

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Kohortenstudie zu Opioid-induzierter
Obstipation und Laxansgebrauch bei chronischen
Schmerzpatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felicitas Bellin

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Abstrakt.....	5
2. Einleitung.....	7
2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Opioiden	7
2.2 Pathophysiologie der Opioid-induzierten Obstipation	8
2.3 Therapeutische Optionen bei Opioid-induzierter Obstipation.....	8
2.3.1 Anpassung des Lebensstils.....	8
2.3.2 Laxantien.....	9
2.3.3 Opioid-Antagonisten	9
2.3.4 Neue Opioide	10
2.4 Zielsetzung.....	10
3. Methoden	11
3.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien	11
3.1.1 Ausschlusskriterien.....	11
3.2 Datenerfassung.....	11
3.2.1 Demographische Daten.....	12
3.2.2 Daten zur Behandlung.....	12
3.2.3 Schmerzen	13
3.2.4 Obstipation und Laxantiengebrauch.....	14
3.2.5 Komedikation.....	15
3.3 Datensicherung und Statistik	15
4. Ergebnisse	16
4.1 Eingeschlossene Patientendatensätze	16
4.2 Studienpopulation	17
4.3 Schmerzursachen und –intensität.....	18
4.4 Opioide.....	20
4.5 Obstipation.....	22
4.5.1 Zusammenhang zwischen dem subjektivem Obstipationsgrad und der Definition Obstipation	22
4.5.2 Zusammenhang zwischen Obstipation und Alter	23
4.5.3 Zusammenhang zwischen Dauer der Opioidtherapie und Obstipation.....	25
4.5.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Obstipation	25
4.5.5 Zusammenhang zwischen Applikationsart und Obstipation	26
4.5.6 Zusammenhang zwischen täglicher Opioid-Dosis und Obstipation	26
4.5.7 Zusammenhang zwischen der Einnahme verschiedener Opioide und Obstipation	27

4.5.8 Laxansgebrauch.....	29
4.5.9 Zusammenhang zwischen Einnahme von Antidepressiva und Antikonvulsiva als Komedikation und Obstipation	31
4.5.10 Identifikation von Risikofaktoren für Obstipationen und Confounderanalyse zum Zusammenhang zwischen täglicher Opioid-Dosis und Obstipation.....	31
5. Diskussion	33
5.1 Studienpopulation	33
5.2 Angaben zu Schmerzen.....	33
5.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Obstipation	34
5.3.1 Alter, Geschlecht und Koanalgetika.....	34
5.3.2 Applikationsart.....	35
5.3.3 Dosisabhängigkeit	36
5.4 Obstipationen unter verschiedenen Opioiden	37
5.5 Dauer der Opioidtherapie und Toleranzentwicklung	38
5.6 Laxansanwendung.....	39
5.7 Limitationen.....	40
5.8 Schlussfolgerung	40
6. Literaturverzeichnis	42
7. Eidesstattliche Erklärung	49
8. Publikationsliste.....	50
9. Lebenslauf	51
10. Danksagung	52

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
ca.	zirka
cm	Zentimeter
d.h.	dass heißt
et al.	et alii
ggf.	gegebenen Falls
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
NRS	numerische Ratingskala
OIO	Opioid-induzierte Obstipation
OR	Odds Ratio
o.g.	oben genannte/r/s
s.	siehe
SPSS	statistical package for the social sciences
TTS	transdermales therapeutisches System
u.a.	unter anderem
URM	Uniform Requirements for Manuscripts
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Abstrakt

Einleitung:

Die Verordnung von Opioiden hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Dies führt ebenfalls zu einer Zunahme von Obstipationen, die eine häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung von Opioiden darstellen. Die Intention der vorliegenden Studie war es, die Obstipationsprävalenz bei einer Studienpopulation mit ambulanter Opioidtherapie festzustellen und mögliche Risikofaktoren zu bewerten.

Methoden:

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie an zwei Schmerzzambulanzen der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, bei der alle chronischen Schmerzpatienten, die seit mindestens 4 Wochen im Zeitraum Januar 2013 bis August 2013 ambulant mit oralen oder transdermalen Opioiden behandelt wurden, eingeschlossen wurden. Die Rom-III-Kriterien dienten zur Definition von Obstipation.

Ergebnisse:

171 aus 1166 untersuchten Patienten wurden insgesamt eingeschlossen. Die Dosis des täglich verabreichten oralen Morphinäquivalentes betrug im Median 90 mg, die Behandlungsdauer lag im Median bei 5 Jahren. Zu den am häufigsten angegebenen Schmerzursachen zählten Rücken-, muskuloskelettale und neuropathische Schmerzen. Die Obstipationsprävalenz betrug insgesamt 49%, wobei 35% durch regelmäßige Laxaneseinnahme beschwerdefrei waren und 14% unter dem klinischen Bild einer Obstipation litten. 51% des Patientenkollektivs waren auch ohne Laxansgebrauch zum Studienzeitpunkt symptomfrei. Das Obstipationsrisiko stieg signifikant mit steigendem Patientenalter (OR 1,036, $p=0,009$) und steigender Dosis an oralem Morphinäquivalent (OR 1,007, $p=0,004$). Die Faktoren Geschlecht, Applikationsart, Dauer der Opioidtherapie und untersuchte Koanalgetika hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko.

Diskussion:

Obwohl Obstipationen weiterhin eine bedeutende Rolle bei den Opioid-induzierten Nebenwirkungen spielen, war dennoch etwa die Hälfte der untersuchten Stichprobe zum Studienzeitpunkt nicht davon betroffen. Daher sollte für jeden Patienten ein eigener bedarfsadaptierter Therapieplan entworfen werden, der auch die Bedürfnisse und Wünsche des Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung berücksichtigt.

Introduction:

The number of opioid prescriptions has strongly increased within the last years. This leads to an increase in constipations which represent a common side effect of opioids. The goal of this study was to determine the prevalence of constipation in a study population of outpatient opioid therapy and the evaluation of possible risk factors.

Methods:

A retrospective cohort study was carried out at two outpatient pain clinics of the Charité University Berlin. All patients were included who were treated for chronic pain with oral or transdermal opioids for at least 4 weeks within the time period of January until August 2013. Rome III criteria were applied to define constipation.

Results:

171 out of 1166 screened patients were included in the trial. The median of daily morphine equivalent dose was 90 mg. The median of the duration of opioid therapy was 5 years. The most frequently named reasons for chronic pain therapy were back pain, as well as musculoskeletal and neuropathic pain. The overall prevalence of constipation was 49%, whereas 35% could manage their symptoms by using laxatives and 14% showed clinical symptoms of constipation. 51% of patients were free of symptoms even without laxative use at the time of data collection. The risk of constipation rose significantly with increasing patient age (OR 1.036, $p=0.009$) and increasing daily morphine equivalent dose (OR 1.007, $p=0.004$). Gender, route of administration, duration of opioid therapy and investigated co-analgesics had no significant influence.

Discussion:

Even though constipation plays still an important role among opioid induced side effects, half of the investigated population was not affected by constipation at time of data collection. Therefore, an individualized medication plan should be designed for each patient that takes into account the requirements and wishes of the patient in terms of participative decision making.

2. Einleitung

Der Konsum starker Opioide (ohne Methadon) hat sich weltweit gesehen von 1980 bis 2013 mehr als verzwanzigfacht (1). Allein in Deutschland stieg der Anteil der Versicherten mit mindestens einer Opioid-Verordnung um mehr als ein Drittel in den Jahren 2000 – 2010 (2). Mit der Zunahme an Opioid-Verschreibungen rücken jedoch auch die Nebenwirkungen einer solchen Therapie vermehrt in den Fokus, denn die Anwendung von Opioiden bewirkt nicht nur die gewünschte Schmerzreduktion, sondern kann auch zu einer Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen.

2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Opioiden

Neben gastrointestinalen Wirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen können Opioide auch zentrale Wirkungen wie Schwindel, Sedierung, Somnolenz, Atemdepression, Euphorie, Dysphorie und Myosis entfalten (3, 4, 5). Zudem können sie das Sturz- und Frakturrisiko bei älteren Patienten erhöhen (6). Bedenken bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen ist ein häufiger Grund nicht die adäquate Dosis an Schmerzmitteln zu verschreiben (7).

In diesem Zusammenhang ist die Obstipation besonders hervorzuheben, da sie die häufigste gastrointestinale unerwünschte Reaktion bei Opioidanwendung darstellt (7). Außerdem unterliegt sie im Gegensatz zu anderen Opioidnebenwirkungen keiner Toleranzentwicklung (5, 8). Die Angaben zur Prävalenz variieren jedoch und reichen von wenigen Prozent bis zu mehr als zwei Dritteln der Opioidanwendern (9). Das Auftreten von Obstipationen kann zu vermehrter Beanspruchung des Gesundheitssystems führen, die Lebensqualität reduzieren und sogar die Mortalität erhöhen (10). Manche Patienten empfinden diese spezifische Nebenwirkung als so gravierend, dass sie die Opioiddosis reduzieren oder die Therapie komplett unterbrechen (7, 11). In einer Studie zu Opioid-induzierter Darmdysfunktion bei Opioidanwendern mit Laxansgebrauch gab der Großteil der Patienten an, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen einen negativen Effekt auf ihre Lebensqualität und ihre täglichen Aktivitäten hätten (12). Ein Drittel berichtete, dass sie die Opioide ausgelassen, vermindert oder deren Einnahme komplett gestoppt hätten um den Stuhlgang zu erleichtern (12).

2.2 Pathophysiologie der Opioid-induzierten Obstipation

Die unerwünschten obstipierenden Effekte von Opioiden beruhen größtenteils auf der peripheren Wirkung von Opioiden an μ -Rezeptoren in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes (13). Eine große Anzahl dieser μ -Rezeptoren liegt im Antrum und proximalen Duodenum vor und bewirkt über eine Erhöhung des Pylorus-Tonus eine verzögerte Magenentleerung und führt so bereits frühzeitig zu einem Flüssigkeitsentzug (14). Die propulsive Peristaltik wird sowohl im Dünn- als auch im Dickdarm gehemmt (13). Über die μ -Rezeptoren werden außerdem non-propulsive tonische Kontraktionen ausgelöst (13). Dies führt zu einer verlängerten Transitzeit mit vermehrter Flüssigkeitsabsorption, wodurch die Stuhlkonsistenz härter wird, was wiederum die Transitzeit verlängert und so in einen Circulus vitiosus übergeht (14). Das Flüssigkeitsdefizit wird auch durch antisekretorische Effekte verstärkt, die auf einer opioidvermittelten Verringerung der Dünndarm-, Pankreas- und Gallensekretion beruhen (13). Die Defäkation des durch o.g. Mechanismen verhärteten Stuhls wird durch eine Tonuserhöhung des Analsphinkters zusätzlich erschwert (14).

Des Weiteren scheinen jedoch auch zentrale und spinale Opioidrezeptoren zu einer Opioid-induzierten Obstipation (OIO) beizutragen. In einem Tierexperiment mit Ratten konnte eine verlängerte intestinale Transitzeit und eine verringerte Darmmotilität nach intrazerebroventrikulärer Morphinapplikation nachgewiesen werden (15). Es wird davon ausgegangen, dass die Stimulation von zentralen Opioidrezeptoren mittels dopaminerger Bahnen eine Gastroparese und Tonuserhöhung glatter gastrointestinaler Muskulatur bewirkt (14).

Das Zusammenspiel der o.g. Effekte führt nicht nur zu einer niedrigeren Stuhlfrequenz, sondern auch zu klinischen Symptomen wie Aufgetriebensein, Völlegefühl, mühsamer Defäkation und unvollständiger Stuhlentleerung (9).

2.3 Therapeutische Optionen bei Opioid-induzierter Obstipation

2.3.1 Anpassung des Lebensstils

Mit Beginn der Opioidtherapie wird eine Änderung des Lebensstils empfohlen im Sinne einer ballaststoffreichen Ernährung, erhöhter oraler Flüssigkeitsaufnahme und

vermehrter körperlicher Aktivität (5). Die Effizienz dieser nicht-pharmakologischen Maßnahmen ist jedoch nicht bewiesen und eine mögliche fehlende Compliance der Patienten muss beachtet werden (5, 16).

2.3.2 Laxantien

„Unter dem Begriff ‚Laxantien‘ werden verschiedene sowohl pflanzliche wie auch chemisch definierte Substanzgruppen zusammengefasst, die die Verweildauer der Faeces im Kolon und im Enddarm verkürzen“ (14). Laxantien stellen eine Hauptsäule der Therapie von OIO dar, indem sie die gastrointestinale Muskelaktivität stimulieren und für eine Aufweichung des Stuhls sorgen (13). Die folgende Tabelle (Tabelle 1) fasst die verschiedenen Wirkmechanismen von Laxantien zusammen.

Tabelle 1. Einteilung häufig angewendeter Laxantien (14)

Quellmittel	- Methylcellulose - Flohsamen
Weichmacher/Gleitmittel	- Mineralöl - dickflüssiges Paraffin
osmotische Laxantien	- Macrogol 3350 - Lactulose
kontaktstimulierende, antiresorptiv und hydragog wirkende Stoffe	- Bisacodyl - Natriumpicosulfat - Sennesfrüchte

2.3.3 Opioid-Antagonisten

Eine andere Herangehensweise zur Behandlung von OIO ist die Komedikation mit peripher wirksamen Opioidantagonisten, die das Zentralnervensystem nicht erreichen und so die gewünschte Analgesie nicht verhindern (16). In dieser Substanzklasse sind zurzeit drei Präparate erhältlich: Methylnaltrexon, Naloxon und seit kurzem auch Naloxegol (16, 17).

Methylnaltrexon ist ein selektiver μ -Rezeptorantagonist, der kaum die Blut-Hirn-Schranke überwindet und so die Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes antagonisieren kann ohne zentrale analgetische Effekte abzuschwächen (5). Methylnaltrexon ist nur indiziert bei Patienten in palliativer Situation, die kein adäquates Ansprechen auf Laxantien zeigen (5, 9). Die Applikation erfolgt subkutan (16).

Naloxon wird in fester Kombination mit Oxycodon verabreicht und zwar im Verhältnis Oxycodon zu Naloxon 2:1 (16). Naloxon wird oral eingenommen und hat aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes in der Leber eine sehr geringe systemische Verfügbarkeit von weniger als 2% (18). Es wirkt somit vor allem an den Opioidrezeptoren des Gastrointestinaltraktes, zu denen es eine größere Affinität aufweist als Oxycodon (18).

Naloxegol, dessen Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke durch eine Pegylierung verhindert werden soll, ist stark selektiv für periphere μ -Rezeptoren und wurde zur oralen Einnahme bei OIO zugelassen (17).

2.3.4 Neue Opiode

Einen neuen Ansatz in Bezug auf die Prävention der OIO bietet das Opioid Tapentadol, das nicht nur ein Agonist am μ -Rezeptor sondern auch gleichzeitig ein Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor ist (19). Diese Inhibition trägt über vermehrte Stimulation α_2 -adrenerger Rezeptoren zur Schmerzreduktion bei, so dass trotz geringerem μ -Rezeptor-Agonismus eine ausreichende Analgesie erzielt werden kann bei weniger μ -Rezeptor-vermittelten unerwünschten Wirkungen wie Obstipation (19). Nach Kenntnis der Autorin gibt es jedoch bisher keine Studien, die eine kürzere gastrointestinale Transitzeit von Tapentadol im direkten Vergleich zu anderen Opioiden belegen würden.

2.4 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Prävalenz von Obstipationen bei einem Patientenkollektiv mit opioidbasierter ambulanter Schmerztherapie, sowie Riskofaktoren, die das Auftreten einer Obstipation begünstigen können, zu identifizieren und zu bewerten.

3. Methoden

3.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien

Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in die alle chronischen Schmerzpatienten eingeschlossen wurden, bei denen in den Schmerzambulanzen Charité Mitte und Charité Virchow-Klinikum eine kontinuierliche Opioidtherapie durchgeführt wurde, über den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.08.2013.

3.1.1 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden a priori festgelegt:

- Patienten, bei denen der Zeitraum der Opioid-Therapie kürzer als 4 Wochen war
- Patienten, deren Opioidtherapie über eine intrathekale Schmerzpumpe erfolgte
- Patienten, die an einer Erkrankung litten, die die Stuhlfrequenz in erheblichem Maße beeinflusst, wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Patienten mit einem Anus praeter
- Unvollständigkeit der Angaben in der Patientendokumentation

3.2 Datenerfassung

Die zu erfassenden Daten wurden zum einen aus den Akteneinträgen der ambulanten Patientenbesuche, zum anderen aus den bei jedem Besuch von den Patienten ausgefüllten Tagesschmerzfragebögen entnommen. Der Schmerzfragebogen ist ein standardisiertes Formular, das jeder Patient zu Beginn vor jedem Besuch in der Schmerzambulanz ausfüllt. Auf dem Formular werden folgende Kategorien erfasst:

- Frequenz der Hauptschmerzen (überwiegend schmerzfrei, wenige Male pro Monat, mehrmals pro Woche, einmal täglich, mehrmals täglich, andauernd vorhanden)
- Durchschnittliche Stärke der Hauptschmerzen in der vergangenen Woche (NRS von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“)

- maximale Schmerzstärke der Hauptschmerzen in der vergangenen Woche (NRS von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“)
- Erträglichkeit der Schmerzen (entfällt, da keine Schmerzen, gut erträglich, gerade noch erträglich, schlecht erträglich)
- Beeinträchtigung durch die Schmerzen im Alltag (NRS von 0 „keine Beeinträchtigung“ bis 10 „völlige Beeinträchtigung“)
- Seelisches Befinden (NRS von 0 „ausgesprochen gut“ bis 10 „äußerst schlecht“)
- Weitere Beschwerden zur Zeit auf einer NRS von 0 „keine Beschwerden“ bis 10 „äußerst stark“ (Verstopfung, Erbrechen, Übelkeit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Schwindel, Sonstige)

3.2.1 Demographische Daten

Aus der Patientendokumentation wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe erfasst. Dies diente zum einen der Charakterisierung des Patientenkollektivs, zum anderen sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Alter und Obstipation bzw. Geschlecht und Obstipation untersucht werden. Für alle demographischen Daten wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannweiten berechnet.

3.2.2 Daten zur Behandlung

Im Folgenden wurde dokumentiert, wie lange die Opioidtherapie jeweils schon andauerte, auf welche Weise das Opioid appliziert wurde und welches Opioid in welcher Dosis verwendet wurde. Um die Dosierungen der verschiedenen Opioide und Applikationsarten miteinander vergleichen zu können, wurden diese umgerechnet in orale Morphinäquivalente in Milligramm pro Tag. Als Grundlage dafür diente die folgende Tabelle ([Tabelle 2](#)), die auf dem Praxiswerkzeug für Opioidwechsel der Leitlinie LONTS – „Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen“ basiert (20).

Für die Opioid-Dosis und die Einnahmedauer in Jahren wurden ebenfalls Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannweiten zur Beschreibung der Studienpopulation berechnet.

Tabelle 2: Umrechnung zwischen den Opioddosierungen (20, 21)

Opioid	Faktor (Opioid : Morphin)
Fentanyl transdermal	1 : 100
Buprenorphin transdermal	1 : 75
Hydromorphon oral	1 : 7,5
Oxycodon oral	1 : 2
Morphin oral	1 : 1
Tapentadol oral	2,5 : 1
Tilidin oral	10 : 1
Tramadol oral	10 : 1

3.2.3 Schmerzen

Um die Studienpopulation noch genauer zu beschreiben, wurde die Indikation für die Schmerztherapie herausgesucht. Da einige Patienten mehrere Schmerzursachen hatten, wurde zur besseren Vergleichbarkeit für jeden Patienten die Hauptschmerzdiagnose ermittelt, die einer der folgenden Kategorien zugeteilt wurde:

- Rückenschmerzen
- muskuloskelettale Schmerzen
- rheumatische Schmerzen
- abdominelle Schmerzen
- neuropathische Schmerzen
- durch Krebserkrankungen oder deren Folgen verursachte Schmerzen
- sonstige den o.g. Kategorien nicht zuordenbare Schmerzen

Weiterhin wurde dem jeweils aktuellen Tagesschmerzfragebogen die Schmerzstärke entnommen, die der Patient auf folgende Frage angegeben hatte: „Wie beurteilen Sie

die durchschnittliche Stärke Ihrer Hauptschmerzen in der vergangenen Woche?“ Die Schmerzstärke wurde dabei mit einer numerischen Ratingskala von 0 – 10 erhoben, wobei „0“ für „keine Schmerzen“ und „10“ für „nicht stärker vorstellbarer Schmerz“ stand.

3.2.4 Obstipation und Laxantiengebrauch

Darüber hinaus wurde dem aktuellen Tagesschmerzfragebogen entnommen, welchen Obstipationsgrad von 0 – 10 die Patienten in der Kategorie „Verstopfung“ angegeben hatten, wobei „0“ für „keine Beschwerden“ zur Zeit und „10“ für „äußerst starke Beschwerden“ stand. Da nicht genau festgelegt ist, welcher Stuhlfrequenz der Obstipationsgrad jeweils entsprechen soll und der Obstipationsgrad eher die subjektive Patientensicht widerspiegelt, wurde ein objektives Instrument gesucht, um festzustellen, ob ein Patient unter Obstipation litt. Obstipation wurde daher definiert als ein Zustand, der eine regelmäßige Laxantienanwendung erforderte, oder dass ohne regelmäßige Laxantienanwendung mindestens 2 der 6 Rom-III-Kriterien (22) in den letzten zwei Wochen erfüllt wurden.

Rom-III-Kriterien (22):

- Heftiges Pressen bei der Defäkation
- Harte Stühle
- Gefühl der inkompletten Entleerung
- Gefühl der analen Blockierung
- Manuelle Manöver zur Stuhlentleerung
- weniger als drei Entleerungen pro Woche

Dahingehend wurden entsprechende Hinweise aus der Patientendokumentation entnommen und die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Obstipation vorhanden oder nicht vorhanden.

Grundsätzlich wurde allen Patienten mit kontinuierlicher Opioidtherapie ein Laxans bzw. deren Verordnung angeboten. Außerdem wurden die Patienten ausführlich über die möglichen Nebenwirkungen einer Opioidtherapie und dessen therapeutische Gegenmaßnahmen aufgeklärt. Um die Patienten jedoch eindeutig einer der beiden o.g.

Gruppen zuordnen zu können, wurde ermittelt, ob die Patienten das Angebot auch wahrnehmen mussten oder ob sie auch ohne regelmäßige Laxantienanwendung eine befriedigende Stuhlentleerung erreichen konnten. Im zweiten Fall wurden sie der Gruppe „keine Obstipation“ zugeordnet. Für den Fall, dass eine regelmäßige Laxantienanwendung notwendig war, wurde zusätzlich erfasst, wie viele und welche Präparate verwendet wurden.

3.2.5 Komedikation

Viele Schmerzpatienten werden zusätzlich mit einer Komedikation durch Antikonvulsiva und Antidepressiva behandelt. Um herauszufinden, ob diese ebenfalls eine Obstipation beeinflussen, wurde erfasst, ob ein Patient eines der o.g. Medikamente erhielt.

3.3 Datensicherung und Statistik

Mittels des Programms Microsoft Office Excel 2007 wurde eine Datenbank erstellt, in der alle erhobenen Daten gespeichert und geordnet wurden. Mit Hilfe dieses Programms wurden ebenfalls kleinere Berechnungen durchgeführt, wie etwa die Bestimmung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Prozentrechnungen. Das Programm diente außerdem zur Erstellung von graphischen Darstellungen der Ergebnisse.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22. Die verschiedenen Variablen wurden auf Zusammenhänge und ihren Einfluss auf das Risiko Obstipation zu bekommen überprüft. Die Überprüfung erfolgte bei skalierten Variablen mittels binärer logistischer Regression, bei dichotomen Variablen mittel Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Eingeschlossene Patientendatensätze

Es wurden im Zeitraum 01.01.2013 – 31.08.2013 insgesamt 1166 chronische Schmerzpatienten identifiziert. Davon erhielten 213 Patienten eine Therapie mit Opioiden. 42 Akten konnten aufgrund der a priori festgelegten Ausschlusskriterien nicht verwendet werden. Somit verblieben 171 vollständige Datensätze zur Analyse.

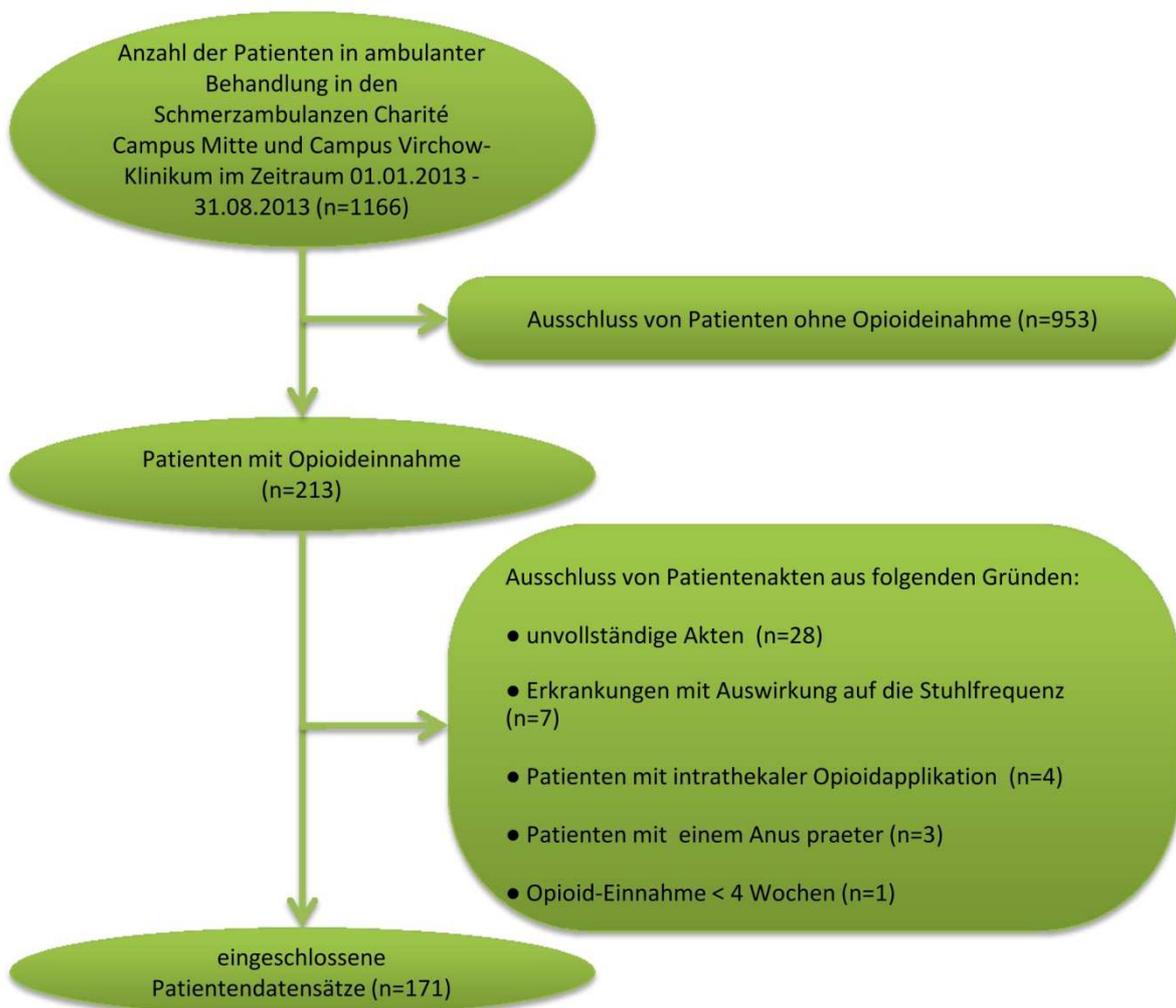


Abbildung 1. Prozess des Einschusses von Patientendaten (23)

4.2 Studienpopulation

Es wurden 171 Patienten (n=171) eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.08.2013 die Schmerzambulanzen Charité Campus Mitte und Charité Campus Virchow-Klinikum besuchten und die Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 3. Beschreibung der Studienpopulation (23)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Spannweite
Alter in Jahren	62,8	11,4	63	25 - 90
Größe in cm	169,7	7,8	168	152 - 193
Gewicht in kg	78,6	15,1	76	38 - 155
BMI in kg/m²	27,3	4,8	26,2	14,5 - 46,1
Morphinäquivalent in mg/Tag	117,2	69,8	90	10 - 600
Dauer Opioid-Einnahme in Jahren	6,6	3,9	5	6 Wochen – 30 Jahre

Der [Tabelle 3](#) ist zu entnehmen, dass die Patienten des untersuchten Kollektivs durchschnittlich 62,8 Jahre alt waren, wobei der jüngste eingeschlossene Patient 25 und der älteste Patient 90 Jahre alt waren. Der Mittelwert des Body-Mass-Indexes betrug 27,3. Die durchschnittlich eingenommene Opioiddosis lag im Median bei 90 mg Morphinäquivalent pro Tag und die durchschnittliche Opioid-Einnahmedauer im Median bei 5 Jahren, wobei hier eine Zeitspanne von 6 Wochen bis 30 Jahren vorlag.

Die Altersverteilung, dargestellt in [Abbildung 2](#), zeigt, dass der Anteil der Patienten unter 40 Jahren 4% betrug, 86% der Patienten waren 40 bis 79 Jahre alt, wobei die 70- bis 79-jährigen mit 30% die größte Population darstellten. Die Geschlechterverteilung war mit 56% Frauen und 44% ausgewogen.

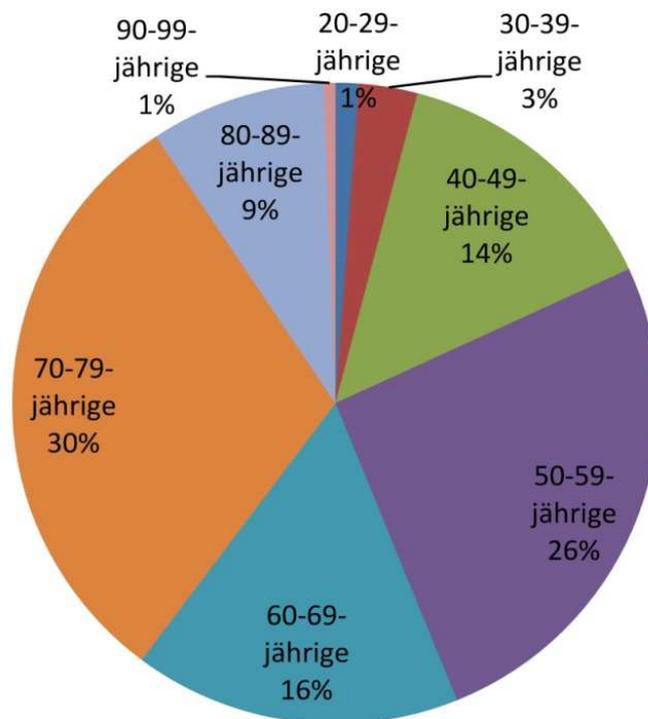


Abbildung 2. Altersverteilung der 171 Schmerzpatienten

4.3 Schmerzursachen und –intensität

Einige Patienten wurden wegen mehrerer Schmerzursachen gleichzeitig behandelt. Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, wurden die verschiedenen Diagnosen in sieben Kategorien eingeteilt und jeder Patient wurde derjenigen Kategorie zugeteilt, wegen der er hauptsächlich therapiert wurde. Die Zuteilung ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Ein Großteil der 171 Patienten der Studienpopulation wurde wegen Rückenschmerzen behandelt, nämlich 44% (n=76). 21% wurden wegen anderweitiger muskuloskelettaler und 20% wegen neuropathischer Schmerzen therapiert. Die verbleibenden 14% bedurften wegen Krebserkrankungen oder deren Folgen, rheumatischen, abdominellen oder sonstigen Beschwerden einer Schmerztherapie.

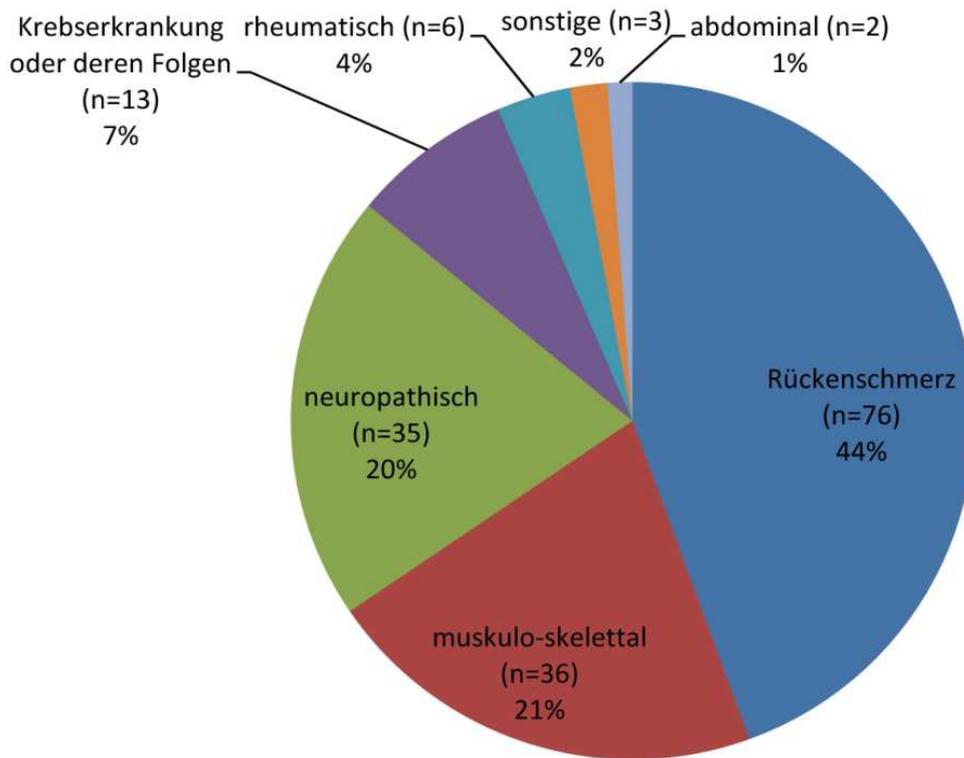


Abbildung 3. Verteilung der Hauptschmerzdiagnosen der Patienten mit kontinuierlicher Opioidaufnahme

58% der Patienten (n=100) gaben an, unter starken Schmerzen zu leiden, die einer Schmerzstärke von 6 – 10 auf der numerischen Ratingskala entsprachen (s. [Abbildung 4](#)). Lediglich 13% (n=23) gaben eine leichte Schmerzstärke von 1 – 3 an und 28% (n=48) eine mittlere Stärke von 4 – 5. Der Mittelwert betrug 5,74.

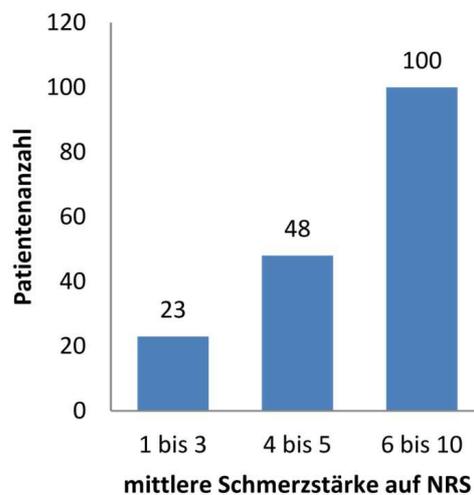


Abbildung 4. Verteilung der Patienten mit niedrigen, mittleren und starken Schmerzen

4.4 Opiode

Die Dosis der täglichen Opioidaufnahme variierte innerhalb des Patientenkollektivs und reichte von 10 mg bis 600 mg Morphinäquivalent pro Tag. Die Anzahl der Patienten je Dosisintervall von 20 mg wurde in [Abbildung 5](#) dargestellt. Die größten Patientenanzahlen mit mindestens 18 Patienten pro Dosisintervall gab es bei den Dosierungen von 21 – 120 mg Morphinäquivalent pro Tag.

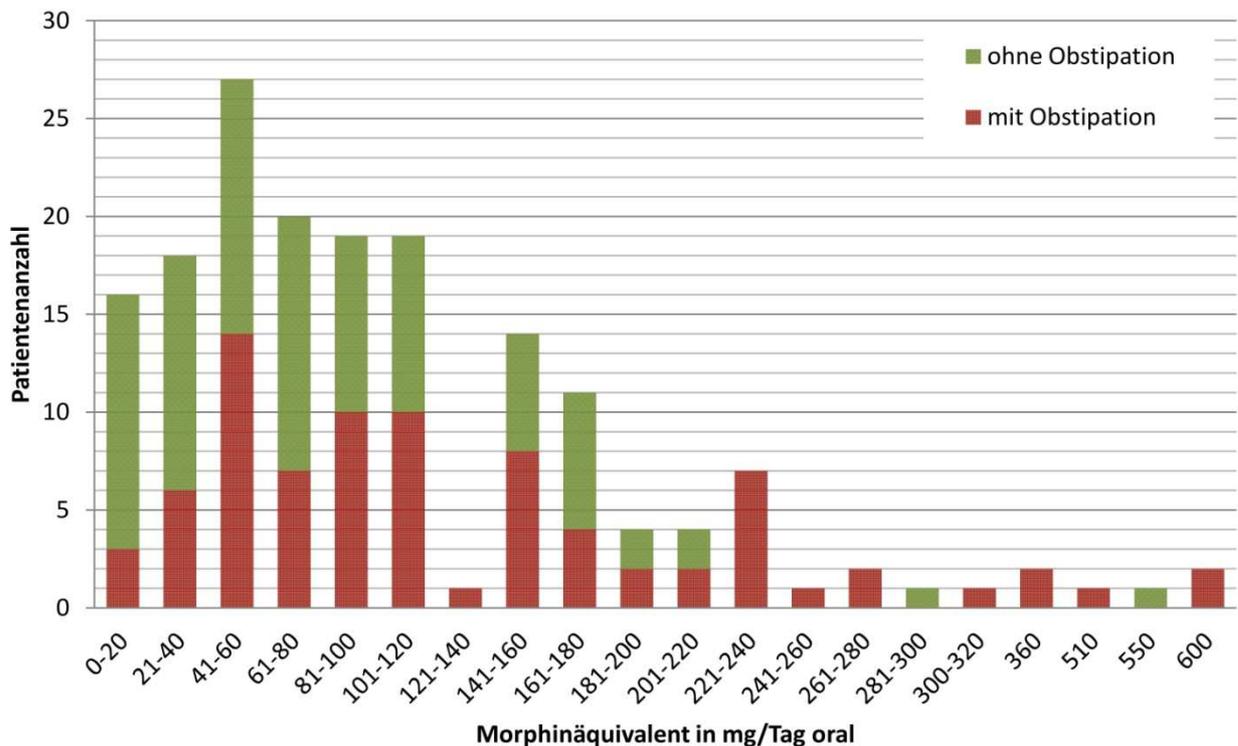


Abbildung 5. Verteilung der täglichen Dosis von Morphinäquivalenten mit Angabe des jeweiligen Anteils an Patienten, die von Obstipation betroffen waren (23)

Was die Art der Applikation betraf, so wurde dem mit Abstand größten Teil der Patienten das Opioid auf oralem Wege zugeführt, nämlich 86 % (n=147) (s. [Abbildung 6](#)). Eine kleinere Gruppe von Patienten mit einem Anteil von 14% wandte das Opioid mittels eines transdermalen therapeutischen Systems an.

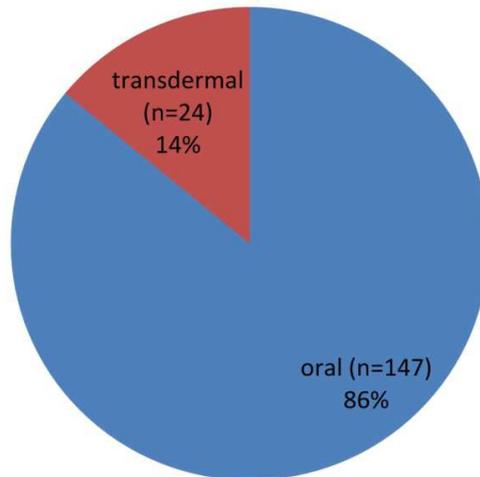


Abbildung 6. Applikationsart

Hydromorphon und Tapentadol waren mit jeweils 22% und 20% die am häufigsten verordneten Opiode in der Studienpopulation (s. [Abbildung 7](#)). Oxycodon in fester Kombination mit Naloxon wurde bei 19% der Patienten verordnet, Morphin bei 13% und Fentanyl bei 11%. Tilidin erhielten 5% und Buprenorphin, Tramadol, Oxycodon und Tilidin in fester Kombination mit Naloxon jeweils weniger als 5% der Studienpopulation.

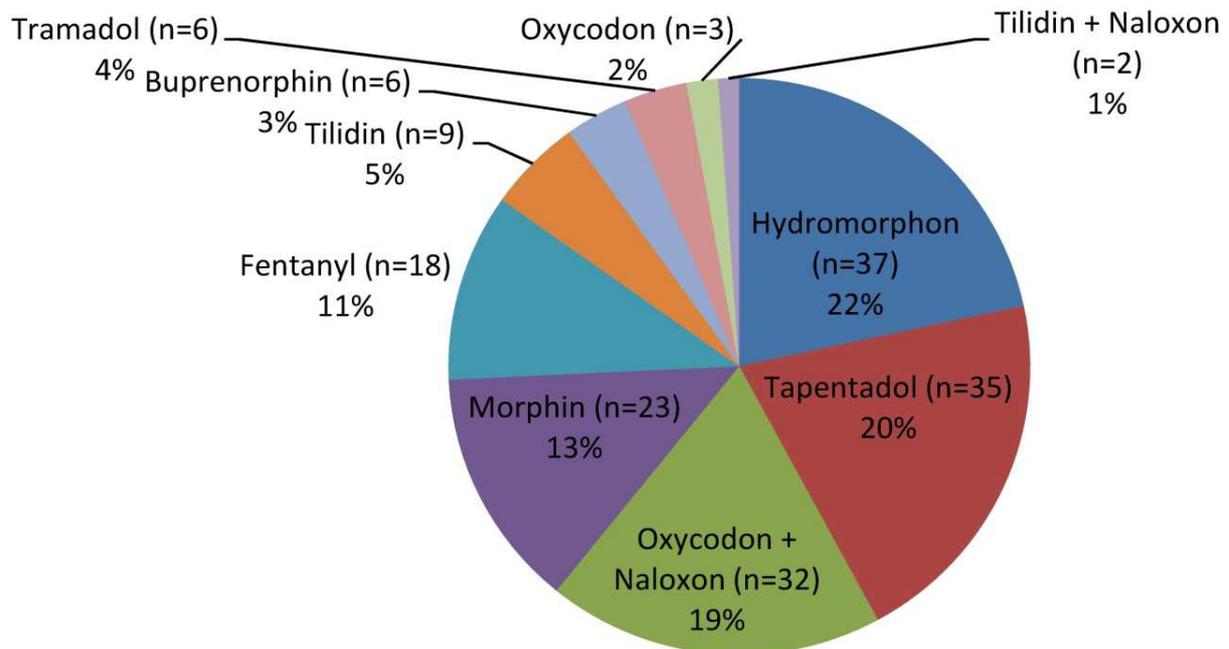


Abbildung 7. Verteilung der verordneten Opiode

4.5 Obstipation

Bei etwa der Hälfte der 171 untersuchten Patienten, nämlich 49% (n=84), lag aktuell eine Obstipation laut Definition vor. 24 (14%) von diesen Patienten gaben außerdem an, trotz Laxantherapie an klinischen Obstipationssymptomen zu leiden. Die anderen 60 Patienten waren unter Laxantherapie symptomfrei.

Die andere Hälfte der Studienpopulation, insgesamt 51 % (n=87), gab an, dass zurzeit keine Obstipation vorlag und sie komplett auf eine Laxantherapie verzichten konnte. Von dieser Gruppe gaben jedoch 45% (n=39) an, im Verlauf der Opioidbehandlung schon einmal von Obstipation betroffen gewesen zu sein und 60% (n=52) von ihnen hatten zu einem früheren Behandlungszeitpunkt Laxantien verwendet.

Insgesamt waren 5% (n=9) des ganzen Patientenkollektivs in den vergangenen zwei Wochen aufgrund von Obstipation in ärztlicher Behandlung gewesen. Bei 11% (n=19) war dies im gesamten Behandlungsverlauf der Fall.

4.5.1 Zusammenhang zwischen dem subjektivem Obstipationsgrad und der Definition Obstipation

Es wurde überprüft, in wie weit die persönliche Selbsteinschätzung der Patienten, wie stark sie von der Obstipation betroffen sind, mit der oben genannten Definition übereinstimmt. Dazu wurde der Zusammenhang zwischen dem Obstipationsgrad 0 - 10, den die Patienten im Tagesschmerzfragebogen angaben, und dem Vorhandensein von Obstipation ja oder nein laut Definition untersucht. Die Analyse erfolgte mittels einer binären logistischen Regression, wobei die abhängige, dichotome Variable das Vorhandensein von Obstipation laut Definition ja oder nein war und die unabhängige Variable der Obstipationsgrad des letzten Tagesprotokolls.

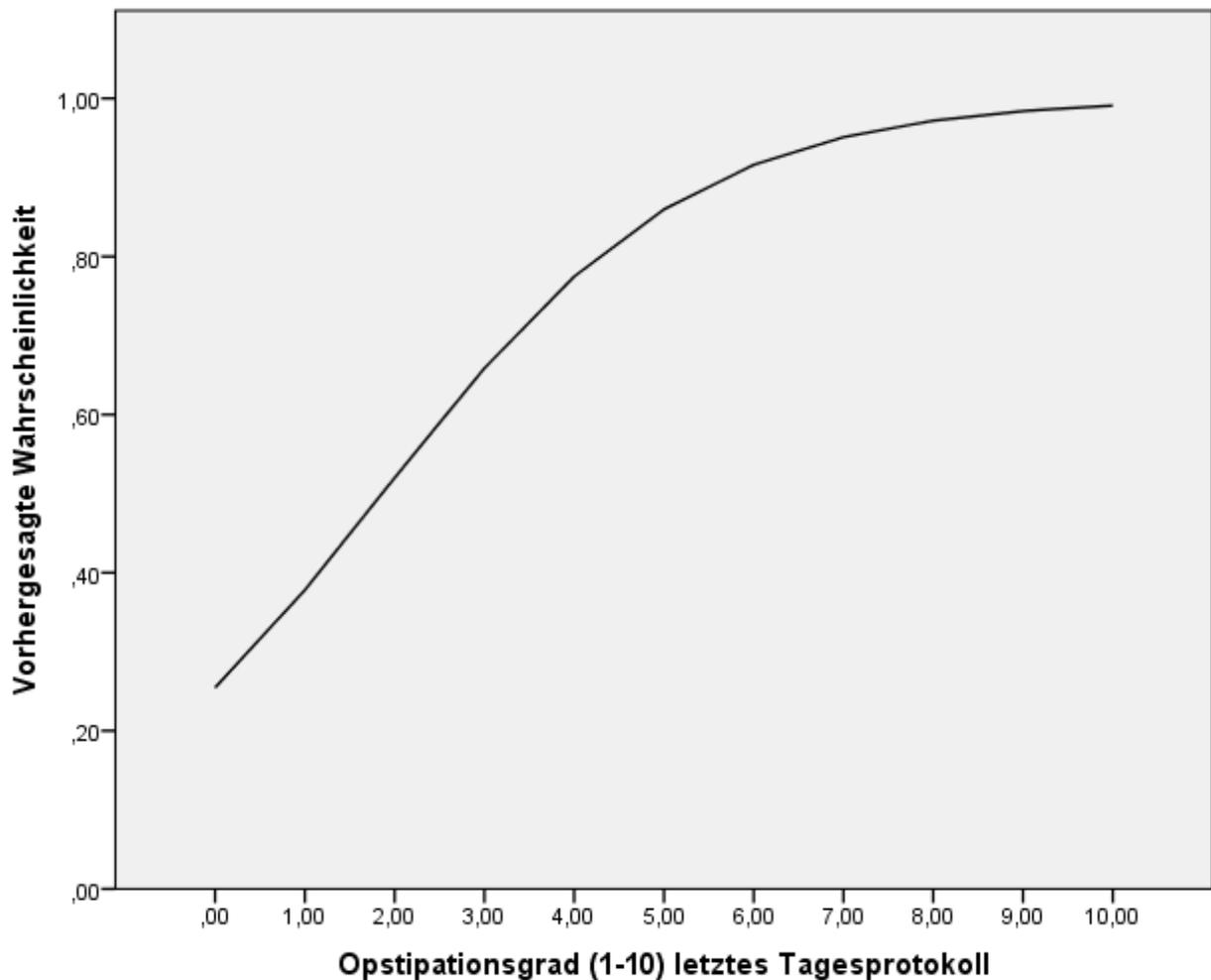


Abbildung 8. Obstipationswahrscheinlichkeit in Prozent in Abhängigkeit von dem Obstipationsgrad (0-10), den die Patienten selbst eingeschätzt haben

Der Zusammenhang zwischen dem selbsteingeschätzten Obstipationsgrad der Patienten und dem Vorhandensein von Obstipation ja oder nein laut Definition ist signifikant ($p < 0,001$). Die Odds Ratio beträgt 1,776 (95% KI 1,464 – 2,154). Somit steigt das Risiko, an einer Obstipation zu leiden mit jedem Punkt auf der Obstipationsgrad-Skala um das etwa 1,8-fache. Die Definition korreliert also mit der Selbsteinschätzung der Patienten und scheint daher ein geeignetes Mittel zu sein.

4.5.2 Zusammenhang zwischen Obstipation und Alter

Abbildung 9 zeigt an, wieviel Prozent der Patienten in einer Altersgruppe von Obstipation betroffen waren. Abgesehen von der sehr kleinen Gruppe der 20-29-

jährigen, ist zu beobachten, dass mit steigendem Alter ebenfalls ein Anstieg zu sehen ist, was den Anteil der Patienten mit Obstipation betrifft.

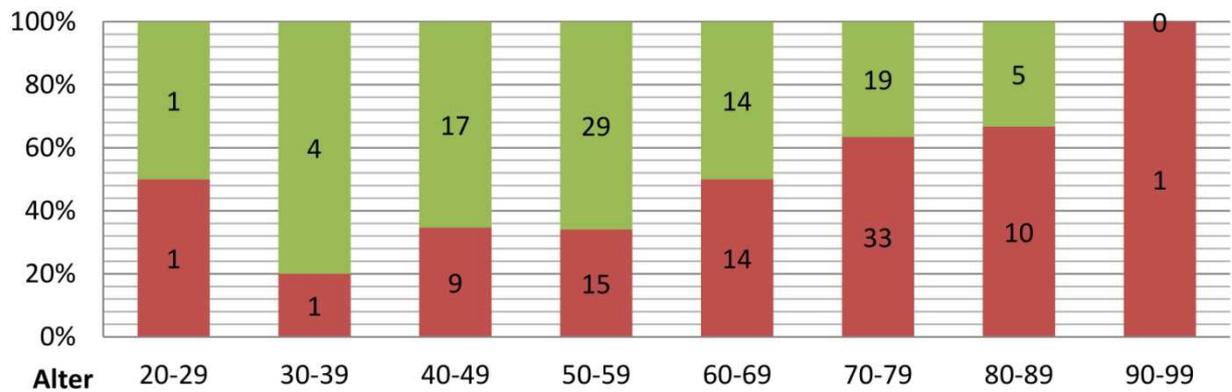


Abbildung 9. Obstipation in den verschiedenen Altersgruppen

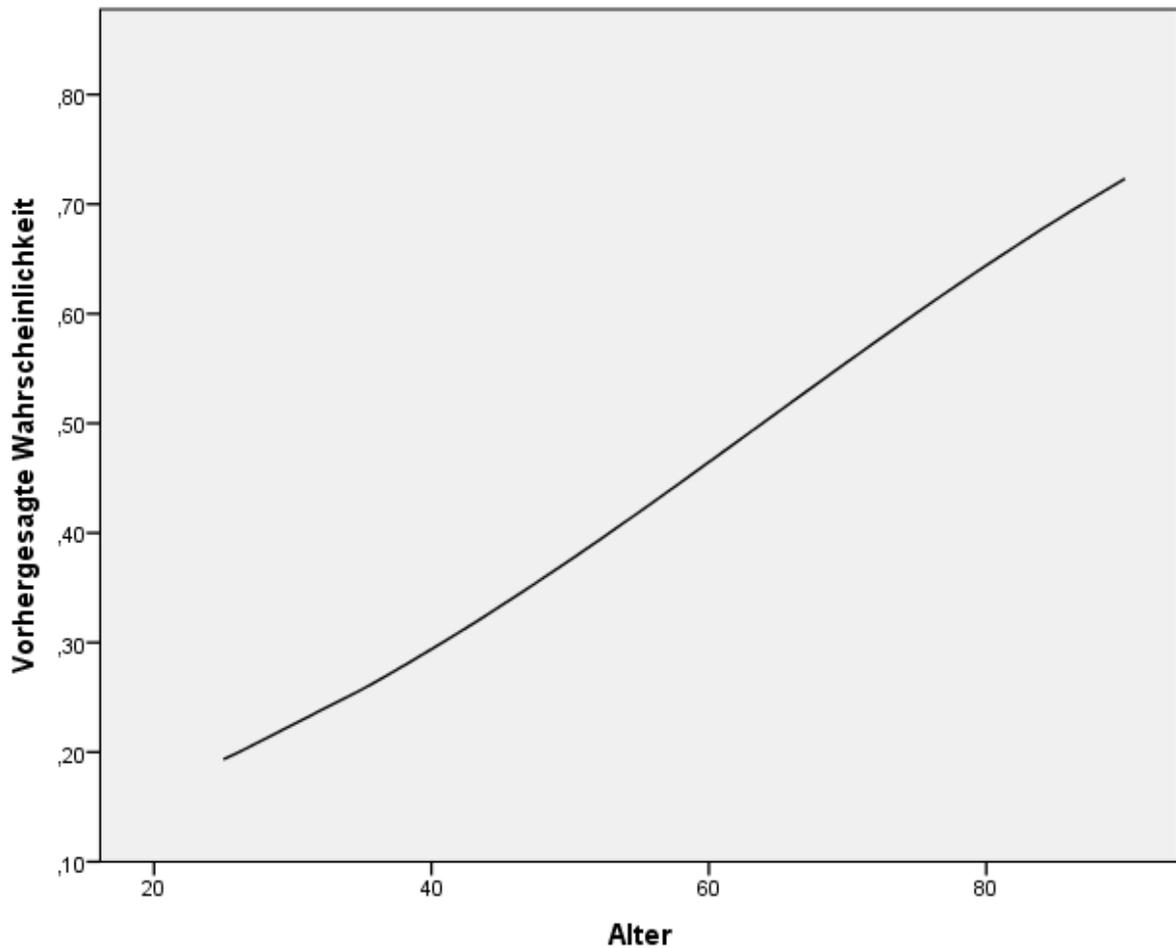


Abbildung 10. Obstipationswahrscheinlichkeit in Prozent in Abhängigkeit vom Alter

Der Einfluss des Alters auf das Risiko von einer Obstipation betroffen zu sein, wurde statistisch mittels binärer logistischer Regression überprüft. Die abhängige Variable war dabei das Vorhandensein von Obstipation ja oder nein, die unabhängige Variable das Patientenalter in Jahren. Dabei ließ sich ein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p=0,003$) mit einer Odds Ratio von 1,037 (95% KI 1,013 – 1,063), d.h. das Risiko, Obstipation zu bekommen steigt mit jedem Lebensjahr um das 1,037-fache.

4.5.3 Zusammenhang zwischen Dauer der Opioidtherapie und Obstipation

Der Zusammenhang zwischen Dauer der Opioidtherapie in Jahren und dem Risiko eine Obstipation zu bekommen wurde ebenfalls mittels binärer logistischer Regression überprüft. Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss festgestellt werden ($p=0,100$).

4.5.4 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Obstipation

Der Anteil der Patienten mit Obstipation innerhalb der Männergruppe ($n=75$) betrug 52% ($n=39$), innerhalb der Frauengruppe ($n=96$) war er 47% ($n=45$) (s. [Abbildung 11](#)). Mittels exaktem Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Obstipation gab. Ein solcher Zusammenhang konnte nicht bestätigt werden ($p=0,540$).

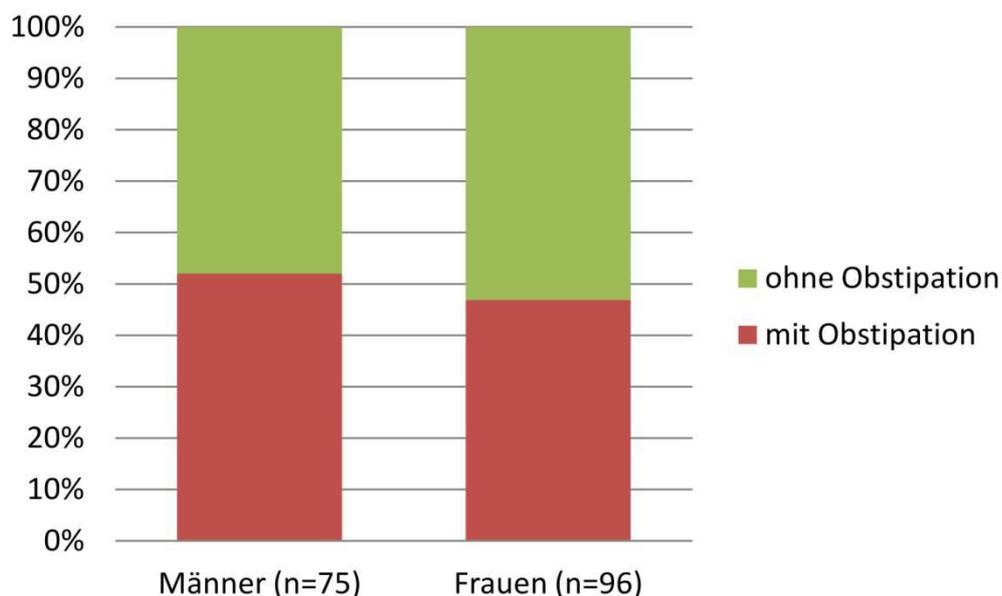


Abbildung 11. Obstipation bei Männern und Frauen

4.5.5 Zusammenhang zwischen Applikationsart und Obstipation

48% (n=71) der Patienten, die ihre Opiode oral einnahmen, waren von Obstipation betroffen und 54% (n=13) der Patienten mit transdermalem therapeutischem System (s. [Abbildung 12](#)). Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Opioidapplikationsart und dem Auftreten von Obstipation wurde hier ebenfalls mittels exaktem Chi-Quadrat-Test überprüft, konnte aber nicht festgestellt werden ($p=0,999$).

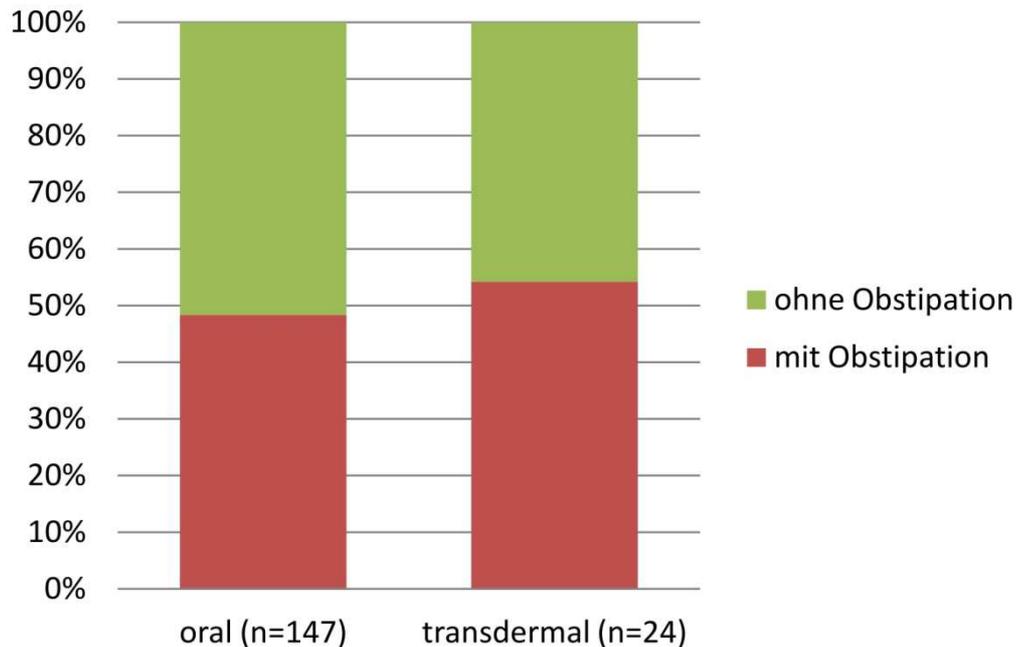


Abbildung 12. Obstipation bei oraler und transdermaler Applikation der Opiode

4.5.6 Zusammenhang zwischen täglicher Opioid-Dosis und Obstipation

Die Anzahl der Patienten je Dosis bzw. je Dosisintervall von 20 mg wurde bereits in [Abbildung 5](#) dargestellt. Dieser Abbildung ist auch zu entnehmen, wie viele Patienten je Dosisintervall an Obstipation litten. Dabei ist mit steigender Dosis auch eine Tendenz zum Anstieg des Anteils der obstipierten Patienten zu beobachten.

Der Einfluss der täglichen Opioid-Dosis auf das Risiko von einer Obstipation betroffen zu sein, wurde statistisch mittels binärer logistischer Regression überprüft. Die abhängige Variable war dabei das Vorhandensein von Obstipation ja oder nein, die unabhängige Variable die tägliche Dosis orales Morphinäquivalent in mg. Dabei ließ sich ein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p=0,002$) mit einem Odds Ratio von 1,006 (95% KI 1,002 – 1,010) für eine Erhöhung um 1 mg und einem Odds Ratio von

1,12 für eine Erhöhung um 20 mg, d.h. das Risiko, Obstipation zu bekommen steigt mit je 20 mg Mehreinnahme um das 1,12-fache.

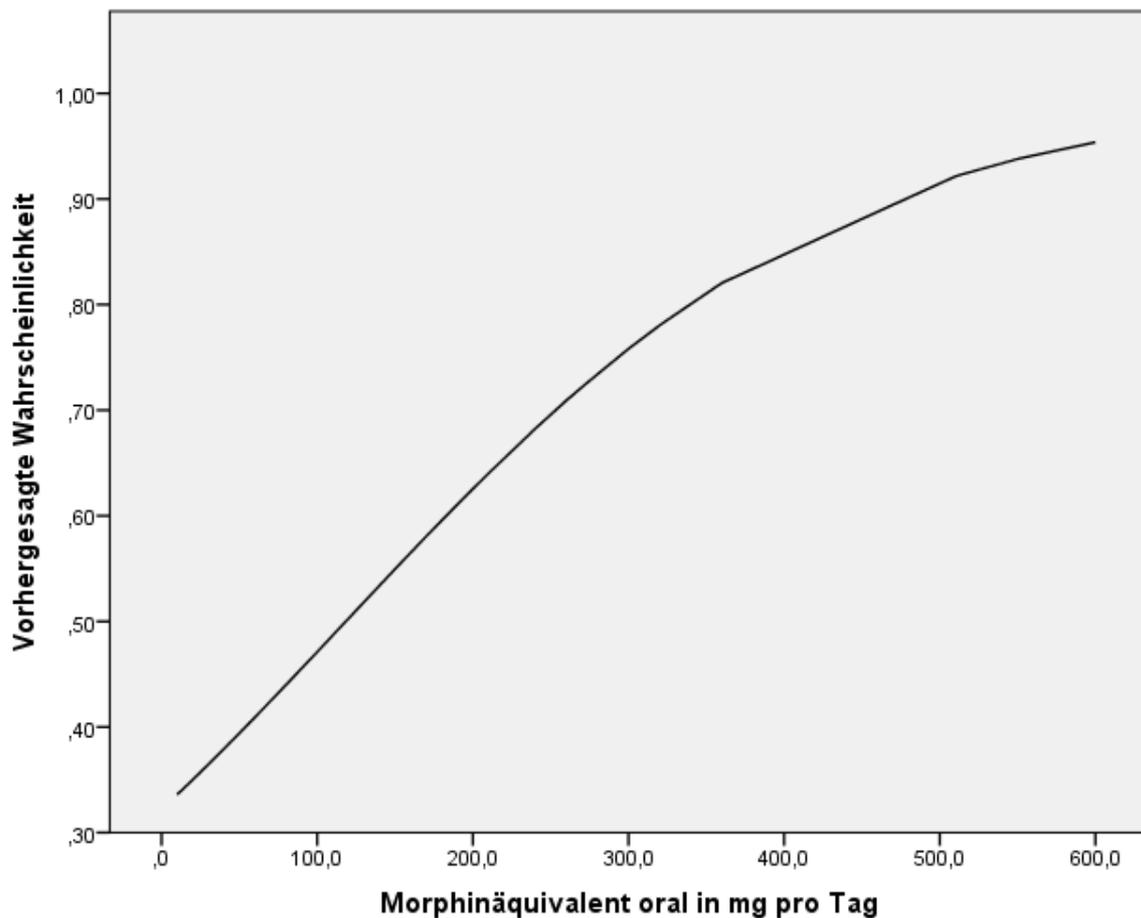


Abbildung 13. Obstipationswahrscheinlichkeit in Prozent in Abhängigkeit von der täglichen Dosis Morphinäquivalent

4.5.7 Zusammenhang zwischen der Einnahme verschiedener Opioide und Obstipation

Abbildung 14 zeigt die fünf in der Studienpopulation am häufigsten verwendeten Opioide und den jeweiligen Anteil der obstipierten Patienten. Die anderen verwendeten Opioide wurden aufgrund der kleinen Fallzahlen ($n < 10$) nicht betrachtet. Während Hydromorphon, Oxycodon + Naloxon, Morphin und Fentanyl jeweils Anteile von Patienten mit Obstipation von über 50% aufwiesen, waren es bei Tapentadol gerade einmal 20% ($n=7$).

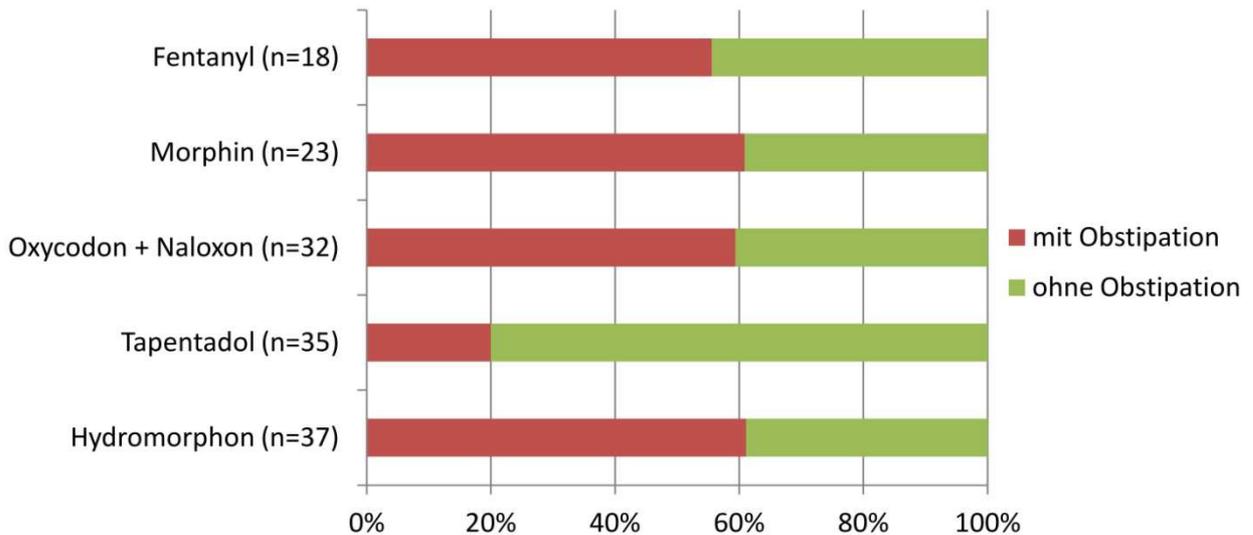


Abbildung 14. Obstipation bei Patientengruppen mit verschiedener Opioidtherapie, mindestens 10 Patienten pro Gruppe

Mittels exaktem Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang gab zwischen dem Auftreten von Obstipation und der Einnahme eines bestimmten Opioids. Das Ergebnis für Tapentadol war dabei signifikant ($p < 0,001$), für die anderen vier verwendeten Opiode jedoch nicht.

In einem zweiten Schritt wurde mittels binärer logistischer Regression der Einfluss von Tapentadol auf das Risiko eine Obstipation zu bekommen untersucht. Die abhängige Variable war dabei das Vorhandensein von Obstipation ja oder nein, die unabhängige Variable die Einnahme von Tapentadol ja oder nein. Das Ergebnis war mit $p < 0,001$ signifikant. Das Odds-Ratio betrug 0,192 (95% KI 0,078 – 0,469), d.h. dass sich das Risiko Obstipation zu bekommen durch die Einnahme von Tapentadol auf etwa ein Fünftel verringert.

Ein Patient aus der Studienpopulation, der beispielsweise 90 mg Morphinäquivalent oral pro Tag erhielt, hatte, sofern er nicht Tapentadol einnahm, eine Obstipationswahrscheinlichkeit von 46%. Würde dieser Patient jedoch Tapentadol einnehmen, so läge seine Obstipationswahrscheinlichkeit nur noch bei rund 9%.

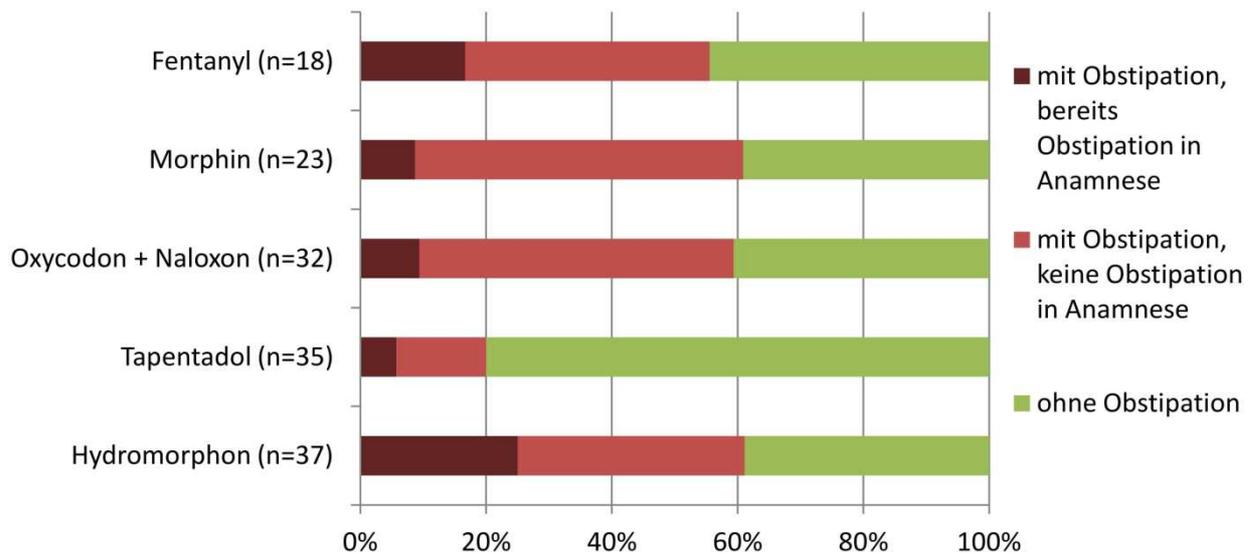


Abbildung 15. Obstipation bei Patienten mit verschiedener Opioidtherapie inklusive Obstipation in der Anamnese (23)

Zusätzlich wurde in [Abbildung 15](#) die Gruppe der Patienten mit Obstipationen unterteilt und es wurde differenziert, ob Patienten schon vor der Verordnung dieses einen Opioids von Obstipation betroffen waren. Der Anteil der a priori obstipierten Patienten war in der Gruppe der Patienten mit Obstipation unter Hydromorphoneinnahme am höchsten mit 41% (n=9), gefolgt von den Gruppen mit Fentanyleinnahme (30%, n=3) und mit Tapentatoleinnahme (29%, n=2). Am niedrigsten war der Prozentsatz bei den Gruppen mit der Kombinationstherapie Oxycodon + Naloxon (15%, n=3) und mit Morphineinnahme (14%, n=2).

4.5.8 Laxansgebrauch

47% (n=81) der 171 untersuchten Patienten wendeten regelmäßig Laxantien an, z.T. auch mehrere Präparate. Macrogol kam dabei mit großem Abstand am häufigsten zur Anwendung. Es wurde von 47 Patienten verwendet (s. [Abbildung 16](#)). 24 Patienten verwendeten regelmäßig Lactulose. Alle weiteren gebräuchlichen Laxantien wurden weit weniger gebraucht (n≤6). Methylnaltrexon und Naloxegol kamen nicht zur Anwendung.

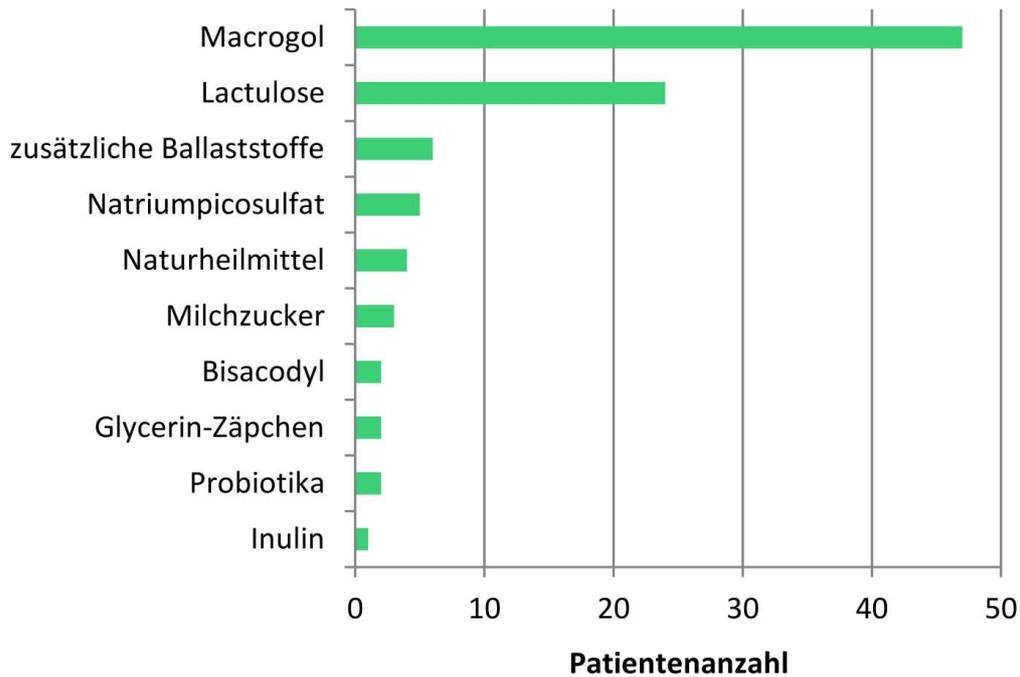


Abbildung 16. Anwendungshäufigkeit verschiedener Laxantien, Mehrfachnennungen möglich (23)

78% der Laxantienanwender kamen mit der Verwendung eines einzelnen Laxanspräparates aus, 21% brauchten eine Kombination von Laxantien (s. [Abbildung 17](#)).

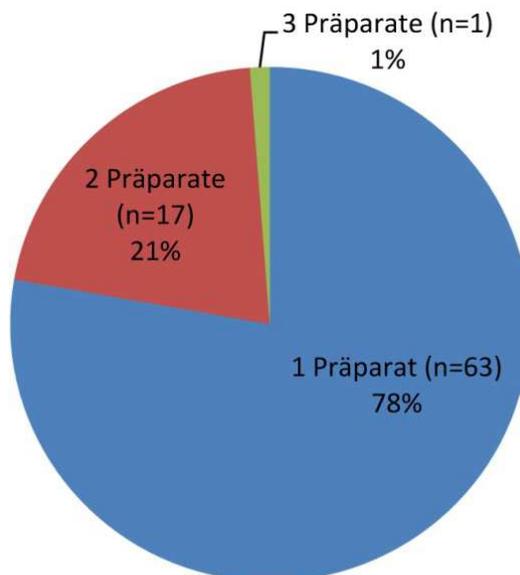


Abbildung 17. Angaben der Patienten, wie viele Laxantien sie regelmäßig einnehmen

4.5.9 Zusammenhang zwischen Einnahme von Antidepressiva und Antikonvulsiva als Komedikation und Obstipation

Da Antidepressiva und Antikonvulsiva eine gängige koanalgetische Medikation darstellen, sollte ihr Einfluss auf die Obstipation ebenfalls gesondert betrachtet werden. Gebräuchliche Antidepressiva waren u.a. Amitryptilin, Doxepin, Duloxetin, Mirtazapin, und Venlafaxin. 51% (n=53) der Patienten mit Antidepressivaeinnahme (n=104) gaben an, zurzeit Probleme mit Obstipation zu haben.

Als Antikonvulsiva wurden v.a. Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin und Oxcarbamazepin verwendet. Von den 104 Patienten mit Antikonvulsivaeinnahme waren 54% (n=56) aktuell von Obstipation betroffen.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde der Zusammenhang zwischen Antidepressiva bzw. Antikonvulsiva und Obstipation untersucht. Es konnte in beiden Fällen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,639$ für Antidepressiva und $p=0,158$ für Antikonvulsiva).

4.5.10 Identifikation von Risikofaktoren für Obstipationen und Confounderanalyse zum Zusammenhang zwischen täglicher Opioid-Dosis und Obstipation

Da im Laufe der statistischen Untersuchung verschiedene Variablen auf ihren Einfluss eine Obstipation zu begünstigen hin überprüft wurden, sollte in einem weiteren Schritt untersucht werden, ob diese Variablen möglicherweise einen Einfluss auf den festgestellten Zusammenhang zwischen täglicher Opioid-Dosis und Obstipation hatten. Der Einfluss wurde mittels multivariater logistischer Regression überprüft und umfasste folgende Variablen: Geschlecht, Alter, Applikationsart, Dauer der Opioidtherapie, Tapentadoleinnahme, und Antidepressivaeinnahme, Antikonvulsivaeinnahme und orales Morphinäquivalent. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 4](#) dargestellt.

Tabelle 4. Obstipation als abhängige Variable in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse (23)

Variable	OR	95% KI	p
Geschlecht (weiblich versus männlich)	1.149	0.571-2.309	0.679
Alter (Risikoerhöhung pro Jahr)	1.037	1.010-1.065	0.007
Applikationsart (transferral versus oral)	0.968	0.371-2.521	0.946
Dauer der Opioidtherapie (Jahre)	1.002	0.934-1.075	0.946
Tapentadoleinnahme (vs. anderes Opioid)	0.198	0.073-0.535	0.001
Antidepressivaeinnahme (vs. keine Einnahme)	1.635	0.798-3.348	0.179
Antikonvulsivaeinnahme (vs. keine Einnahme)	1.931	0.949-3.927	0.069
orales Morphinäquivalent (Risikoerhöhung je 1 mg)	1.007	1.002-1.012	0.004

Der Einfluss der oralen Morphinäquivalenzdosis auf das Risiko Obstipation zu bekommen blieb auch unter der Betrachtung der Kofaktoren statistisch signifikant.

5. Diskussion

Die hier vorliegende retrospektive Kohortenstudie zu OIO und Laxansgebrauch bei chronischen Schmerzpatienten zeigte, dass etwa die Hälfte der Patienten von Obstipation betroffen war und Laxantien zur Symptomverbesserung verwendete. Die andere Hälfte war frei von Obstipation auch ohne Laxantherapie. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Obstipation konnten ein steigendes Lebensalter und eine steigende Opioiddosis identifiziert werden.

5.1 Studienpopulation

Die Daten zur Beschreibung der Studienpopulation (s. [Tabelle 3](#)) wiesen zum Teil recht große Spannweiten auf. Der Mittelwert des Body-Mass-Indexes betrug 26,2 und liegt somit leicht im übergewichtigen Bereich und geringfügig über dem zuletzt 2013 erhobenen Bevölkerungsdurchschnitt von 25,9 für Erwachsene in Deutschland (24). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation von 62,8 Jahren ist im Vergleich zum Durchschnittsalter in Deutschland 2011 von 43,9 (25) als deutlich höher einzustufen. Auch im Vergleich zu anderen demographischen Daten zu chronischen Schmerzpatienten und Patienten mit regelmäßiger Opioidaufnahme in Europa und Nordamerika, die eher Mittelwerte um etwa 50 Jahre (26 - 30) bis 54,1 (31) und 58,4 Jahre (32) präsentieren, liegt der Altersdurchschnitt leicht erhöht.

5.2 Angaben zu Schmerzen

Die Angabe von Rückenschmerzen und anderweitigen muskuloskelettalen Schmerzen als häufigste Hauptschmerzdiagnose von chronischem Schmerz deckt sich mit epidemiologischen Daten aus anderen Studien in Europa und Nordamerika (12, 26, 27, 29, 30, 32). Der überwiegende Teil der Patienten gab an unter starken Schmerzen zu leiden (NRS 6-10) bei einer durchschnittlichen Schmerzstärke von 5,74. Frießem et al. (32) fanden in einer Umfrage 2006 unter chronischen Schmerzpatienten in Deutschland, dass 73,2% der Befragten an einer Schmerzstärke von NRS 6-10 litten und auch Daten aus Nordamerika legen eine durchschnittliche Schmerzstärke von 6,4 auf der NRS unter chronischen Schmerzpatienten nahe (29). Breivik et al. (27) legen

sogar eine Schmerzstärke von > 5 auf der NRS als Teil ihrer Definition für chronische Schmerzen fest.

5.3 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Obstipation

5.3.1 Alter, Geschlecht und Koanalgetika

In der vorliegenden Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und dem Auftreten von Obstipation ($p=0,003$). Dies konnte auch in anderen Studien belegt werden, so wie auch der Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und vermehrtem Auftreten von Obstipation, der sich in dieser Studienpopulation nicht zeigte ($p=0,540$).

In zwei systematischen Reviews nordamerikanischer Studien zur Epidemiologie von Obstipation fanden Higgins und Johanson (33) und McCrea et al. (34) einen graduellen Anstieg des Obstipationsrisikos ab dem 50. Lebensjahr und den höchsten Anstieg ab dem 70. Lebensjahr. Beide identifizierten weibliches Geschlecht ebenfalls als Risikofaktor. Laut Higgins und Johanson (33) ist das Risiko für Frauen um den Faktor 2,2 erhöht. Eine Datenerhebung in neuseeländischen Allgemeinarztpraxen mit 778 eingeschlossenen mindestens 70-jährigen Patienten, von denen 174 obstipiert waren, zeigte ebenfalls einen signifikant höheren Anteil bei Frauen und einen signifikanten Zusammenhang zu steigendem Lebensalter (35). Die Auswertung einer großen US-amerikanischen Datenbank mit etwa 15.000 Patienten aus der Zivilbevölkerung fand ein OR von 2,41 für Obstipation bei Frauen und ein OR von 1,23 für Obstipation mit steigendem Lebensalter von 10 Jahren (36).

Talley et al. (37), die eine britische Datenbank mit über 20.000 Patienten auswerteten, identifizierten Alter und Geschlecht ebenfalls als Risikofaktoren und auch neurologische Erkrankungen. Opioidaufnahme (OR=1,6), Antidepressivaeinnahme (OR=1,9) und Antikonvulsivaeinnahme (OR=2,8) konnten von Talley et al. ebenfalls als signifikant risikosteigernd herausgestellt werden. Obstipation als Nebenwirkung der beiden letztgenannten Präparate, die auch als Koanalgetika verwendet werden, ist bekannt (38, 39, 40), konnte in der vorliegenden retrospektiven Studie jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden.

5.3.2 Applikationsart

Der Einfluss der Applikationsart, oral vs. transdermal, auf die Obstipationsprävalenz erwies sich in der vorliegenden Studie als nicht signifikant ($p=0,961$). Bei der Anwendung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) ist die Opioidexposition seitens des Gastrointestinaltraktes zunächst geringer als bei oraler Opioidaufnahme (9). Daher liegt die Vermutung nahe, dass eine transdermale Applikation weniger Obstipationen verursacht (9).

Dies wurde auch in einer prospektiven multizentrischen Studie mit 680 Rückenschmerzpatienten gezeigt, bei der transdermales Fentanyl mit oralem Morphin verglichen wurde, wobei Fentanyl signifikant weniger Obstipationen verursachte (41). Auch in einer retrospektiven Kohortenstudie mit über 1.800 Patienten, die das Auftreten von Obstipationen unter der Anwendung von transdermalem Fentanyl, oralem retardiertem Morphin und oralem retardiertem Oxycodon untersuchte, fand sich bei der Oxycodonanwendung ein signifikant höheres Obstipationsrisiko gegenüber Fentanyl (42). Das Risiko von Morphin gegenüber Fentanyl war zwar auch erhöht, dies war jedoch nicht signifikant (42).

Da TTS jedoch natürlich eine gewünschte systemische Wirksamkeit entwickeln und so über den Blutweg das enterische Nervensystem erreichen (9), können sie auch gleichermaßen eine Obstipation auslösen, wie ein oral verabreichtes Opioid. In einer prospektiven Studie an 174 ambulanten Tumorpatienten, die entweder mit transdermalem Fentanyl, transdermalem Buprenorphin oder oralem Hydromorphon behandelt wurden, fand sich sogar der gegenteilige Effekt, denn hier fanden die Autoren bei den Patienten unter TTS-Therapie eine signifikant längere Periode ohne Stuhlgang (43).

Andere Autoren gehen mit den Erkenntnissen, die aus der vorliegenden Studienpopulation gewonnen wurden, konform und gehen ebenfalls davon aus, dass der Applikationsweg für die Entwicklung einer OIO keine Rolle spielt (7). Auch in einer jüngst durchgeführte Metaanalyse von Lauche et al. (44) zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von verschiedenen Opioiden konnte kein Vorteil der transdermalen gegenüber der oralen Applikation festgestellt werden. Radbruch et al. (45) fanden

ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei den Nebenwirkungsprofilen verschiedener Applikationswege. Die Studienlage bleibt jedoch uneindeutig.

5.3.3 Dosisabhängigkeit

Es wurde festgestellt, dass ein signifikanter Zusammenhang vorliegt zwischen dem Auftreten von Obstipation und einer höheren Dosis von täglich konsumiertem Morphinäquivalent. Dieser Zusammenhang scheint bei Betrachtung des zugrundeliegenden Pathomechanismus nachvollziehbar, da eine höhere Opioiddosis über eine stärkere Sättigung der enterischen μ -Rezeptoren auch einen größeren obstipierenden Effekt haben könnte. Im Tiermodell konnten dosisabhängige Effekte von Opioiden in vivo bestätigt werden.

Kuo et al. (46) stellten eine Dosis-Wirkungsabhängigkeit von Fentanyl, Buprenorphin, Oxycodon, Morphin-6-glucoronid und Morphin an Ratten fest in Bezug auf Obstipation, wobei diese mittels eines Tests zur Inhibition von Rizinusöl-induzierter Diarrhö getestet wurde. Die Dosis-Wirkungskurve bei Morphin verlief jedoch glockenförmig, d.h. dass der obstipierende Effekt mit steigender Dosis wieder kleiner wurde (46). Nakamura et al. (47) führten ebenfalls Versuche an Ratten zur Relation von Plasmakonzentration und Opioideffekten durch und zwar mit Oxycodon, Morphin und Fentanyl und fanden ebenso eine Dosisabhängigkeit der Inhibition von Rizinusöl-induzierter Diarrhö.

Freye et al. (48) unternahmen eine Untersuchung an gesunden Probanden, um die obstipierende Wirkung von Tramadol, Tilidin/Naloxon und Codein zu vergleichen. Dazu erhielten 18 Probanden jeweils 50 mg der drei o.g. Opioide, dann wurde die gastro-zoekale Transitzeit bestimmt. 12 weitere Probanden erhielten jeweils 100 mg dieser Opioide mit anschließender Transitzeitbestimmung. Die Transitzeit erhöhte sich signifikant bei Verdopplung der Opioiddosis bei Tilidin/Naloxon und bei Codein (48).

Die Tiermodelle und die Untersuchung an gesunden Probanden stützen die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse, dass eine höhere Opioiddosis mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Obstipation führt.

Studien zu dieser expliziten Fragestellung an erkrankten Menschen gibt es kaum. Bennet et al. (49) führten eine prospektive Studie an 50 Krebspatienten in Großbritannien durch, von denen 35 mit Opioiden behandelt wurden. Die

Opioidpatienten wiesen zwar im Durchschnitt eine niedrigere Stuhlfrequenz auf, eine dosisabhängige Obstipationswirkung konnte jedoch nicht beobachtet werden (49). Hierbei ist jedoch auch die geringe Größe der Stichprobe zu beachten.

Eine weitere britische Studie befasste sich mit 274 Krebspatienten, die Morphin in verschiedenen Dosen erhielten (50). In der Studie konnte kein Zusammenhang festgestellt werden zwischen der Krebsdiagnose, der Morphineinnahmedauer, der Morphindosis und Obstipation (50). Die Autoren folgern, dass es eine große interindividuelle Variation bei OIO gibt, da einige Patienten trotz hoher Morphindosen keine Obstipation entwickelten, andere ihre OIO durch Laxansgebrauch aufheben konnten und die dritte Gruppe trotz hoher Laxansdosen keine adäquate Symptomverbesserung der OIO gelang (50).

5.4 Obstipationen unter verschiedenen Opioiden

Die statistisch signifikant niedrigere Prävalenz von Obstipationen unter Tapentadoleinnahme ($p < 0,001$) ist auffällig, deckt sich jedoch weitestgehend mit der bisherigen Studienlage zu diesem Präparat, dessen Markteinführung erst wenige Jahre zurückliegt.

Etropolski et al. (51) verglichen die Ergebnisse von vier randomisierten kontrollierten Studien der Phase 3, die insgesamt über 4000 Patienten umfassten, zur Sicherheit und Verträglichkeit von Tapentadol und Oxycodon, wobei die Inzidenz von häufigen unter Opioidtherapie beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Oxycodon mit 65,4% höher war als bei Tapentadol mit 47,3%.

Auch Merker et al. (52) kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen. In einer Metaanalyse zu „Unerwünschte[n] Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon“ schlossen sie 9 randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien mit insgesamt fast 8000 Patienten ein und fanden dabei ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer Obstipation unter Tapentadol verglichen mit Oxycodon (RR: 0,47 KI: 0,40 – 0,56) (52). Die Autoren vermuten die Ursache der niedrigeren Obstipationsinzidenz in dem schwächer ausgeprägten μ -Agonismus von Tapentadol bei mindestens äquivalenter analgetischer Wirkung im Vergleich zu Oxycodon (52).

Auffällig ist außerdem, dass die Wirkstoffkombination von oralem Oxycodon und Naloxon in der hier vorliegenden Studie statistisch gesehen keinen signifikanten Vorteil gegenüber den anderen verwendeten Opioiden bot in Bezug auf die Obstipationswahrscheinlichkeit, obwohl eine verbesserte Darmfunktion bei Verwendung dieser Präparatkombination aus der Literatur bekannt ist (53). Bei der hier betrachteten Studienpopulation ist jedoch zu beachten, dass keine Daten zu einer möglichen Opioidrotation im Vorfeld gesammelt wurden, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten mit Oxycodon und Naloxon schon zuvor mit einer anderen Opioidmedikation unter besonders persistenter Obstipation litten. Dies führt möglicherweise zu einer Verfälschung der Ergebnisse zu Ungunsten dieser Präparatkombination.

Ein direkter klinischer Vergleich zwischen Tapentadol und Oxycodon/Naloxon wurde nach Kenntnis der Autorin bisher noch nicht durchgeführt. Coluzzi et al. (54) verglichen die beiden Opioide jedoch indirekt in einer Metaanalyse, in die jeweils 3 randomisierte kontrollierte Studien einbezogen wurden, die Tapentadol vs. Oxycodon und Oxycodon/Naloxon vs. Oxycodon untersuchten. In Bezug auf Obstipation erwies sich keines der beiden verglichenen Präparate Tapentadol und Oxycodon/Naloxon dem anderen gegenüber als überlegen; beide zeigten eine Risikoreduktion von 40% gegenüber Oxycodon allein (54).

Zu den hier aufgeführten Studien muss jedoch als Einschränkung erwähnt werden, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht speziell im Mittelpunkt standen. Sowohl ein direkter klinischer Vergleich zwischen Oxycodon/Naloxon und Tapentadol wäre wünschenswert als auch größere Anwendungsstudien zur genaueren Evaluierung der Nebenwirkungen der beiden Substanzen.

5.5 Dauer der Opioidtherapie und Toleranzentwicklung

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer der Opioidanwendung und dem Obstipationsrisiko ($p=0,100$). Dies spricht gegen eine Toleranzentwicklung in Bezug auf die Nebenwirkung Obstipation unter Opioidtherapie, ein Effekt der aus der Literatur hinreichend bekannt ist (5, 8). Daher sollte das Auftreten von Obstipation im Verlauf der gesamten Opioidtherapie erwartet, angesprochen und überwacht werden (8).

5.6 Laxansanwendung

Hier ist auffällig, dass 51% der Studienpopulation zum Untersuchungszeitpunkt keinerlei Laxantien einnahmen und auch keine klinischen Symptome einer Obstipation aufwiesen trotz langfristiger Opioidmedikation. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Schmerzgesellschaft zur „Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung von nicht tumorbedingten Schmerzen“ wird eine prophylaktische Laxansgabe bei Opioidtherapie empfohlen (55). Da Laxantien jedoch auch ein Nebenwirkungspotential aufweisen, ist die prophylaktische Gabe im Einzelfall ggf. zu überdenken. Kumar et al. (5) weisen in einer Übersichtsarbeit darauf hin, dass Laxantien Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Bauchschmerzen verursachen können, was sogar zu einer Beendigung der Laxansanwendung führen kann. Des Weiteren können Laxantien sowohl für weitere gastrointestinale Beschwerden die Ursache sein, wie etwa vermehrte Gasbildung und Völlegefühl (12) sowie Flatulenz (56), als auch für Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt (57). Außerdem können Schwierigkeiten bei der oralen Aufnahme, Dyspepsie und Ablehnung gegen den Geschmack des Laxanspräparates zum Unbehagen der Patienten beitragen (58).

In Anbetracht dieser Tatsachen scheint es sinnvoll, die Laxansgabe im individuellen Fall abzuwägen bzw. über die Notwendigkeit einer Einnahme zusammen mit dem Patienten zu entscheiden und gemeinsam mit ihm ein geeignetes Präparat auszuwählen. Dazu ist im Vorfeld eine genaue Aufklärung über unerwünschte Wirkungen von Opioiden, Verhalten beim Auftreten von Obstipation und Anwendung von Laxantien notwendig, so wie sie hier auch bei allen Studienpatienten stattgefunden hat. Hierzu gehört auch die Beratung zur Lebensstilanpassung, die Empfehlungen zu vermehrtem Flüssigkeits- und Ballaststoffkonsum und zu häufiger körperlicher Bewegung umfasst (59). In der aktuellen Leitlinie wird betont, dass der Patient über Nutzen und Schaden der Pharmakotherapie im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung aufzuklären ist und Patientenpräferenzen ausdrücklich berücksichtigt werden sollen (55). Nobis und Pielsticker weisen auf die Notwendigkeit der Beteiligung des Patienten an Entscheidungsprozessen und den „aktive[n] Wunsch nach Informationen seitens des Patienten“ hin (60).

5.7 Limitationen

Bei der hier vorliegenden retrospektiven Analyse handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie, so dass keine Rückschlüsse auf Ursachen gezogen werden können. Es ist auch nicht auszuschließen, dass mögliche Confounder, die hier keine Beachtung fanden, die Ergebnisse verzerren oder verfälschen. Die Studienpopulation bestand aus einzigartigen Patientenkollektiven von zwei Schmerzzambulanzen in Deutschland mit eher geringer Fallzahl. Die Übertragbarkeit auf andere Patientenpopulationen ist somit eingeschränkt.

Auch war die Studienpopulation in vielen Merkmalen eher heterogen. Die Therapiemodalitäten der einzelnen Patienten unterschieden sich zum Teil erheblich. Das Alter der Patienten dieser Studie lag im Durchschnitt über dem der deutschen Bevölkerung und über dem anderer demographischer Daten zu chronischer Schmerzpatienten und Patienten mit regelmäßiger Opioidaufnahme. Diese Faktoren schränken die Übertragbarkeit weiter ein.

Es wurden weder Daten zu einer möglichen vorhergehenden Opioidrotation erhoben, noch zu einer möglichen Änderung der täglichen Opioiddosis unmittelbar vor dem Erhebungszeitpunkt der Daten, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein hier festgestellter Obstipationsrisikofaktor auf ein anderes Opioid oder eine andere Dosierung zurückzuführen ist.

Der Laxansgebrauch wurde nicht genauer quantifiziert. Die 47% der Patienten, die regelmäßig Laxantien anwendeten und somit zu den Patienten mit Obstipation gerechnet wurden, konnten sowohl mehrmals täglich auf Laxantien zurückgreifen als auch einmal pro Woche. Auch die Anzahl der positiven Rom-III-Kriterien wurde nicht angegeben. Die Intensität der Obstipation blieb somit unberücksichtigt.

5.8 Schlussfolgerung

Obstipation ist eine häufig vorkommende Nebenwirkung bei Langzeit-Opioidtherapie, die in signifikantem Zusammenhang steht mit steigendem Patientenalter und steigender Opioiddosis und mit fehlender Tendenz zur Toleranzentwicklung. Ein großer Teil der

Patienten kommt dennoch ohne regelmäßige Laxansgabe aus. Daher empfiehlt sich eine bedarfsadaptierte Laxantherapie, die den individuellen Bedürfnissen des Patienten gerecht wird. Im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie spielen eine effektive Informationsvermittlung über Nutzen und Schaden der eingesetzten Medikamente bzw. eine ausführliche Patientenedukation sowie die Einbeziehung des Patienten im Sinne einer partizipativen Entscheidung eine wichtige Rolle (55, 61).

Die möglichen Vorteile von Tapentadol in Hinblick auf das Obstipationsrisiko sollten in zukünftigen randomisierten kontrollierten Studien genauer untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Global opioid consumption. Madison: Pain & Policy Studies Group, 2013 (Accessed January 1, 2015 at http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/global_me.pdf).
2. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Jan;110(4):45-51.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004 Dec;112(3):372-80.
4. Law PY, Reggio PH, Loh HH. Opioid receptors: toward separation of analgesic from undesirable effects. *Trends Biochem Sci.* 2013 Jun;38(6):275-82.
5. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:141737.
6. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012 Dec;10(6):331-42.
7. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-Induced Bowel Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Initial Therapeutic Approach. *Am J Gastroenterol.* 2014 Sep 10;2(1):31-37.
8. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
9. Müller-Lissner S. [Opiate induced constipation--mechanisms, relevance and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Oct;138(43):2207-11.
10. Cook SF, Lanza L, Zhou X, Sweeney CT, Goss D, Hollis K, Mangel AW, Fehnel SE. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jun;27(12):1224-32.

11. Baldini A, Von Korff M, Lin EH. A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(3).
12. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009 Jan;10(1):35-42.
13. Wein S. Opioid-induced constipation. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012 Dec;26(4):382-4.
14. Wirz S, Andrejew N, Beck D, Becker G, Eifinger F, Haas U, Kaufmann J, Krammer H, Meißner W, Osterbrink J, Schenk M, Sittig H, Sittl R, Sittl R, Standop J, Wartenberg H, Wittmann M. Opioid-induzierte Obstipation. 1. Auflage. Bremen: Uni-Med 2009.
15. Galligan JJ, Burks TF. Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983 Aug;226(2):356-61.
16. Müller-Lissner S. [Pharmacological treatment of constipation]. *Internist (Berl).* 2013 Apr;54(4):498-504.
17. Anantharamu T, Sharma S, Gupta AK, Dahiya N, Singh Brashier DB, Sharma AK. Naloxegol: First oral peripherally acting mu opioid receptor antagonists for opioid-induced constipation. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015 Jul-Sep;6(3):188-92.
18. Koopmans G, Simpson K, De Andrés J, Lux EA, Wagemans M, Van Megen Y. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Curr Med Res Opin.* 2014 Nov;30(11):2389-96.
19. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol.* 2011 May;106(5):835-42.
20. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F. [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz.* 2015 Feb;29(1):109-30.

21. LONTS Praxiswerkzeug Opioidwechsel. Berlin: Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., 2012. (Accessed September 1, 2014 at http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_09.pdf).
22. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1480-91. Review. Erratum in: *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):688.
23. Tafelski S, Beutlhauser T, Bellin F, Reuter E, Fritzsche T, West C, Schäfer M. [Incidence of constipation in patients with outpatient opioid therapy]. *Schmerz*. 2016 Apr;30(2):158-65.
24. Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen in Prozent. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes), 2006 (Accessed September 30, 2015 at : https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_110/1/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_138/D.002/3246).
25. Altersstruktur der Bevölkerung auf Grundlage des Zensus nahezu unverändert. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2015 (Accessed September 30, 2015 at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/ImFokus/Bevoelkerung/AltersstrukturZensus.html>).
26. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, Campbell CI, Merrill JO, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Dec; 18(12):1166-75.
27. 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 May; 10(4):287-333.
28. Mailis-Gagnon A, Yegneswaran B, Lakha SF, Nicholson K, Steiman AJ, Ng D, Papagapiou M, Umana M, Cohodarevic T, Zurowski M. Pain characteristics and

demographics of patients attending a university-affiliated pain clinic in Toronto, Ontario. *Pain Res Manag.* 2007 Summer;12(2):93-9.

29. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Ou T, Louffat A, Yegneswaran B, Umana M, Cohodarevic T, Nicholson K, Deshpande A. Chronic noncancer pain: characteristics of patients prescribed opioids by community physicians and referred to a tertiary pain clinic. *Can Fam Physician.* 2011 Mar;57(3):e97-105.

30. Schütze A, Kaiser U, Etrich U, Grosse K, Gossrau G, Schiller M, Pöhlmann K, Brannasch K, Scharnagel R, Sabatowski R. [Evaluation of a multimodal pain therapy at the University Pain Centre Dresden]. *Schmerz.* 2009 Dec;23(6):609-17.

31. Pfingsten M, Schöps P, Wille T, Terp L, Hildebrandt J. [Classification of chronic pain. Quantification and grading with the Mainz Pain Staging System]. *Schmerz.* 2000 Feb;14(1):10-7.

32. Friessem CH, Willweber-Strumpf A, Zenz MW. Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. *BMC Public Health.* 2009 Aug 18;9:299.

33. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2004 Apr;99(4):750-9.

34. McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Apr;37(4):737-45.

35. Campbell AJ, Busby WJ, Horwath CC. Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over. *J Epidemiol Community Health.* 1993 Feb;47(1):23-6.

36. Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health.* 1990 Feb;80(2):185-9.

37. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol.* 2003 May;98(5):1107-11.

38. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov;23(11):1443-51.
39. Freynhagen R, Serpell M, Emir B, Whalen E, Parsons B, Clair A, Latymer M. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract.* 2015 Jan;15(1):47-57.
40. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, Kazemi H, Gorji A. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure.* 2011 May;20(4):343-6.
41. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Nov 15;30(22):2484-90.
42. Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J.* 2004 Feb;97(2):129-34.
43. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, Standop J, Kloecker N, Nadstawek J. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain.* 2009 Aug;13(7):737-43.
44. Lauche R, Klose P, Radbruch L, Welsch P, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week's duration]. *Schmerz.* 2015 Feb;29(1):73-84.
45. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):578-96.
46. Kuo A, Wyse BD, Meutermans W, Smith MT. In vivo profiling of seven common opioids for antinociception, constipation and respiratory depression: no two opioids have the same profile. *Br J Pharmacol.* 2015 Jan;172(2):532-48.

47. Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, Minami K, Koike K, Habu-Tomita N, Nanba K, Hamaguchi K, Noshi E, Hashimoto H, Nishino I, Okabayashi Y, Koyabu K, Kihara T, Iwamoto Y, Inoue Y, Narita M, Suzuki T, Kato A. Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(4):318-34.
48. Freye E, Rosenkranz B, Neruda B. [Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers]. *Schmerz.* 1996 Oct 28;10(5):254-60.
49. Bennett M, Cresswell H. Factors influencing constipation in advanced cancer patients: a prospective study of opioid dose, dantron dose and physical functioning. *Palliat Med.* 2003 Jul;17(5):418-22.
50. Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, Sato H, Riley J. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer.* 2008 May;16(5):453-9.
51. Etropolski M, Kuperwasser B, Flügel M, Häufel T, Lange B, Rauschkolb C, Laschewski F. Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: pooled analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014 Jun;31(6):604-20.
52. Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. [Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies]. *Schmerz.* 2012 Feb;26(1):16-26.
53. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Mar;10(4):531-43.
54. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1139-51.

55. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Oct 24;111(43):732-40.
56. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005 Apr;100(4):936-71.
57. Latasch L, Zimmermann M, Eberhardt B, Jurna I. [Treatment of morphine-induced constipation with oral naloxone]. *Anaesthesist.* 1997 Mar;46(3):191-4.
58. Noguera A, Centeno C, Librada S, Nabal M. Clinical use of oral laxatives in palliative care services in Spain. *Support Care Cancer.* 2010 Nov;18(11):1491-4.
59. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JR, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond WW; European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008 Oct;22(7):796-807.
60. Nobis HG, Pielsticker A. [Medical education and communication in primary pain treatment: clinical relevance and pedagogic challenge]. *Schmerz.* 2013 Jun;27(3):317-24.
61. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, Kaiser U, Klasen B, Klimczyk K, Lutz J, Nagel B, Pfingsten M, Sabatowski R, Schesser R, Schiltenswolf M, Seeger D, Söllner W. [Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome. Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents]. *Schmerz.* 2014 Oct;28(5):459-72.

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Felicitas Bellin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Kohortenstudie zu Opioid-induzierter Obstipation und Laxansgebrauch bei chronischen Schmerzpatienten“ 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.“

Datum

Unterschrift

8. Publikationsliste

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Felicitas Bellin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Publikation: Tafelski S, Beutlhauser T, Bellin F, Reuter E, Fritzsche T, West C, Schäfer M. Auftreten von Obstipation bei Patienten mit ambulanter Opioidtherapie. Der Schmerz, 2016 Apr;30(2):158-65.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Erstellung von Grafiken, Mitarbeit am Manuskript

2. Publikation: Tafelski S, Bellin F, Denke C, Beutlhauser T, Fritzsche T, West C, Schäfer M. Diagnostic Performance of Self-Assessment for Constipation in Patients With Long-Term Opioid Treatment. Medicine (Baltimore), 2015 Dec;94(50):e2227

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Mitarbeit am Manuskript

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies dafür, dass ich diese Arbeit in ihrer Klinik durchführen durfte.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Michael Schäfer für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die hervorragende Betreuung des ganzen Projektes, für ein stets offenes Ohr bei Fragen und Problemen, für die wertvolle Beratung vom Anfang der Arbeit bis zu ihrer Fertigstellung und für die große Zuverlässigkeit.

Bei Herrn Dr. med. Sascha Tafelski möchte ich mich bedanken für die große Hilfe bei der Ausarbeitung und Interpretation der Ergebnisse, für die kritische und hilfreiche Durchsicht der Texte, für die vielen guten Ideen und Anregungen, die diese Arbeit vorangebracht haben und für die konstruktive Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich den beiden Teams der Schmerzambulanzen der Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum danken für die Hilfe bei der Erfassung der Daten, aber auch für die freundlichen Worte und die nette Atmosphäre, so dass ich mich dort stets willkommen gefühlt habe. Vielen Dank auch an die Leiter der beiden Schmerzambulanzen, Herrn Dr. med. Thomas Fritzsche und Frau Dr. med. Christina West, für die Möglichkeit, die Daten in ihren Ambulanzen zu erheben und für die Unterstützung und Beratung währenddessen.

Herrn Dr. med. Torsten Beuthauser danke ich für die hilfreichen Hinweise und die Begleitung der Arbeit in ihrer Startphase.

Die statistische Beratung übernahm der Diplom-Psychologe Herr Daniel Schulze, Beratung und Nachhilfe in Statistik und Methoden für Psychologen, Mediziner und Sozialwissenschaftler, Karl-Marx-Str. 162, 12043 Berlin. Vielen Dank an dieser Stelle auch für die geduldigen Erklärungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, insbesondere bei meinem Verlobten Alexander Wendlandt und bei meinen Eltern Susanne und Gregor Bellin und meinem Bruder Robert Bellin, dafür dass sie mich nicht nur während dieser Arbeit sondern während meines gesamten Medizinstudiums stets motiviert und unterstützt haben. Danke, dass ihr immer für mich da seid!