

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der schmerztherapeutischen Entlassungsmedikation
an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae

(Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Steinborn

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abstrakt	VII
Abstract	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Schmerz.....	1
1.1.1 Definition des Schmerzbegriffes.....	1
1.1.2 Formen des Schmerzes.....	1
1.2 Medikamentöse Schmerztherapie.....	4
1.2.1 WHO-Stufen-Schema.....	4
1.2.2 Spezifika der häufigsten Nicht-Opioid- und Opioidanalgetika.....	5
1.3 Herausforderungen und Defizite der heutigen Schmerztherapie.....	7
1.3.1 Länderspezifische Disparitäten in der Verschreibungspraxis von Opioiden und Metamizol.....	7
1.3.2 Demografischer Wandel und Polypharmazie.....	9
1.3.3 Medikamenteninteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	11
2. Zielsetzung	13
3. Methoden	15
3.1 Ethikvotum	15
3.2 Datenaufbereitung.....	15
3.3 Datenauswertung	21
3.4 Statistische Auswertung.....	25
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Grundlegende demografische Aspekte	26
4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der untersuchten Kohorte	26
4.2 Schmerztherapeutische Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	28
4.2.1 Verschreibungspräferenzen innerhalb der Schmerztherapie.....	28
4.2.2 Die Verteilung der analgetischen Wirkstoffgruppen.....	31

4.2.3	Krankheitsdiagnosen innerhalb der Entlassungsbriefe	32
4.2.3.1	Allgemeine Entlassungsdiagnosen.....	32
4.2.3.2	Spezielle Indikationen für die Verschreibung von Analgetika	33
4.2.4	Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PRISCUS- Liste).....	36
5.	Diskussion	38
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	38
5.1.1	Grundlegende demografische Aspekte.....	38
5.1.2	Verschreibungspräferenzen innerhalb der Schmerztherapie.....	39
5.1.3	Allgemeine Entlassungsdiagnosen	40
5.1.4	Die Verteilung der analgetischen Wirkstoffgruppen	41
5.1.5	Spezielle Indikationen für die Verschreibung von Analgetika	42
5.1.6	Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PRISCUS- Liste).....	43
5.2	Diskussion der Schwerpunktsetzung in der Schmerztherapie.....	44
5.2.1	Gegenüberstellung von Opioiden und Metamizol	44
5.3	Diskussion der Methoden.....	50
5.4	Ausblick.....	53
5.5	Fazit	54
6.	Literaturverzeichnis	56
7.	Anlage	64
7.1	Eidesstattliche Versicherung	64
7.2	Curriculum Vitae.....	65
7.3	Publikationsliste	66

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom P450-Isoenzyme
DCGMA	<i>Drug Commission of German Medical Association (siehe AKDAE)</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EudraVigilance	<i>European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (10. Revision)</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
NAC	N-Acetylcystein
NADAC	<i>National Average Drug Acquisition Cost</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>

NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PG	Prostaglandin
PIM	Potenziell inadäquate Medikation
PNS	Peripheres Nervensystem
PPI	Protonenpumpeninhibitor
TRP-Kanäle	<i>Transient Receptor Potential</i> -Kanäle
TX	Tromboxan
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die verschiedenen Formen des Schmerzes und ihre jeweiligen morphologischen und funktionellen Spezifika	2
Tabelle 2: Die häufigsten Nicht-Opioid-Analgetika und ihre Spezifika	6
Tabelle 3: Die Einteilung in analgetische Wirkstoffgruppen	23
Tabelle 4: Relativer Anteil der Patienten mit verschriebener Schmerzmedikation in Bezug auf Geschlecht und Lebensalter an der Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	28
Tabelle 5: Verschriebene Analgetika an der Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	29
Tabelle 6: Die zehn häufigsten Krankheitsdiagnosen an der Charité - Universitätsmedizin	33
Tabelle 7: Umfang der erfassten Patientendaten und Anteil der potenziellen Indikationen für die Gabe von Analgetika	34
Tabelle 8: Anzahl der Verschreibungen von Medikamenten der PRISCUS-Liste	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die drei Stufen des WHO-Stufenschemas	4
Abbildung 2: Der Verlauf der Datenaufbereitung.....	16
Abbildung 3: CONSORT-Diagramm für ein- und ausgeschlossene Daten	18
Abbildung 4: Altersverteilung von weiblichen und männlichen Patienten an der Charité- Universitätsmedizin Berlin	27
Abbildung 5: Die zehn am häufigsten verschriebenen Analgetika an der Charité - Universitätsmedizin Berlin	30
Abbildung 6: Relativer Anteil der Metamizolverschreibungen an der Gesamtanzahl aller Analgetika innerhalb der Entlassungsmedikation.....	31
Abbildung 7: Verteilung der an der Charité - Universitätsmedizin Berlin verschriebenen Analgetika hinsichtlich ihrer Wirkstoffgruppe	32
Abbildung 8: Analgetische Indikationsgruppen im Zusammenhang mit der Gabe von Schmerzmedikamenten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin.....	35

Abstrakt

Einleitung

Die schmerztherapeutische Entlassungsmedikation besitzt einen wichtigen Stellenwert für eine schonende und komplikationsarme Rehabilitation der Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt. Weltweit deutlich steigende Verordnungszahlen von Analgetika gehen einher mit verbesserten medizinischen Versorgungsmöglichkeiten und einer Zunahme der Lebenserwartung. Die daraus erwachsende Multimorbidität und Polymedikation stellen ein hohes Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die quantitative und qualitative Analyse der analgetischen Entlassungsmedikation an einem deutschen Universitätsklinikum.

Methodik

Die Daten des zugrunde liegenden Patientenkollektivs entstammten 414.303 anonymisierten ärztlichen Entlassungsbriefen der drei Universitätskrankenhäuser der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Die schmerztherapeutische Entlassungsmedikation wurde in Bezug auf Verschreibungspräferenzen, assoziierte Diagnosen, alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten und mögliche Interaktionen retrospektiv analysiert. Der Betrachtungszeitraum umfasste die Jahre 2006 – 2015.

Ergebnisse

Der Anteil der entlassenen Patienten mit Schmerzmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin lag bei 23 % (n= 97.341). Mit einem Anteil von 35 % (n= 50.156) war Metamizol das am häufigsten vertretene Schmerzmedikament. Bestand die Notwendigkeit einer pharmakologischen Schmerztherapie, so wurde Metamizol in 52 % der Fälle verschrieben. Innerhalb der Gruppe der Analgetika wurden in 82 % der Fälle nicht opioide Pharmaka verschrieben. Niederpotente (Gruppe II, 13 %) und stärkere opioide Analgetika (Gruppe III, 5 %) wurden hingegen deutlich seltener verschrieben. In 554 Fällen wurden Analgetika der PRISCUS-Liste verschrieben, davon in 35 % der Fälle (n=197) älteren Patienten, für die diese eine potenziell inadäquate Medikation darstellen. Die häufigsten Indikationen für die Verschreibung von Schmerzmedikamenten waren Traumata (17 %, n= 4.761) und Frakturen (13 %, n= 3.678).

Schlussfolgerung

Innerhalb der Schmerztherapie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin nimmt die Verschreibung von Metamizol eine herausragende Stellung ein. Damit einher geht ein erhöhtes Agranulozytoserisiko, dem durch eine sorgfältige Aufklärung des Patienten und der Einhaltung der Verschreibungsindikation Sorge getragen werden sollte. Andere Schmerzbehandlungskonzepte mit einem Schwerpunkt in der Anwendung von Opioiden konnte keine Überlegenheit nachgewiesen werden. Um unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen vorzubeugen, ist die Verschreibung von Medikamenten der PRISCUS-Liste für ältere Patienten zu vermeiden.

Abstract

Background

Analgesic discharge medication is of great importance in terms of considerate rehabilitation of patients following hospital discharge. Significantly rising numbers of prescribed pain medication worldwide are accompanied by an increase of life expectancy and improved medical care. As a consequence arising multimorbidity and poly medication culminate in an intensified risk of adverse drug reactions. In the light of these circumstances this thesis assessed analgesic discharge medication from a university hospital.

Methods

Based on 414.303 discharge letters, containing information about patients of all three university hospitals of Charité - Universitätsmedizin Berlin, analgesic discharge medication was analysed regarding priorities in prescription, associated diagnoses, age and gender specific characteristics and presumable interactions. The respective period of time considered the years 2006 – 2015.

Results

The analysis revealed that pain medication was prescribed to 23 % (n= 97.341) of the patients at Charité - Universitätsmedizin Berlin. With a percentage share of 35 % (n= 50.156) metamizole was the most frequent analgesic drug. When it comes to prescription of pain medication metamizole was prescribed in 52 % of the cases. Among all pain medication non-opioid drugs (Level I + others, 82 %) were prescribed in most of the cases. On the contrary, prescriptions of weak (Level II, 13 %) and strong opioid pain drugs (Level III, 5 %) remained on a low level. Potentially inappropriate pain medication for elderly patients according to “PRISCUS-Liste” has been prescribed in 554 cases and in 35 % of those cases (n=197) for the risk group. The most relevant consultation diagnosis for administration of pain drugs were physical trauma (17 %, n= 4.761) and fractures (13 %, n= 3.678).

Conclusion

Among all pain medication at Charité - Universitätsmedizin Berlin metamizole occupies an outstanding position. Concomitant risk of agranulocytosis should be integrated in patients' education and accuracy of therapeutic indication has to be questioned before

prescribing metamizole. Divergent treatment approaches characterised by a high prescription rate of opioids could not be considered to be more efficient. In order to prevent adverse drug effects potentially inadequate medication from PRISCUS-list should be avoided in elderly patients.

1. Einleitung

1.1 Schmerz

1.1.1 Definition des Schmerzbegriffes

Ein Großteil der Menschen in Deutschland leidet im Verlauf des Lebens zeitweilig unter Schmerzen. Chronisch anhaltende Schmerzen betreffen 17 % der Bevölkerung.¹ Bevor im weiteren Verlauf auf die Grundlagen der medikamentösen Schmerzbehandlung eingegangen werden soll, wird sich dieser Abschnitt einleitend mit dem zugrunde liegenden Beschwerdebild des Schmerzes befassen.

Schmerz ist das Resultat einer hochkomplexen Reizverarbeitungskaskade. Die Einzigartigkeit jeder Schmerzempfindung macht dabei die vielschichtige Beziehung des peripheren nozizeptiven Reizes und dessen Verarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) aus. Die zentrale Verarbeitung ist ihrerseits gekoppelt an diverse individuell-psychologische Aspekte.² Somit ist Schmerz ein über das sensorische Empfinden reichendes, emotionales Erlebnis und die Behandlung dementsprechend komplex.³ Neben der Aktivierung von Thalamus sowie primär und sekundär somatosensorischem Cortex werden im Zuge der Schmerzwahrnehmung auch emotionale Gehirnareale, wie der Cortex der Insula, der cinguläre Cortex und der präfrontale Cortex angesteuert. Auch motorische Areale können bei häufig auftretenden Schmerzreizen in die Schmerzempfindung involviert sein.⁴

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert Schmerz als "ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird".⁵ Schmerz ist in diesem Kontext biologisch sinnvoll, indem er dem Organismus als Warnzeichen für eine (potenzielle) Schädigung dient. Außerdem unterstützt er teilweise die Heilung dahingehend, dass er Verhaltensweisen, die mit einer weiteren Schädigung der physiologischen Integrität einhergehen könnten, limitiert.

1.1.2 Formen des Schmerzes

Grundsätzlich wird zwischen dem nozizeptiven Schmerz, dem Entzündungsschmerz und dem neuropathischen Schmerz unterschieden. In **Tabelle 1** sind in Anlehnung an

Patapoutian et al.⁶ die verschiedenen Formen des Schmerzes und deren Charakteristika dargestellt.

	Nozizeptiver Schmerz	Entzündungsschmerz	Neuropathischer Schmerz
Stimulus	Noxe	Entzündung	Neuronale Störungen/ Fehlfunktionen
Klinisches Korrelat	Akutes Trauma	Entzündungen der Organ- und Körpergewebe (außerhalb der physiologischen Heilungsphase)	Läsionen des PNS u. ZNS / Diabetische Neuropathien/ Rückenmarksverletzungen/ Radikulopathien
Funktion	Schutz- und Warnfunktion	keine	keine
Schmerzschwelle	hoch	niedrig	niedrig

Tabelle 1: Die verschiedenen Formen des Schmerzes und ihre jeweiligen morphologischen und funktionellen Spezifika

Der neuropathische Schmerz wird häufig dem weiten Feld der chronischen Schmerzen zugeordnet. Chronische Schmerzen besitzen keine biologische Warn- und Schutzfunktion: Das Symptom „Schmerz“ ist zu einem eigenständigen Krankheitsbild geworden.¹

Krankheitsbild chronischer Schmerz

Chronische Schmerzen sind weniger als Zustand, sondern vielmehr als dynamischer Prozess zu sehen. Hasenbring et al. definierten die Chronifizierung als "einen Prozess, an dem komplexe Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychologischen, und sozialen Faktoren beteiligt sind".⁷ Aus Gründen der Stereotypisierung und negativen Assoziation wird heutzutage vermehrt von "persistierendem Schmerz" anstelle von „chronischem Schmerz“ gesprochen.

Ein grundlegender Bestandteil der Chronifizierung von Schmerzen auf pathophysiologischer Ebene beruht auf der fehlenden Adaptationsfähigkeit von Nozizeptoren. Im Gegensatz zu anderen Sinneswahrnehmungen reagieren diese auf eine anhaltende Aktivierung mit Sensibilisierung. Dieser Prozess kann sowohl peripher an Rezeptoren, als auch zentral im Bereich des Rückenmarks und Gehirns ablaufen.

Über lokale Entzündungen, aber auch ausgehend von den freien sensorischen Nervenendigungen selbst, werden Mediatoren (u. a. Histamin, Prostaglandin, Substanz P, *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)) freigesetzt, die zu einer Schwellenerniedrigung, Spontanaktivität und erhöhten Responsivität gegenüber Schmerzreizen führen. Diese Partizipation der Nervenfasern am Sensibilisierungsprozess wird auch unter dem Begriff der "neurogenen Entzündung" zusammengefasst.⁸ Ein Großteil der Sensibilisierung erfolgt peripher durch Einbau von *Transient Receptor Potential (TRP)*-Kanälen und zentral durch Erhöhung der synaptischen Transmission (Langzeitpotenzierung). Auf diese Weise kann es zu einer Chronifizierung des Schmerzes kommen.⁸ Der Schmerz verliert seine Leit- und Warnfunktion und wird zu einem eigenständigen Beschwerdebild.

Prädisponierende Faktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen sind unter anderem das weibliche Geschlecht, ein niedriges Patientenalter, sowie psychologische Erkrankungen – insbesondere Depressionen und schon zuvor bestehender Schmerz.⁹

¹¹ Da psychische Faktoren eine tragende Rolle im Prozess der Chronifizierung von Schmerzen spielen, unterscheidet man heute zwischen drei Erscheinungsbildern des chronischen Schmerzes¹²:

1. Schmerz als Leitsymptom einer Gewebeschädigung
2. Schmerz bei Gewebeschädigung mit psychischer Komorbidität
3. Schmerz als Leitsymptom einer psychischen Erkrankung

1.2 Medikamentöse Schmerztherapie

1.2.1 WHO-Stufen-Schema

Im Jahr 1986 etablierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Stufenschema als Leitbild für die analgetische Pharmakotherapie. Es basiert auf einem dreistufigen Konzept, welches auch als „analgetische Leiter“ bezeichnet wird (Abbildung 1). Die verschiedenen Stufen orientieren sich dabei an der Ausprägung der Schmerzintensität des jeweiligen Patienten. Das WHO-Stufenschema ist primär für die Behandlung von Tumorschmerzen ausgelegt und findet modifiziert darüber hinaus auch Anwendung bei akuten Schmerzen und chronischen Nicht-Tumor-Schmerzen.¹³



Abbildung 1: Die drei Stufen des WHO-Stufenschemas

Die erste Stufe beinhaltet die Gabe von sogenannten Nicht-Opioid-Analgetika. Zu ihnen zählen unter anderem Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac sowie die selektiven COX-2-Inhibitoren.

Die zweite Stufe setzt sich aus der Gruppe der niederpotenten Opiode zusammen. Ihre wichtigsten Vertreter sind Tilidin und Tramadol, sowie Hydrocodon und Codein. In vielen Fällen werden Präparate der zweiten Stufe mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum der ersten Stufe kombiniert.¹⁴

Die dritte Stufe steht für die Gruppe der hochpotenten Opiode. Wichtige Vertreter dieser Stufe sind Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin und Fentanyl. Auch hier finden Kombinationen mit Stufe-I-Analgetika häufig Anwendung. Eine Kombination mit opioiden Analgetika der zweiten Stufe sollte, nach Angaben der Arzneimittelkom-

mission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE), vermieden werden, da es als Folge zu unerwünschten Wechselwirkungen kommen kann. Hierbei konkurrieren schwache und starke Opioide um die Opioid-Rezeptoren im menschlichen Organismus. In der Folge kommt es zu einer kompetitiven Hemmung und einer Abschwächung des analgetischen Effekts.

Ist die Schmerzlinderung durch die Therapieoptionen der jeweiligen Stufe unzureichend, so wird empfohlen, zur nächsthöheren Stufe zu wechseln. Auf diese Weise kommt es zu einer Optimierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Anstatt die Maximaldosis eines niedrigerpotenteren Analgetikums ausschöpfen zu müssen, wird ein höher potentes Analgetikum in einer niedrigeren Dosierung verabreicht.

Im Zuge des Stufenschemas (*by the ladder*) empfiehlt die WHO des Weiteren eine möglichst orale Einnahme (*by the mouth*), um eine gewisse Unabhängigkeit des Patienten zu gewährleisten. Darüber hinaus sollten die Medikamente in geregelten Abständen zu festen Zeiten (*by the clock*) eingenommen werden, um eine direkte Assoziation von Einnahme und schmerzbefreiender Wirkung abzumildern und damit Abhängigkeiten (pseudoaddiction) vorzubeugen.¹⁵

1.2.2 Spezifika der häufigsten Nicht-Opioid- und Opioidanalgetika

Nicht-Opioid-Analgetika

Einen wesentlichen Bestandteil der nicht-invasiven Behandlung von Schmerzen stellt neben anderen Therapieformen, wie physikalischer Therapie, Physiotherapie und Akupunktur, die analgetische Pharmakotherapie dar. Letztere sollte im Interesse der betroffenen Patienten, neben der erwünschten Schmerzlinderung, auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil beinhalten.¹⁶ Die Kenntnis der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und der entsprechenden Wechselwirkungen der Medikamente ist eine wichtige Voraussetzung zur Erfüllung dieser Kriterien. Die grundlegenden Spezifika und Verordungskriterien der häufigsten Nicht-Opioid-Analgetika sind in der Tabelle 2 (nachfolgende Seite) zusammengefasst. Hinsichtlich weiterer pharmakologischer Wirkstoffeigenschaften wird auf die entsprechenden Lehrbücher der Pharmakologie und Physiologie verwiesen.

Medikament	Maximaldosis (Erwachsene)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Aspirin	2000 – 3000 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch - antiphlogistisch - thrombozytenaggregationshemmend 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhtes Blutungsrisiko - Anaphylaxis/ Asthma - Samter-Trias - Gastrointestinale Beschwerden - Reye-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> - hämorrhagische Diathese - gastroduodenale Ulzera - Analgetika-Intoleranz - G6PD-Mangel - Schwangerschaft (3.Trimenon)
Ibuprofen	2400 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch - antiphlogistisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Beschwerden - Kopfschmerz, Schwindel 	<ul style="list-style-type: none"> - siehe ASS - Kinder / Jugendliche <15 Jahre
Paracetamol	4000 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Lebertoxizität bei Überdosierung 	<ul style="list-style-type: none"> - Leberfunktionsstörungen - Nierenschädigung - Störung im Bilirubinhaushalt (Gilbert-Syndrom/M. Meulengracht)
Diclofenac	150 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch - antiphlogistisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Beschwerden, Blutungen und Geschwüre - Anaphylaxis, Exanthem - Kopfschmerz, Schwindel 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgetika-Asthma - Analgetika-Intoleranz - Gastrointestinale Ulzera - Herz- und Gefäßerkrankungen - Schwangerschaft (3.Trimenon) - Kinder <15 Jahre
Metamizol	4000 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch - spasmolytisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Leukopenie - Agranulozytose - Pancytopenie - Anaphylaxis - Exanthem - Hypotension 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgetika-Asthma - Analgetika-Intoleranz - Störung Knochenmarksfunktion - G6PD-Mangel - hepatische Porphyrie - Erkrankungen des hämatopoetischen Systems - Schwangerschaft (3.Trimenon) / Stillzeit - Kinder <10 Jahre
Celecoxib	400 mg	<ul style="list-style-type: none"> - analgetisch - antipyretisch - antiphlogistisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie / Ödeme - Schwindel, Übelkeit, Schlaflosigkeit - Exanthem - Herzinfarkt 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgetika-Asthma - Analgetika-Intoleranz - Herz- und Gefäßerkrankungen - schwere Leber- oder Nierenschädigung - entzündliche Darmerkrankungen - Schwangerschaft / Stillzeit - Alter >65 Jahre (relative KI)

Tabelle 2: Die häufigsten Nicht-Opioid-Analgetika und ihre Spezifika¹⁷⁻¹⁹

Opioidanalgetika

Opioidanalgetika sind zur Behandlung von starken Schmerzen als adäquate Therapieoption anerkannt. Die analgetische Potenz des Morphins dient als Referenzwert für die aller anderen Opioide. Eine Hemmung der prä- und postsynaptischen Schmerzweiterleitung erfolgt unter anderem über das primär-afferente, nozizeptive Neuron sowie durch Aktivierung von deszendierenden Bahnen im Gehirn. Aber auch andere Bereiche der subjektiven und emotionalen Schmerzverarbeitung, der Thalamus und das limbische System werden von Opioiden angesteuert. Sie besitzen ein breites Anwendungsspektrum und werden heutzutage neben der Behandlung von Tumorschmerzen auch häufig in der Behandlung chronischer Nicht-Tumorschmerzen eingesetzt.^{20,21} Zudem finden sie auch bei neuropathischen Schmerzen Anwendung.²² In Kombination mit Co-Analgetika kann darüber hinaus eine additive Wirkung erzielt werden.²³ Letztendlich besitzen sie eine niedrigere Organtoxizität als viele andere Analgetika. Nichtsdestotrotz bestehen anhaltende Diskussionen um ihr Nebenwirkungsprofil und das Abhängigkeitspotenzial.

Je nachdem welcher Opioidrezeptoren aktiviert wird, unterscheiden sich die Wirkungsweisen. Zu ihnen zählen neben der Analgesie unter anderem Euphorie und Abhängigkeit durch morphin-induzierte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens. Desweiteren können im Zuge einer Opioidtherapie Miosis, Bradykardie, Sedierung, Atemdepression (Empfindlichkeit gegenüber pCO₂ herabgesetzt) und Dyspnoe sowie Erbrechen und Obstipation (Tonussteigerung bei gleichzeitiger Hemmung des Dehnungsreflexes) auftreten. Innerhalb des Diskussionsteils soll weiterführend auf die Nebenwirkungen der Opioidtherapie, mit dem Schwerpunkt der Opioidabhängigkeit eingegangen werden und dabei ein Vergleich ihres Nutzen-Risiko-Profiles gegenüber anderen, häufig bei der Behandlung starker Schmerzen verschriebenen Pharmaka gezogen werden.

1.3 Herausforderungen und Defizite der heutigen Schmerztherapie

1.3.1 Länderspezifische Disparitäten in der Verschreibungspraxis von Opioiden und Metamizol

Während sich das Verständnis der Schmerzphysiologie und die Therapiemöglichkeiten immer weiter entwickeln, scheint ein weltweit einheitlicher Trend in der medikamentösen Behandlung von Schmerzen in weite Ferne zu rücken. Es wird deutlich, dass sich

die Schwerpunktsetzung hinsichtlich der Therapie von starken Schmerzen vorwiegend auf die Verschreibung von Metamizol oder die von Opioiden verteilt. Weltweit gesehen ist im Hinblick auf den Zulassungsstatus von Metamizol ein Ost-West-Gradient interpretierbar.²⁴ Während Metamizol in einigen Ländern, wie zum Beispiel den USA und Großbritannien, vom Markt genommen wurde, wird es in Deutschland und den osteuropäischen Ländern weiterhin häufig verschrieben. In Russland ist Metamizol zudem rezeptfrei erhältlich. Ein gegensätzlicher Trend zeigt sich in den Verschreibungszahlen von Opioiden. Länder, in denen die Verschreibungszahlen von Metamizol eine untergeordnete Rolle spielen, sind führend in der Verschreibung von Opioiden.

Der Anteil an den weltweiten Opioidverschreibungen der USA, deren Bevölkerung 4,6 % der Weltbevölkerung ausmacht, liegt bei ungefähr 80 %.²⁵ Einhergehend mit den hohen Verschreibungszahlen kam es auch zu einem Anstieg der Opioidabhängigkeit und des Medikamentenmissbrauchs. Nach Angaben des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) für das Jahr 2013 ist der Missbrauch von Opioidanalgetika doppelt so häufige Todesursache wie der Konsum von Heroin.²⁶

Trotz Zunahme der Opioidverschreibungen in Europa ist die Zahl der Missbrauchs- und Todesfälle in Folge von Opioidmedikation deutlich geringer als in den USA. Ein Grund dafür ist wohl möglich, dass der Heroinpreis in den USA relativ hoch und der Markt für Medikamenten- und Drogenhandel ein deutlich größerer ist.²⁷ Darüber hinaus findet man in Europa eine bessere Verfügbarkeit von Opioid-Agonisten-Therapie mit Methadon zur Behandlung von Opioidabhängigkeiten vor.²⁸ Auch das Meldesystem für Medikamentenmissbrauch ist nach negativen Erfahrungen in der Vergangenheit deutlich verbessert.²⁹

Auch wenn die Verschreibungszahlen von Opioiden in Europa in den letzten Jahren gestiegen sind, erreichten sie bei Weitem nicht die Werte der USA. In Deutschland verdoppelte sich die Anzahl der Verschreibungen von Opioiden von 2010 im Vergleich zum Jahr 2000.³⁰ Während Metamizol in den USA als Reaktion auf Todesfälle in Folge von Metamizol-induzierter Agranulozytose im Jahr 1977 vom Markt genommen wurde, ist seine Verschreibung in Deutschland zulässig. Bei der Agranulozytose handelt es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung der Metamizoleinnahme, deren Folgen jedoch lebensbedrohlich sein können. Trotz Verfügbarkeit von Breitspektrum-Antibiotika und anderen Gegenmaßnahmen wird die Letalität einer solchen medikamentös induzierten Agranulozytose mit 10 % beziffert.³¹

Metamizol ist gegenwärtig das mit Abstand am häufigsten verschriebene Schmerzmittel in Deutschland. Auch die Einführung der Rezeptpflicht und die Einschränkung der Indikation änderten nichts an der Tatsache, dass die Verschreibungszahlen von Metamizol in den letzten 25 Jahren weiter angestiegen sind. In Deutschland wurde zwischen den Jahren 2005 und 2014 ein Anstieg von über 100 Millionen *Defined Daily Dose* (DDD) pro Jahr verzeichnet.³⁰ In diesem Zusammenhang ist von Interesse in welchem Umfang die Entlassungsmedikation an einer universitären Klinik gegenüber der länderspezifischen Verschreibungspraxis differiert und welcher Stellenwert Metamizol in dieser Hinsicht zugeschrieben werden kann.

1.3.2 Demografischer Wandel und Polypharmazie

Das Ungleichgewicht zwischen Sterbe- und Geburtenrate hat in den vergangenen Jahrzehnten den demografischen Wandel stark vorangetrieben. Mittlerweile beträgt das deutsche Durchschnittsalter 44 Jahre. Die Lebenserwartung für heute geborene Mädchen ist auf 83 Jahre und die der Jungen auf 78 Jahre angestiegen.³² Einer Prognose des statistischen Bundesamtes zufolge werden im Jahr 2060 höchstwahrscheinlich ein Drittel der Menschen der Altersgruppe der über 65-jährigen angehören. Voraussichtlich 40 % von ihnen werden dabei älter als 80 Jahre sein.³³ Dieser altersbezogene Wandel innerhalb unserer Bevölkerung lässt der medizinischen Behandlung von multimorbiden und pflegebedürftigen Patienten eine Schlüsselrolle zukommen. Ein großes Risiko in der pharmakologischen Behandlung älterer Patienten ist die Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PIM). PIM für ältere Patienten kann drei unterschiedlichen Gruppen zugeteilt werden³⁴:

- 1.) ungeeignete Medikation, ungeachtet der Komorbidität
- 2.) Medikation, die zu der Exazerbation einer bestehenden Erkrankung führt
- 3.) Medikation, die mit anderen regelmäßig eingenommenen Medikamenten interagiert

Viele Länder weltweit haben Richtlinien hinsichtlich der Vermeidung von PIM entwickelt. Ein häufig verwendetes Hilfsmittel zur Detektion von PIM ist die in den USA verfasste "Beers-Liste".³⁵ Eine auf den deutschen Arzneimittelmarkt adaptierte Form dieser Liste ist die sogenannte PRISCUS-Liste.³⁶ Eine deutsche Studie zeigte, dass potenziell in-

adäquate Medikation auf Basis der PRISCUS-Liste über 40 % der Patienten mit einem Alter von > 65 Jahren verschrieben wurden.³⁷

Ältere Patienten sind häufig angewiesen mehrere Medikamente simultan einzunehmen. Überschreitet die regelmäßige Einnahme eine Anzahl von vier Medikamenten, so spricht man von Polypharmazie. Laut einer australischen Studie nehmen 43,3 % der über 50-Jährigen mehr als fünf Medikamente am Tag ein. Ein Anteil von 87,1 % dieser Studienteilnehmer nahm täglich mindestens ein Medikament ein.³⁸ Für die hohe Prävalenz der Polypharmazie bestehen unter anderem folgende Kausalitäten:

Ein Aspekt umfasst die durch die alternde Gesellschaft angetriebene Multimorbidität der Menschen. Verschiedene Erkrankungen der gleichen, aber auch unterschiedlicher Genese bedürfen einer pharmakologischen Therapie. Dementsprechend findet auch eine Vielzahl an Medikamenten Anwendung. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sind heutzutage nur 7,1 % der Frauen und 9,4 % der Männer in der Altersgruppe über 65 Jahren als gesund eingestuft.³⁹ Eine andere Ursache für Polypharmazie ist, dass in vielen Fällen ein einziges Medikament nicht die Komplexität der Symptome einer Erkrankung abdecken kann, beziehungsweise eine nur unzureichende Wirkung aufweist. Ein Beispiel ist die medikamentöse Einstellung des Blutdruckes bei Hypertonie. In diesen Fällen kann eine Kombinationstherapie zum Tragen kommen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Intention mit einem Medikament die Nebenwirkungen eines anderen zu reduzieren. Ein Beispiel hierfür bietet die Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren bei einer länger andauernden Therapie mit NSAR oder Corticoiden.

Je mehr Medikamente sich durch derartige Faktoren addieren, desto schwieriger gestaltet sich die Schmerztherapie hinsichtlich der Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen. Darüber hinaus kann der therapeutische Effekt der Pharmakotherapie durch die Kombination bestimmter Präparate vermindert werden.^{40,41} Für beides ist die Anzahl der Medikamente ausschlaggebend.⁴²

Ärztliche Anweisungen innerhalb von Entlassungsbriefen sollen sich positiv auf die Gesundheit der Patienten in der Zeit nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auswirken. Müssen Patienten jedoch eine Vielzahl an Medikamenten einnehmen, ist dies häufig mit Einbußen hinsichtlich der Transparenz verbunden. Folglich fehlt es an Verständnis, warum das jeweilige Medikament eingenommen werden sollte. Ein derartiges Defizit an Wissen hinsichtlich des Wirkstoffes, der Maximaldosierung und der Anwendungs-

indikation ist sowohl für rezeptpflichtige, als auch bei rezeptfreien Medikamenten festgestellt worden.⁴³ Als Resultat ergibt sich eine unzureichende Compliance und Medikamentenadhärenz der Patienten.^{44,45} Insbesondere bei älteren Patienten führen Probleme im Verständnis der Medikation zu einer erschwerten Reintegration in ihr vorheriges Alltagsleben und zu einer frühzeitigen Wiedervorstellung beim ärztlichen Behandler.⁴⁶

Eine erhöhte Anzahl von Entlassungsmedikamenten korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der zeitnahen Wiedervorstellung der Patienten im Krankenhaus. Eine Studie von Picker et al. identifizierte ein mit zunehmender Anzahl von Entlassungsmedikamenten steigendes Risiko für eine frühzeitige Wiedervorstellung innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach der Entlassung.⁴⁷ Außerdem konnte gezeigt werden, dass häufig Diskrepanzen zwischen der aktuellen und der bestmöglichen Medikation vorliegen und älteren Patienten potenziell inadäquate Medikamente verschrieben wurden.⁴⁸ Auf diese Weise erhöht sich allgemein das Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAW).⁴⁹ Eine besondere Rolle kommt an dieser Stelle der schmerztherapeutischen Entlassungsmedikation zu, die sowohl hinsichtlich möglicher Arzneimittelinteraktionen, als auch dem gegenwärtigen Schmerzniveau entsprechend angepasst sein muss.⁵⁰

1.3.3 Medikamenteninteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die medikamentöse Therapie von Erkrankungen stellt eine essenzielle und lebensrettende Maßnahme dar. Wie jedoch vorangegangen beschrieben, ist mit einer zunehmenden Anzahl an Komorbiditäten und verordneten Wirkstoffpräparaten ein erhöhtes Risiko von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) vergesellschaftet. Diese können sich negativ auf die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Gesundheit und letztendlich auf die Mortalität der Patienten auswirken. Die Ursache der auftretenden Effekte kann dabei verschiedenartig begründet sein.

Indirekte pharmakokinetische Wechselwirkungen über Cytochrom-P450 Isoenzyme (CYP) gehören zu den häufigsten Medikamenteninteraktionen. Sie treten auf, wenn mehrere Medikamente vom gleichen CYP metabolisiert werden, beziehungsweise sich auf dessen Aktivität auswirken.⁵¹ Sie können in ihrer Aktivität beeinflusst werden und so den Abbau anderer Medikamente verzögern oder beschleunigen. Auf diese Weise kann es zu einer verschlechterten Wirkung bis hin zum vollständigen Wirkungsverlust kom-

men. Andererseits ist auch eine Akkumulation mit Zunahme der zugehörigen Nebenwirkungen möglich. Trotz der enormen Wichtigkeit in der Langzeittherapie besteht so das Risiko, dass CYP-Interaktionen nicht beachtet werden. Durch gezielte Ausbalancierung der Medikamente auf möglichst verschiedene Cytochrome lassen sich solche Effekte verhindern.

Entsprechen die pharmakologischen Effekte nicht den typischen Nebenwirkungen eines Medikamentes, spricht man von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Eine amerikanische Studie von Lazarou et al. konnte unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei 6,7 % der Krankenhauspatienten feststellen. UAWs waren darüber hinaus die fünfthäufigste Todesursache.⁵² Neben individuellen Faktoren erhöht vor allem das Patientenalter die Anfälligkeit gegenüber solchen unerwünschten Effekten.⁵³ Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten von UAWs und der Anzahl der verschriebenen Medikamente. Die Wahrscheinlichkeit für UAWs erhöht sich bei einem Patienten, dessen Medikation sieben Medikamente umfasst, gegenüber der Einnahme von zwei Medikamenten, von 13 % auf 82 %. Werden mehr als 10 Medikamente simultan eingenommen so liegt die Wahrscheinlichkeit sogar bei 100 %.⁴⁹

Die genannten Tatsachen verdeutlichen die Bedeutsamkeit einer individuell auf den jeweiligen Patienten und seine Medikation abgestimmten Pharmakotherapie. Basierend auf den genannten Aspekten soll die vorliegenden Arbeit Erkenntnisse über die analgetischen Verschreibungspraxis nach Hospitalisierung liefern und dazu beitragen diese für eine auf den Patienten optimierte Pharmakotherapie zu nutzen.

2. Zielsetzung

Die im einleitenden Abschnitt formulierten Defizite im Hinblick auf den demografischen Wandel, Polymedikation und UAWs lassen der Verschreibungspraxis von Analgetika eine essenzielle Rolle hinsichtlich der Zufriedenheit, Gesundheit und Lebenserwartung der Patienten zukommen. Die Datenlage bezüglich quantitativer und qualitativer Aspekte innerhalb der Verschreibungspraxis von Schmerzmedikamenten an deutschen Universitätskliniken ist derzeit defizitär. Konsekutiv ist die Nachvollziehbarkeit von Verschreibungsmustern im Zuge der Entlassungsmedikation eingeschränkt. Länderspezifische Disparitäten im Umgang mit der pharmakologischen Schmerzbehandlung verhindern darüber hinaus ein einheitlich formuliertes Leitschema.

Die vorliegende Arbeit soll die genannten Defizite reflektieren und Ansätze liefern diese aufzuarbeiten. Basierend auf den anonymisierten Entlassungsbriefen der drei Krankenhäuser der Charité - Universitätsmedizin Berlin war das Ziel dieser Arbeit die schmerztherapeutische Entlassungsmedikation zu analysieren. Dabei lag der Fokus neben der Darstellung der Verschreibungspräferenzen, auch in der Auswertung von begleitenden Faktoren, wie Patientenalter, Patientengeschlecht, Erkrankungen und möglichen Interaktionen. Die Analyse der Entlassungsmedikationen soll die derzeitige universitäre Verschreibungspraxis kritisch reflektieren und den Fokus auf eine individuell patientenbezogene Therapie setzen. In diesem Kontext soll eine potenziell schädliche Risikomedikation für ältere Menschen (PRISCUS-Liste) näher betrachtet werden. Zudem soll die Möglichkeit geschaffen werden, Gemeinsamkeiten und Disparitäten der Schmerzbehandlungskonzepte auf nationaler und internationaler Ebene zu diskutieren. Desweiteren können unter der Berücksichtigung anderer Studien die Vor- und Nachteile der Entscheidung für ein entsprechendes Medikament oder eine Medikamentenkombination evaluiert und darauf aufbauend mögliche Behandlungsalternativen aufgezeigt werden.

Vor dem Hintergrund der angestrebten Analyse der Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, ergaben sich die im Folgenden aufgeführten Fragestellungen und Untersuchungsansätze:

1. Welche analgetischen Wirkstoffe wurden vorzugsweise verschrieben?
2. Welchen analgetischen Wirkstoffgruppen lassen sich die verschriebenen Pharmaka zuordnen und wie ist ihre relative Verteilung?
3. Welche Indikationen liegen den Verschreibungen zugrunde?
4. In welchem Umfang wird das Alter der Patienten in ihrer Medikation (Medikamente der PRISCUS-Liste) berücksichtigt?

3. Methoden

3.1 Ethikvotum

Der Durchführung der medizinisch-wissenschaftlichen Studie „Analyse der schmerztherapeutischen Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin“ wurde durch die Ethikkommission (EA1/171/15) der Charité - Universitätsmedizin Berlin zugestimmt.

3.2 Datenaufbereitung

Der betrachtete Untersuchungszeitraum umfasste die Jahre 2006 bis 2015. Um eine gezielte Auswertung der Daten zu ermöglichen, war es im Vorfeld erforderlich relevante Informationen zu identifizieren und für die Studie irrelevante Daten auszuselektieren. Zu den Informationen der Entlassungsbriefe zählten der Name, das Alter, das Geschlecht und die Entlassungsmedikation des betreffenden Patienten sowie das Datum der Verfassung des Arztbriefes. Die Ausgangsdaten lagen zunächst im Textformat vor. Dies erforderte eine automatisierte Extraktion der wichtigen Informationen aus dem Textzusammenhang der anonymisierten Entlassungsbriefe. Für die Aufbereitung der relevanten Daten ergaben sich folgende Teilschritte:

Vorbereitung durch die IT-Abteilung:

- Datenselektion
- Datenidentifikation/ Identifizierung der Abschnitte, die Informationen über Medikation enthielten
- Anonymisierung der extrahierten Abschnitte
- Export der Daten

Weiterverarbeitung der Daten:

- Text Mining: *Part of Speech Tagging* (POS) und *Name entity recognition* (NER) der Synonyme der jeweiligen Medikamente/ Handelspräparate
- Zuordnung der erkannten Medikamentennamen zu den entsprechenden ATC-Codes

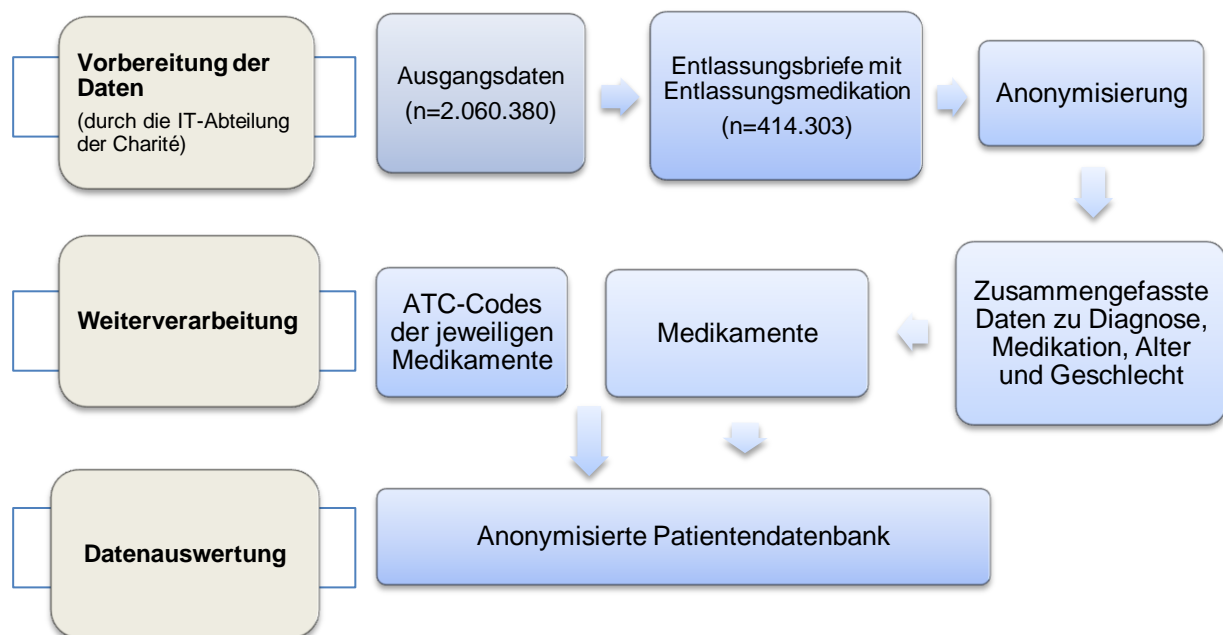


Abbildung 2: Der Verlauf der Datenaufbereitung

Die Deidentifizierung der Daten erfolgte durch Mitarbeiter der IT-Abteilung der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen die Informationen der Entlassungsbriefe somit in anonymisierter Form vor. Die primäre Datenaufbereitung erfolgte durch IT-Mitarbeiter der AG Preissner.

Vorbereitung der Daten

Datenselektion

Die Ausgangsdaten umfassten Informationen aus rund 2 Millionen Arztbriefen. Mit Hilfe der zugeordneten Case-ID konnten Dopplungen von Arztbriefen ausgeschlossen werden. Die individuelle Case-ID ist spezifisch für einen Patienten in Kombination mit seinem Behandlungsfall (aktuelle Behandlungsindikation).

Neben den Entlassungsbriefen zählten zunächst auch weitere interne Dokumente zu den zugrunde liegenden Daten. Diese umfassten Ambulanzbriefe, Befundbriefe, Intensivstationsdokumentationen (ITS-Doku), Kurzbriefe, OP-Berichte, Verlegungsbriefe, Zwischenberichte sowie Notfallpläne. Für die weiteren Auswertungen wurden nur die als Entlassungsbrief deklarierten Dokumente einbezogen. In 36.385 Fällen war eine

Entlassungsmedikation nicht verfügbar, weil eine solche nicht verschrieben oder als externes Dokument angehängt wurde. Desweiteren konnte in 123.160 Fällen keine aussagekräftige Information aus den Entlassungsbriefen extrahiert werden, da ihre Zusammensetzung nicht nachvollziehbar war. In diesen Fällen wurde eine intern codierte Medikamenten-ID verwendet oder die Medikation nur generalisiert mit der Bezeichnung „Hausmedikation“ oder „Hausmedikation beibehalten“ zusammengefasst.

Die ein- und ausgeschlossenen Daten sind in Form eines CONSORT-Diagramms, basierend auf der aktualisierten Fassung des CONSORT-Statements (CONSORT = „Consolidated Statement of Reporting Trials“) aus dem Jahr 2010 (Schulz KF, Altman DG et al. 2010), in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt.

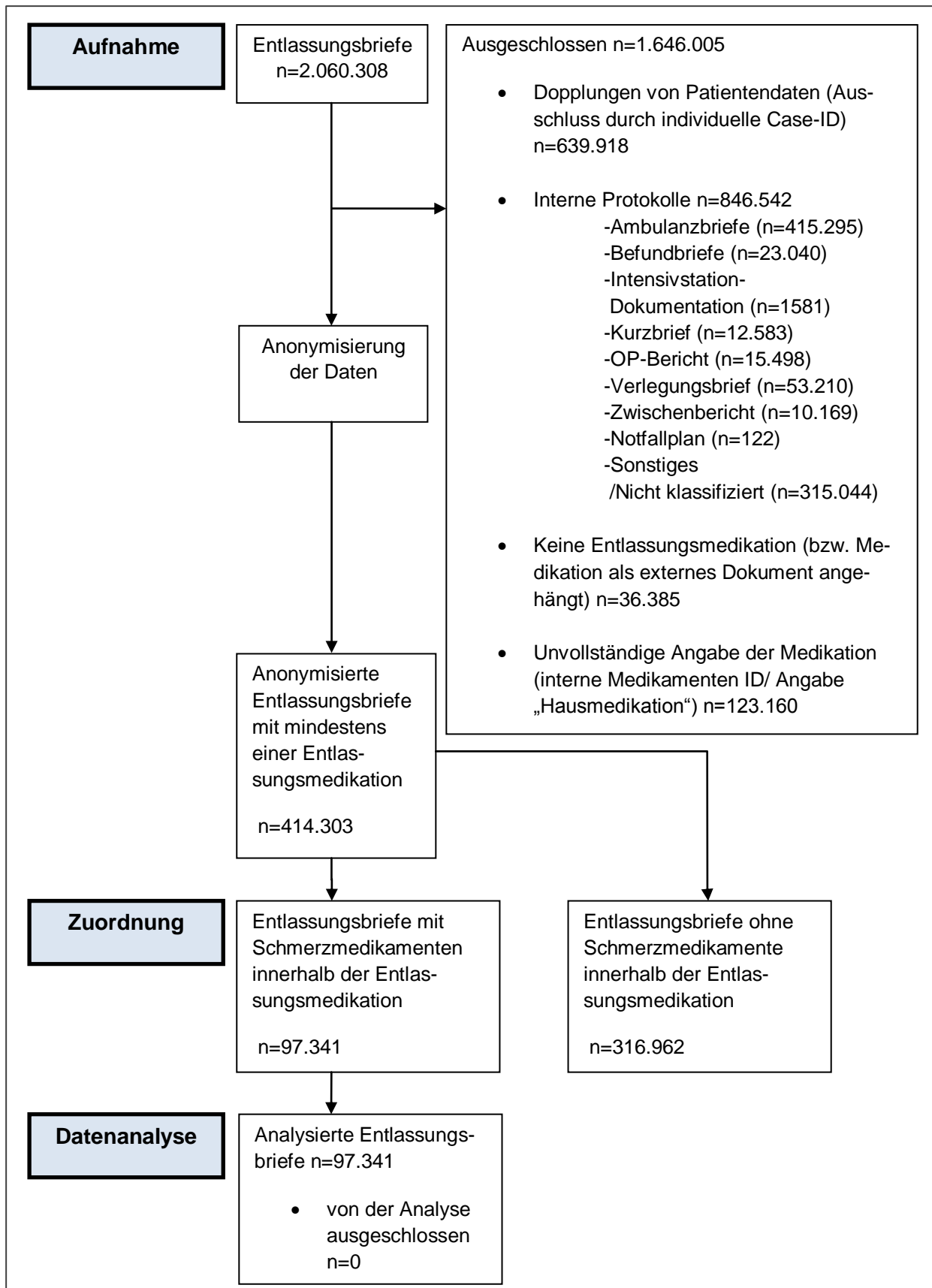


Abbildung 3: CONSORT-Diagramm für ein- und ausgeschlossene Daten

Datenidentifikation

Anhand der gezielten Suche nach Überschriften innerhalb der Arztbriefe, konnten diese in Sinnabschnitte (z.B. "Krankengeschichte", "Diagnose", "Entlassungsmedikation") unterteilt werden. Die für die Entlassungsmedikation relevanten Teile wurden im Anschluss weiter analysiert.

Anonymisierung

Der nächste Schritt umfasste die Anonymisierung der extrahierten relevanten Textabschnitte. Mit Hilfe eines Musterabgleiches wurde eine Deidentifizierung der persönlichen Patientendaten durchgeführt. Grundlage der musterbasierte Suche waren wörterbuchbasierte tabellarische Nachschlagewerke. Die ausschlaggebenden Bereiche im Text wurden durch jeweilige Überbegriffe, wie zum Beispiel "Patientenname", "Datum" oder "Adresse" ersetzt. Auch Rechtschreibfehler in Bezug auf Patienten- und Arztnamen wurden mit eingeschlossen, indem in direkter Nachbarschaft befindliche Anreden oder Titel gezielt gesucht wurden.

Weiterverarbeitung der Daten

Text Mining

Die Auswertung der im Fließtext enthaltenen Informationen innerhalb der anonymisierten Medikationsabschnitte der 414.303 Entlassungsbriefe war nur in automatisierter Form zu bewältigen. Die Komplexität und Mehrdeutigkeit der menschlichen Sprache machten jedoch eine direkte computerbasierte Analyse unmöglich. Mit Hilfe des Text Mining Verfahrens war es möglich die linguistischen Inhalte mit denen der Informatik zu verknüpfen. Auf diese Weise konnten Textpassagen strukturiert und die gewünschten Informationen im Anschluss extrahiert werden. Für letzteres ist wiederum eine manuell programmierte Suche mit Hilfe von Schlüsselwörtern und Kombinationen notwendig.

Als primäres Text Mining Verfahren diente das *Part of Speech (POS) Tagging*. Dieses ermöglichte eine wörterbuchbasierte, syntaktische Strukturierung des Fließtextes. Somit konnte der Fließtext in einzelne Textteile und Wörter aufgeschlüsselt werden. Die Markierung der einzelnen Worte basierte auf der jeweiligen Wortart (z.B. Substantiv, Verb, Adjektiv, Präposition, Konjunktion). Da eine Zuordnung nicht immer eindeutig war, wur-

de in diesen Fällen die im jeweiligen Kontext syntagmatisch wahrscheinlichste Wortart ermittelt. Die markierten Terme konnten anschließend extrahiert und weiterverarbeitet werden. Das beschriebene Verfahren wurde mit dem *Stanford POS Tagger* durchgeführt. Der von der *Stanford Natural Language Processing Group* entwickelte Tagger ist unter anderem auch auf Deutsch verfügbar und liefert präzise probabilistische Ergebnisse. Nachfolgend fand eine Vorfilterung der markierten Wörter statt. Dazu wurden spezielle Stoppwörter, das heißt Wörter, die keine relevanten Informationen für das Verständnis des Textinhaltes liefern, aussortiert. Wörter die nicht Teil der Stoppwortliste waren, aber dennoch keine Relevanz hinsichtlich der Suche nach Medikamenten darstellten, konnten effizient durch eine Auflistung nach Häufigkeit und anschließendes manuelles Ausselektieren von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen werden.

Die erweiterte Suche nach Medikamenten (Wirkstoffe und Handelsname) erfolgte mit Hilfe von *Named entity recognition* (NER). Für die Identifikation der Medikamentennamen waren insbesondere die durch das *POS-Tagging* markierten Substantive interessant. Wörter, die in einem engeren Zusammenhang mit den Wirkstoffnamen, Präparaten oder chemischen Bezeichnungen standen, wurden an dieser Stelle erfasst. Im Anschluss erfolgte eine erneute Auflistung nach Häufigkeit in Kombination mit der Eliminierung irrelevanter Wörter. Durch mehrfaches Wiederholen der genannten Schritte entstand letztendlich eine Auflistung mit der Häufigkeit der jeweiligen Medikamentennamen.

Zuordnung der ATC-Codes

Im weiteren Verlauf wurden die Medikamentennamen, in Form von Namen der Wirkstoffe, Präparate beziehungsweise der jeweiligen Synonyme, mit ihrem entsprechenden *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System-Code* verknüpft und somit in Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Außerdem wurden alle Krankheitsdiagnosen dem entsprechenden ICD-Code zugeordnet. Die dafür notwendigen Daten stammten aus einer institutseigenen Datenbank.

Die Gesamtheit der extrahierten Patientendaten wurde zur weiteren Auswertung auf der MySQL Datenbank hinterlegt.

3.3 Datenauswertung

Altersverteilung der Patienten

Die extrahierten Ausgangsdaten umfassten neben einem individuellen Patienten-Code, die Angabe des Patientenalters und das jeweilige Geschlecht des Patienten. Im ersten Schritt wurden mehrfach auftretende Codes zusammengefasst. In weiteren Teilschritten erfolgten eine Kategorisierung nach Geschlecht und die Zuordnung in Altersgruppen. Aus Gründen der besseren Visualisierung wurden die Altersgruppen in diesem Zusammenhang in 5-Jahres-Abschnitten zusammengefasst. Abschließend erfolgte eine Gegenüberstellung der weiblichen und männlichen Patienten, entsprechenden der zuvor festgelegten Altersgruppen, in Form eines Balkendiagramms (Microsoft Excel 2007, Redmond, Washington, USA).

Verschreibungspräferenzen innerhalb der Schmerztherapie

Im Vorfeld der Auswertungen wurden aus den Medikationsabschnitten der ATC-Klassifikationsliste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)⁵⁴ 196 als analgetisch relevant eingestufte Medikamente, entnommen. Diese Medikamente dienten als Grundlage der automatisierten Suche nach Medikamentenverschreibungen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Dazu musste der entsprechende ATC-Code mit einer Synonymliste der Verschreibungsnamen (Wirkstoff, Präparat) verknüpft werden. Die Daten der 414.303 ärztlichen Entlassungsbriefe wurden im Anschluss hinsichtlich des Vorliegens dieser Synonyme untersucht.

Im Anschluss konnten die an der Charité - Universitätsmedizin Berlin verschriebenen Schmerzmedikamente entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet werden. Neben den im Gesamtzeitraum häufigsten zehn Analgetika, wurden zudem die aktuellen Daten der Jahre 2012 und 2015 zusammengefasst in einem Balkendiagramm dargestellt, um Rückschlüsse auf eine mögliche Trendentwicklung ziehen zu können. Die Untersuchungsjahre 2012 und 2015 wurden in diesem Kontext gewählt, da die erfassten Fallzahlen in beiden Jahren vergleichbar waren. Weiterführend wurde in einer zusätzlichen Abbildung der relative Anteil der Verschreibungen von Metamizol an der Gesamtverschreibungszahl der Analgetika für die Jahre 2005 – 2016 grafisch wiedergegeben. Vor dem Hintergrund, dass Acetylsalicylsäure in vielen Fällen aufgrund der kardioprotektiven Komponente (ASS 100 mg) verschrieben wird, während die analgetische Wirkung

in dieser Dosierungsform ausbleibt, wurde der entsprechende ATC-Code (N02BA01) nicht in den weiteren Ergebnissen berücksichtigt.

Die Verteilung der analgetischen Wirkstoffgruppen

Die in die Auswertung einbezogenen Analgetika wurden im Untersuchungszeitraum von 2006 bis 2015 verschrieben. Der Zuordnung der einzelnen Analgetika zu den unterschiedlichen Wirkstoffgruppen lagen eigene Kriterien zugrunde, die in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der AG Preissner festgelegt wurden. Im folgenden Abschnitt soll auf diese Kriterien im Einzelnen eingegangen werden:

Zunächst wurde eine grundlegende Unterscheidung von Nicht-Opioid-Analgetika und Opioidanalgetika vorgenommen. Neben Metamizol und Paracetamol umfasst die Gruppe I alle Vertreter der NSAR. Spezifische nicht-opioide Medikamente, die nicht der Gruppe der NSAR zuzuordnen sind, wurden der Gruppe „Sonstige“ zugewiesen. Dazu zählten neben schmerztherapeutisch wichtigen Wirkstoffen, wie Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin, Venlafaxin und Duloxetin, auch Dronabinol, Nabilon und die durch das DIMDI mit dem ATC-Code N02BG10 zusammengefasste Gruppe der Cannabinoide. In Bezug auf die Opioidanalgetika fand eine weitere Einteilung in niedrig potente Opioide (Gruppe II) und hoch potente Opioide (Gruppe III) statt. Innerhalb der Gruppe II finden sich opioide Schmerzmedikamente mit einer analgetischen Potenz unterhalb der des Morphins (Referenzwert = 1). Alle höher potenten Opioidanalgetika inklusive Morphin wurden der Gruppe III zugeteilt. Eine Ausnahme stellt in diesem Fall der Wirkstoff Tapentadol dar. Es besitzt nur eine schwache Bindung zum μ -Opioidrezeptor und eine analgetische Potenz von 0,3-0,5, wird aber trotzdem zur Behandlung von moderaten bis schweren Schmerzen eingesetzt, da es simultan unter anderem als Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wirkt.⁵⁵ Tapentadol wurde aus diesem Grund der Gruppe III zugeordnet.

Die Anzahl innerhalb der verschiedenen Gruppen wurde summiert und prozentual in Form eines Kreisdiagramms (Ergebnisteil) dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die zugrunde liegende Einteilung der Analgetika in die Gruppen I – III.

Nicht-Opioid-Analgetika		Opioidanalgetika	
Sonstige	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Pregabalin	Metamizol-Natrium	Tramadol	Morphin
Cannabinoide	Ibuprofen	Tilidin	Fentanyl
Dronabinol	Paracetamol	Dihydrocodein	Oxycodon
Nabilon	Diclofenac	Pethidin	Hydromorphon
Amitriptylin	Celecoxib	Codein	Buprenorphin
Gabapentin	Naproxen	Meptazinol	Levomethadon
Duloxetin	Indometacin		Oxycodon (Kombination)
Venlafaxin	Etoricoxib		Tapentadol
	Flupirtin		
	Meloxicam		
	Acemetacin		
	Dexketoprofen		
	Parecoxib		
	Dexibuprofen		
	Piroxicam		
	Phenylbutazon		
	Paracetamol (Kombination)		
	Ketoprofen		
	Aceclofenac		
	Tiaprofensäure		
	Proglumetacin		
	Nabumeton		
	Oxaceprol		

Tabelle 3: Die Einteilung in analgetische Wirkstoffgruppen (I–III und Sonstige)

Krankheitsdiagnosen innerhalb der Entlassungsbriefe

Im ersten Schritt wurde die Gesamtheit der Fälle, in denen Schmerzmedikamente verschrieben wurden, erfasst. Jedem ATC-Code innerhalb der Entlassungsmedikation war eine entsprechende Fall-Nummer zugeteilt. Diese Fall-Nummer stellte das Bindeglied für die Suche nach den entsprechenden Krankheitsdiagnosen (ICD-10 Codes)⁵⁴ dar.

Die ICD-10 Codes wurden in absteigender Reihenfolge entsprechend der Anzahl geordnet. Die zehn häufigsten Entlassungsdiagnosen wurden als Teilergebnis innerhalb einer Tabelle festgehalten und im Ergebnisteildargestellt („Die zehn häufigsten Krankheitsdiagnosen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin“; Seite 33, Tabelle 6).

Indikationen für die Verschreibung von Analgetika

Von den insgesamt 5.002 ICD-10 Codes, die mit der Verschreibung von Analgetika assoziiert waren, wurden die 1.000 häufigsten ICD-10 Codes den weiteren Auswertungen zugrunde gelegt. Ausgehend von diesen konnten insgesamt 75.000 gestellte Diagnosen und damit 84 % aller Diagnosen erfasst werden. In diesem Kontext wurden nur Diagnosen mit eingeschlossen, die Schmerzen als ein häufig auftretendes Symptom, beziehungsweise Leitsymptom beinhalteten. Auf diese Weise konnten fehlleitende Nebenbefunde (z. B. Hypertonie), die allein aufgrund ihrer hohen Inzidenz häufig zufällig mit der Gabe von Analgetika korrelieren, aussortiert werden.

Die erfassten Diagnosen wurden aus Gründen der besseren Darstellung mit Überbegriffen versehen. Diagnosen, die keiner Kategorie zugeordnet werden konnten, wurden unter "Sonstige" zusammengefasst. Im letzten Schritt wurde die Anzahl aller Diagnosen eines Überbegriffes summiert und prozentual erfasst.

Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PRISCUS-Liste)

Die Analyse des Datensatzes im Hinblick auf die Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PIM) erfolgte auf Grundlage der PRISCUS-Liste. Die PRISCUS-Liste³⁶ enthält Angaben über für ältere Menschen (Lebensalter von 65 Jahren oder älter) potenziell inadäquate Medikation (PIM). Sie ähnelt inhaltlich der Beers-Liste⁵⁶, die bereits 1991 erstmals veröffentlicht und seitdem mehrfach aktualisiert wurde. Die PRISCUS-Liste ist das Ergebnis einer qualitativen Analyse von internationalen PIM-Listen und steht im Kontext mit spezifischen Verschreibungsgewohnheiten und Marktgegebenheiten in Deutschland. Im Zuge der Auswertungen lag der Betrachtungsschwerpunkt auf den analgetisch wirksamen Präparaten innerhalb der Liste. Insgesamt beinhaltet die PRISCUS-Liste acht Schmerzmedikamente (Indomethacin, Etoricoxib, Meloxicam, Acemetacin, Piroxicam, Pethidin, Phenylbutazon und Ketoprofen). Aufgrund von UAWs, wie gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen oder kardiovaskulären Schädigungen, sollten diese Medikamente bei älteren Menschen gemieden und über eine Alternativmedikation nachgedacht werden.

Die entsprechenden ATC-Kennziffern der Wirkstoffe gaben Rückschluss auf die Häufigkeit der Verschreibungen innerhalb der Entlassungsbriefe. Neben der Gesamtanzahl,

der an der Charité - Universitätsmedizin Berlin verschriebenen Präparate, wurde auch der Anteil der Verschreibungen für über 65-jährige Patienten bestimmt.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen der Daten erfolgten mit SPSS (IBM SPSS Version 24.0, Chicago, Illinois, USA). Quantitative Werte wurden durch Mittelwertbestimmung und Standardabweichung ins Verhältnis gesetzt. Zu ordinal und nominal skalierten Größen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten zugeordnet. Vergleichswerte wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf ihre Abhängigkeit geprüft. Aufgrund der großen Anzahl der ausgewerteten Daten wurde das Ergebnis erst bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ (1 %) als statistisch signifikant angesehen. Die in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Tabellen und Grafiken basieren auf der Anwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (Microsoft 2007, Redmond, Washington, USA) und Word (Microsoft 2007, Redmond, Washington, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Grundlegende demografische Aspekte

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der untersuchten Kohorte

Der Geschlechteranteil der Patienten mit Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin im Zeitraum von 2006 – 2015 verteilte sich auf 45,8 % (n=189.751) Frauen und 54,2 % (n=224.552) Männer.

Die Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der im Zeitraum von 2006 – 2015 mit ärztlichem Begleitschreiben entlassenen Patienten. Für die Patienten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde im Untersuchungszeitraum ein mittleres Lebensalter von 54,6 Jahren (+/- 21,2 Jahre) berechnet. Das hohe durchschnittliche Lebensalter reflektiert die Tatsache, dass ältere Patienten stärker repräsentiert waren, während Kinder und Jugendliche kaum vertreten waren. Patienten mit einem Lebensalter von 70 – 74 Jahren (insgesamt 50.226 Patienten) waren gegenüber den anderen Altersgruppen am häufigsten vertreten. In den Altersgruppen mit einem Lebensalter von über 80 Jahren überstieg der Anteil der weiblichen den der männlichen Patienten, während in den darunterliegenden Altersgruppen (< 80 Lebensjahre) der Anteil der Männer dominierte.

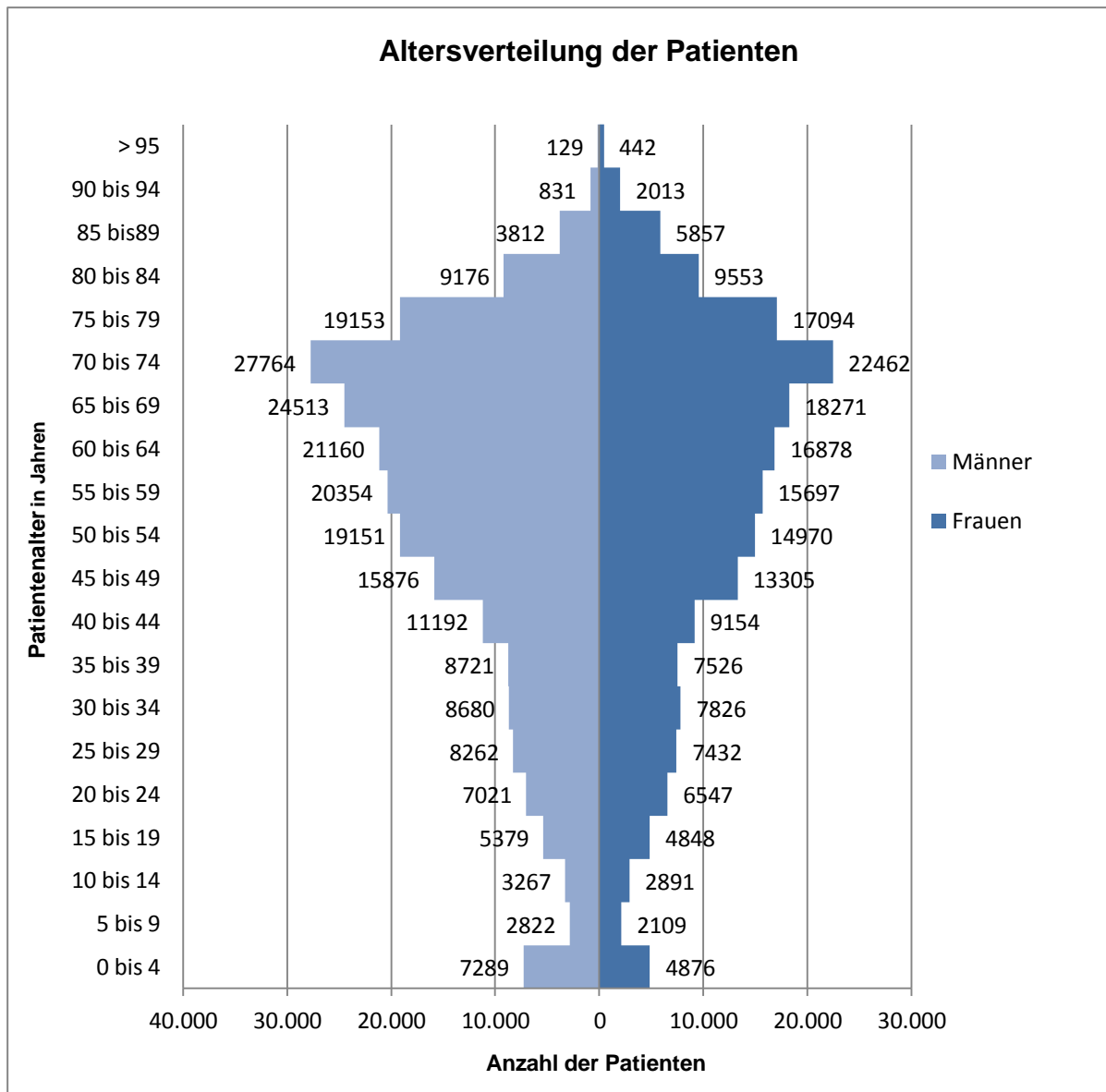


Abbildung 4: Altersverteilung von weiblichen und männlichen Patienten an der Charité-Universitätsmedizin Berlin (2006 – 2015)

Unter den Patienten mit schmerztherapeutischer Entlassungsmedikation lag ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von 49,7% (n=48.354) Frauen zu 50,3% (n=48.987) Männern vor. Die Tabelle 4 (folgende Seite) fasst die relativen Anteile von Schmerzmedikation innerhalb der unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsgruppen zusammen. Insgesamt enthielten 25,5 % der untersuchten Entlassungsbriefe von weiblichen Patienten und 21,8 % der von männlichen Patienten analgetische Medikation. Mit einem Anteil von 23,5 % wurden innerhalb der Gruppe der unter 65-Jährigen mehr Schmerzmedikamente verschrieben als für ältere Patienten (15,0 %).

	Frauen	Männer	Lebensalter < 65	Lebensalter ≥ 65
Relativer Anteil der Patienten mit Schmerzmedikation	25,5 % (n= 48.354)	21,8 % (n= 48.987)	23,5 % (n=66.448)	15,0 % (n= 30.893)

Tabelle 4: Relativer Anteil der Patienten mit verschriebener Schmerzmedikation in Bezug auf Geschlecht und Lebensalter an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

4.2 Schmerztherapeutische Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Die 414.303 analysierten Entlassungsbriefe enthielten insgesamt 1,21 Millionen verschriebene Medikamente. Der Anteil der Patienten mit Schmerzmedikation (n= 97.341) an der Gesamtanzahl der Entlassungsbriefen lag bei 23,5 %.

4.2.1 Verschreibungspräferenzen innerhalb der Schmerztherapie

Von den im Vorfeld aus der DIMDI - Liste⁵⁴ extrahierten analgetischen Medikamenten wurden insgesamt 45 Analgetika an der Charité verschrieben (Tabelle 5). Die zehn meistverschriebenen Schmerzmedikamente (n=132.291) repräsentierten in ihrer Gesamtzahl 92 % aller verschriebenen Analgetika. Mit einem Anteil von 35 % erwies sich Metamizol (n=50.165) als das mit Abstand am häufigsten verschriebene Analgetikum an der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Im Verhältnis zur Gesamtheit aller Patienten (n=414.303) innerhalb der untersuchten Kohorte lag der Anteil der Verschreibungen von Metamizol bei 12 %. Folglich beinhaltete durchschnittlich jede achte Entlassungsmedikation Metamizol. Im Hinblick auf Patienten, die Analgetika innerhalb ihrer Entlassungsmedikation aufwiesen (n=97.341), lag der Anteil von Metamizol bei 52 %.

Rang	Medikament	Gesamtanzahl der Verschreibungen
1	Metamizol-Natrium	50156
2	Ibuprofen	29457
3	Tramadol	10610
4	Paracetamol	8945
5	Tilidin	7664
6	Pregabalin	7278
7	Amitriptylin	5286
8	Gabapentin	4673
9	Morphin	4297
10	Diclofenac	3925
11	Venlafaxin	2141
12	Duloxetin	1405
13	Celecoxib	1264
14	Naproxen	1161
15	Indometacin	1128
16	Fentanyl	1087
17	Oxycodon	836
18	Tapentadol	611
19	Hydromorphon	408
20	Etoricoxib	311
21	Flupirtin	290
22	Buprenorphin	214
23	Dronabinol	104
24	Meloxicam	87
25	Levomethadon	65
26	Cannabinoide	56
27	Acemetacin	50
28	Dexketoprofen	25
29	Parecoxib	25
30	Dexibuprofen	24
31	Dihydrocodein	23
32	Piroxicam	23
33	Pethidin	17
34	Phenylbutazon	13
35	Paracetamol (Kombination)	12
36	Oxaceprol	8
37	Codein	7
38	Ketoprofen	7
39	Oxycodon (Kombinationen)	6
40	Aceclofenac	4
41	Tiaprofensäure	4
42	Proglumetacin	2
43	Nabumeton	2
44	Meptazinol	1
Gesamt		143712

Tabelle 5: Verschriebene Analgetika an der Charité - Universitätsmedizin Berlin (2006 – 2015)

Die innerhalb des Untersuchungszeitraumes (2006 – 2015) zehn häufigsten verschriebenen Analgetika umfassten sowohl rezeptpflichtige (Metamizol, Tramadol, Tilidin, Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin, Morphin), als auch, abhängig von der jeweiligen Dosierung, rezeptfrei erhältliche Analgetika (Ibuprofen, Paracetamol, Diclofenac).

In Abbildung 5 sind die zehn am häufigsten verschriebenen Analgetika mit ihrem relativen Anteil an der Gesamtzahl aller Analgetika gegenübergestellt. Zum Vergleich wurden die aktuelleren Daten aus den Jahren 2012 und 2015 hinzugezogen und in Relation zur relativen Verteilung im gesamten Untersuchungszeitraum (2006 – 2015) dargestellt. Im beschriebenen Zeitraum erhöhte sich der relative Anteil der fünf am häufigsten verschriebenen Analgetika leicht von 79 % (n=16.874) auf 82 % (n=20.951).

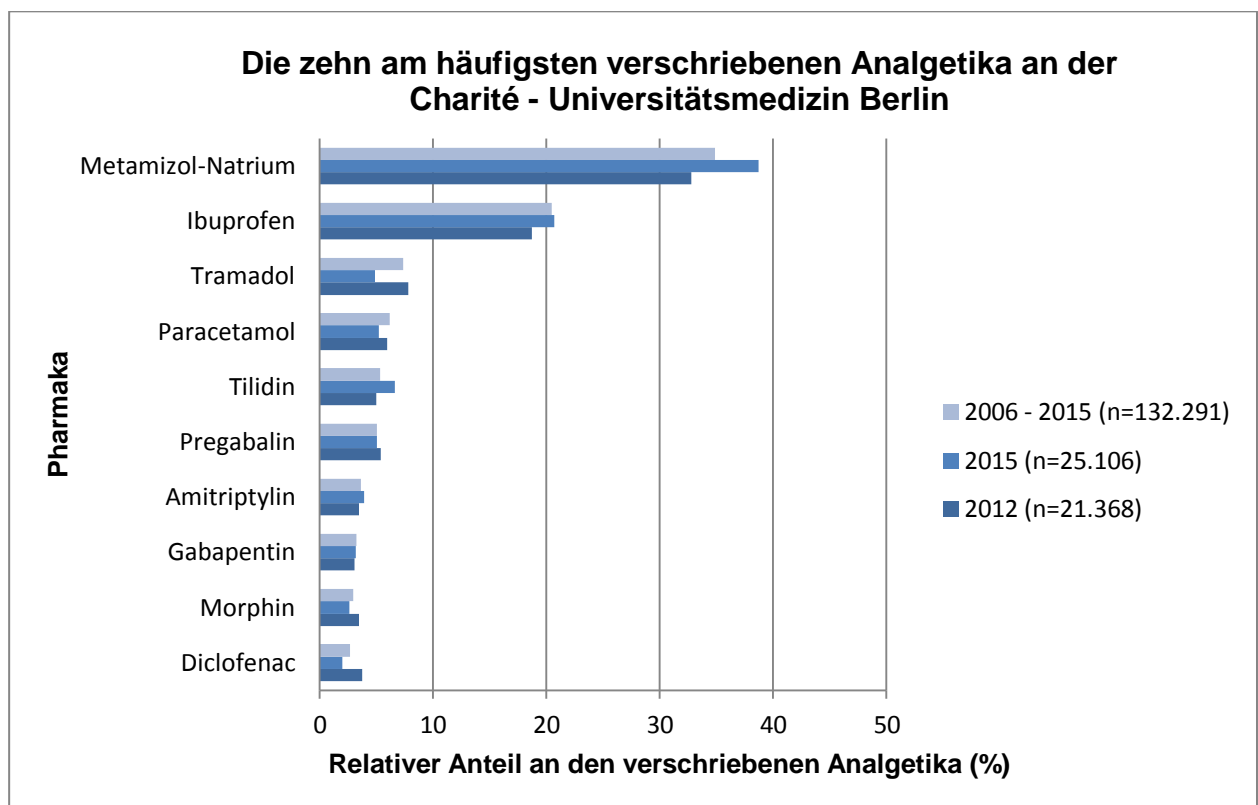


Abbildung 5: Die zehn am häufigsten verschriebenen Analgetika an der Charité - Universitätsmedizin Berlin (2006 – 2015 sowie für die Jahre 2012 und 2015)

Die Vergleichswerte deuten einen Anstieg der Verschreibungen von Metamizol an (2012: 33 %; n=7.826 / 2015: 38 %; n=10.738), während die Werte für die übrigen Analgetika im zeitlichen Verlauf relativ konstant waren. Auf Basis dieses Ergebnisses wurde der Anteil von Metamizol an der Gesamtzahl aller im jeweiligen Jahr verschriebenen Analgetika untersucht. Das Ergebnis der Untersuchung ist in der Abbildung 6

dargestellt und zeigt einen kontinuierlichen Anstieg des relativen Anteils der Verordnungen von Metamizol seit dem Jahr 2008. Da die in dem Jahr 2006 elektronisch erfassten und somit für uns auswertbaren Fallzahlen sehr gering ($n < 100$) ausfielen, ist der entsprechende Balken im nachfolgenden Diagramm blass gefärbt.

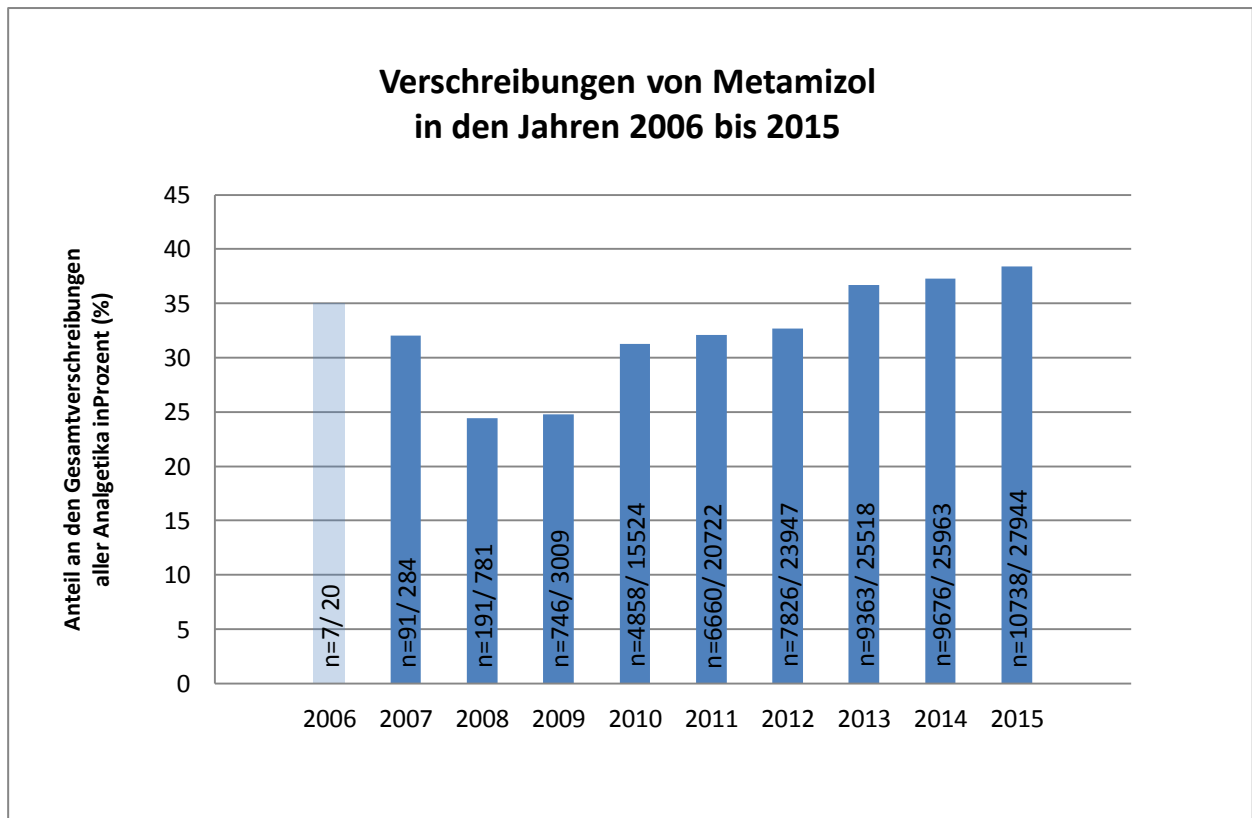


Abbildung 6: Relativer Anteil der Metamizolverreibungen an der Gesamtanzahl aller Analgetika innerhalb der Entlassungsmedikation für die Jahre 2005 – 2015 ($n = \text{Metamizolverreibungen} / \text{Gesamtanzahl verschriebener Analgetika}$)

4.2.2 Die Verteilung der analgetischen Wirkstoffgruppen

Die Abbildung 7 zeigt den relativen Anteil der unterschiedlichen analgetischen Wirkstoffgruppen an der Gesamtanzahl der verschriebenen Schmerzmedikamente. Die verschriebenen Schmerzmedikamente wurden entsprechend ihrer pharmakologischen Charakteristika in Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika unterteilt. Entsprechend ihrer analgetischen Potenz erfolgte eine weitere Aufteilung der Opioide in die Gruppen II und III. Die Gruppe II umfasst schwach wirksame Opioide mit einer analgetischen Potenz < 1 . Alle höher potenten Opioidanalgetika gehören der Gruppe III an. Der Gruppe I wurden die Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zugeordnet. Nicht-Opioid-Analgetika,

die den NSAR nicht zugeordnet werden, finden sich in der Gruppe „Sonstige“ wieder (genaue Einteilung der einzelnen Gruppen siehe Kap. 3.3 Methoden, S. 23, Tabelle 3).



Abbildung 7: Verteilung der an der Charité - Universitätsmedizin Berlin verschriebenen Analgetika hinsichtlich ihrer Wirkstoffgruppe (Opioidanalgetika – rot/ Nicht-Opioid-Analgetika – blau) und der analgetischen Potenz (analgetische Potenz: Gruppe II < 1 / Gruppe III ≥ 1) in den Untersuchungsjahren 2006 – 2015

4.2.3 Krankheitsdiagnosen innerhalb der Entlassungsbriefe

4.2.3.1 Allgemeine Entlassungsdiagnosen

Die Tabelle 6 zeigt die zehn häufigsten Krankheitsdiagnosen der Patienten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Untersuchungszeitraum von 2006 – 2015. Die Effektivität der analgetischen Therapie kann zum einen durch Beeinträchtigung der metabolisierenden Organe selbst, zum anderen aber auch durch die für die jeweilige Erkrankung spezifische Medikation beeinflusst werden. In diesem Kontext stellen einige Krankheitsdiagnosen aufgrund der bestehenden Medikation oder eingeschränkter Organfunktion ein Risiko für die Einnahme bestimmter Analgetika dar. Im folgenden Diskussionsteil soll auf derartige Interaktionen näher eingegangen werden. Die Erkrankungen, mit denen sich die Mehrheit der Patienten zur ärztlichen Behandlung an der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorstellte, waren Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, Anämien und Immunerkrankungen. Es ist hinzuzufügen, dass die aufgeführten Entlas-

sungsdiagnosen auch in Kombination mit anderen Diagnosen auftraten und nicht berücksichtigt werden konnte, ob die Diagnose auch ausschlaggebend für die Einweisung in das Krankenhaus war oder eine Komorbidität darstellte.

Rang	Entlassungsdiagnose	Gesamtanteil (%)
1	Hypertonie	15,7
2	Chronische Niereninsuffizienz	10,8
3	Anämie	8,0
4	Immunreaktionen	7,0
5	Hypokaliämie	6,4
6	Typ-II Diabetes mellitus	6,2
7	Nierentransplantation	6,0
8	Chronische ischämische Herzkrankheit	5,5
9	Infektionskrankheit	5,1
10	Hypercholesterinämie	4,1

Tabelle 6: Die zehn häufigsten Krankheitsdiagnosen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin (im Zeitraum von 2006 – 2015)

4.2.3.2 Spezielle Indikationen für die Verschreibung von Analgetika

Die in Abbildung 8 (S.35) aufgeführten Sammelbegriffe stellen Überbegriffe für diagnoseverwandte ICD-10 Codes der WHO dar (siehe 3.3 Methoden; Datenauswertung; „Indikationen für die Verschreibung von Analgetika“, S.24). Eingeschlossen wurden die 1.000 häufigsten ICD-10 Codes, die gemeinsam mit Schmerzmedikamenten innerhalb der Entlassungsbriefe aufgeführt waren (Tabelle 7). ICD-10 Codes, deren klinisches Erscheinungsbild sich durch Schmerzen äußerte, machten 46,2 % (n=462) der analysierten ICD-10 Codes aus, die gemeinsam mit Analgetika innerhalb der Entlassungsbriefe erfasst worden waren.

	Anzahl	Anteil
Analysierte ICD-10 Codes	1.000	100 %
Anzahl der gestellten Diagnosen	75.000	100 %
Anzahl der schmerzassoziierten ICD-10 Codes	462	46,2 %
Anzahl der schmerzassoziierten Diagnosen	30.218	40,3 %

Tabelle 7: Umfang der erfassten Patientendaten und Anteil der potenziellen Indikationen für die Gabe von Analgetika (2006 – 2015)

Rund 42 % (n=12.710) der potenziellen Indikationen für die Gabe von Schmerzmedikamenten waren auf unfallassoziierte Ursachen zurückzuführen. Primär sind darunter Knochenfrakturen und oberflächliche Weichgewebläsionen („Wunden“) zu verstehen. Der häufigste Vertreter innerhalb der Gruppe der Frakturen waren Brüche im Bereich des ersten Lendenwirbels (n=161), gefolgt von Brüchen im Bereich der Speiche des Unterarms (n=159). Bei den Wunden bestand hingegen am häufigsten die Korrelation zwischen der Verschreibung von Analgetika und dem ICD-10-Code S31.85 („*Weichteilschaden II. Grades bei geschlossener Fraktur oder Luxation der Lendenwirbelsäule und des Beckens*“) (n=191). Unter der Begrifflichkeit des Traumas wurden desweiteren nicht eindeutig zuordenbare anderweitige Verletzungen, beziehungsweise Schädigungen der Körperintegrität zusammengefasst. In diesem Kontext wurden auch mit Traumata assoziierte Diagnosen, wie beispielsweise Gehirnerschütterungen oder posthämorrhagische Anämien mit einbezogen.

Beschwerden an Rücken und Wirbelsäule waren an vierter Stelle entsprechend häufig repräsentiert (n=3.293). Gelenkbeschwerden der Extremitäten (n=1.207) waren dagegen selten vertreten. Den Auswertungen zugrunde liegend, schienen auch gastrointestinale Beschwerden (n=886) und Fieber (n=363) als Indikationen für die Verschreibung von Schmerzmedikamenten keine bedeutsame Rolle zu spielen.

Neuropathische Schmerzen weisen eine große Schnittmenge mit den anderen Oberkategorien auf. Dies gilt insbesondere für die unter der Rubrik "Rückenschmerzen" zusammengefassten Indikationen. Auch in anderen Fällen können neuropathische

Schmerzen ein Begleitsymptom darstellen. Aus genannten Gründen ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Gruppe unterrepräsentiert dargestellt ist.

Die Schmerzen bei Tumorerkrankungen sind immer abhängig von dem Stadium, der Aggressivität und der Lokalisation des Primärtumors beziehungsweise seiner Metastasen. Sie sind häufig Konsequenzen der Schädigung des umliegenden Gewebes durch das Tumorwachstum, aber auch durch Chemotherapie und Bestrahlung. Mit 10 % (n=3.023) der Behandlungsindikationen machten Tumorerkrankungen einen wesentlichen Ansatzpunkt der Schmerztherapie aus.

Auch Harn- und Gallenwegsbeschwerden, die häufig mit kolikartigen Schmerzen der Betroffenen einhergehen, waren in 6 % (n=1.856) mit der Gabe von Analgetika assoziiert. Infektionserkrankungen waren mit einem Anteil von 5,7 % (n=1.734) vertreten. Organtransplantationen stellten mit 4 % (n=1.216) die achthäufigste mit der Verschreibung von Schmerzmedikamenten assoziierte Entlassungsdiagnose an der Charité - Universitätsmedizin Berlin dar.

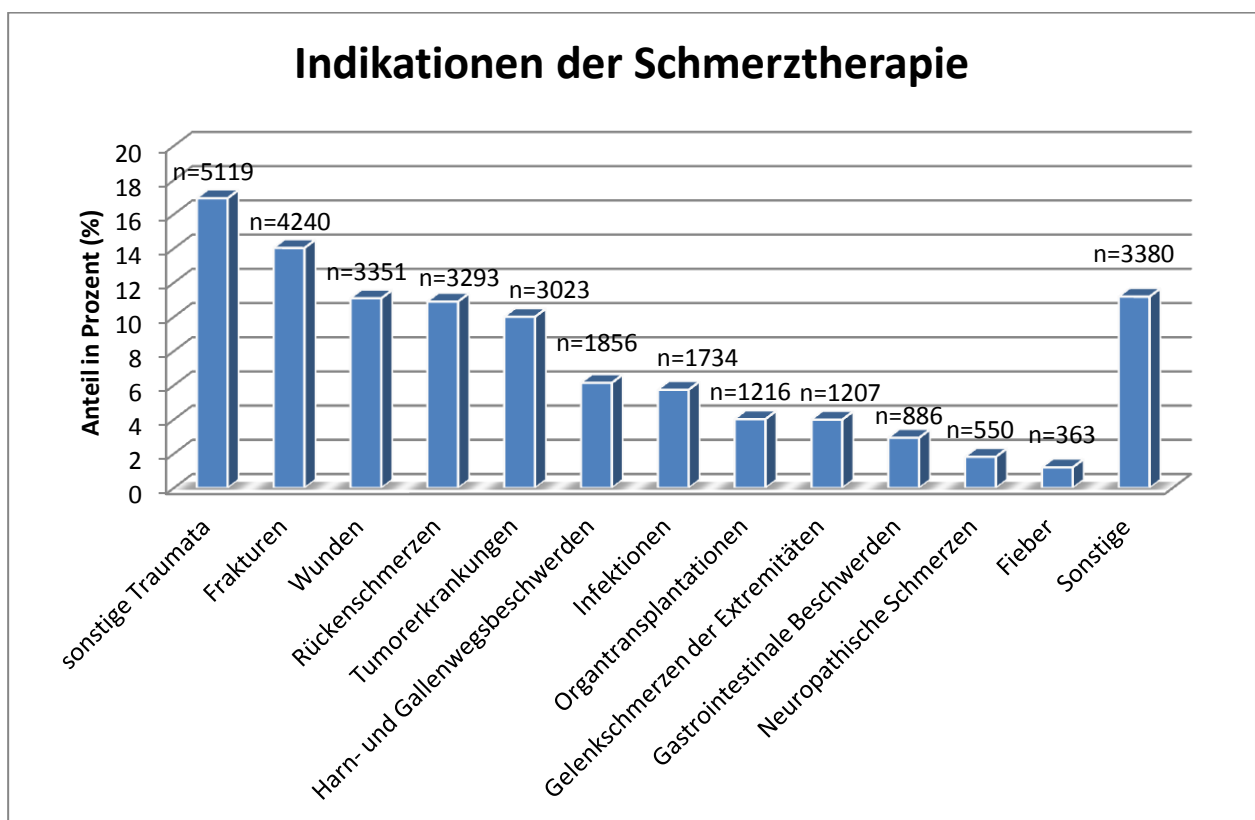


Abbildung 8: Analgetische Indikationsgruppen im Zusammenhang mit der Gabe von Schmerzmedikamenten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin

4.2.4 Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PRISCUS-Liste)

Polymedikation innerhalb der Entlassungsmedikation und Besonderheiten spezifischer Patientengruppen (Alter, Krankheit, Schwangerschaft) beinhalten ein Potenzial für Interaktionen und können Kontraindikationen für die Gabe bestimmter Pharmaka darstellen. Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels soll im Folgenden auf potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten (eingeschränkte Patient-Medikament-Kompatibilität) eingegangen werden.

Im Untersuchungszeitraum von 2006 – 2015 wurden an der Charité - Universitätsmedizin Berlin in 554 Fällen analgetische Medikamente verschrieben, die der PRISCUS-Liste zugeordnet werden können. Die Anzahl der verschriebenen Analgetika der PRISCUS-Liste sind in Tabelle 8 (folgende Seite) zusammengefasst. Beigefügt ist der relative Anteil älterer Patienten (≥ 65 Jahre) an der Gesamtzahl der Verschreibungen. Die Wirkstoffe Indomethacin und Etoricoxib waren mit 82 % unter den verschriebenen analgetischen Medikamenten der PRISCUS-Liste, die mit Abstand am häufigsten aufgeführten Pharmaka. Der Anteil der Verschreibungen von Meloxicam (7,6 %), Acemetacin (5,4 %), Piroxicam (2,0 %), Pethidin (1,1 %), Phenylbutazon (0,7 %) und Ketoprofen (1,3 %) war hingegen mit einer Gesamtzahl von 100 Fällen eher gering. Jedoch fällt im Hinblick auf diese Medikamente auf, dass ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit durchschnittlich 53 % der Gesamtverschreibungen am häufigsten Medikamente der PRISCUS-Liste in ihrer Entlassungsmedikation aufwiesen, obwohl sie in diesem Kontext eine besondere Risikogruppe darstellten. Insgesamt lag der durchschnittliche Anteil älterer Patienten ($n=196$) an den Verschreibungen der PRISCUS-Analgetika bei 35 %.

Medikament	Gesamtanzahl (≥ 65 Jahre)
Indomethacin	352 (31,3 %)
Etoricoxib	102 (32,4 %)
Meloxicam	42 (47,6 %)
Acemetacin	30 (60,0 %)
Piroxicam	11 (45,5 %)
Ketoprofen	7 (100,0 %)
Pethidin	6 (33,3 %)
Phenylbutazon	4 (25,0 %)

Tabelle 8: Anzahl der Verschreibungen von Medikamenten der PRISCUS-Liste und der prozentuale Anteil der Patientengruppe ≥ 65 Jahre mit potenziell inadäquater Medikation (PIM) an den Gesamtverschreibungen

5. Diskussion

Im Folgenden werden nacheinander auf die *a priori* formulierten Fragestellungen eingegangen und die Ergebnisse mit der Literatur verglichen. Des Weiteren sollen im wissenschaftlichen Gesamtzusammenhang mögliche Lösungsansätze für eine Optimierung der pharmakologischen Schmerztherapie diskutiert werden. Zuletzt werden im Kontext der bestehenden Literatur die am häufigsten verschriebenen Analgetika hinsichtlich ihres Risiko-Nutzen-Profiles gegenübergestellt.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Grundlegende demografische Aspekte

Das deutsche Durchschnittsalter lag nach Angaben des statistischen Bundesamtes (Destatis) im Jahr 2015 bei 44,3 Jahren.³² Die Patienten an der Charité wiesen in unserem Untersuchungszeitraum insgesamt sogar ein deutlich höheres Durchschnittsalter von 54,6 Jahren mit einer hohen Standardabweichung (+/- 21,2 Jahre) auf, wobei das Geschlechterverhältnis mit 54,2 % Männern zu 45,8 % Frauen nahezu ausgewogen war. Diese Zahlen bestätigen den Trend des zunehmenden Alters im Rahmen der demografischen Entwicklung in Deutschland.

Der relative Anteil von Patienten mit Schmerzmedikation war innerhalb der weiblichen Kohorte leicht erhöht. 25,5 % der weiblichen und 21,8 % der männlichen Patienten erhielten Analgetika. Darüber hinaus bekamen Patienten mit einem Lebensalter von unter 65 Jahren (23,5 %) mehr Schmerzmedikamente verschrieben als Patienten mit über 65 Lebensjahren (15,0 %). In einer europaweiten Querschnittsstudie wurden Verschreibungen von Analgetika in allgemeinmedizinischen Praxen betrachtet. Die Betrachtungskriterien beinhalteten ebenfalls das Alter und das Geschlecht der Patienten. In Deutschland belief sich der Anteil von Patienten mit analgetischen Verschreibungen auf 35,8 % (Lebensalter >70 Jahre) und innerhalb der jüngeren Patientenkohorte (18-30 Jahre) auf 23,8 %.⁵⁷ Im Vergleich zu unserer Untersuchung, in der innerhalb der Gruppe der jüngeren Patienten ein höherer Verschreibungsanteil von Analgetika vorherrschte, zeigte sich somit eine inverse Verteilung. Erklärbar ist dies möglicherweise durch Abweichungen der Patientenkohorten von allgemeinärztlichen Praxen und der Charité

als Universitätsklinikum mit ihren spezialisierten und zum Teil chirurgisch basierten Unterabteilungen.

Bezogen auf das Geschlecht war innerhalb der Vergleichsstudie in allen untersuchten Ländern (Deutschland/ Frankreich / Großbritannien) der Anteil der Verschreibungen von Schmerzmedikamenten bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten erhöht.⁵⁷ Diese Tatsache wird unterstützt durch die Ergebnisse einer anderen Studie, in der Frauen nach akuten Verletzungen im Durchschnitt höhere Werte innerhalb der visuellen Analogskala angaben.⁵⁸

5.1.2 Verschreibungspräferenzen innerhalb der Schmerztherapie

Die Daten unserer Studie zeigen, dass Ärzte bei der Therapie von Schmerzen auf ein relativ enges Spektrum von Medikamenten zurückgreifen. Insgesamt wurden 45 schmerztherapeutische Pharmaka verschrieben, während die zehn häufigsten davon zusammen 92 % der Gesamtverschreibungszahlen ausmachten. Es scheint demnach, dass dem Umgang mit alternativen Analgetika eine Behandlung analog dem Prinzip der *best practice* vorgezogen wird, wobei bewährte Methoden im Vordergrund stehen.

Der Anteil der Entlassungsbriefe mit schmerztherapeutischer Entlassungsmedikation an der Gesamtzahl aller Entlassungsbriefe lag bei 23,5 %. Mit einem Verschreibungsanteil von 35 % wurde Metamizol am häufigsten verordnet. Insgesamt wurden Medikamente der Gruppe der NSAR mit 67 % am häufigsten verschrieben. Niederpotente (13 %) und hochpotente Opioidanalgetika (5 %), sowie sonstige, nicht kategorisierte Analgetika (15 %) waren seltener in den Entlassungsbriefen vertreten.

Die Verschreibungszahlen in Deutschland im Vergleichszeitraum zeigen eine ähnliche Verteilung wie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Metamizol war auch in diesem Fall das am meisten verschriebene Schmerzmedikament, wenn auch mit einem geringeren relativen Anteil (Arzneimittelreport 2015, Kap. 5, Tab. 5.1-5.5).³⁰ Während ein leichter Rückgang der Verschreibungen von ASS und Paracetamol zu verzeichnen war, stiegen die Verschreibungszahlen von nicht opioiden Analgetika in Deutschland seit 2007 von Jahr zu Jahr stetig an (Arzneimittelreport 2017, Kap. 9, Abb. 9.2).⁵⁹

Ein Vergleich der Verschreibungszahlen von 2012 und 2015 zeigten Indizien für einen möglichen Anstieg der Verschreibungszahlen von Metamizol. Unsere weiterführenden Untersuchungen ergaben einen Anstieg des relativen Anteils der Verordnungen von Metamizol an der Gesamtheit der verschriebenen Analgetika innerhalb des Untersu-

chungszeitraumes. Der Anteil stieg von 24,5 % im Jahr 2008 auf 37,4 % im Jahr 2015 an. Ein ähnlicher Trend hinsichtlich der Verschreibungszahlen von Metamizol wird auch in anderen Studien beschrieben.^{60,61} Entsprechend stieg dort die Anzahl der Metamizolverordnungen in Deutschland im ambulanten Bereich von zehn Millionen Tagesdosen im Jahr 1990 auf über 110 Millionen Tagesdosen im Jahr 2009 an. Einhergehend mit der Zunahme der Verschreibungen kam es im genannten Zeitraum auch zu einem Anstieg der Spontanmeldungen von Metamizol-assoziierten Agranulozytosen. Die Anzahl der registrierten Meldungen stieg von 10 auf 30 Fälle pro Jahr an.⁶⁰

Betrachtet man die Verschreibungszahlen der USA, so scheinen hier die opioiden Analgetika das analgetische Korrelat zum Metamizol darzustellen. Die mit Abstand prominentesten Vertreter unter den Schmerzmedikamenten in den USA waren in absteigender Reihenfolge Hydrocodon, Oxycodon und Tramadol (*Annual State Disease Report 2011 – 2012* basierend auf der Online-Datenbank von Statista).⁶²

Zusammenfassend ist somit ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Verschreibungspräferenzen zwischen der Charité - Universitätsmedizin Berlin und Deutschland auf der einen Seite und den USA auf der anderen Seite feststellbar.

5.1.3 Allgemeine Entlassungsdiagnosen

Einige der häufigsten Entlassungsdiagnosen erfordern einen umsichtigen Umgang mit der Verschreibung von analgetischen Pharmaka. Wie bereits erwähnt, ist aufgrund der Datenanonymisierung nicht feststellbar, welche der aufgeführten Krankheitsdiagnosen der Grund für die Krankenhauseinweisung war. Eine vorliegende Niereninsuffizienz (zweithäufigste Entlassungsdiagnose) kann als Komorbidität bei erforderlicher pharmakologischer Schmerzbehandlung die Therapieoptionen einschränken.

Paracetamol stellt aufgrund seiner fehlenden renalen Elimination und Nephrotoxizität eine gute Alternative dar. Metamizol besitzt ebenfalls keine Nephrotoxizität und wird nur im geringen Maße renal eliminiert. Nicht steroidale Antirheumatika sind nephrotoxisch und daher kontraindiziert.⁶³ Opiode werden teilweise renal ausgeschieden oder können in der Leber zu Metaboliten gespalten werden, die renal eliminiert werden. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion kann es zur Akkumulation dieser Opioiden im Organismus kommen. In diesem Fall sollte auf Opiode zurückgegriffen werden, die nicht oder nur geringgradig renal eliminiert werden (z.B. Hydromorphon oder Buprenorphin).⁶⁴ Immunsuppressiva werden bei vielen Autoimmunerkrankungen und

nach Organtransplantationen eingesetzt. Im Fall von Methotrexat liegt in Kombination mit Metamizol eine deutlich erhöhte Inzidenz von Agranulozytosen vor.⁶⁵

Bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Verschreibung von selektiven COX-2-Inhibitoren (Coxiben) und Diclofenac-Tabletten kontraindiziert. Diclofenac zeigt das höchste kardiovaskuläre Risiko aller NSAR. Das relative Risiko für einen akuten Myokardinfarkt ist im Zuge der Therapie mit Rofecoxib nach Studienlage ebenfalls erhöht.⁶⁶

Nicht zuletzt kann die Komedikation als Konsequenz einer bestehenden Komorbidität im Zuge der Metabolisierung Einfluss auf die analgetisch wirksamen Pharmaka haben. Im Mittelpunkt stehen dabei Interaktionen, die das gleiche Cytochrom P450 Isoenzym betreffen.⁶⁷

5.1.4 Die Verteilung der analgetischen Wirkstoffgruppen

Von außerordentlicher Bedeutung in der Schmerztherapie ist es die analgetische Potenz des Medikaments der aktuellen Schmerzintensität möglichst adäquat anzupassen. Neben der direkten Befragung des Patienten kann es hilfreich sein das vorliegende Krankheitsbild vorab hinsichtlich der Assoziation mit Schmerzsymptomen zu evaluieren. Hinsichtlich der Dosierung ergibt sich bei vielen Analgetika ein dichotomes Problemfeld. Werden Opioide beispielsweise über längere Zeit höher dosiert verabreicht, korreliert dies mit einer gesteigerten Mortalität der betreffenden Patienten.⁶⁸

Auf der anderen Seite ist das Phänomen der Oligoanalgesie ein bekanntes Problem im Bereich der ambulanten Notfallbehandlung.⁶⁹ Als Gründe dafür werden ein Mangel an Wissen und Richtlinien, übervorsichtiges Verhalten bis hin zur Opiophobie, aber auch Unterschiede in der Verschreibung im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Ethnizität aufgeführt.⁷⁰ In einer europaweiten Studie gaben 40 % der Teilnehmer an, dass ihre Schmerzbehandlung nicht ausreichend sei.¹ In anderen Studien wird zudem das Risiko der Fälle, in denen es nach einem chirurgischen Eingriff zu chronischen Schmerzen kommt mit 10-50 % beziffert.^{71,72} Diese Tatsachen unterstreichen die Wichtigkeit des präventiven Charakters der Analgetikatherapie hinsichtlich der Chronifizierung von Schmerzen.

Eine therapeutische Orientierungshilfe bietet das primär auf der Behandlung von Tumorschmerzen basierende Stufenschema der WHO. Jedoch eröffnen heutzutage ein besseres Verständnis der Diversität der Schmerzentstehung und innovative Ansätze

größere Möglichkeiten innerhalb der Therapie von Schmerzen. Pergolizzi und Raffa berücksichtigten dies in ihrer Arbeit und ersetzten das Leitschema der "Schmerzleiter" der WHO durch die sogenannte *Modern analgesic pain pyramid*.⁷³ Anstatt einer progressiven Steigerung, beginnend mit nicht opioiden Analgetika der untersten Stufe, sind hier auch starke Opioide (Spitze der Pyramide) als mögliche Erstmedikation angedacht. Eine Anpassung des Wirkstoffes entsprechend der analgetischen Potenz ist anschließend in alle Richtungen möglich, auch innerhalb einer Stufe. Ziel ist die gezielte Therapie des jeweiligen Schmerzes anhand seiner individuellen Pathophysiologie.

Entgegen der Annahme, dass die spezialisierten Abteilungen der Charité, insbesondere die palliativen und chirurgischen Unterabteilungen, sich häufig mit Patienten mit starken akuten und chronischen Schmerzen konfrontiert sehen, verblieb der relative Anteil der Opioidanalgetika mit 18 % auf einem verhältnismäßig niedrigen Niveau. Hauptursache dafür ist neben der zurückhaltenden Verschreibung von Opioiden auch in durch die hohen Verschreibungszahlen von Metamizol als Gruppe-I-Vertreter zu erklären. Damit einhergehend sind auch Ängste vor Abhängigkeitserscheinungen der Patienten, Überbehandlung von Schmerzen und finanzielle Aspekte in Erwägung zu ziehen. Eine australische Vergleichsstudie zeigt dagegen eine deutliche Dominanz von Gruppe-III-Analgetika-Verschreibungen bei dortigen Krankenhauspatienten. Patienten mit Schmerzen bekamen in 80 % der Fälle Opioide, in 66 % Gruppe-I-Analgetika und in 61 % adjuvante Analgetika verschrieben.⁷⁴ Auch an dieser Stelle bestätigen sich erneut die länderspezifisch uneinheitlichen Verschreibungsmuster.

5.1.5 Spezielle Indikationen für die Verschreibung von Analgetika

Die häufigsten schmerzassoziierten Indikationen für die Verschreibung von Analgetika waren Frakturen, Wunden und sonstige mechanisch verursachte Traumata. Eine Studie von Constantini et al. ergab ebenfalls Schädigungen der oberflächlichen Haut, des muskuloskelettalen Systems und andere Verletzungen als häufigste, mit Schmerzen in Verbindung stehende Diagnosen. Patienten, die sich in den zurückliegenden drei Tagen einem chirurgischen Eingriff unterzogen, zeigten in der Studie eine deutlich höhere Schmerzinzidenz.⁷⁵

Ein weiteres, häufiges, mit der Verschreibung von Schmerzmedikamenten korrelierendes Beschwerdebild an der Charité - Universitätsmedizin Berlin waren Rückenschmer-

zen. In einer vergleichbaren Studie konnte gezeigt werden, dass Schmerzen im Rückenbereich vor allem ein primäres Lokalisationsgebiet von chronischen Schmerzen darstellen. Hinsichtlich der Ätiologie gab es jedoch Abweichungen. Anstatt von Frakturen und Störungen der Körperintegrität durch äußere Einflüsse, waren bei Patienten mit chronischen Schmerzen überwiegend mechanisch-degenerative Veränderungen für die Entstehung der Schmerzen verantwortlich.⁷⁴ In über 90 % der Fälle war die Verschreibung von Analgetika mit nicht tumorassoziierten Schmerzen verbunden. Eine systematische Review-Studie zu Opioidverschreibungen in Deutschland zeigt auch in Bezug auf die Verschreibungsindikation innerhalb dieser Wirkstoffklasse einen hohen Anteil von nicht tumorassoziierten Schmerzen.⁷⁶

5.1.6 Verschreibung von potenziell inadäquater Medikation (PRISCUS-Liste)

Da ältere Patienten eine pharmakologische Risikogruppe darstellen, ist es wichtig sich näher mit den entsprechenden schmerztherapeutischen Besonderheiten zu befassen. Bei älteren Menschen gilt es grundsätzlich noch größere Vorsicht in der medikamentösen Behandlung walten zu lassen. Ein altersbedingtes Voranschreiten von Leberatrophie und -funktion⁷⁷, sowie eine Abnahme des hepatischen Blutflusses⁷⁸ können den First-Pass-Effekt von Medikamenten und deren Metabolisierung einschränken. Medikamente, die für den älteren Anteil der Bevölkerung generell nicht geeignet sind und als potenziell inadäquate Medikation angesehen werden (siehe PRISCUS-Liste), wurden Patienten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin in 554 Fällen verschrieben. An dieser Stelle fiel auf, dass die absoluten Zahlen für die Verschreibung von Medikamenten der PRISCUS-Liste zwar gering waren, aber der relative Anteil der Risikogruppe der älteren Patienten an den Verschreibungen mit durchschnittlich 35 % (196 Fälle) auffallend hoch war. Diese Tatsache deutet an, dass die Anwendung der PRISCUS-Liste in den Therapiekonzepten einiger Ärzte noch keinen Einzug gefunden zu haben scheint. Andere Studien zeigen sogar einen deutlich höheren Anteil an potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM). Eine Studie, die sich mit potentiell altersinadäquater Medikation in deutschen Alten- und Pflegeheimen beschäftigte, ergab, dass 40,4 % der untersuchten Patienten im Alter von über 65 Jahren mindestens ein PIM täglich einnahmen.³⁷ Auch andere internationale Studien zeigen deutlich erhöhte Anteile von PIM bei älteren Patienten zwischen 40 % – 81 %.^{35,79} Der Anteil der Patienten, deren tägliche Medikation vier PIM überstieg, wurde in einer Studie mit 8,4 % beziffert.³⁵

5.2 Diskussion der Schwerpunktsetzung in der Schmerztherapie

Die aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgehende Verschreibungspraxis an der Charité - Universitätsmedizin Berlin zeigt einen besonderen Schwerpunkt in der Verschreibung von Metamizol, während Opioide deutlich zurückhaltender verschrieben wurden. Dieser Trend offenbart eine deutliche Similarität mit den deutschen Verschreibungszahlen. Wie bereits vorangegangen beschrieben, ist in Ländern wie den USA eine inverse Verschreibungspraxis prävalent. Aus dieser Diskrepanz geht die Frage hervor, ob die Überlegenheit eines der Konzepte erwiesen werden und die Abkehr vom bisher vorliegenden Trend zielführend sein kann. Auf dieser Frage basierend sollen im folgenden Abschnitt abschließend Opioide und Metamizol gegenübergestellt und auf ihr Nutzen-Risiko-Profil eingegangen werden.

5.2.1 Gegenüberstellung von Opioiden und Metamizol

Analgetischer Effekt von Opioiden und Metamizol

Im Methodenteil (Tabelle 3, Seite 23) wurden die verschriebenen Analgetika vorab entsprechend ihrer analgetischen Potenz und Wirkstoffklasse in die Gruppen I – III eingeteilt. Eine Besonderheit in dieser Einteilung besitzt Metamizol, welches der Gruppe I (nicht opioide Analgetika) zugeteilt wurde. Abhängig von der Indikation kann es zur Behandlung von starken Schmerzen eingesetzt werden. Eine präklinische Studie der Technischen Universität München beschreibt eine äquivalente Analgesie des hochpotenten Opioids Fentanyl im Vergleich zu Metamizol.⁸⁰

Umgekehrt können aber auch niederpotente Opioide, wie das in den USA häufig verschriebene Hydrocodon, in der Erstbehandlung von starken akuten Schmerzen einen gleichwertigen analgetischen Effekt wie Oxycodon erzielen, als Beispiel für ein eigentlich höher potentes Analgetikum.⁸¹

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine frühzeitige analgetische Behandlung therapeutisch wichtig ist, um Chronifizierungsprozessen von Schmerzen vorzubeugen, diese aber nicht zwingend an die analgetische Potenz des Wirkstoffes gebunden zu sein scheint. Einen größeren, patientenrelevanten Aussagewert sollte deshalb eine detaillierte Gegenüberstellung der Risiken von Opioiden und Metamizol mit sich bringen.

Nebenwirkungen der Opiode

Unter den einleitend bereits beschriebenen opioid-assoziierten Nebenwirkungen (Einleitung, 1.2.2 Spezifika der häufigsten Nicht-Opioid- und Opioidanalgetika; S. 5 ff.) kommt dem Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial eine besondere Relevanz mit erheblicher Tragweite zu. Dem US-amerikanischen *National Survey on Drug Use and Health* aus dem Jahr 2015 zufolge waren die Abhängigkeit und der Missbrauch von Schmerzmedikamenten im Vergleich zum Heroin- und Kokainkonsum mehr als doppelt so hoch. Mehr als 3,7 Millionen Menschen gaben Missbrauch von Schmerzmedikamenten in den zurückliegenden Tagen an. Eine Risikogruppe stellten dabei junge Menschen im Alter von 12 – 25 Jahren dar. Ungefähr 1 % dieser Altersgruppe besaß eine Abhängigkeit gegenüber Opioidanalgetika. Eine weitere Risikogruppe umfasst Menschen mit chronischen Schmerzen. Sie stehen im Zuge der Schmerzbehandlung über lange Zeiträume unter der Einwirkung von starker Schmerzmedikation. Einer Studie zufolge trat bei 24 von 100 Patienten im Zuge der Therapie ein Missbrauch von Schmerzmedikamenten auf.⁸² Außerdem konnte bei 16 % der Patienten zusätzlicher Drogenmissbrauch festgestellt werden. Dem entgegengesetzt wiesen Drogenabhängige in ihrer Vorgeschichte häufig die Einnahme opioidhaltiger Analgetika auf.⁸³ Opiode steuern dieselben Rezeptoren im Gehirn an wie Heroin und verursachen dort Euphorie und Abhängigkeitsercheinungen. Die Entwöhnung ist dementsprechend ein langer Prozess, der sich aus einer Detoxifikationsphase vom jeweiligen Schmerzmedikament und einer langen Erhaltungsphase zusammensetzt. Die Anfälligkeit gegenüber Abhängigkeitsercheinungen wird durch genetische und psychische Faktoren beeinflusst, aber auch der Entwicklungsstand und die Umgebung spielen eine Rolle.⁸⁴ Als Reaktion auf die Zunahme von Opioidabhängigkeiten in den USA veröffentlichte das US-amerikanische *Center for Disease Control* kürzlich eine Leitlinie für die Verschreibung von Opioiden im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen.⁸⁵

Im Einzelfall ist das Risiko für die Entwicklung einer Opioidabhängigkeit im Zuge der Schmerztherapie jedoch relativ gering. Eine metaanalytische Auswertung ergab eine Wahrscheinlichkeit von unter 0,3 %.⁸⁶ Nichtsdestotrotz ist das Risiko in jeder Therapieentscheidung zu berücksichtigen und der Patient darüber aufzuklären.

Viele der häufig auftretenden Nebenwirkungen von Opioiden lassen sich effizient mit der Einnahme von adjuvant verwendeten Medikamenten antagonisieren. Bei rund ei-

nem Viertel der Patienten kommt es im Zuge der initialen Therapie zu Nausea oder Erbrechen.⁸⁷ Deshalb ist die adjuvante Gabe von Antiemetika in der Regel sinnvoll. Sehr häufig führt die Einnahme von Opioiden zu einer Obstipation, weshalb eine begleitende Therapie mit Laxantien angezeigt ist. Eine Ausnahme stellt die Einnahme von Kombinationspräparaten, die Naloxon beinhalten dar. Naloxon wirkt als enteraler Opioidantagonist und kann dadurch die Opioidwirkung auf den Darm und die damit verbundene verlängerte Darmpassagezeit deutlich reduzieren.⁸⁸ Aufgrund des hohen First-Pass-Effekts wird Naloxon schnell in der Leber metabolisiert und die analgetisch-systemische Wirkung des kombinierten Opioids bleibt erhalten.

Auch wenn das Auftreten von atemdepressiven Nebenwirkungen normalerweise relativ selten ist, steigt das Risiko mit dem Alter signifikant an.⁸⁷ Insbesondere wenn zusätzlich Benzodiazepine eingenommen werden, ist das Risiko unkalkulierbar hoch.⁸⁹ Auch Buprenorphin bewirkt in Kombination mit Midazolam einen deutlichen Anstieg des pCO₂-Wertes.⁶⁴ Der Ceiling-Effekt hinsichtlich der Atemdepression mildert jedoch einen solchen Anstieg in der Therapie mit Buprenorphin ohne zusätzliche Sedativa ab.⁹⁰ Daher scheint Buprenorphin für ältere Menschen mit Lungenerkrankungen geeignet zu sein.

In Bezug auf ältere Patienten scheint ein Zusammenhang zwischen der Opioidaufnahme und Stürzen, sowie Frakturen zu bestehen.⁹¹ Desweiteren liegen bisher noch unzureichend erforschte Indizien für eine mögliche immunsuppressive Wirkung bei älteren Patienten vor. Dem aktuellen Kenntnisstand nach ist eine Anwendung von Buprenorphin, im Gegensatz zu der von Morphin und Fentanyl, jedoch unbedenklich.⁹²

Eine Toleranzentwicklung besteht häufig ohne Zusammenhang mit einer psychischen Medikamentenabhängigkeit. Es kommt vielmehr zu einer Anpassung des Organismus an den analgetischen Effekt des betreffenden Medikaments. Besteht der Verdacht auf eine Toleranz, so sollte auf ein anderes Analgetikum umgestiegen werden, anstatt die Dosis weiter zu erhöhen.

Ein der Toleranz ähnlicher Effekt ist der sogenannte „paradoxe Schmerz“. Er stellt einen abnormen Schmerzstatus dar und entsteht unter anderem durch eine Hochregulation endogener Transmitter als Folge von langfristiger Opioidaufnahme. Die Schmerzen treten fernab der ursprünglich schmerzenden Region auf.⁹³

Nebenwirkungen von Metamizol

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)⁹⁴ zu Folge wurden in den letzten 10 Jahren 328 Fälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metamizol gemeldet. Da es in Deutschland an einem etablierten Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bisher mangelte, ist die Anzahl der Fälle mit großer Wahrscheinlichkeit unterrepräsentiert. Leukopenien (34 Fälle) und Agranulozytosen (94 Fälle) sind die häufigsten Vertreter unter den UAWs. In 11 bekannten Todesfällen lagen Metamizoleinnahme und die Diagnosen Agranulozytose, beziehungsweise Panzytopenie, gemeinsam vor. Da die Co-Medikation in den meisten Fällen unbedenklich war, erscheint an dieser Stelle Metamizol als Todesursache plausibel.

Vergleicht man die Angaben zum statistischen Auftreten der Agranulozytose bei Metamizol-Behandlung und der Letalität ergeben sich zum Teil beträchtliche Diskrepanzen zwischen einzelnen Studien. Die jährliche Inzidenz variiert zwischen 0,56 (0,4 – 0,8) pro Mio. Einwohnern⁹⁵ und 0,96 (0,95 – 0,97) pro Millionen Einwohnern⁹⁶. Bezüglich der Anzahl der Verschreibungen finden sich auch Angaben von 1 : 1439⁹⁷, entsprechend 0,07 %. Im Laufe der Zeit ist die Letalität in Folge einer medikamentös induzierten Agranulozytose deutlich zurückgegangen. Vor der Einführung von Antibiotika war die Agranulozytose noch eine verheerende Diagnose mit einer Letalität von 70 %. In der Zeit vor 1995 verbesserte sich ihre Prognose drastisch auf 29 %⁹⁷ und liegt heute bei Werten um 10 %³¹. Zurückzuführen ist diese Entwicklung auf die verbesserte Verfügbarkeit von Breitspektrum-Antibiotika, der Behandlungsmöglichkeit mit dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) und einer erhöhten Wachsamkeit der Ärzte gegenüber der Agranulozytose und dem frühzeitigen Absetzen des auslösenden Medikaments.

Aus den genannten Zahlen, der Inzidenz und der Letalität errechnet sich eine relativ niedrige Mortalität (= Inzidenz * Letalität) von 0,06 bzw. 0,1 pro 1 Mio. Einwohner. Auf der anderen Seite sterben 700 von 1 Millionen Patienten, die Metamizol einnehmen, aufgrund der Folgen einer Agranulozytose. Demnach ist das allgemeine Risiko relativ gering, das spezielle für den Patienten, der Metamizol einnimmt, jedoch nicht zu vernachlässigen. Vergleicht man nun die Morbidität der Patienten die Metamizol einnehmen und an einer Agranulozytose erkranken (1:1439) mit der von Patienten die NSAR erhalten und kardiovaskuläre Komplikationen erfahren (2 - 8:1000)⁹⁸, so lässt sich das Agranulozytoserisiko als relativ gering einordnen. Zudem sind andere ernstzunehmende

Nebenwirkungen der NSAR, wie gastrointestinale Ulcera und Blutungen in dieser Statistik gar nicht berücksichtigt. Das Auftreten von komplizierten gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde in einer Studie mit 7:1000 Personen pro Jahr beziffert.⁹⁹ Zusammengekommen stellen die Nebenwirkungen der NSAR insbesondere für Risikopatienten eine numerisch größere Gefahr dar, als die durch Metamizol hervorgerufenen. Auf der anderen Seite sind die Auswirkungen beim Vorliegen einer Metamizol-induzierten Agranulozytose gravierend.

Fazit und Anwendungsempfehlungen

Sowohl die Einnahme von Metamizol als auch die von Opioiden beinhaltet unerwünschte Effekte, kann aber auch bei bestimmten Indikationen einen großen Nutzen für den Therapieerfolg darstellen. Anstelle einer Tabuisierung der Wirkstoffgruppen ist es vielmehr entscheidend, einige Behandlungsgrundlagen im Umgang mit ihnen zu beachten und diese in eine individualisierte Therapie einfließen zu lassen.

Der zusätzliche Handlungsbedarf erfordert in Bezug auf hochpotente Opioide, neben einem guten Kenntnisstand hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften und Medikamentenabhängigkeiten, einen verantwortungsbewussten Patientenumgang. Dazu zählt die ärztliche Einschätzung des Abhängigkeitspotenzials vor der Therapie mit Opioiden und die dahingehende Sensibilisierung des Patienten. Psychische Begleiterkrankungen und vorbestehende Abhängigkeiten stellen wichtige Risikofaktoren dar. Insgesamt liegen keine eindeutigen Indikationsauslegungen hinsichtlich der Verschreibung von Opioiden vor.¹⁰⁰ In einem Konsensdokument der *American Academy of Pain Medicine*, der *American Pain Society*, und der *American Society of Addiction Medicine* sind aber zumindest grundlegende Empfehlungen im Sinne einer adäquaten Opioidtherapie festgehalten.¹⁰¹

Ein individuell unterschiedliches Ansprechen ist für die Opioidtherapie ein charakteristisches Merkmal.¹⁰² Aufgrund von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen sind ältere Menschen deutlich empfindlicher gegenüber einer Therapie mit Opioiden. Das heißt bei gleicher Dosierung werden höhere Wirkspiegel erreicht.¹⁰³ Aus diesem Grund ist die Anfangsdosis entsprechend des Alters deutlich zu reduzieren. Zudem ist durch die erhöhte Anfälligkeit für eine Atemdepression die Begleitmedikation hinsichtlich des Vorliegens von CYP3A4-Inhibitoren und Sedativa zu untersuchen und diese falls vorhanden adäquat zu ersetzen. Bei Vorliegen einer Leber- oder Niereninsuf-

fizienz gilt äußerste Vorsicht in der Verabreichung von Opioiden. Die Dosis sollte entsprechend der Ausprägung reduziert, beziehungsweise das Präparat gewechselt werden. Liegt eine Leber- oder Niereninsuffizienz bei älteren Patienten vor, so ist Buprenorphin das Mittel der Wahl. Andere Opioide sollten nur in reduzierter Dosierung und mit Überwachung der Kreatinin-Clearance verabreicht werden.⁹²

In Bezug auf Metamizol, für das keine Berichte über Abhängigkeitserscheinungen vorliegen, ist die Behandlung hinsichtlich präventiver Maßnahmen zur Vermeidung der Agranulozytose, als gravierendste Nebenwirkung der Metamizol-Therapie, auszurichten.

Ist bereits eine zuvor aufgetretene Agranulozytose anamnestisch bekannt, darf keine Reexposition mit Metamizol erfolgen, da ein erneutes Auftreten sehr wahrscheinlich ist.¹⁰⁴ Ist bereits eine Neutropenie anamnestisch aufgetreten, so ist die medikamentöse Therapie mit Metamizol nur unter maximalen Vorsichtsmaßnahmen durchzuführen oder gegebenenfalls vollständig von der Anwendung Abstand zu nehmen.

Einen weiteren Risikofaktor stellt die Co-Medikation dar. Ist durch diese ein zusätzlich erhöhtes Agranulozytoserisiko gegeben, wie zum Beispiel bei Methotrexat, so muss eines der Medikamente durch einen kompatiblen Wirkstoff ersetzt werden.⁶⁵

In einer von Stammschulte et al. durchgeführten Studie wurde ein Off-Label-Use von Metamizol mit 25 % beziffert.⁶¹ Auch in unserer Studie war hinsichtlich der Verschreibung von Metamizol ein relativ hoher Off-Label-Use Anteil interpretierbar. Neben entzündlichen Gelenkschmerzen, für deren Behandlung die Gruppe der NSAR das Mittel der ersten Wahl darstellen sollten, lag zudem eine auffällig hohe Verschreibungsrate für Rückenbeschwerden vor. Die Verschreibungen von Monopräparaten sind auf folgende Indikationen eingegrenzt⁶¹:

- akute starke Schmerzen nach Operationen oder Verletzungen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind
- hohes Fieber, welches auf andere Maßnahmen nicht anspricht

Aus Gründen der genannten Risiken sollte jede Verschreibung von Metamizol innerhalb der Grenzen dieser Indikationsgebiete stattfinden und eine breite Verwendung vermieden werden.

Für den hohen Off-Label-Use auf der Patientenseite kann eine mangelhafte Aufklärung verantwortlich gemacht werden. Eine Aufklärung des Patienten bezüglich der Agranulozytose und der korrelierenden Symptome ist eine Grundvoraussetzung. Es ist zu hoffen, dass eine Verbesserung in dieser Hinsicht den hohen Anwendungsanteil außerhalb der medizinischen Indikation zu reduzieren vermag.

Bei sehr alten und sehr jungen sowie immundefizitäre Patienten, wenn bei der Gabe von Metamizol ohnehin schon größte Vorsicht gelten sollte, kann es notwendig sein routinemäßig Differentialblutbilder zum Zweck der Verlaufskontrollen anzufertigen.

Die mittlere Dauer bis zum Einsetzen der Agranulozytose bei Therapiebeginn mit Metamizol beträgt durchschnittlich zwei Tage, während das Risiko nach 14 Tagen allmählich abfällt.¹⁰⁵ Insbesondere in der Anfangszeit sind daher engmaschige Kontrollen erforderlich.

5.3 Diskussion der Methoden

Allgemein

Das in der Studie berücksichtigte Patientenkollektiv basiert auf der retrospektiven Analyse von 414.303 archivierten, anonymisierten Entlassungsbriefen der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Innerhalb der Kohorte lag eine ausgewogene Geschlechterverteilung vor.

Eine kombinierte automatisiert-manuelle Auswertung aller ärztlichen Entlassungsbriefe ermöglichte es, eine große Menge an Informationen und Patientendaten zu erfassen und in die Studie einfließen zu lassen. Zudem steigt aufgrund der großen Datenmenge die Repräsentativität der Ergebnisse. Auf der anderen Seite ist eine fallbezogene Analyse auf individueller Ebene stark eingeschränkt. In Folge der Anonymisierung war es nicht möglich, zusätzliche Patientenbefragungen durchzuführen, um die Medikamentenadhärenz der Patienten besser evaluieren zu können.

Außerdem ergaben sich aus der automatisierten Extraktion von Informationen aus den Entlassungsbriefen Einschränkungen im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse.

Im Allgemeinen ist die Sensitivität nur so hoch wie es die Vollständigkeit der Angaben in den Entlassungsbriefen zulässt. Verordnungen von Medikamenten, die in den Entlas-

sungsbriefen nicht niedergeschrieben sind, können nicht nachvollzogen werden. Bei dem unseren Auswertungen zugrunde gelegtem anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem handelt es sich um eine international anerkannte Einteilung für Arzneistoffe. Einige Medikamente bzw. Darreichungsformen konnten jedoch zum Teil nicht vollständig erfasst werden. Insbesondere die Zusammenfassung einiger Wirkstoffe zu einem gemeinsamen ATC-Code machte eine spezifische Unterscheidung der Wirkstoffe unmöglich.

Desweiteren war es auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich festzustellen, ob die in dem Entlassungsbericht aufgeführte Medikation schon vor der Hospitalisierung eingenommen wurde. Zudem ist nicht ersichtlich inwiefern während des Aufenthalts im Krankenhaus eine Umstellung der bestehenden Medikation oder eine Veränderung der ambulant verabreichten Medikation stattfand. Die analysierte Entlassungsmedikation beschreibt somit eine Momentaufnahme der zum Zeitpunkt der Entlassung festgeschriebenen Medikation und ist nicht direkt mit der Verschreibungspraxis von Medikamenten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin gleichzusetzen.

Aus den Datensätzen der automatisierten Auswertung geht ebenfalls nicht hervor, wie lange das betreffende Medikament eingenommen werden sollte. Insbesondere für Arzneimittelinteraktionen ist es von Bedeutung, ob ein Medikament nur für wenige Tage oder als Dauermedikation verschrieben wurde. Die Medikamentenadhärenz der Patienten, genauso wie die Einnahme von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten sind innerhalb dieser Studie nicht erfasst worden. Aufgrund der Anonymisierung der Daten im Vorfeld lässt sich nicht nachvollziehen, ob aus dem potenziellen Risiko von Interaktionen im individuellen Fall ein tatsächliches Risiko für den Patienten hervorgegangen ist.

Aufgrund der Zuordnung einer individuellen „Case ID“ können Mehrfachregistrierungen von Patienten oder Medikamentenverordnungen ausgeschlossen werden. Eine Einschränkung der Erfassung bestimmter Medikamente besteht dahingehend, dass in manchen Fällen die Indikation für die Verschreibung sowohl Schmerzen, als auch andere Erkrankungen sein können.

Im Regelfall gingen Indikationen für die Verschreibung eines Medikaments aus den Daten hervor, explizite Kausalzusammenhänge zwischen Medikation und Diagnose konnten aufgrund von Multimorbidität und der Einnahme mehrerer Medikamente jedoch nicht immer nachvollzogen werden. Aus diesem Grund können die aufgeführten Sammelindikationen nur einen Überblick über die derzeitige Schwerpunktsetzung in der analgeti-

schen Pharmakotherapie geben und müssen in darauf aufbauenden Studien weiter untersucht werden. Auch explizite Medikamentendosierungen konnten nicht aus dem Textzusammenhang der Entlassungsbriefe extrahiert werden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann in Bezug auf den Informationsgehalt der Entlassungsbriefe der Anspruch auf Vollständigkeit nicht aufrecht erhalten werden. Eine niederländische Studie an einem Krankenhaus mit Schwerpunkt im Bereich der ärztlichen Ausbildung zeigte, dass viele Informationen im Hinblick auf die medikamentöse Therapie der Patienten innerhalb von Entlassungsbriefen nicht erfasst wurden.¹⁰⁶ Die Summe der unberücksichtigten Informationen kann das Gesamtbild der Ergebnisse in unterschiedliche Richtungen verzerren.

Es ist erneut anzumerken, dass es sich bei der Studienpopulation um eine Untersuchungsgruppe handelte, in der ältere Menschen im Vergleich zu der deutschen Bevölkerung überrepräsentiert waren. Die resultierenden Daten sind demnach nicht 1:1 mit der deutschen Bevölkerung ins Verhältnis zu setzen.

Speziell

Die für die Analyse der Schmerzindikationen gewählten, übergeordneten Indikationsfelder weisen einige Schnittmengen miteinander auf. So konnte beispielsweise die Diagnose "Radikulopathie" sowohl dem Term "Rückenschmerz", als auch dem "Neuropathischen Schmerz" zugeordnet werden. Die Entscheidung über die jeweilige Kausalität musste jeweils individuell getroffen werden und hatte Einfluss auf das Verteilungsverhältnis der Indikationsfelder.

Die Polymodalität von Nozizeptoren, die unterschiedlichen Ursachen, Genesen, Lokalisationen und Projektionen von Schmerzen führen zu einer komplexen Behandlungsstruktur mit vielseitigen Ansatzpunkten hinsichtlich der analgetischen Therapie. Neben der oralen Einnahme von Analgetika ist unter vielen Alternativen auch die lokale Behandlung mittels Nasenspray, Buccalbrausetabletten, Sublingualtabletten, der Injektion eines Lokalanästhetikums oder die topische Behandlung mit Hilfe eines transdermal wirkenden Pflasters möglich. Analog der ATC-Codes für Lidocainpflaster (D04AB01) und Capsaicinpflaster (N01BX04) konnten beispielsweise keine entsprechenden Ergebnisse für dokumentierte Verschreibungen von schmerzlindernden Pflastern gefunden werden. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag demnach in der Erfassung

der als Analgetika eingesetzten oralen Medikamente, die in der ATC-Klassifizierung des DIMDI unter dem Unterpunkt N- (Nervensystem)/ N02 (Analgetika) aufgeführt sind. Aus dieser Restriktion ergibt sich eine mögliche Unterrepräsentation der ärztlich angeordneten Schmerztherapie. Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur als ein definierter Abschnitt der Schmerztherapie anzusehen und spiegelt nicht 1:1 die Behandlungspraxis der supervisierenden Ärzte wider.

Kommt es zu einem Chronifizierungsprozess der Schmerzen oder treten neuropathische Schmerzen auf, so verändern sich auch die pharmakologischen Ansätze. Neben den typischerweise eingesetzten Analgetika zur Akuttherapie von schwachen bis starken Schmerzen, werden zu diesem Zeitpunkt häufig auch adjuvant Co-Analgetika, wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Antiemetika eingesetzt. Einschränkungen ergeben sich an dieser Stelle, da nicht eindeutig nachvollzogen werden kann, ob das entsprechende Medikament in seiner eigentlichen Indikation oder als analgetisches Adjuvans verschrieben wurde.

5.4 Ausblick

Ausgehend von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wären folgende weiterführende Untersuchungen von Relevanz:

Eine Untersuchung der Korrelation zwischen Medikation und der Wiedervorstellung an den Krankenhäusern der Charité - Universitätsmedizin Berlin könnte möglicherweise Rückschlüsse auf die Effizienz der durchgeführten Therapiemaßnahmen geben und helfen „Risikomedikation“ zu identifizieren.

Die retrospektive Ausrichtung der Studie und die Anonymisierung der Daten machen die Berücksichtigung von individuell patientenbezogenen Aussagewerten unmöglich. Von weiterführendem Interesse wären in diesem Kontext folgende Fragen: Wie zufrieden sind die Patienten mit ihrer Behandlung? Empfinden diese die Schmerzbehandlung als ausreichend? Wie wirkt sich die Therapie auf ihre Lebensqualität aus? In welchen Fällen unterstützt die Schmerzmedikation eine kurative Behandlung und wann ist sie Gegenstand der Palliativmedizin?

Auch die Medikamentenadhärenz im Verhältnis zum Heilungsverlauf ist von großem medizinischen Interesse, wenn es um den Therapieerfolg geht. In Anbetracht der Grö-

Benennung der ausgewerteten Studienpopulation und der verbundenen Anonymisierung waren derartige Informationen nicht extrahierbar. Darauf aufbauende Befragungen von medizinischem Personal und Patienten an der Charité könnten ein ergänzendes Bild in dieser Hinsicht darstellen. Die Studie beruht insgesamt auf der Anwendung von Richtlinien und Erfahrungen der Vergangenheit, die in klinischen Studien bereits ausreichend erprobt wurden und zielt vielmehr auf eine Optimierung in der Anwendung aus. Aus diesem Grund erscheint eine Übertragung der Ergebnisse auf weitergehende präklinische und klinische Studien nicht zielführend.

Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels sollten zukünftige Richtlinien und Studien, die dem Umgang mit Multimorbidität und Polypharmazie zweckdienlich sind, entsprechend gefördert werden. Zudem würde die Einführung von elektronischen Patientenakten die Effektivität und Realisierbarkeit von weiteren medikationsbasierten Studien deutlich vereinfachen.

5.5 Fazit

Die schmerztherapeutische Entlassungsmedikation innerhalb der analysierten Entlassungsbriefe ist durch eine heterogene Verschreibungspraxis charakterisiert. Ein relativ enges Medikamentenspektrum macht dabei einen Großteil der Verschreibungen aus. Metamizol war am häufigsten Bestandteil der Entlassungsmedikation, während niedrig potente und hochpotente Opioide vergleichsweise selten verschrieben wurden. Auch wenn eine grundsätzliche Entscheidung zwischen Metamizol und Opioiden nicht getroffen werden kann, erscheint es sinnvoll opioide Analgetika vermehrt in die Therapieerwägungen bei starken Schmerzen einzubeziehen, als es bisher der Fall war. Der Einsatz von Metamizol sollte sich stets an den fest definierten Indikationsgebieten orientieren. Patient und Praxispersonal sind gegenüber möglichen Symptomen einer Agranulozytose zu sensibilisieren, um diese umgehend diagnostizieren und Gegenmaßnahmen einleiten zu können.

Des Weiteren offenbarten die Auswertungen ein Potenzial für mögliche Arzneimittelinteraktionen und UAWs. Aufgrund der hohen Verschreibungsrate von Metamizol besteht ein erhöhtes theoretisches Risiko für CYP-Interaktionen hinsichtlich CYP3A4.

Der Altersdurchschnitt der Patientenkohorte lag bei 54,6 Jahren. Nicht in allen Fällen wurde eine dem Patientenalter angepasste Medikation realisiert. In 554 Fällen wurden analgetische Medikamente der PRISCUS-Liste verschrieben mit einem relativen Anteil

älterer Patienten ≥ 65 Jahren von 35 % (n=196). Eine besondere Vorsicht im Umgang mit Medikamenten der PRISCUS-Liste sowie in der Anwendung von Metamizol wäre nach Auswertung der Daten empfehlenswert.

Obwohl Polymedikation ein Risikofaktor für die Entwicklung von UAWs darstellt, ist ihre Anwendung unumgänglich und in vielen Fällen sinnvoll. Vor dem Hintergrund, dass Schmerzen eine komplexe Störung vieler Bereiche des Organismus beinhalten, kann eine Verschreibung von mehreren Analgetika von Nutzen sein. So können beispielsweise NSAR und Opioide additive Effekte aufweisen, indem sie verschiedene Ebenen der Schmerzentstehung ansteuern, während andere Kombinationen über synergistische Effekte für eine Verbesserung der Effektivität der Pharmakotherapie sorgen.⁷⁴

Nichtsdestotrotz sollte neben allen lebensverlängernden, pharmakotherapeutischen Ansätzen die Lebensqualität der Patienten das *summum bonum* ausmachen. Leiden Patienten unter starken Nebenwirkungen, weil sie täglich mehr als 15 Medikamente einnehmen sollen, so ist eine Priorisierung einzelner Medikamente angezeigt, um ein Gleichgewicht von Therapieaufkommen und Lebensqualität wiederherstellen zu können. Gerade weil die pharmakologische Schmerztherapie immer einen Kompromiss aus Wirkung und Nebenwirkungen beinhaltet, ist es eine moralische und ethische Verpflichtung des behandelnden Arztes, Patienten von unnötigen Schmerzen zu befreien und sie dabei dem geringstmöglichen gesundheitlichen Risiko auszusetzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
2. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769-72.
3. Darnall BD, Carr DB, Schatman ME. Pain Psychology and the Biopsychosocial Model of Pain Treatment: Ethical Imperatives and Social Responsibility. *Pain Med* 2016.
4. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30:263-88.
5. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
6. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:55-68.
7. Hildebrandt J, Pflingsten M, Maier C, Klinger R, Hasenbring M. [Classification of chronic pain syndromes. Multiaxial pain classification MASK]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:366-73.
8. Pergolizzi JV, Raffa RB, Taylor R. Treating acute pain in light of the chronification of pain. *Pain Manag Nurs* 2014;15:380-90.
9. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, Canet J, Group GS. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015;122:1123-41.
10. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723-44.
11. Gerbershagen HJ. [Transition from acute to chronic postsurgical pain. Physiology, risk factors and prevention]. *Schmerz* 2013;27:81-93; quiz 4-5.
12. Leitlinie für die ärztliche Begutachtung von Menschen mit chronischen Schmerzen. AWMF online, 2013. (Accessed 18.09, 2017, at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-036.html>.)
13. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56:514-7, e202-5.
14. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *Eur J Pain* 2006;10:587-95.
15. Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction--an iatrogenic syndrome. *Pain* 1989;36:363-6.

16. Coluzzi F, Bragazzi L, Di Bussolo E, Pizza G, Mattia C. Determinants of patient satisfaction in postoperative pain management following hand ambulatory day-surgery. *Minerva Med* 2011;102:177-86.
17. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects. Part 1: non-opioids]. *Anaesthesist* 2008;57:382-90.
18. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Germany: Elsevier GmbH; 2005.
19. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 19 ed. Köln 2011.
20. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C, Panel APS-AAoPMOG. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113-30.
21. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.
22. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-81.
23. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
24. Preissner S, Siramshetty VB, Dunkel M, Steinborn P, Luft FC, Preissner R. Pain-prescription differences - an analysis of 500,000 discharge summaries. *Curr Drug Abuse Rev* 2018.
25. Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 2008;11:S63-88.
26. Hedegaard H, Chen LH, Warner M. Drug-poisoning deaths involving heroin: United States, 2000-2013. *NCHS Data Brief* 2015:1-8.
27. Inciardi JA, Surratt HL, Cicero TJ, Beard RA. Prescription opioid abuse and diversion in an urban community: the results of an ultrarapid assessment. *Pain Med* 2009;10:537-48.
28. Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ* 2010;341:c4851.
29. Weisberg D, Stannard C. Lost in translation? Learning from the opioid epidemic in the USA. *Anaesthesia* 2013;68:1215-9.
30. U. Schwabe DP. *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Heidelberg 2015.

31. Ibáñez L, Sabaté M, Ballarín E, Puig R, Vidal X, Laporte JR, Barcelona AaAASGo. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome in patients with non-chemotherapy agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:224-8.
32. Destatis. Sterbefälle, Lebenserwartung. 20.10.2016 ed. Germany: Statistisches Bundesamt - Destatis; 2015.
33. Destatis. Neue Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland bis 2060. Statistisches Bundesamt - Destatis; 2015.
34. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997;156:385-91.
35. Nam YS, Han JS, Kim JY, Bae WK, Lee K. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study. *BMC Geriatr* 2016;16:118.
36. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:543-51.
37. Böhme K, Grandt D, Kossow S, Niebling W. Die PRISCUS-Liste – Prävalenz von potentiell altersinadäquater Medikation in Alten- und Pflegeheimen. *German Medical Science* 2011.
38. Morgan TK, Williamson M, Pirota M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012;196:50-3.
39. Kuhlmeiy A. [Health care research to improve the quality of health care provision for older people]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2011;54:915-21.
40. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol* 2009;20:1907-12.
41. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, Egberts TC. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy* 2014;34:213-9.
42. Sato I, Akazawa M. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:143-50.
43. Grézy-Chabardès C, Fournier JP, Dupouy J, Poutrain JC, Oustric S. Patients' Knowledge About Analgesic-Antipyretic Medications Purchased in Community Pharmacies: A Descriptive Study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29:334-40.
44. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. [Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:139-44.

45. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 2014;31:283-9.
46. Romagnoli KM, Handler SM, Ligons FM, Hochheiser H. Home-care nurses' perceptions of unmet information needs and communication difficulties of older patients in the immediate post-hospital discharge period. *BMJ Qual Saf* 2013;22:324-32.
47. Picker D, Heard K, Bailey TC, Martin NR, LaRossa GN, Kollef MH. The number of discharge medications predicts thirty-day hospital readmission: a cohort study. *BMC Health Serv Res* 2015;15:282.
48. Franco JVA, Terrasa SA, Kopitowski KS. Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care. *J Family Med Prim Care* 2017;6:78-82.
49. Rohrer JE, Garrison G, Oberhelman SA, Meunier MR. Epidemiology of polypharmacy among family medicine patients at hospital discharge. *J Prim Care Community Health* 2013;4:101-5.
50. Bremner S, Webster F, Katz J, Watt-Watson J, McCartney C. Older adults' postoperative pain medication usage after total knee arthroplasty: a qualitative descriptive study. *J Opioid Manag* 2012;8:145-52.
51. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Senger C, Goldsobel G, Kuzman D, Guenther S, Winnenburg R, Schroeder M, Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 2010;38:D237-43.
52. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
53. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljc V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1717-24.
54. DIMDI. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2017.
55. Tzschentke TM, Christoph T, Kogel BY. The mu-opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: the case of tapentadol. *CNS Drugs* 2014;28:319-29.
56. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
57. Jacob L, Kostev K. Prevalence of pain medication prescriptions in France, Germany, and the UK - a cross-sectional study including 4,270,142 patients. *Postgrad Med* 2018;130:32-6.

58. Koren L, Peled E, Trogan R, Norman D, Berkovich Y, Israelit S. Gender, age and ethnicity influence on pain levels and analgesic use in the acute whiplash injury. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015;41:287-91.
59. Böger RH, Schmidt G. *Analgetika* 2017.
60. Ärzteschaft AdD. „Aus der UAW-Datenbank“ Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011;108:1758-9.
61. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1129-38.
62. Health I. Drug Store News. Top pain drugs in the United States based on prescriptions dispensed in 2011-2012 June 2012 ed: Statista; 2012.
63. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16:821-47.
64. Gueye PN, Borron SW, Risède P, Monier C, Buneaux F, Debray M, Baud FJ. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicol Sci* 2002;65:107-14.
65. Blanchet E, Beau P, Frat JP. [Bone marrow aplasia following dipyrone treatment in a patient with Crohn's disease receiving long-term methotrexate]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:502-3.
66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
67. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One* 2013;8:e82562.
68. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med* 2011;171:686-91.
69. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, Tanabe P, Group PS. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain* 2007;8:460-6.
70. Decosterd I, Hugli O, Tamches E, Blanc C, Mouhsine E, Givel JC, Yersin B, Buclin T. Oligoanalgesia in the emergency department: short-term beneficial effects of an education program on acute pain. *Ann Emerg Med* 2007;50:462-71.
71. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.

72. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W, Anaesthesiology egyptCTNgotESo. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:725-34.
73. Raffa RB, Pergolizzi JV. A modern analgesics pain 'pyramid'. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:4-6.
74. Giummarra MJ, Gibson SJ, Allen AR, Pichler AS, Arnold CA. Polypharmacy and chronic pain: harm exposure is not all about the opioids. *Pain Med* 2015;16:472-9.
75. Costantini M, Viterbori P, Flego G. Prevalence of pain in Italian hospitals: results of a regional cross-sectional survey. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:221-30.
76. Rosner B, Neicun J, Yang JC, Roman-Urrestarazu A. Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. *PLoS One* 2019;14:e0221153.
77. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging* 2001;18:837-51.
78. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;9:297-301.
79. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 2009;9:5.
80. Baumgartner C, Koenighaus H, Ebner J, Henke J, Schuster T, Erhardt W. Comparison of dipyrone/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Lab Anim* 2011;45:38-44.
81. Chang AK, Bijur PE, Holden L, Gallagher EJ. Comparative Analgesic Efficacy of Oxycodone/Acetaminophen Versus Hydrocodone/Acetaminophen for Short-term Pain Management in Adults Following ED Discharge. *Acad Emerg Med* 2015;22:1254-60.
82. Manchikanti L, Pampati V, Damron KS, Fellows B, Barnhill RC, Beyer CD. Prevalence of opioid abuse in interventional pain medicine practice settings: a randomized clinical evaluation. *Pain Physician* 2001;4:358-65.
83. Manchikanti L, Pampati V, Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC. Prevalence of illicit drug use in patients without controlled substance abuse in interventional pain management. *Pain Physician* 2003;6:173-8.
84. Volkow N, Li TK. The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1429-30.
85. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-49.
86. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006605.

87. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:102-12.
88. Smith K, Hopp M, Munding G, Bond S, Bailey P, Woodward J, Palaniappan K, Church A, Limb M, Connor A. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:427-39.
89. McCormick GY, White WJ, Zagon IS, Lang CM. Effects of diazepam on arterial blood gas concentrations and pH of adult rats acutely and chronically exposed to methadone. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:353-9.
90. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005;94:825-34.
91. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 2010;170:1968-76.
92. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
93. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals* 2005;14:194-205.
94. Medizinprodukte BfAu. UAW-Datenbank. 2016.
95. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-9.
96. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, Kreutz R, Garbe E. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:219-27.
97. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-74.
98. Anwar A, Anwar IJ, Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:726-35.
99. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:675-81.
100. Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on Prescription Opioids. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:213-20.

101. Medicine AAoP, Society AP, Medicine ASoA. Public policy statement on the rights and responsibilities of health care professionals in the use of opioids for the treatment of pain: a consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine. *Pain Med* 2004;5:301-2.
102. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, Droney J, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Riley J, Dahan A. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:60-78.
103. Gupta DK, Avram MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:339-43.
104. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A. [Fatal agranulocytosis after metamizole reexposure]. *Praxis (Bern 1994)* 2015;104:151-4.
105. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
106. Uitvlugt EB, Siegert CE, Janssen MJ, Nijpels G, Karapinar-Çarkit F. Completeness of medication-related information in discharge letters and post-discharge general practitioner overviews. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1206-12.

7. Anlage

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Steinborn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Analyse der schmerztherapeutischen Entlassungsmedikation an der Charité - Universitätsmedizin Berlin selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

7.2 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.3 Publikationsliste

Pain-prescription differences - an analysis of 500,000 discharge summaries.

Preissner S, Siramshetty VB, Dunkel M, Steinborn P, Luft FC, Preissner R

Curr Drug Abuse Rev. 2018, PMID: 30207223