in LONTS-3 aufgegriffen: Die Indikation für die Fortführung der Opioidtherapie bei Schmerzen wegen operativem oder interventionellem Eingriff soll vor Entlassung aus stationärer Behandlung überprüft und bei fehlender Indikation für eine LTOT beendet werden. Ein frühzeitiges Absetzen vor Entlassung würde dem Hausarzt die Weiterverordnung und die Schwierigkeit des ambulanten Ausschleichens ersparen sowie einer Chronifizierung entgegenwirken.

Zudem sind die Schnittstellen für die Kommunikation bezüglich der Medikation zwischen Hausarzt und Krankenhaus defizitär (Thürmann 2016). Hausärzte sind nach Klinikaufenthalten oftmals mit neuen Medikamentenlisten konfrontiert. Liegen dann keine genauen Informationen vor, ist es schwierig in der kurzen Zeit einer Konsultation alles nachzuvollziehen. Greißing et al. (2016) wollten beim Schnittstellen-Problem intervenieren. Es fand eine elektronische Medikationserfassung nach Arzneimittelanamnese bei Eintritt, Umstellung auf die Generika der Hausliste und

Rückumstellung bei Entlassung statt. Zudem hatte der Patient einen klinischen Pharmazeuten als Ansprechpartner.

Der Einbezug von Pharmazeuten, insbesondere bei multimorbiden Patienten scheint auch über das stationäre Setting hinaus vorteilhaft zu sein. Die Cluster-randomisierte Studie „WestGem“ zeigte, dass eine Intervention mit Medikationsreview durch einen Pharmazeuten und Mitbetreuung durch die Pflege- und Wohnberatung (PuW) im ambulanten Bereich zu einer Verbesserung der Medikationsqualität gegenüber der Regelversorgung führen kann (Köberlein-Neu et al. 2016). Hausärztlich schwer zugängliche Problemfelder konnten in die Therapie mit einfließen. Die PuW führte bei einem Hausbesuch ein Assessment der vorgefundenen Patientensituation durch. Alle eingenommenen Arzneimittel, Einnahmeverhalten, Lagerung und mögliche Probleme wurden an den Apotheker übermittelt, welcher eine Medikationsanalyse durchführte. Hierbei berücksichtigte er die Diagnose- und Labordaten, indikationsgerechte Verordnung, Abwesenheit von UAW, korrekte Dosierungen und Verträglichkeit. Die Umsetzung des daraufhin erstellten Empfehlungsschreiben lag beim Hausarzt.

O'Brien et al. (2017) erklärten, dass die Ausbildung in der Behandlung von Schmerzen in Europa zu kurz kommt. Wichtige Inhalte zur Medikation sollten Interaktionen, sicheres Dosieren, Möglichkeiten der Rotation, Monitoring eines Abusus, sowie Wissen zu Pharmakokinetik und -dynamik sein. Zudem sollten Richtlinien entwickelt werden, die eine solche Ausbildung der Ärzte fördern und zur Einhaltung der notwendigen Vorsichtsmaßnahmen für einen verantwortungsvollen Opioidverordnungen führen.

Lux (2018) beschreibt, dass die suchtmmedizinische Ausbildung von Schmerztherapeuten praktische Relevanz besitzt. Abhängigkeit von Opioiden sei häufig und sollte, sofern eine Entzugsbehandlung versagt, als Opiatsubstitution und nicht als Schmerztherapie fortgeführt werden.

**In Studien wurden Ansätze zur Optimierung der Opioidtherapie gezeigt. Neben der Schulung des Verordners, der Überwachung der Patienten und Kontrolle der Compliance sollte dabei auch der Fokus auf interdisziplinäre Zusammenarbeit, multimodale Herangehensweisen und Miteinbezug von Pharmazeuten gelegt werden.**

## 8.9 Fortschritt und Bedeutung dieser Studie

**In dieser Studie wurde die ambulante Opioidtherapie im hausärztlichen Setting näher beleuchtet. Aus erster Hand wurden Daten zur Wahl des Opioids und der Indikation sowie zu Beginn, Verlauf und Regelmäßigkeit der Therapie erhoben.**

**Damit ist diese Studie zumindest im Ansatz, wie bei Häuser et al. (2015b) vorgeschlagen, eine Längsschnittuntersuchung zur Abbildung von „Patientenkarrieren“ und „Behandlungsabfolgen“. Solche Studien können zur Identifikation von möglichen Ansatzpunkten der Versorgungssteuerung beitragen.**

Dietl & Korczak (2011, S.2) sehen große Defizite in der Versorgungsforschung. Die Verknüpfung von Daten aus erster Hand, ähnlich zu jenen der DAHO, mit Krankenkassendaten wäre für die allgemeinmedizinische Forschung vorteilhaft: Von Marschall & L'hoest (2011a) wurde gefordert, dass mehr Versorgungsforschungsprojekte aufgesetzt werden, welche Primärdaten aus der alltäglichen medizinischen Versorgungssituation mit Sekundärdaten kombinieren. Letztere sind bspw. Routinedaten von Krankenkassen. Diese können mit breiter Datenbasis und langer Beobachtungsdauer dazu beitragen, die pharmakologische Versorgungssituation von Schmerzpatienten abzubilden. Jedoch fehlen bei Krankenkassendaten medizinische Informationen wie Labordaten und Evaluationsergebnisse aus Schmerzfragebögen, da es sich um Abrechnungsdaten ohne detaillierte medizinische Bewertung handelt.

**Durch die explorative Analyse der Daten zu den einzelnen Teil-Fragestellungen wurden für die alltägliche Praxis relevante Aspekte herausgearbeitet. Neue und gegebenenfalls gezieltere Forschungsfragen können abgeleitet werden. Dabei sind jedoch viele dieser Problemfelder nicht durch den „Goldstandard“ der Forschung, der RCT, sondern durch weitere Versorgungsforschung direkt erschließbar.**

## 8.10 Ausblick

Für das hausärztliche Setting gibt es keine sichere Evidenz zur Bevorzugung bestimmter Opiode. Die konkrete Forschungsfrage, wieso für das jeweilige Opioid entschieden wurde, wäre wünschenswert. Insbesondere transdermale Pflaster (TTS), vor allem Fentanyl, werden sehr häufig verordnet. Ob die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen insbesondere bezüglich der Opioidtoleranz aktuell eingehalten werden, sollte erneut überprüft werden.

Die Eskalation der Schmerztherapie gemäß WHO-Schema ist gängige Praxis. Dahingegen ist die DFP wenig verbreitet. Für einen noch nicht in der Schmerztherapie versierten Behandler sind die Informationen zur DFP unzulänglich. Flussdiagramme mit verständlichen Dosierungstabellen oder Fallberichte von Initiationsphasen könnten weiterhelfen, den Weg zur niedrigsten effektiven Dosis mit den wenigsten UAW zu finden. Schon während des Humanmedizin-Studiums sollte die DFP geschult werden. Die Intensivierung der studentischen Ausbildung und Weiterbildung aller Ärzte wurde bereits von Pflughaupt et al (2010) gefordert: Eine gute klinische Praxis der Schmerzmedizin gehört zu fast jedem weiteren fachärztlichen Ausbildungsweg.

Das Erlernen der Verordnung eines adäquaten Wenn-dann-Schemas und die verbindliche Formulierung realistischer Therapieziele im Falle einer Opioidverordnung sollten zum Basiswissen gehören. Zudem sollte eine BtM-Rezeptierung nie allein, sondern zusammen mit Verordnung weiterer Maßnahmen stehen. So sollten, wo sinnvoll, physio- oder psychotherapeutische sowie physikalische Maßnahmen die Schmerzmitteleinnahme ergänzen.

Bereits die Patientenselektion bei der Indikationsstellung zur Opioidtherapie kann eine Herausforderung darstellen. Horlemann et al. (2019) beschreiben, dass der Einzelfall häufig nicht in den akribisch ausgewählten, leitliniengerecht analysierten Patientenkollektiven zu finden sei. Alter, Geschlecht, Multimorbidität, Begleittherapien und Schweregrad der Erkrankung seien im Versorgungsalltag nicht vergleichbar.

In dieser Studie verordneten Hausärzte Opiode vor allem bei Nicht-Tumorschmerzen – größtenteils leitlinienkonform. Bei Weiterentwicklung des Forschungsstands gibt es jedoch fortlaufend Veränderungen der Empfehlungen. Letztlich könnte die Frage, für welche Indikationen Opiode verordnet werden, in den Hintergrund gerückt werden, um den Aspekt, wie lange bei Patienten mit positivem Therapieansprechen behandelt werden sollte, genauer heraus arbeiten zu können.

Die Langzeitopioidthherapie „LTOT“ ist häufig – ein Drittel aller Opioid-Patienten erhalten eine. Diese sollte fortlaufend kritisch hinterfragt werden. Es stellt sich die Frage, ob einige Langzeitverordnungen durch alternative Maßnahmen verhinderbar wären. Zudem wäre es günstig, wenn solch eine Langzeitmedikation nicht nur der Überwachung des Hausarztes unterliegen würde. Gegebenenfalls sollte nach Ablauf einer bestimmten Zeit im Falle einer LTOT regulär eine Mitbeurteilung durch einen weiteren ärztlichen Kollegen oder eine Fallbesprechung im Team erfolgen.

Nicht immer ist eine zentrale Opioidverordnung, nur durch einen Verordner, möglich und sinnvoll. Immer sollte der seit 2018 elektronisch verfügbare Medikationsplan als Medium der interprofessionellen Kommunikation genutzt werden, um Unregelmäßigkeiten und Doppelmedikationen zu minimieren (Thürmann 2016).

Der Reichweite-Index wurde in dieser Studie experimentell angewendet und konnte zur Einschätzung der Therapieregelmäßigkeit beitragen. Für noch gezieltere Fragestellungen oder als Warnsystem bei BtM-Rezeptierung zwecks bedarfsgerechter Opioidverordnung könnte der RI ein praktikables Instrument werden.

In dieser Studie wurden vielfältige Faktoren herausgearbeitet, warum es zur Abweichung der Therapieregelmäßigkeit kommen kann. Es gibt beeinflussbare Faktoren, welche zu einer Verbesserung der Opioidtherapie beitragen.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Afshar K, Geiger K, Müller-Mundt G, Bleidorn J, Schneider N (2015) Hausärztliche Palliativversorgung bei nichtonkologischen Patienten: Eine Übersichtsarbeit. *Der Schmerz* 29: 604–615.
2. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, Le BHC, Bothwell AM (2017) Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *Journal of Pain Research* 10: 1963-1972.
3. AkdÄ (2003) Oxycodon (Oxygesic®): Missbrauch, Abhängigkeit und tödliche Folgen durch Injektion zerstoßener Retardtabletten. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 2326-2327.
4. AkdÄ (2007) Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. In: *Arzneiverordnung in der Praxis* 34. AkdÄ, Berlin.
5. AkdÄ (2012) Die unkritische Anwendung von Fentanylpflastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 109: 724-725.
6. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R (2005) Transdermal Fentanyl versus sustained release oral Morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine* 30: 2484–2490.
7. arznei-telegramm (2006) Neu auf dem Markt. Oxycodon-Naloxon-Kombination Targin: Erst zulassen dann prüfen? a-t 37: 119-120.
8. arznei-telegramm (2017) Neues zu Tapentadol (Palexia, Yantil)? a-t 48: 21-11.
9. atd (2015) Wirkstoff: Fentanyl. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01) letzte Änderung 25.04.2015. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=55584&ord=uaw> (Zugriff am 27.11.2020)
10. atd (2016a) Wirkstoff: Hydromorphon. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01) letzte Änderung 05.08.2016. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=1&nummer=58238&ord=uaw> (Zugriff am 09.12.2020).
11. atd (2016b) Wirkstoff: Oxycodon. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01) letzte Änderung 22.10.2016. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=55987&ord=uaw> (Zugriff am 09.12 2020).
12. atd (2016c) Wirkstoff: Morphin. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01) letzte Änderung 09.11.2016. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?&knr=&art=>

mono&nummer=56917&ord=uaw (Zugriff am 09.12.2020).

13. atd (2016d) Wirkstoff: Oxycodon/Naloxon. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01). <https://www.arznei-telegramm.de/db/0kombiwkstxt.php3?&knr=&art=kombi&kombinr=11504> (Zugriff am 09.12.2020).

14. atd (2020) Wirkstoff: Tapentadol. Opioide: Schmerz- und Substitutionsmittel (N02A01) letzte Änderung 28.02.2020. <https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=AMNE&ord=uaw> (Zugriff am 09.12.2020).

15. Bausewein C, Simon ST, Pralong A, Radbruch L, Nauck F, Voltz R (2015) Clinical practice guideline: Palliative care of adult patients with cancer. Deutsches Ärzteblatt International 112: 863-870.

16. Becker A, Becker M, Engeser P (2013) DEGAM S1-Handlungsempfehlung. Chronischer Schmerz. AWMF-Registernr. 053/036. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-036.html> (Zugriff am 13.04.2020).

17. Bergert FW, Braun M, Ehrental K, Feßler J, Gross J, Hüttner U, Kluthe B, Liesenfeld A, Seffrin J, Vetter G, Beyer M, Muth C, Popert U, Harder S, Kirchner H, Schubert I (2013) Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation. Registernr. 053-043. Version 1.09 vom 16.04.2014. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html> (Zugriff am 13.04.2020).

18. Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W (2020) Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study. European Journal of Pain 24: 265–278.

19. Blaeser-Kiel G (1999) Opioidphobie verhindert adäquate Analgesie. Deutsches Ärzteblatt 96: 31.

20. Böger RH, Schmidt G (2015) Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report 2015, Springer, Berlin-Heidelberg, pp 311-330.

21. Böger RH, Schmidt G (2016) Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report 2016. Springer, Berlin-Heidelberg, pp 237-249.

22. Böger RH, Schmidt G (2019) Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) Arzneiverordnungs-Report 2019, Springer, Berlin-Heidelberg, pp 390-404.

23. Böhm S (2012) Nozizeptives System. In: Freissmuth M, Böhm S, Offermanns S (eds)

- Pharmakologie & Toxikologie. Springer, Heidelberg, pp 228-244.
24. Bortz J, Schuster Ch (2010) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage. Springer, Berlin-Heidelberg.
25. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O (2019) Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. *European Journal of Pain* 23: 697–707.
26. Brüggengjügen B, Burkowitz J, Willich SN (2007) Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen bei Schmerzpatienten unter Opioidtherapie in der ambulanten Versorgung. *Gesundheitswesen*, 69: 353-358.
27. BtM-VV (1998) Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung vom 20. Januar 1998 (BGBl. I S. 74, 80), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 2. Juli 2018 (BGBl. I S. 1078) geändert worden ist. [https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv\\_1998/BJNR0080000998.html](https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR0080000998.html) (Zugriff am 10.02.2021)
28. Buth S, Holzbach R, Martens MS, Neumann-Runde E, Meiners O, Verthein U (2019) Problematic medication with benzodiazepines, “Z-drugs”, and opioid analgesics – an analysis of national health insurance prescription data from 2006–2016. *Deutsches Ärzteblatt International* 116: 607–614.
29. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Magdi H, Faksvåg Haugen D, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G, for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) EAPC (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology* 13: 58-68.
30. Cascorbi I, Sorge J, Strumpf M (2013) Analgetika und Koanalgetika: Anwendung, gesetzliche Grundlagen und Probleme. In: Baron R (ed) *Praktische Schmerzmedizin*. Springer, Berlin-Heidelberg, pp 237-278
31. Cherny NI, Baselga J, De Conno F, Radbruch L (2010) Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for Policy Initiative. *Annals of Oncology* 21: 615-626.
32. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi JV, Mattia A, Raffa RB (2016) Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Revista Brasileira de Anestesiologia* 66: 310-317.

33. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G (2008) Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of Oncology* 19: 1985-1991.
34. Desveaux L, Saragosa M, Kithulegoda N, Ivers NM (2019) Understanding the behavioural determinants of opioid prescribing among family physicians: a qualitative study. *BMC Family Practice* 20: 1-12.
35. DGSS (2014) Empfehlungen der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. Aktueller Stand: 09/2014, Überarbeitung 01/2015. AWMF-Register Nr. 145/003. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html> (Zugriff am 18.04.2016).
36. DGSS (2017) Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgie-syndroms, 2. Aktualisierung. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-004.html> (Zugriff am 13.04.2019).
37. Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, Kurita GP (2020) The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. *European Journal of Pain* 24: 481-496.
38. Dietl M, Korczak D (2011) Versorgungssituation in der Schmerztherapie in Deutschland im internationalen Vergleich hinsichtlich Über-, Unter- oder Fehlversorgung. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (ed) Schriftenreihe Health Technology Assessment in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. 111. DIMDI, Köln.
39. Donner B, Strumpf M, Dertwinkel R, Zenz M (1997) Neue Alternative in der Tumorthherapie. Richtige Anwendung von Fentanyl TTS entscheidend. *Deutsches Ärzteblatt* 94: 598-599.
40. Dubben HH, Muche-Borowski C, Scherer M (2016) Kann man Über- und Unterversorgung messen? *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 92: 414-418.
41. Edward A, Elspeth E, Ashleigh J (2017) A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain and Therapy* 7: 23-36.
42. Eiche J, Schache F (2017) Opioid-Pflaster. Sind Vorurteile gegenüber Schmerzplastern berechtigt? *Schmerzmedizin* 3: 22-25.
43. Engeser P, Becker M, Becker A (2014) Chronischer Schmerz. Neue-S1 Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 90: 103-107.

44. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) EAPC (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology* 13: 58-68.
45. Fachinfo-Service® (2015) Arzneimittelinformationen für Deutschland. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006309>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022053>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000756>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022094>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020737>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013156>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000544>; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008347> (Zugriff am 10.09.2015).
46. Fishman MA, Kim PS (2018) Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. *Current Pain and Headache Reports* 22: 1-7.
47. Freye E (2010) *Opioide in der Medizin*. 8. aktualisierte Auflage. Springer, Heidelberg.
48. Freytag A, Schiffhorst G, Thoma R, Strick K, Gries C, Becker A, Treede RD, Müller-Schwefe GHH, Casser HR, Luley C, Höer A, Ujey IM, Gothe H, Kugler J, Glaeske G, Häussler B (2010) Identifikation und Gruppierung von Schmerzpatienten anhand von Routinedaten einer Krankenkasse. *Der Schmerz* 24: 12-22.
49. Friesen KJ, Woelk C, Bugden S (2016) Safety of fentanyl initiation according to past opioid exposure among patients newly prescribed fentanyl patches. *Canadian Medical Association Journal* 188: 648-653.
50. Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I (2013) Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: Results of an open-label, phase 3b study. *Advances in Therapy* 30: 229-259.
51. Garbe E, Jobski K, Schmid U (2012) Utilisation of transdermal fentanyl in Germany from 2004 to 2006. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 21: 191-198.
52. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Gović-Golčić L (2018) Differences between Transdermal Fentanyl and Buprenorphine in the Elderly Hospice Patients. *Pain Research and Treatment*: 1-5.
53. Greißing C, Buchal P, Kabitz HJ (2016) Medication and treatment adherence following hospital discharge – a study of an intervention aimed at reducing risk associated with medication change. *Deutsches Ärzteblatt International* 113: 749-756.

54. Gudin J, Fudin J (2020) A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Therapy* 9: 41-54.
55. Harle CA, Bauer SE, Hoang HQ, Cook RL, Hurley RW, Fillingim RB (2015) Decision support for chronic pain care: How do primary care physicians decide when to prescribe opioids? A qualitative study. *BMC Family Practice* 16: 1-8.
56. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2014a) Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Deutsches Ärzteblatt international* 111: 732-740.
57. Häuser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brähler E (2014b) Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Der Schmerz* 28: 483-449.
58. Häuser W, Bernardy K, Maier C (2015a) Langzeittherapie mit Opioiden bei chronischem nicht-tumorbedingtem Schmerz: Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in offenen Anschlussstudien über mindestens 26 Wochen. *Der Schmerz* 29: 96-108.
59. Häuser W, Neugebauer E, Petzke F (2015b) Versorgungsforschung zu Schmerzen in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme. *Der Schmerz* 29: 469-478.
60. Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T (2018a) Long-term opioid therapy of non-cancer pain: Prevalence and predictors of hospitalization in the event of possible misuse. *Der Schmerz* 32: 419-426.
61. Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T (2018b) Guideline-recommended vs high-dose long-term opioid therapy for chronic noncancer pain is associated with better health outcomes: data from a representative sample of the German population. *Pain* 159: 85-91.
62. Häuser W (2020a) 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“. *Der Schmerz* 34: 204-244. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html> (Zugriff am 22.04.2020)
63. Häuser W, Klose P, Welsch P, Nothacker M (2020b) Leitlinienreport. *Der Schmerz* 34: 245-278. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html> (Zugriff am 22.04.2020)
64. Häuser W, Petzke F, Radbruch L (2020c) Praxiswerkzeug 8: Opioidhaltige Analgetika bei nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html>

(Zugriff am 22.04.2020)

65. Häuser W, Petzke F, Radbruch L (2020d) Die US-amerikanische Opioidepidemie bedroht Deutschland. *Der Schmerz* 34: 1-3.
66. Hensler S, Heinemann D, Becker MT (2009) Chronic pain in German general Practice. *Pain Medicine* 10: 1408-1415.
67. Herr D, Hohmann A, Varabyova Y, Schreyögg J (2018) Bedarf und Bedarfsgerechtigkeit in der stationären Versorgung. In: Geraedts M, Friedrich J, Wasem J, Klauber J (eds) *Krankenhaus-Report 2018*. Schattauer, Stuttgart, pp 31-32.
68. hib/PK (2019) Deutscher Bundestag, Parlamentsnachrichten. Keine Opioid-Krise wie in den USA. *Gesundheit/Antwort* – 15.04.2019. <https://www.bundestag.de/presse/hib/635928-635928> (Zugriff am 13.04.2020).
69. Horlemann J, Überall MA, Wolf C, Siebolds M, Müller-Schwefe GHH, Beitinger H et al. (2019) Individualisierung statt Standardisierung. Klug entscheiden in der Schmerzmedizin. *Schmerzmedizin* 35: 34-37.
70. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H (2017) Opioid-Induced constipation relief from fixed-ratio combination prolonged-release Oxycodone/Naloxone compared with Oxycodone and Morphine for chronic nonmalignant pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Pain and Symptom Management* 54: 737-748.
71. Jamison RN, Scanlan E, Matthews ML (2016) Attitudes of Primary Care Practitioners in Managing Chronic Pain Patients Prescribed Opioids for Pain: A Prospective Longitudinal Controlled Trial. *Pain Medicine* 17: 99-113.
72. Jobski K, Bantel C, Hoffmann F (2019) Utilization of transdermal fentanyl in German nursing home residents from 2010 to 2014. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 28: 754-759.
73. Junker U, Freynhagen R (2008) Tumorschmerzen. Hoch differenzierte Opioidtherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 105: 384-387.
74. Just J, Mücke M, Bleckwenn M (2016) Dependence on prescription opioids – prevention, diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 113: 213-20.
75. Karrer A (2012) Oxycodon plus Naloxon (Targin): Was gibt es Neues? *a-t* 41: 51.

76. Keller D (2018) Phase 3: Analysieren. In: Keller D, Schmidt L, Budrich B (eds) Wie schreibe ich eine Doktorarbeit? Leitfaden für Medizin und Zahnmedizin. 2. überarbeitete Auflage. Springer Berlin-Heidelberg, pp 31-72.
77. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC (2011) Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliative medicine* 25: 424-430.
78. Klinger R, Kothe R, Schmitz J, Kamping S, Flor H (2017) Placebo effects of a sham opioid solution: A randomized controlled study in patients with chronic low back pain. *Pain* 158: 1893-1902.
79. Köberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, Waltering I (2016) Interprofessional medication management in patients with multiple morbidities – a cluster-randomized trial (the WestGem study). *Deutsches Ärzteblatt International* 113: 741-748.
80. Kopf A, Janson W, Stein C (2003) Anwendungsmöglichkeiten für Opioide bei Nicht-tumorschmerzen. *Der Anästhesist* 2: 103-114.
81. Kraus L, Seitz NN, Schulte B, Cremer-Schaeffer P, Braun B, Verthein U, Pfeiffer-Gerschel T (2019) Estimation of the number of people with opioid addiction in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International* 116: 137-143.
82. KVNO (2009) Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Warum gibt es die definierten Tagesdosen? [https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a\\_z/tagesdosen/index.html](https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/tagesdosen/index.html) (Zugriff am 20.03.2020).
83. Lauche R, Klose P, Radbruch L, Welsch P, Häuser W (2015) Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen – gibt es Unterschiede? Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden über mindestens 4 Wochen. *Der Schmerz* 29: 73–84.
84. Lazzari M, Marcassa C, Natoli S, Carpenedo R, Caldarulo C, Silvi MB, Duri M (2016) Switching to low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone from WHO-Step I drugs in elderly patients with chronic pain at high risk of early opioid discontinuation. *Clinical Interventions in Aging* 11: 641-649.
85. Leitlinienwatch (2015) Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. <https://www.leitlinienwatch.de/langzeitanwendung-von-opioiden-bei-chronischen-nicht-tumorbedingten-schmerzen/> (Zugriff am 10.10.2018).

86. Leitlinienwatch (2020) Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. <https://www.leitlinienwatch.de/langzeitanwendung-von-opioiden-bei-chronischen-nicht-tumorbedingten-schmerzen/> (Zugriff am 09.12.2020).
87. Liebschutz JM, Xuan Z, Shanahan CW, LaRoche M, Keosain J, Beers D (2017) Improving adherence to long-term opioid therapy guidelines to reduce opioid misuse in primary care. A cluster-randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 177: 1265-1272.
88. Lin J, Paganini S, Sander L, Lüking M, Ebert DD, Buhman M, Andersson G, Baumeister H (2017) An Internet-based intervention for chronic pain – a three-arm randomized controlled study of the effectiveness of guided and unguided acceptance and commitment therapy. *Deutsches Ärzteblatt International* 114: 681-688.
89. Lucyk S, Nelson L (2016) Consequences of unsafe prescribing of transdermal fentanyl. *Canadian Medical Association Journal* 188: 638-639.
90. Lux EA (2018) Fehlgebrauch von Opioiden erkennen und ihm entgegenwirken. *Schmerzmedizin* 34: 40-42.
91. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A, Amadori D (2005) A validation study of the WHO analgesic ladder: A two-step vs three-step strategy. *Supportive Care in Cancer* 13: 888–894.
92. Marschall U, Arnold B, Häuser W (2011b) Treatment and healthcare costs of fibromyalgia syndrome in Germany: analysis of the data of the Barmer health insurance (BEK) from 2008-2009. *Der Schmerz* 25: 402-404, 406-410.
93. Marschall U, L'hoest H (2011a) Opioidtherapie in der Versorgungsrealität. Ein Beitrag zur Diskussion um ein weitverbreitetes Arzneimittel. In Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N (eds) *BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell*, pp 242-269.
94. Mayring P (1991) Qualitative Inhaltsanalyse. In: v.Kardoff E, Keupp H, v. Rosenstiel L, Wolff S, Flick U (eds) *Handbuch qualitative Forschung: Grundlagen, Konzepte, Methoden und Anwendungen*. Beltz- Psychologie Verl. Union, München, pp 209-213.
95. McCrorie C, Closs SJ, House A, Petty D, Zieglee L, Glidewell L, West R, Foy R (2015) Understanding long-term opioid prescribing for non-cancer pain in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice* 16: 1-9.
96. McEvoy T, Moore J, Generali J (2014) Inpatient prescribing and monitoring of Fentanyl transdermal systems: Adherence to safety regulations. *Hospital Pharmacy* 49: 942-949.

97. Meng Z, Yu J, Acuff M, Luo C, Wang S, Yu L, Huang R (2017) Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis. *Nature Scientific Reports* 7: 1-9.
98. Merskey H, Bogduk N (eds) (1994) Classification of chronic pain – Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. Reprinted 2002. IASP Press, Seattle.
99. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine* 51: 1-7.
100. Mücke M, Conrad R, Marinova M, Cuhls H, Elsner F, Rolke R, Radbruch L (2016) Dosisfindung zur Behandlung mit transdermalemem Fentanylpflaster. Titration mit oralem, transmukosalem Fentanylcitrat und Morphinsulfat. *Der Schmerz* 30: 560–567.
101. Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H (2019) Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet* 393: 1547–1557.
102. Nielsen S, Gisev N, Bruno R, Hall W, Cohen M, Larance B, Campbell G, Shanahan M, Blyth F, Lintzeris N, Pearson S, Mattick R, Degenhardt L (2017) Definedailydoses (DDD) do not accurately reflect opioiddoses used in contemporary chronic pain treatment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 26: 587–591.
103. O’Brien MDC, Wand APF (2020) A systematic review of the evidence for the efficacy of opioids for chronic non-cancer pain in community-dwelling older adults. *Age and Ageing* 49: 175–183.
104. O’Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JCD (2017) European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain* 21: 3-19.
105. Okie S (2010) A flood of opioids, a rising tide of deaths. *The New England journal of medicine* 363: 1981–1985.
106. Penney LS, Ritenbaugh C, DeBar LL, Elder C, Deyo RA (2017) Provider and patient perspectives on opioids and alternative treatments for managing chronic pain: a qualitative study. *BMC Family Practice*, 17: 5-7.

107. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA (2010) Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Practice* 10: 428–450.
108. Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Sommer C, Häuser W (2015) Opiode bei chronischem Kreuzschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Der Schmerz* 29: 60–72.
109. Petzke F, Welsch P, Klose P, Sommer C, Häuser W (2020) Opioids for chronic low back pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks doubleblind duration. *European Journal of Pain* 24: 497-517.
110. Pflughaupt M, Gossrau G, Kaiser U, Koch T, Sabatowski R, Scharnagel R (2010) Befragung schmerztherapeutisch interessierter Ärzte zum Umgang mit Opioiden. *Der Schmerz* 24: 267–275.
111. Philpot LM, Khokhar BA, Roellinger DL, Ramar P (2018) Time of day is associated with opioid prescribing for low back pain in primary care. *Journal of General Internal Medicine* 33: 1828–1830.
112. Poelaert J, Koopmans-Klein G, Diah A, Louis F, Gorissen M, Loge D, Van Op den bosch J, van Megen Y (2015) Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation. *Clinical Therapeutics* 37: 784-792.
113. Provenzano DA, Kamal KM, Giannetti V (2018) Evaluation of primary care physician chronic pain management practice patterns. *Pain Physician* 21: 593-602.
114. Radbruch L, Nauck F (2002) Morphin und andere Opiode in der Tumorschmerztherapie. Die Empfehlungen der EAPC. *Der Schmerz* 16: 186-193.
115. Reinecke H, Sorgatz H (2009) S3-Leitlinie LONTS – Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. *Der Schmerz* 23: 440–447.
116. Radbruch L, Schaible HG (2011) Leitlinien – wem nützen sie? *Der Schmerz* 25: 482-483.
117. Rigler SK, Shireman TI, Kallenbach L (2007) Predictors of long-acting opioid use and oral versus transdermal route among older medicaid beneficiaries. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 5: 91-99.

118. Rittner HL (2016) Opioid bei nichttumorbedingten Schmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 43: 15-20.
119. Roberto A, Greco MT, Legramandi L, Galli F, Galli M, Corli O. (2017) A comparison between the administration of oral prolonged-release oxycodone-naloxone and transdermal fentanyl in patients with moderate to severe cancer pain: a propensity score analysis. *Journal of Pain Research* 10: 2123–2213.
120. Satterwhite S, Knight KR, Miaskowski C, Chang JS, Ceasar R, Zamora K, Kushel M (2019) Sources and Impact of Time Pressure on Opioid Management in the Safety-Net. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 32: 375-382.
121. Schaefer R, Hausteiner-Wiehle C, Häuser W, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P (2012) Clinical Practice Guideline: Non-specific, functional and somatoform bodily complaints. *Deutsches Ärzteblatt International* 109: 803-813.
122. Schaefer R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W (2015) Opioid bei chronischem Arthroseschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Der Schmerz* 29: 47-59.
123. Schaufler J, Telschow C (2016) Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (eds) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer, Berlin-Heidelberg, pp 763-773.
124. Schenk M (2020) Wie sich Opioid einsparen lassen. *Deutsches Ärzteblatt* 117: 383-388.
125. Schmitz J, Müller M, Stork J, Eichler I, Zöllner C, Flor H, Klinger R (2019) Positive Treatment Expectancies Reduce Clinical Pain and Perceived Limitations in Movement Ability Despite Increased Experimental Pain: A Randomized Controlled Trial on Sham Opioid Infusion in Patients with Chronic Back Pain. *Psychotherapy and Psychosomatics* 88: 203-214.
126. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R (2013) Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010 – a study based on insurance data. *Deutsches Ärzteblatt International* 110: 45-11.
127. Schuler M, Griebinger N (2015) Opioid bei Nichttumorschmerz im höheren Lebensalter. *Der Schmerz* 29: 380-401.
128. Slovis BH, Kairys J, Babula B, Gironde M, Martino C Roke LM, Riggio J (2020) Discrepancies in Written Versus Calculated Durations in Opioid Prescriptions: Pre-Post Study.

JMIR Medical Informatics 8: 1-9.

129. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic noncancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks duration.

European Journal of Pain 24: 3-18.

130. Spriestersbach A, Röhrig B, du Prel JB (2009) Übersichtsarbeit Deskriptive Statistik.

Deutsches Ärzteblatt International 106: 578-583.

131. Thoma R (2018) Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie 2020. Adäquate Strukturen und leistungsgerechte Vergütung. Der Schmerz 32: 1-4.

132. Thürmann PA (2016) Editorial Arzneimitteltherapiesicherheit – Modelle der interprofessionellen Zusammenarbeit. Deutsches Ärzteblatt 113: 739-740.

133. Tölle TR, Treede RD, Zenz M (2009) Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. Geben oder nicht geben, das ist hier nicht die Frage!

Der Schmerz 23: 437-439.

134. Treede RD, Zenz M (2015) Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS 2). Dringend notwendige neue Leitlinie.

Der Schmerz 29: 5-7.

135. Überall MA (2010) LONTS und die Macht der Zahlen. Schmerztherapie 26: 8-11.

136. Überall MA, Wirz S (2015) LONTS-2 – alle Klarheiten beseitigt?

Schmerzmedizin 31: 10-12.

137. Überall MA, Müller-Schwefe GHH (2018a) Therapie der Tumordurchbruchschmerzen. Status quo der Behandlung tumorbedingter Dauer- und Durchbruchschmerzen in Deutschland.

Schmerzmedizin 34: 38-48.

138. Überall MA, Müller-Schwefe GHH, Horlemann J (2018b) Versorgungsforschung Wirksamkeit und Verträglichkeit oral-retardierter Opioidagonisten in Abhängigkeit von der Komorbidität chronischer Schmerzpatienten. Ergebnisse einer retrospektiven Evaluation anonymisierter Behandlungsdaten des PraxisRegister Schmerz. Schmerzmedizin 34: 46-56.

139. Van Zee A (2009) The promotion and marketing of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy. Health Policy Ethics 99: 221-227.

140. Wehkamp KH, Naegler H (2017) The commercialization of patient-related decision-making in hospitals-a qualitative study of the perceptions of doctors and chief executive officers. *Deutsches Ärzteblatt International* 114: 797-804.
141. Weiß C (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. Auflage. Springer, Berlin-Heidelberg.
142. Welsch P, Klose P, Petzke F, Häuser W (2020) Opioids for chronic osteoarthritis pain. An updated systematic review and metaanalysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least four weeks double-blind. *European Journal of Pain* 00: 1-19.
143. Werber A, Marschall U, L'Hoest H, Häuser W (2015b) Opioid Therapy in the Treatment of Chronic Pain Conditions in Germany. *Pain Physician* 18: 323-331.
144. Werber A, Schiltenswolf M (2015a) Morphine werden immer sorgloser verschrieben. *Deutsches Ärzteblatt* 112: 87-88.
145. WHO (1996) *Cancer Pain Relief. With a guide to opioid availability*. Second edition. WHO, Genf. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896> (Zugriff am 20.03.2020)

**10 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Modifiziertes PRISMA-Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Artikel für die DAHO angelehnt an Moher et al. 2009 .....	3
Abbildung 2: WHO-Stufenschema zur Tumorschmerztherapie (WHO 1996).....	10
Abbildung 3: Rücklauf zum Studieninteresse der angeschriebenen Hausarztpraxen (N=286).....	28
Abbildung 4: Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit BtM-Verordnungen im Jahr 2015 (N=979).....	30
Abbildung 5: Alterspyramide der Studienpatienten gruppiert nach Geschlecht (N=621).....	30
Abbildung 6: Relative Häufigkeiten in Prozent der Hauptverordnungen von starken Opioiden an alle SP im Jahr 2015 (N=621) .....	31
Abbildung 7: Relative Häufigkeiten in Prozent der verschiedenen Opioide bei SP mit Opioidrotation im Anschluss an die Hauptverordnung (N=47).....	32
Abbildung 8: Relative Häufigkeiten in Prozent der verschiedenen Opioide mit Galenik bei SP mit Bedarfsmedikation (N=98) .....	32
Abbildung 9: Relative Häufigkeiten in Prozent der Darreichungsformen der Hauptverordnungen von starken Opioiden an alle SP im Jahr 2015 (N=621).....	33
Abbildung 10: Relative Häufigkeiten in Prozent zur Einhaltung des WHO-Stufenschemas bei SP mit Opioidverordnung durch den Hausarzt (N=277) .....	34
Abbildung 11: Relative Häufigkeiten in Prozent zur Einhaltung der Dosisfindungsphase durch den Hausarzt (N=277).....	35
Abbildung 12: Verordnung von starken Opioiden an SP unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621).....	36
Abbildung 13: Opioidindikationen bei CNTS unterschieden nach Diagnosegruppen (N=463).....	37
Abbildung 14: Häufigkeiten der Therapieverläufe unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621).....	38
Abbildung 15: Indikationsgruppen bei Verordnung von starken Opioiden an SP unterschieden nach Verordnung durch Hausarzt oder Facharzt (N=621).....	39
Abbildung 16: Gegenüberstellung der relativen Häufigkeiten der Therapieregelmäßigkeit der SP beurteilt nach verschiedenen Grenzwerten aus Tab. 7 (N=467).....	41
Abbildung 17: Histogramm der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (MXRIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467).....	42

---

Abbildung 18: Histogramm der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index (RIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467).....	42
Abbildung 19: Boxplot des absoluten Reichweite-Index (MX RIa) der SP über die Verordnungszeit pro Praxis (N=467).....	44
Abbildung 20: Boxplot der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index für SP mit positivem MX RIa pro Praxis (N=242).....	45
Abbildung 21: Boxplot der Maximalwerte des absoluten Reichweite-Index für SP mit negativem MX RIa pro Praxis (N=225).....	46
Abbildung 22: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe für die Abweichung des RIr bei Verordnungen von starken Opioiden an SP im Jahr 2015 (N=294).....	47
Abbildung 23: Relative Häufigkeiten in Prozent der unter „Sonstiges“ angegebenen Gründe für die Abweichung des RIr an SP im Jahr 2015 (N=107).....	48
Abbildung 24: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe für einmalige Verordnungen von starken Opioiden an SP im Jahr 2015 (N=154).....	49
Abbildung 25: Relative Häufigkeiten der angegebenen Gründe für die Abweichung des RIr bei Verordnungen von starken Opioiden an SP, die die Hausärzte selbst einstellten (N=127).....	50
Abbildung 26: Relative Häufigkeiten in Prozent der unter „Sonstiges“ angegebenen Gründe für die Abweichung des RIr an SP, die die Hausärzte selbst einstellten (N=44).....	51
Abbildung 27: Im Arztinterview angegebene Gründe für einmalige Verordnungen von starken Opioiden im Jahr 2015 an SP durch die Hausärzte (N=72).....	51
Abbildung 28: Boxplot der Therapiedauer in Tagen unterschieden nach Indikationsgruppen (N=621).....	52
Abbildung 29: Relative Häufigkeiten der Anwendungsdauer gruppiert nach Indikationen (N=621).....	53
Abbildung 30: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS mit empfohlenen Indikationen (N=265).....	54
Abbildung 31: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS als individueller Therapieversuch (N=152).....	54
Abbildung 32: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP bei CNTS mit nicht empfohlenen Indikationen (N=46).....	55
Abbildung 33: Histogramm zur Therapiedauer bei Verordnung von starken Opioiden an SP mit Tumorschmerzen (N=117).....	55

---

Abbildung 34: Relative Häufigkeiten in Prozent der Darreichungsform (DF) bei Opioidverordnung (mit WHO-3) durch den Hausarzt (N=277) .....	56
Abbildung 35: Relative Häufigkeiten der DF bei Opioidverordnung gruppiert nach Indikationen (N=277) .....	58
Abbildung 36: Dosisfindungsphase durch den Hausarzt bei Opioidverordnung unterschieden nach DF (N=277) .....	59
Abbildung 37: Histogramm zur Therapiedauer in Tagen bei Verordnung in oraler DF durch den Hausarzt (N=133).....	59
Abbildung 38: Histogramm zur Therapiedauer in Tagen bei TTS-Verordnung durch den Hausarzt (N=144).....	60
Abbildung 39: Relative Häufigkeiten der Opioidverordnungen an SP der DAHO im Jahr 2015 und aus den AVR-2016 und -2019 (relative DDD aus den Jahren 2015 und 2018).....	61
Abbildung 40: Einsatz von Bedarfsmedikation unterschieden nach Diagnosegruppen.....	140
Abbildung 41: Histogramm der Mediane des absoluten Reichweite-Index (Z RIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467).....	141
Abbildung 42: Histogramm der Mittelwerte des relativen Reichweite-Index (MX RIr) pro SP über die Verordnungszeit (N=467).....	141
Abbildung 43: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe bei Ausreißern im Boxplot der Abbildung 19 (N=48).....	142
Abbildung 44: Boxplot der Mediane des absoluten Reichweiteindex (Z RIa) über die Verordnungszeit pro Praxis (N=467).....	143
Abbildung 45: Boxplot der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (MX RIa) für SP mit positivem RI pro Praxis (N=242).....	146
Abbildung 46: Boxplot der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (MX RIa) für SP mit negativem RI pro Praxis (N=225).....	146

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angewendete Suchformeln bei der Literaturrecherche in Pubmed .....	3
Tabelle 2: Anwendungsgebiete BtMVV-pflichtiger Stoffe ohne Studieneinschluss .....	18
Tabelle 3: Diagnosen bei Opioidtherapie für CNTS und Einteilung zur Indikationsgruppe.....	23
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienteilnehmer (N=18) .....	29
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Reichweite-Indices für SP mit Therapieverlauf (N=467) .....	40
Tabelle 6: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=466$ ) für alle RI (N=467)....	41
Tabelle 7: Definition der Grenzwerte der Reichweite-Indices .....	41
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der RI gruppiert nach Vorzeichen RIr .....	43
Tabelle 9: Therapieverläufe unterschieden nach DF der Opioidverordnung durch den Hausarzt (N=277).....	49
Tabelle 10: Anteil der TTS zu allen Opioidverordnungen an SP durch den Hausarzt (N=277).....	56
Tabelle 11: Demographische Daten der SP mit Opioidverordnung durch den Hausarzt .....	57
Tabelle 12: Äquivalenzdosen und Analgetische Potenz verschiedener Opioide zu Morphin .....	132
Tabelle 13: Demographische Daten der Studienpatienten (SP) pro Praxis .....	139
Tabelle 14: WHO-Stufen bei allen SP (N=621) .....	140
Tabelle 15: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=224$ ) für neg. Reichweite-Indices (N=225).....	142
Tabelle 16: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=241$ ) für pos. Reichweite-Indices (N=242) .....	142
Tabelle 17: Gründe für Ausreißer in Abbildung 19 und 44.....	143
Tabelle 18: Anteil der TTS zu allen Opioidverordnungen der SP pro Praxis (N=621) .....	147
Tabelle 19: Häufigkeiten der Antworten zur DFP bei Patienten, die vom Hausarzt auf TTS eingestellt wurden .....	147

## 12 Abkürzungsverzeichnis

*aus dem Englischen:*

Abb.	Abbildung	
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung	
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	
atd	Arzneimitteldatenbank von arznei-telegramm®	
AVR	Arzneiverordnungsreport	
AVR-2016	Arzneiverordnungsreport 2016 (Quelle: Böger & Schmidt 2016)	
AVR-2019	Arzneiverordnungsreport 2019 (Quelle: Böger & Schmidt 2019)	
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	
BR	berechnete Reichweite	
bspw.	beispielsweise	
BtM	Betäubungsmittel	
BtM-Rp	Betäubungsmittel-Rezept	
BtM-V	Betäubungsmittel-Verordnung	
BtM-VV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung	
bzw.	beziehungsweise	
CED	chronische entzündliche Darmerkrankungen	
chron.	chronisch	
cm	Zentimeter	
CNTS	chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen	
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom	<i>complex regional pain syndrome</i>
d	Tage	<i>days</i>
DAHO	Studie "Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen"	
DDD	definierte Tagesdosen	<i>daily defined doses</i>
DF	Darreichungsform	
DFP	Dosisfindungsphase	

DFP-2	Dosisfindungsphase mit einem WHO-Stufe 2 Präparat	
DFP-3	Dosisfindungsphase mit einem WHO-Stufe 3 Präparat	
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V.	
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.	
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.	
EAPC	Europäische Gesellschaft für Palliative Care	<i>European Association for Palliative Care</i>
EP	Einzelpraxis	
FMS	Fibromyalgiesyndrom	
GePaRD	Deutsche pharmako-epidemiologische Forschungsdatenbank	<i>German Pharmacoepidemiological Research Database</i>
GP	Gemeinschaftspraxis	
gtt	Tropfen	
ID	Identifikationsnummer	
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie u. Medizinische Informatik	
i.m.	intramuskulär	
i.th.	intrathekal	
i.v.	intravenös	
IASP	Internationale Vereinigung zur Erforschung von Schmerzen	<i>International association for the study of pain</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
INN	Internationaler Freiname	<i>International Nonproprietary Name</i>
ITV	Individueller Therapieversuch	
LONTS	S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen“	
LONTS-2	erste Aktualisierung der Leitlinie LONTS (Quelle: Häuser et al. 2014a und DGSS 2014)	
LONTS-3	zweite Aktualisierung der Leitlinie LONTS (Quelle: Häuser W. 2020a)	

LTOT	Langzeitopioidtherapie	<i>long-term opioid treatment</i>
m.	männlich	
mg	Milligramm	
µg/h	Mikrogramm pro Stunde	
Mio.	Millionen	
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika	
o.g.	oben genannt	
PDA	Periduralanästhesie	
p.o.	per os	
PNP	Polyneuropathie	
RCT	randomisierte kontrollierte Studie	<i>randomized controlled trial</i>
rect.	rectal	
resp.	respektive	
ret.	retardiert	
BR	berechnete Reichweite	
RI	Reichweite-Index	
RIa	absoluter Reichweite-Index	
RIr	relativer Reichweite-Index	
s.c.	subcutan	
s.l.	sublingual	
SP	Studienpatienten	
SPSS	Statistiksoftware IBM SPSS Statistics	<i>(Statistical Package for the Social Sciences)</i>
ST	Studienteilnehmer	
Tab.	Tabelle	
TD	Therapiedauer in Tagen	
TS	Tumorschmerzen	
TTS	transdermales therapeutisches System	

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung	
vs.	verschieden	
w.	weiblich	
WHO	Weltgesundheitsorganisation	<i>World Health Organization</i>
WHO-1	Stufe 1 nach WHO-Schmerzbehandlungsschema	
WHO-2	Stufe 2 nach WHO-Schmerzbehandlungsschema	
WHO-3	Stufe 3 nach WHO-Schmerzbehandlungsschema	

**Abkürzung Statistik**

***aus dem Englischen:***

<i>CI</i>	Konfidenzintervall	<i>confidence interval</i>
<i>d</i>	Effektstärke nach Cohen's D	
<i>df</i>	Freiheitsgrade	<i>degrees of freedom</i>
<i>IQR</i>	Interquartilabstand	<i>interquartile range</i>
<i>Max</i>	Maximum	
<i>Min</i>	Minimum	
<i>MX</i>	Mittelwert	
N	Anzahl	<i>number</i>
neg.	negativ	
p	p-Wert	
pos.	positiv	
Prozent	%	
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient r	
<i>SD</i>	Standardabweichung	<i>standard deviation</i>
<i>t</i>	t-Test	
<i>U</i>	Mann-Whitney-U-Tests	
<i>V</i>	Cramers V	

$X^2$	Chi <sup>2</sup> - oder Kruskal-Wallis-Test
Z	Median/Zentralwert
$\phi$	Phi-Koeffizient

### 13 Anhang

#### 13.1 Glossar der stark wirksamen Opioide

Die analgetische Potenz ausgewählter Opioide ist in Tab. 12 dargestellt. Die Informationen sind nach Freye 2010 (S.131, 144-145), Cascorbi et al. 2013 (S.259) und Böhm 2012 (S.233) zusammengestellt. Die Angaben zu Äquivalenzdosen sind wegen der interindividuellen Variabilität als Näherungswerte, abhängig von Alter, Begleiterkrankungen und -medikation, zu verstehen. Zudem ist die Dosierung auch abhängig von der Therapiedauer und Galenik.

**Tabelle 12: Äquivalenzdosen und Analgetische Potenz verschiedener Opioide zu Morphin**

Opioid	Applikationsformen	Orale Bioverfügbarkeit (%)	Analgetische Potenz	Startdosis opioidnaiv p.o. (mg)	Intervall (h)
Morphin	p.o., i.v., i.m., s.c., rect., i.th., PDA	20 - 40	1	5 - 10; 10 (ret.)	4; 8 - 12 (ret.)
Tilidin/Naloxon	p.o.	60 - 100	0,1-0,2	50 - 100	2 - 4
Tramadol	p.o., i.v., i.m., s.c., rect.	70 - 90	0,1-0,2	50 - 100	4 - 12
Hydromorphon	p.o., i.v.	40	5 - 7,5	2 - 4	12
Oxycodon	p.o., i.v., rect.	60 - 80	2	5 - 10	12
Oxycodon/ Naloxon	p.o.	60 - 80	2	5/2,5 - 10/5	12
Fentanyl	i.v., TTS, s.l.	50	100	0,2 (s.l.)	4
Buprenorphin	i.v., i.m., s.c., PDA, TTS, s.l.	50	75	0,2 - 0,4 (s.l.)	6 - 8
Tapentadol	p.o.	32	0,4	50	12
Levomethadon	p.o., i.m.	60 - 95	3 - 4	5 - 15	4

Nachfolgend werden die, in Deutschland verfügbaren, Präparate mit ihren Besonderheiten vorgestellt. In Klammern findet sich eine beispielhafte Auswahl gängiger Handelsnamen.

Morphin (MST®, Sevredol®, Capros®) dient als Referenzsubstanz der Berechnung äquipotenter Dosen bei Opioidrotation. Die Wirksamkeit bei akuten und chron. Schmerzen ist durch klinische Studien und langjährige Erfahrung gut belegt (Cascorbi et al. 2013, S.250). Morphin wird hepatisch metabolisiert. Das Wirkungsmaximum tritt bei oraler Gabe nach 30 Minuten ein, die Plasmahalbwertszeit beträgt 2-3 Stunden. Der Anteil renaler Glucuronidierung kann bis zu 35 % betragen. Daher besteht bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion die Gefahr der Akkumulation von Morphin-6-Glucoronid (Cascorbi et al. 2013, S.251-253).

Oxycodon (Oxygesic®) wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt (Cascorbi et al. 2013, S.254-255). Die Dosis muss an die Organfunktion angepasst werden. Aufgrund einer biphasischen Resorptionsgalenik kommt es zu raschem Wirkeintritt bei langer Wirkdauer von bis zu zwölf Stunden. Oxycodon steht in Kombination mit dem Antagonisten Naloxon als Retardtablette (Targin®) zur Verfügung. Die Metaanalyse von Huang et al. (2017) zeigte bei 1322 Patienten mit Oxycodon/Naloxon eine Reduktion des relativen Risikos für eine Obstipation verglichen mit Oxycodon oder Morphin.

Hydromorphon (Jurnista®, Palladon®) kann bei multimorbiden Patienten unter Polymedikation vorteilhaft sein, da die Metabolisierung weitestgehend unabhängig vom Cytochrom-P450-System ist und die Inaktivierung hepatisch erfolgt (Junker & Freynhagen 2008). Zudem ist durch die geringe Plasmaeiweißbindung die Kumulation sowie das Interaktionsrisiko mit anderen Arzneistoffen reduziert. Nach 2 bis 5 Stunden wird der maximale Plasmaspiegel erreicht und es folgt eine lange Plateauphase von mindestens zwölf Stunden (Cascorbi et al. 2013, S.253).

Fentanyl (Durogesic®, Matrifen®) ist 100-fach potenter als Morphin. Es wurde früher nur in der Notfallmedizin und zur Allgemeinanästhesie intravenös (iv.) appliziert. Für die Therapie von chron. Schmerzen ist es seit 1995 als TTS verfügbar. Früher musste die Einstellung auf transdermales Fentanyl noch stationär erfolgen (Donner et al. 1997). TTS setzen Fentanyl über 72 Stunden kontinuierlich frei. Die Menge des pro Stunde aufgenommenen Wirkstoffs ist proportional zur Absorptionsfläche des TTS. Das 10,5 cm<sup>2</sup> Fentanyl-TTS mit der 25 µg/h-Abgaberate enthält 4,2 mg Fentanyl und gibt 0,6 mg pro Tag frei (Fachinfo-Service® 2015). Fieber und äußere Wärme einwirkung erhöhen die Resorption. Es gibt Fentanyl-TTS mit Abgaberraten von 12 µg/h bis 100 µg/h.

Buprenorphin (Norspan®, Temgesic®, Transtec®) unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf, ist sehr lipophil und dissoziiert langsam vom Opioidrezeptor (siehe Cascorbi et al. 2013, S.257-259): Es hat die längste Wirkdauer aller Opioide. Die maximale Plasmakonzentration ist bei erstmaliger Anwendung erst nach 60 Stunden erreicht. Sublingual ist es 60- bis 100-mal und trans-dermal verabreicht 75- bis 115-mal potenter als orales Morphin. Innerhalb von 7 Tagen werden zwei Drittel des unveränderten Buprenorphin und seine Metabolite über den Stuhl und ein Drittel konjugiert über

den Harn ausgeschieden. Buprenorphin kann allein oder in Kombination mit Naloxon auch zur Substitution einer Opiatabhängigkeit sublingual gegeben werden. Buprenorphin-TTS werden bspw. bei Anwendung von Temgesic® mit einer Abgaberate von 35 µg/h für 96 Stunden oder bei Norspan® mit 5 µg/h für 7 Tage appliziert.

Tapentadol (Palexia®) verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Neben der geringen agonistischen Wirkung am µ-Rezeptor, kommt es zur selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Dies ähnelt der Wirkung von Tramadol (Tramal). Tapentadol ist seit 2010 in Retardformulierung verfügbar. Gálvez et al. (2013) beschreiben, dass bei chron. Rückenschmerzen eine Rotation von WHO-3 Opioiden auf retardiertes Tapentadol bei Einhaltung der Äquivalenzdosen möglich ist.

Levomethadon (L-Polamidon®) ist als Reservesubstanz bei therapieresistenten UAW oder bei nicht beherrschbaren neuropathischen Schmerzsyndromen einzustufen. Es wird neben Methadon (Methadict®) zur Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit, am häufigsten beim Heroinabusus, eingesetzt (Junker & Freynhagen 2008).

## 13.2 Studiendokumente

### 13.2.1 Rundschreiben

Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät  
Zentrum Allgemeinmedizin | 66421 Homburg



**Medizinische Fakultät  
Zentrum Allgemein-  
medizin**

Direktor:  
Prof. Dr. J. Jäger, MME  
Geb. 80.2  
66421 Homburg  
T: +49 (0) 6841 16 26800  
F: +49 (0) 6841 16 26810  
e-mail: [zfam@uks.eu](mailto:zfam@uks.eu)  
URL: [www.uks.eu/amuh](http://www.uks.eu/amuh)

Datum 19.01.2016

Betreff ***Einladung zur Studie "Deskriptive Analyse hausärztlicher  
Opioidverordnungen"***

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Zentrum Allgemeinmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes untersucht in einem Promotionsprojekt die Verschreibungspraxis von Opioiden in Hausarztpraxen.

Die Behandlung mit Opioiden hat in Deutschland stark zugenommen. Seit 2005 stieg das Verordnungsvolumen nach definierten Tagesdosen um 34 Prozent.

Studien über den Einsatz von Opioiden in der ambulanten Medizin sind meist statistische Auswertungen von Krankenkassendaten. Aus diesen Daten ist jedoch nicht zu erkennen, mit welcher klinischen Absicht Opioide eingesetzt wurden. Deshalb weisen diese Studien unlogische Ergebnisse auf: Tumorpatienten erscheinen unterversorgt, wohingegen Nicht-Tumorpatienten sehr häufig und langfristig mit Opioiden behandelt werden.

Dieses Problem kann man nur lösen, indem man hausärztlichen Kolleginnen und Kollegen Gelegenheit gibt selbst darzustellen, warum sie wie behandelt haben. Dies ist das Ziel der Studie. Sie will die klinischen Aspekte zu Therapiebeginn und im Verlauf aus der Sicht der behandelnden Ärzte erheben.

Hierfür benötigen wir Ihre Mithilfe. Wir würden gerne in Ihrer Praxis in einem ersten Schritt die Opioidverordnungen des Jahres 2015 analysieren. In einem zweiten Schritt wollen wir Sie anhand der erhobenen Daten zu Ihrer klinischen Expertise, zu Ihren Patienten und zu Ihrem praktischen Vorgehen befragen.

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Das wäre schön, denn Sie unterstützen damit den noch jungen Wissenschaftsbetrieb des neuen Zentrums für Allgemeinmedizin in Homburg.

Wir bitten Sie, uns Ihre Bereitschaft zur Teilnahme anhand des beiliegenden Antwortschreibens per Fax oder E-Mail mitzuteilen. Noch weitere Fragen?

Die ausführende Wissenschaftlerin, Frau Nicole Olewczynska steht Ihnen gerne zur Verfügung, per Mail: [s9niolew@stud.uni-saarland.de](mailto:s9niolew@stud.uni-saarland.de) oder telefonisch: +491725937568.

Mit kollegialen Grüßen,

Prof. Dr. Johannes Jäger, Dr. Stefan Sachtleben und Frau Olewczynska.

19.01.2016 | Seite 2



**FAX an das**

Zentrum Allgemeinmedizin  
Universität des Saarlandes  
Medizinische Fakultät  
66421 Homburg

**F: +49 (0) 6841 16 26810**

**Studienteilnahme Opioidverordnungen in der Hausarztpraxis**

Ich habe zuvor noch weitere Fragen und bitte um Rückruf am _____ um _____ Uhr.
---

Ich erkläre mich hiermit einverstanden  
an dem Forschungsprojekt "Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen"  
von Herrn Prof. Dr. Jäger, Herrn Dr. Sachtleben und Frau Olewczynska teilzunehmen.

Bitte kontaktieren Sie mich zwecks Terminvereinbarung am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_  
Uhr.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift + Stempel

**Bitte Ihren Stempel nicht vergessen**

### 13.2.2 Datenschutzerklärung



**Medizinische Fakultät  
Zentrum Allgemein-**

**medizin**

Direktor:

Prof. Dr. J. Jäger, MME

Geb. 80.2

66421 Homburg

T: +49 (0) 6841 16 26800

F: +49 (0) 6841 16 26810

e-mail: [zfam@uks.eu](mailto:zfam@uks.eu)

URL: [www.uks.eu/amuh](http://www.uks.eu/amuh)

### Studienteilnahme Opioidverordnungen in der Hausarztpraxis

-Informationen zum Datenschutz-

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft.

Für die Studie werden Behandlungsdaten in eine Studiendatenbank des Zentrums für Allgemeinmedizin in Homburg überführt.

Jeder Arztpraxis und jedem eingeschlossenen Patienten, wird zu Beginn der Datenerhebung eine Identifikationsnummer als Pseudonym zugeordnet. Nach Abschluss des ärztlichen Interviews wird eine Re-Identifizierung ausgeschlossen.

Zugriff auf die Datenbank haben nur unmittelbare Mitarbeiter der Studie.

Der Umgang mit persönlichen Daten und Studienergebnissen entspricht den Vorgaben der gesetzlichen Datenschutzvorgaben. Alle Mitarbeiter der Studie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

**Ich habe oben aufgeführte Informationen zum Datenschutz zur Kenntnis genommen und erkläre mich hiermit einverstanden an dem Forschungsprojekt "Deskriptive Analyse hausärztlicher Opioidverordnungen" von Herrn Prof. Dr. Jäger, Herrn Dr. Sachtleben und Frau Olewczynska teilzunehmen.**

---

Ort, Datum

---

Unterschrift + Stempel

### 13.2.3 Semistrukturiertes Arztinterview

Hausärztliche Opioidverordnungen – Interviewablauf pro Patient

Praxis-ID:

Praxisgröße:

---

0. Patientenname und Geburtsdatum nennen.

1. Diagnose zuordnen:

**1=Tumorschmerzen**

**2=Diabetische Polyneuropathie oder Postzosterneuralgie**

**3=Radikulopathie, Phantomschmerzen, Rückenmarksverletzungen oder Rheumatoide Arthritis**

**4=Arthroseschmerzen**

**5=Osteoporoseschmerzen**

**6=ischämische oder entzündliche arterielle Verschlusskrankheiten, rheumatische Erkrankungen**

**7=Weichteilschmerzen, Dekubitus, Kontrakturen**

**8=CRPS, chron. postoperative Schmerzen, Gehirnläsionen, sekundäre Kopfschmerzen, PNP anderer Ätiologie**

**9= von AKDÄ nicht empfohlen (primäre Kopfschmerzen, Fibromyalgie, somatoforme Störungen, psychiatrische Erkrankungen, chron. Pankreatitis, CED, ...)**

**10=Rückenschmerzen**

**11=Akute Schmerzen**

2. Haben Sie selbst die WHO3 – Opioidtherapie begonnen? (**ja=1**; nein=0)

3. Erhielt der Patient vor dieser Therapie Medikamente aus Stufe 1 nach WHO? (ja=1; nein=0; weiß nicht=2)

4. Erhielt der Patient vor dieser Therapie Medikamente aus Stufe 2 nach WHO? (ja=1; nein=0; weiß nicht=2)

**5. Wenn 2. =ja:** Fand eine Dosisfindungsphase statt? (**ja=1**; **nein=0**) (*Wenn 4. = 0 und 5. = 0, dann war der Pat. opioidnaiv*)

**Wenn 5. = 0, dann weiter zu 10.**

6. DFP mit einem Medikament aus Stufe 2 nach WHO? (ja=1; nein=0)

7. DFP mit einem Medikament aus Stufe 3 nach WHO? (ja=1; nein=0)

8. 1.-4. Bitte das Präparat und die Darreichungsform für die DFP mit WHO 2 und WHO3 nennen (Freitext)

9. Benutzen Sie eine Umrechnungstabelle bei der DFP? (ja=1; nein=0)

**10.** Wenn relativer Reichweiteindex  $\geq \pm 10\%$  oder nur ein, wenige oder sehr unregelmäßige Rezepte (**ja=1**; nein=0), dann Arzt dazu befragen und folgende Antworten anbieten:

**1=Krankenhausaufenthalte**

**2=Facharztmitbetreuung**

**3=Mangelnde Compliance**

**4=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

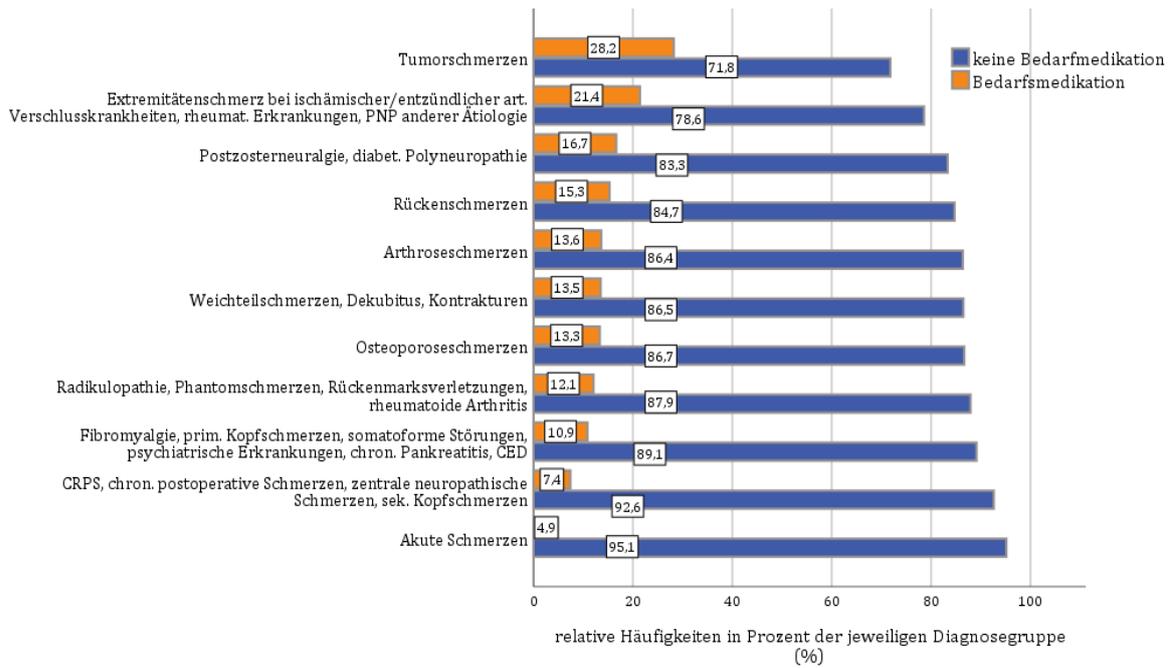
**5=Bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf**

**6=Sonstiges (Freitext) oder (Antwort falls nur 1 Rp)**

### 13.3 Hintergrunddaten

**Tabelle 13: Demographische Daten der Studienpatienten (SP) pro Praxis**

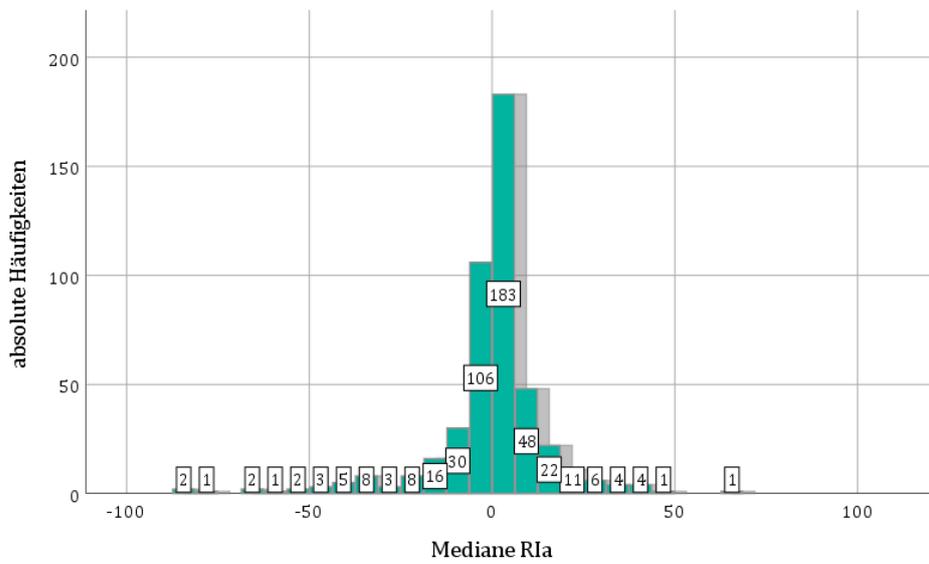
Praxis-ID	Anzahl m. SP	Anzahl w. SP	<i>MX</i> Alter m. SP	<i>MX</i> Alter w. SP	Anzahl m. SP mit 1 BtM-V	Anzahl w. SP mit 1 BtM-V
1	9	9	58,3	68,1	2	2
2	19	36	67,2	72,5	4	4
3	3	3	79,4	55,4	2	2
4	11	20	73,9	73,9	1	1
5	10	16	72,3	81,5	2	2
6	16	25	75,7	77,7	1	1
7	13	26	61,8	72,8	4	4
8	27	44	69,6	74,9	8	8
9	15	44	74,0	81,0	3	3
10	9	7	63,7	66,1	2	1
11	18	16	61,7	78,0	8	5
12	17	24	69,0	75,5	7	8
13	8	17	76,8	82,5	1	3
14	7	9	71,3	82,6	3	3
15	2	7	60,0	74,3	0	1
16	16	32	72,0	76,7	8	5
17	23	30	69,9	73,9	5	2
18	17	16	62,1	76,0	8	5
	<b>N=240 38,6 %</b>	<b>N=381 61,4 %</b>	<b>Min 23 Max 101 68,7±15,3</b>	<b>Min 21 Max 100 75,9±14,1</b>	<b>N=69 28,7 %</b>	<b>N=83 21,8 %</b>



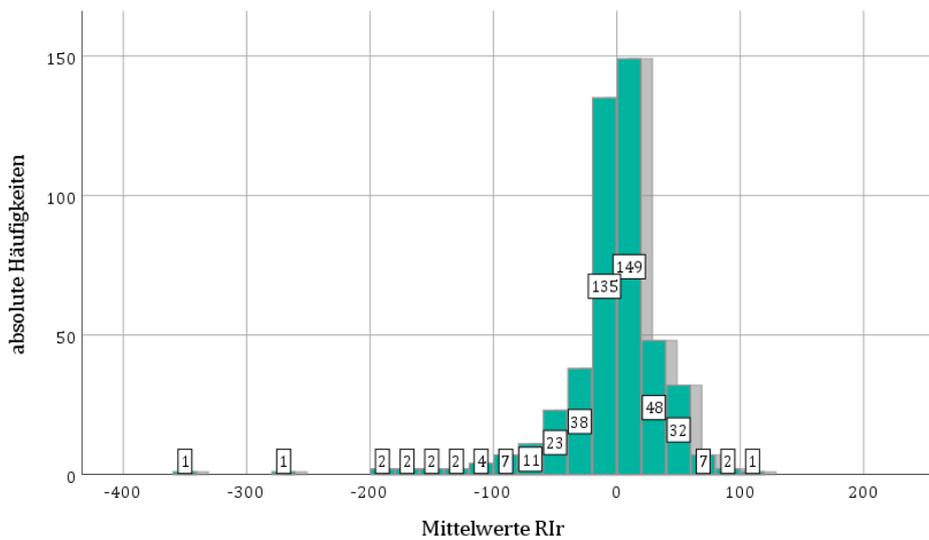
**Abbildung 40: Einsatz von Bedarfsmedikation unterschieden nach Diagnosegruppen**

**Tabelle 14: WHO-Stufen bei allen SP (N=621)**

		<i>Häufigkeit</i>		<i>Prozent (%)</i>			
<b>WHO-1</b>	<b>nein</b>	23	3,7	<b>WHO-2</b>	<b>nein</b>	105	16,9
	<b>ja</b>	358	57,6		<b>ja</b>	250	40,3
	<b>weiß nicht</b>	240	38,6		<b>weiß nicht</b>	266	42,8



**Abbildung 41: Histogramm der Mediane des absoluten Reichweite-Index (Z RIa) pro SP über die Verordnungszeit (N=467)**



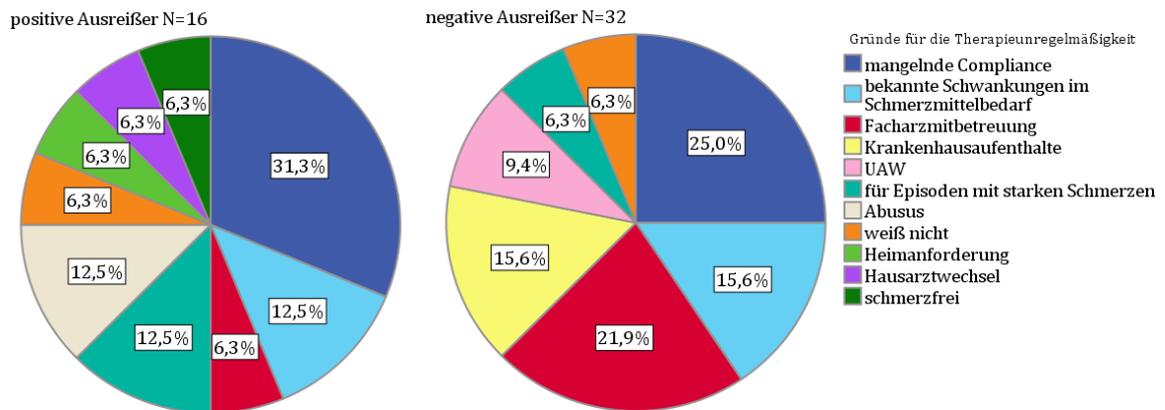
**Abbildung 42: Histogramm der Mittelwerte des relativen Reichweite-Index (MX RIr) pro SP über die Verordnungszeit (N=467)**

**Tabelle 15: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=224$ ) für neg. Reichweite-Indices (N=225)**

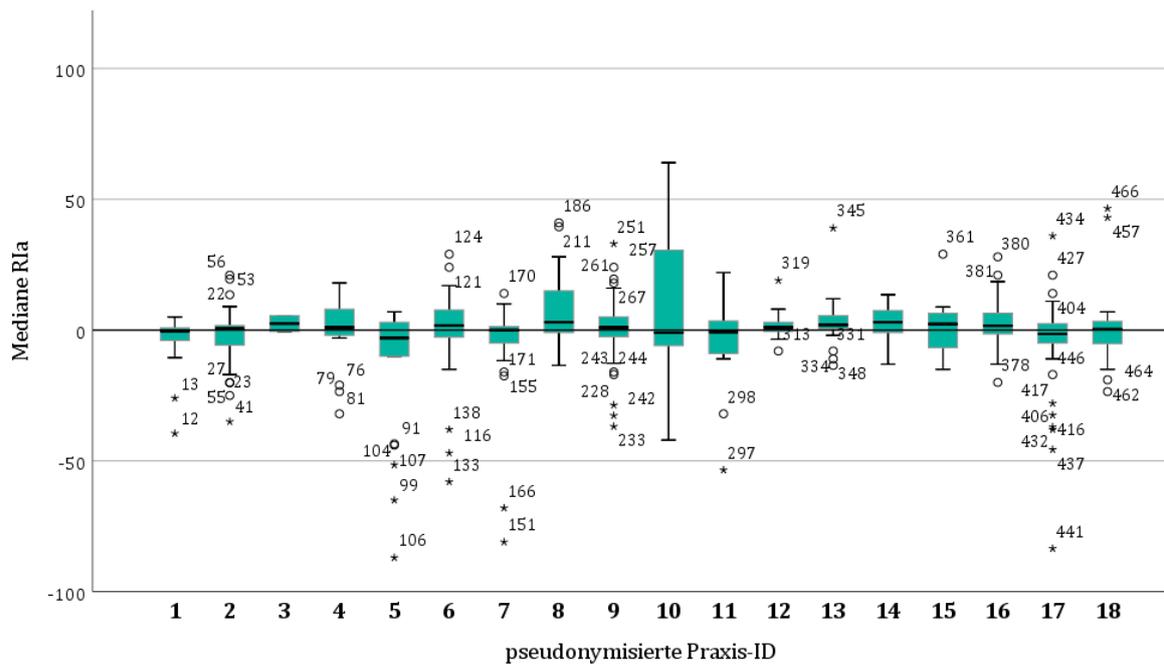
	<i>t</i>	<i>p</i>	Mittlere Differenz	<i>d</i>
Mittelwert RIr (%)	-9,749	>0,001	-29,8	-1,3
Mittelwert RIa (d)	-10,815	>0,001	-9,8	-1,4
Median RIa (d)	-8,608	>0,001	-9,2	-1,2
Maximaler RIa (d)	-17,281	>0,001	-27,1	-2,3

**Tabelle 16: Ergebnisse des Einstichproben-t-Tests mit Testwert=0 ( $df=241$ ) für pos. Reichweite-Indices (N=242)**

	<i>t</i>	<i>p</i>	Mittlere Differenz	<i>d</i>
Mittelwert RIr (%)	15,596	>0,001	19,0	2,0
Mittelwert RIa (d)	13,717	>0,001	8,0	1,8
Median RIa (d)	11,975	>0,001	7,6	1,5
Maximaler RIa (d)	9,265	>0,001	13,2	1,2



**Abbildung 43: Relative Häufigkeiten in Prozent der angegebenen Gründe bei Ausreißern im Boxplot der Abbildung 19 (N=48)**



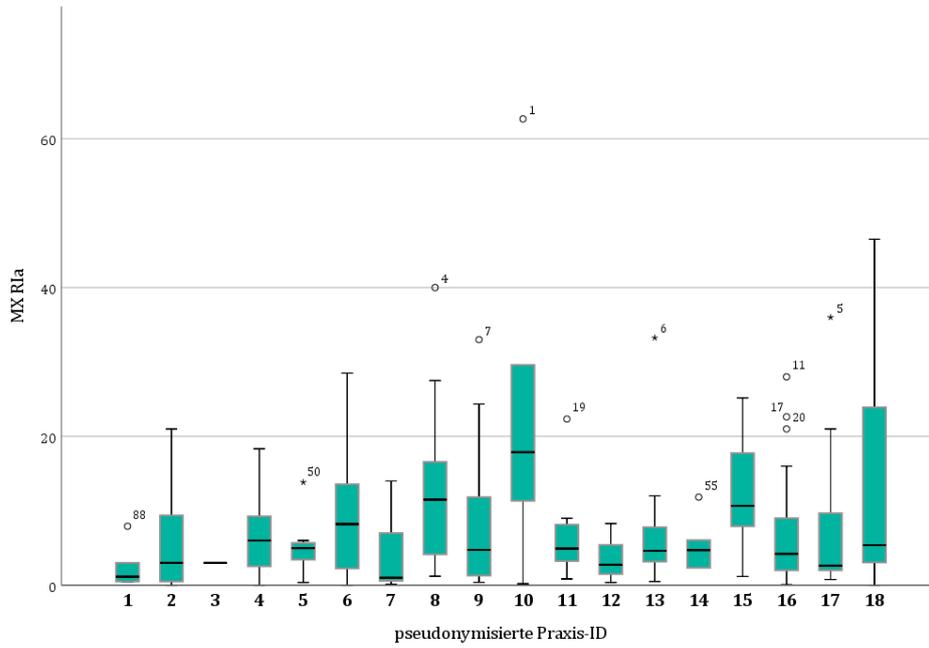
**Abbildung 44: Boxplot der Mediane des absoluten Reichweiteindex (Z RIa) über die Verordnungszeit pro Praxis (N=467)**

**Tabelle 17: Gründe für Ausreißer in Abbildung 19 und 44**

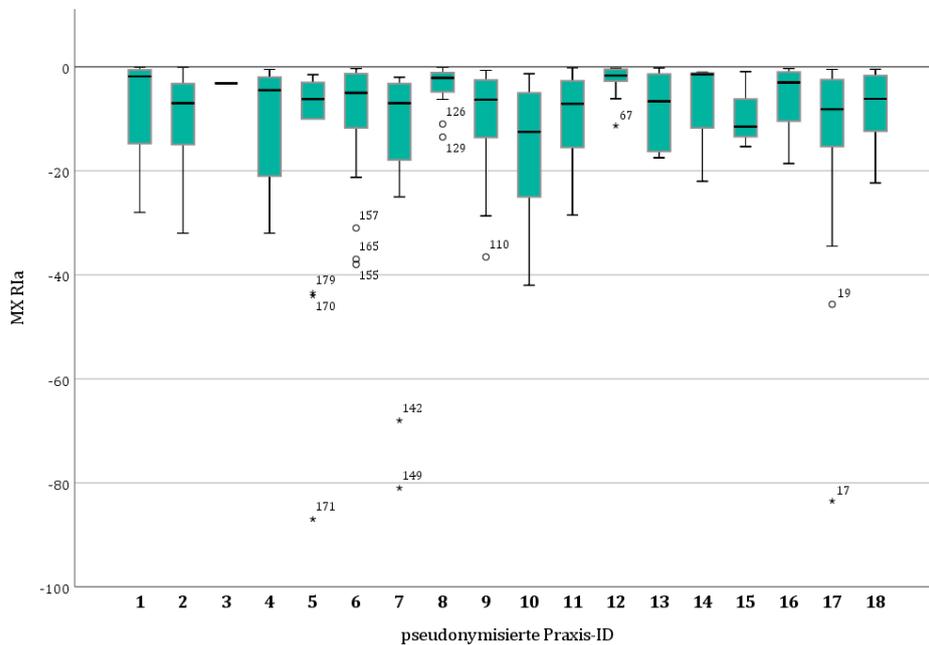
Nummer Ausreißer Z RIa	Nummer Ausreißer MX RIa	Angegebener Grund für Therapieunregelmäßigkeit
	7	mangelnde Compliance
	10	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
12	12	mangelnde Compliance
13	13	mangelnde Compliance
22		unerwünschte Arzneimittelwirkungen
23	23	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
41	41	Facharztmitbetreuung
53		weiß nicht
55		bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
56	56	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
76	76	Krankenhausaufenthalte
79	79	mangelnde Compliance
81	81	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
91	91	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf

<b>Nummer Ausreißer Z RIa</b>	<b>Nummer Ausreißer MX RIa</b>	<b>Angegebener Grund für Therapieunregelmäßigkeit</b>
99		Facharztmitbetreuung
104		keine Angabe
106	106	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
107	107	für Episoden mit starken Schmerzen
116	116	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
121	121	mangelnde Compliance
124	124	mangelnde Compliance
133	133	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
138	138	mangelnde Compliance
	147	bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
151	151	mangelnde Compliance
	157	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
155		mangelnde Compliance
166	166	Facharztmitbetreuung
170	170	Therapie beendet da schmerzfrei
171	171	Facharztmitbetreuung
186		weiß nicht
211		Facharztmitbetreuung
228	228	Krankenhausaufenthalte
233	233	weiß nicht
242		mangelnde Compliance
243		mangelnde Compliance
244		mangelnde Compliance
251	251	Hausarztwechsel
257	257	Facharztmitbetreuung
261		weiß nicht
	271	Abusus aufgedeckt
267		weiß nicht
	297	Krankenhausaufenthalte
	323	für Episoden mit starken Schmerzen
292		präfinale Therapie
298		bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf
313		Krankenhausaufenthalte
319		bekannte Schwankungen im Schmerzmittelbedarf

<b>Nummer Ausreißer Z RIa</b>	<b>Nummer Ausreißer MX RIa</b>	<b>Angebener Grund für Therapieunregelmäßigkeit</b>
331	331	Krankenhausaufenthalte
	334	Krankenhausaufenthalte
345	345	weiß nicht
348		keine Angabe
	352	Facharztmitbetreuung
361		mangelnde Compliance
378	378	Facharztmitbetreuung
380	380	für Episoden mit starken Schmerzen
381	381	für Episoden mit starken Schmerzen
	395	Heimanforderung
404		weiß nicht
406	406	mangelnde Compliance
417	417	mangelnde Compliance
426		Krankenhausaufenthalte
	416	weiß nicht
427	427	Abusus aufgedeckt
	434	mangelnde Compliance
432		Krankenhausaufenthalte
437	437	Facharztmitbetreuung
441	441	Facharztmitbetreuung
446		Krankenhausaufenthalte
457	457	mangelnde Compliance
462		mangelnde Compliance
464		Krankenhausaufenthalte
466	466	mangelnde Compliance



**Abbildung 45: Boxplot der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (*MX RIa*) für SP mit positivem RI pro Praxis (N=242)**



**Abbildung 46: Boxplot der Mittelwerte des absoluten Reichweite-Index (*MX RIa*) für SP mit negativem RI pro Praxis (N=225)**

**Tabelle 18: Anteil der TTS zu allen Opioidverordnungen der SP pro Praxis (N=621)**

Praxis-ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Anteil TTS (%)</b>	28	78	0	26	23	42	33	37	44	44

Praxis-ID	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Anteil TTS (%)</b>	15	29	28	63	56	31	51	21

**Tabelle 19: Häufigkeiten der Antworten zur DFP bei Patienten, die vom Hausarzt auf TTS eingestellt wurden**

	DFP		DFP WHO-2		DFP WHO-3	
	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent (%)</i>
<b>nein</b>	<b>105</b>	<b>72,9</b>	<b>115</b>	<b>79,9</b>	<b>131</b>	<b>91,0</b>
ja	39	27,1	29	20,1	13	9,0
<b>Gesamt</b>	<b>144</b>	<b>100,0</b>	<b>144</b>	<b>100,0</b>	<b>144</b>	<b>100,0</b>

### 13.4 Publikation

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer Posterpräsentation beim Tag der Allgemeinmedizin am 24. Februar 2018 veröffentlicht. Das Konzept der Studie, sowie das Studienkollektiv wurde vorgestellt. So konnten bei diesem Anlass die Vorgehensweise der Untersucherin und die zu erwartenden Ergebnisse diskutiert werden.

---

#### 14 Eidesstattliche Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. Johannes Jäger, MME – Zentrum Allgemeinmedizin der Universität des Saarlandes. Doktorvater der Dissertationsarbeit. Bereitstellung der notwendigen Ressourcen.
2. Dr. med. Stefan Sachtleben, wissenschaftlicher Mitarbeiter – Zentrum Allgemeinmedizin der Universität des Saarlandes. Betreuer der Dissertationsarbeit und Ansprechpartner bei methodischen und inhaltlichen Fragestellungen. Korrekturen.
3. Univ.- Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor – Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Universität des Saarlandes. Inanspruchnahme einer wissenschaftlicher Beratung im Bereich Statistik vor Studienkonzepterstellung.
4. Jakob Schöpe M.Sc., wissenschaftlicher Mitarbeiter – Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Universität des Saarlandes. Inanspruchnahme einer wissenschaftlicher Beratung im Bereich Statistik.
5. Dr. rer. med. Désirée Gisch M.Sc., ehemalige wissenschaftliche Mitarbeiterin – Zentrum Allgemeinmedizin der Universität des Saarlandes. Beratung bezüglich Gliederung der Arbeit und methodischer Fragestellungen.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Hasliberg, den 23.04.2021



Nicole Olivia Olewczynska

---

## 15 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Johannes Jäger, MME danken, dass ich diese Arbeit unter seiner Leitung im Zentrum Allgemeinmedizin durchführen konnte. Ich konnte immer auf Ihre Unterstützung zählen. Zudem wäre diese Arbeit ohne die bereitgestellte logistische Hilfe Ihres Sekretariats mit der Aussendung des Rundschreibens an über 200 Arztpraxen und Entgegennahme der Faxe durch die liebe Frau Eunike Bär nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. Stefan Sachtleben danke ich für die hervorragende Betreuung, die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und für die Geduld, wenn mein klinischer Alltag oder meine Hobbys mich am Schreiben hinderten. Ihre Sichtweise auf die Schmerztherapie hat mich inspiriert und ich hoffe, dass ich das Erlernte in Zukunft in der Praxis umsetzen kann. Ich freue mich, dass wir ein so praxisrelevantes Projekt umsetzen konnten.

Mein Dank geht auch an Frau Désirée Gisch. Ihre Anregungen waren wertvoll und Sie haben mich zur richtigen Zeit motivieren können.

Für die entgegengebrachte Freundlichkeit und Zeit möchte ich allen Teilnehmenden der Studie anonym danken. Dies betrifft nicht nur die ärztlichen Kollegen, sondern auch jeweils das gesamte Praxis-Team.

Dank der liebevollen Unterstützung meiner Familie konnte ich mein Studium, diese Arbeit und den Beginn meiner Laufbahn als Ärztin meistern. Ihr habt immer an mich geglaubt – Danke.

Mein herzlichster Dank geht an Johannes Ernst. Unermüdlich hast du mich daran erinnert, was ich alles schaffen kann. Während des langen Endsprints im besonderen Jahr 2020 konntest du mich immer wieder motivieren nicht aufzugeben.

---

## 16 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 03.12.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Jäger

Prof. Dr. Markus Meyer