



Leibniz Institute
for Prevention Research and
Epidemiology – BIPS

Schmerztherapie bei Darmkrebspatienten - Längsschnittanalysen auf Versichertendaten basierend

Katja Anita Oppelt & Ulrike Haug

DOI

10.1007/s00761-018-0468-y

Published in

Der Onkologe

Document version

Accepted manuscript

This is the author's final accepted version. There may be differences between this version and the published version. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite from it.

Online publication date

1 October 2018

Corresponding author

Katja Anita Oppelt

Citation

Oppelt KA, Haug U. Schmerztherapie bei Darmkrebspatienten - Längsschnittanalysen auf Versichertendaten basierend. *Der Onkologe*. 2018;24(11):848-60.

This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in *Der Onkologe*. The final authenticated version is available online at: <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0468-y>.

1 §§§Der Onkologe, 11/18. LT: Tumorschmerz. CE3. Abkürzungsverzeichnis bitte
2 übernehmen.§§§

3 Titel: **Schmerztherapie bei Darmkrebspatienten**

4 Untertitel: **Längsschnittanalysen basierend auf Versichertendaten**

5 Katja Anita Oppelt^{1,2}, Ulrike Haug^{1,2}

6

7 1 Abteilung Klinische Epidemiologie, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und
8 Epidemiologie – BIPS, Bremen, Deutschland.

9 2 Fakultät für Human- und Gesundheitswissenschaften (Fachbereich 11), Universität
10 Bremen, Bremen, Deutschland.

11

12 Anzahl Zeichen (gesamt): max 25000 (~12 Seiten, inkl. Referenzen und Tabellen, Grafiken)

13 Anzahl Tabellen/Grafiken: max 6

14 **Korrespondenzadresse:**

15 Katja Anita Oppelt
16 Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS
17 Abteilung Klinische Epidemiologie
18 Achterstraße 30, 28359 Bremen
19 Telefon: 0421-218-56870; Fax: 0421-218-56821
20 E-Mail: oppelt@leibniz-bips.de
21

22 **Danksagung:**

23 Die Autoren danken den Krankenversicherungen, die für diese Studie Daten zur Verfügung
24 gestellt haben. Dies waren die AOK Bremen/Bremerhaven, die DAK-Gesundheit, die hkk und
25 Die Techniker (TK).

26 **Zusammenfassung**

27 **Hintergrund.** Die adäquate Behandlung von Schmerzen ist ein wichtiger Bestandteil in der
28 Versorgung von Krebspatienten, doch mangelt es bisher an Studien, die den Gebrauch von
29 Schmerzmitteln bzw. adjuvanten Schmerztherapeutika bei Krebspatienten systematisch
30 untersuchen.

31 **Ziel der Arbeit.** Quantifizierung des Gebrauchs von Schmerzmitteln und adjuvanten
32 Schmerztherapeutika am Beispiel von Darmkrebspatienten in verschiedenen Zeiträumen vor
33 und nach Diagnose.

34 **Material und Methoden.** Für die Studie wurde die pharmakoepidemiologische
35 Forschungsdatenbank GePaRD verwendet, die Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen
36 Krankenkassen enthält. Darmkrebspatienten mit Erstdiagnose im Jahr 2010 wurden mittels
37 ICD-Codes (C18-C20) identifiziert und über fünf Jahre nachbeobachtet. Wir berechneten für
38 verschiedene Zeiträume vor und nach Diagnose jeweils den Anteil an Patienten, die Opiode,
39 nicht-opioide Schmerzmittel, bestimmte adjuvante Schmerztherapeutika (Antidepressiva und
40 die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin) und Benzodiazepine erhielten
41 (Verordnungsprävalenz) und ermittelten für die Arzneimittelgruppen die am häufigsten
42 verordneten Wirkstoffe. Je nach Schweregrad der Erkrankung bei Diagnose bzw.
43 Metastasenbildung im Verlauf wurde zwischen drei Patientengruppen unterschieden.

44 **Ergebnisse.** Insgesamt wurden 9.596 Patienten mit inzidentem Darmkrebs im Jahr 2010
45 eingeschlossen. Für Opiode stieg die Verordnungsprävalenz von ~8% vor Diagnose auf
46 max. 31% bei Patienten mit Metastasenbildung. Auf schwach wirksame Opioide entfielen bei
47 Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bzw. Metastasenbildung etwa ein Drittel der
48 Tagesdosen, bei den übrigen Patienten zwei Drittel. Die Verordnungsprävalenzen für nicht-
49 opioide Schmerzmittel stiegen von ~35% vor Diagnose auf bis zu 56% nach Diagnose, für
50 Antidepressiva von ~9% auf max. 18%, für Pregabalin und Gabapentin von 2% bis max. 9%
51 und für Benzodiazepine stieg die Verordnungsprävalenz von 5% auf max. 14%.

52 **Diskussion.** Vergleicht man die Ergebnisse mit der verfügbaren Literatur, könnten die
53 Ergebnisse tendenziell auf einen zurückhaltenden Einsatz von Opioiden bei (Darm-

54)Krebspatienten hindeuten. In Anbetracht der hohen Verordnungsprävalenz von
55 Arzneimitteln, deren gleichzeitige Gabe schwerwiegende Konsequenzen haben kann, ist bei
56 dieser Patientengruppe hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen besondere Vorsicht geboten.

57 **Schlüsselwörter**

58 Schmerztherapie; Darmkrebs; Versichertendaten; Deutschland

59

Abstract

Background. Adequate treatment of cancer pain is an important part of cancer care. To date, no study has examined the use of analgesics and adjuvant pain medication for cancer pain in Germany.

Objectives. Quantification of the use of analgesics and adjuvant pain medication exemplified by colorectal cancer (CRC) patients in different periods before and after cancer diagnosis.

Materials and methods. For this study, we used data from four statutory health insurance providers available in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). We identified patients with an incident colorectal cancer diagnosis in 2010 via ICD-10 GM codes and followed them for five years. We estimated the percentage of patients receiving opioids, non-opioid analgesics, certain drugs for adjuvant pain medication (antidepressants; the antiepileptics pregabalin and gabapentin), and benzodiazepines during several periods before and after diagnosis (prescription prevalence). We calculated the most prescribed agents for each drug class and categorized patients into three groups according to cancer stage at diagnosis or development of metastases during follow-up.

Results. Our study included 9,596 incident CRC patients. Regarding opioids, the prescription prevalence increased from ~8% before diagnosis to a maximum of 31% for patients with metastases. Defined daily doses (DDDs) of weak opioids amounted to a third of all prescribed opioid DDDs in patients with advanced CRC or metastases during follow-up and to two thirds in patients with non-advanced CRC. Regarding non-opioid analgesics, the prescription prevalence increased from ~35% before to up to 56% after diagnosis, for antidepressants from ~9% to up to 18%, for pregabalin and gabapentin from 2% to up to 9%, and for benzodiazepines from 5% to up to 14%.

Conclusions. Compared to available literature, our results indicate a cautious use of opioids in CRC patients in Germany. The high prescription prevalence of drugs potentially causing

85 severe adverse drug reactions when given concomitantly emphasizes the importance of
86 considering the risk of drug interactions in these patients.

87 **Key words**

88 Cancer pain; pain management; colorectal neoplasms; administrative claims, healthcare

89 **Abkürzungen**

90 ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem. Verwendet wurde die
91 aktuelle vom WIdO herausgegebene Fassung.

92 DDD: Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dosis)

93 EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

94 GePaRD: Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German
95 Pharmacoepidemiological Research Database)

96 ICD-10 GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter
97 Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (International Statistical
98 Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification)

99 WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

100 WIdO: Wissenschaftliches Institut der AOK

101

102

103 Je nach Krebsstadium und Krebsart leiden etwa 30 bis 90% der Krebspatienten an
104 Schmerzen, die entweder durch die Erkrankung selbst oder durch die Krebstherapie
105 verursacht werden [16, 19]. Da Schmerzen einen großen Einfluss auf die Lebensqualität
106 haben, ist deren adäquate Behandlung ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung von
107 Krebspatienten. Versichertendaten stellen eine wertvolle Datengrundlage dar, um die
108 Verordnungshäufigkeit von Arzneimitteln, die in der Schmerztherapie von Krebspatienten
109 eine Rolle spielen, systematisch zu untersuchen, was dieser Beitrag am Beispiel von
110 Darmkrebspatienten veranschaulicht.

111 Gemäß Stufenschema zur Tumorschmerztherapie der World Health Organization (WHO)
112 [20] ist zur Schmerzkontrolle bei Krebspatienten zunächst der Einsatz von nicht-opioiden
113 Schmerzmitteln vorgesehen, gefolgt von schwach wirksamen Opioiden (z.B. Tramadol) und
114 in der dritten Stufe schließlich kommen stark wirksame Opioide (z.B. Fentanyl) zum Einsatz.
115 Ergänzend dazu können auch adjuvante Medikamente wie Antidepressiva (z.B. Duloxetin,
116 Amitriptylin und Venlafaxin) oder Antikonvulsiva (v.a. Gabapentin und Pregabalin) eingesetzt
117 werden[20], was v.a. bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen relevant ist. Trotz einiger
118 Debatten, zum Beispiel was das Nutzen-Risiko-Verhältnis der schwach wirksamen Opioide
119 betrifft [14], gilt dieses Vorgehen als allgemein akzeptiertes Therapieschema und hat auch
120 die aktuellen Behandlungsleitlinien zur Schmerztherapie bei Krebspatienten wesentlich
121 beeinflusst [4, 8].

122 Während es in anderen Ländern eine Reihe von systematischen Untersuchungen zur
123 Versorgungssituation von Krebspatienten bzgl. medikamentöser Schmerztherapie gibt,
124 fehlen entsprechende Studien in Deutschland bislang. Am Beispiel einer Kohorte bestehend
125 aus neu diagnostizierten Darmkrebspatienten, die über insgesamt 5 Jahre nachbeobachtet
126 wurden, möchten wir einen Beitrag leisten, um diese Forschungslücke zu füllen. Dazu
127 quantifizierten wir anhand von Versichertendaten den Gebrauch von Opioiden, nicht-
128 opioiden Schmerzmitteln, bestimmten adjuvanten Schmerztherapeutika (Antidepressiva und
129 die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin) sowie von Benzodiazepinen in

verschiedenen Zeiträumen vor und nach der Diagnose [8]. Wir unterschieden dabei zwischen A) Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose, d.h. Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen bei Diagnose, B) Patienten ohne Codes für Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (d.h. nicht-fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose) und C) Patienten mit zunächst nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs, bei denen während des Nachbeobachtungszeitraums Fernmetastasen diagnostiziert wurden.

Auswertungen basierend auf Versichertendaten

Für die Studie nutzten wir die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD (German Pharmacoepidemiological Research Database). GePaRD enthält Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland und umfasst Informationen von derzeit ca. 20 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenversicherungen versichert waren. Neben demographischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu ambulanten Arzneimittelverordnungen (in Ausnahmefällen auch zur stationären Medikation) sowie ambulanten und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 17% der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geographischen Regionen Deutschlands abgedeckt. Bei Studiendurchführung waren Daten bis 2015 verfügbar.

Zur Identifizierung von neu diagnostizierten Darmkrebspatienten haben wir einen Algorithmus basierend auf ambulanten und stationären Diagnosecodes (C18 - C20) verwendet (**Infobox 1**; [10]). Um einen ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum (5 Jahre) zu gewährleisten, wurden nur Fälle eingeschlossen, die 2010 diagnostiziert wurden. Als weiteres Einschlusskriterium setzten wir eine mind. vierjährige Versicherungszeit vor Kohorteneintritt voraus. Patienten, bei denen in diesem Zeitraum ein Hinweis auf eine bereits bestehende Darmkrebserkrankung vorlag (z.B. Nachuntersuchung), wurden als prävalente Darmkrebspatienten ausgeschlossen [5]. Zur Kategorisierung der Patienten in die drei o.g. Gruppen wurden gemäß einem in einer früheren Studie entwickelten Algorithmus

Diagnosecodes für Metastasen (C78, C79) und Lymphknotenbefall (C77) herangezogen [10]. Wurde mind. eine dieser Diagnosen innerhalb von vier Monaten nach Kohorteneintritt codiert, erfolgte die Einteilung in die Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe A). Wurde keine dieser Diagnosen innerhalb von vier Monaten nach Kohorteneintritt codiert, erfolgte entweder die Einteilung in die Gruppe der Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe B) oder in die Gruppe der Patienten mit Metastasenbildung nach Diagnose, falls zu einem späteren Zeitpunkt Metastasen codiert wurden (Gruppe C). Zum Kohortenaustritt kam es bei einem Versicherungswechsel, beim Tod oder am Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die Studienpopulation wurde hinsichtlich Alter, Geschlecht und Tumorlokalisierung (Kolon vs. Rektum) charakterisiert. Die für die Studie relevanten Arzneimittel wurden über ATC-Codes identifiziert (**Tabelle 1**). Der Gebrauch dieser Arzneimittel wurde innerhalb definierter Zeiträume vor Diagnose (18-6 Monate, 6-0 Monate) sowie nach Diagnose (0-6 Monate, 6-12 Monate, 12-24 Monate, 24-36 Monate, 36-48 Monate und 48-60 Monate) quantifiziert. Die Zeiträume vor Diagnosestellung dienten zum einen als Bezugsgröße für den üblichen Gebrauch dieser Arzneimittel in der Studienpopulation (betrifft v.a. den Zeitraum 18-6 Monate) und zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass erkrankungsbedingte Symptome bereits vor Diagnose therapiert wurden (betrifft v.a. den Zeitraum 6-0 Monate). Wir ermittelten jeweils den Anteil der Patienten, die mind. einmal im jeweiligen Zeitraum ein Medikament aus den entsprechenden Arzneimittelgruppen erhielten. Des Weiteren ermittelten wir die Anzahl an definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD), die in den jeweiligen Zeiträumen insgesamt (d.h. nicht bezogen auf den einzelnen Patienten) verordnet wurden. Dies führten wir zunächst wiederum für die einzelnen Arzneimittelgruppen und dann auch auf Wirkstoffebene durch.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 9.596 Patienten mit einer inzidenten Darmkrebserkrankung in 2010 identifiziert. Ein Drittel der Patienten war in Gruppe A (bei Diagnose fortgeschrittener

Darmkrebs) 56% waren in Gruppe B (bei Diagnose nicht-fortgeschrittener Darmkrebs) und 9% in Gruppe C (Metastasenbildung nach Diagnose) (Tabelle 2). Das mediane Alter lag bei allen Patienten etwa bei 70 Jahren und knapp die Hälfte der Patienten war weiblich. Bei mehr als 80% der hinsichtlich Lokalisation klassifizierbaren Patienten lag ein Kolonkarzinom vor (Tabelle 2).

Opioide

Im Zeitraum 18-6 Monate vor der Diagnose hatten mehr als 8% aller Patienten mind. eine Opioid-Verordnung. Während dieser Anteil in Gruppe B über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg nur geringfügig anstieg, lag er in Gruppe A schon ab dem Zeitraum 0-6 Monate und in Gruppe C etwas später bei etwa 20 bis 30% (Tabelle 3).

Verglichen mit verfügbaren Informationen aus der Literatur erscheint die Verordnungsprävalenz von Opioiden vor Diagnose plausibel. Werber et al. ermittelte für gesetzlich Versicherte in Deutschland über alle Altersgruppen hinweg einen Anteil von 6% mit mind. einer Opioidverordnung in 2009, d.h. bei der Betrachtung von älteren Personen wie in unserer Studie war ein höherer Anteil zu erwarten [18]. Was den Anteil bei Krebspatienten nach Diagnose betrifft, kann nur auf internationale Vergleichsliteratur zurückgegriffen werden. Jarlbaek et al. ermittelten für Darmkrebspatienten in Dänemark für die Jahre 1997/98 einen Anteil mit mind. einer Opioidverordnung von 38%, wobei sich dieser Wert auf alle Patienten bezog, die nach fünf Jahren noch lebten [7], d.h. bei einer Fokussierung – wie in unserer Studie – auf Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bzw. Metastasenbildung wären noch höhere Anteile zu erwarten.

In den Abbildungen 1, 2 und 3 ist die Verteilung der verordneten DDDs hinsichtlich stark vs. schwach wirksamer Opioide für die drei Patientengruppen dargestellt. Die Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon und Oxycodon, die dosierungsabhängig sowohl den stark als auch den schwach wirksamen Opioiden zugeordnet werden können, wurden mangels Informationen zur Dosierung in dieser Studie den stark wirksamen Opioiden zugeordnet.

Während für Gruppe B in allen Zeiträumen 64-72% der DDDs auf schwach wirksame Opiode entfielen (Abbildung 2), verhielt es sich bei den beiden anderen Gruppen spätestens ab 12 Monaten nach Diagnose umgekehrt, d.h. zwei Drittel der DDDs entfielen auf stark wirksame Opiode (Abbildungen 1 und 3). Bei den stark wirksamen Opioiden war Fentanyl in den Gruppen A und B mit einem Anteil von 40-53% an allen ab Diagnose verabreichten DDDs der am häufigsten verordnete Wirkstoff, meist gefolgt von Morphin und Hydromorphon. Bei den Patienten mit Metastasenbildung nach Diagnose (Gruppe C) zeigte sich bei den stark wirksamen Opioiden zunächst ein ähnliches Muster, doch ging ab dem vierten Jahr nach der Diagnose der Anteil an allen verabreichten DDDs für Fentanyl auf 22-37% zurück und lag dann für Morphin und Hydromorphon zusammen bei 49-69%. Bei den schwach wirksamen Opioidwirkstoffen war nach Diagnose Tilidin/Naloxon mit einem Anteil von meist über 40% und teilweise bis zu 52% an allen DDDs das am häufigsten verordnete Präparat, gefolgt von Tramadol mit einem Anteil von meist über 20%.

Nicht-opioide Schmerzmittel

Wie erwartet war die Verordnungsprävalenz bei den nicht-opioiden Schmerzmitteln bereits vor der Krebsdiagnose vergleichsweise hoch. Im Zeitraum 18-6 Monate vor Diagnose erhielt in allen Gruppen etwa ein Drittel mind. eine entsprechende Verschreibung. Bei Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs (Gruppe B) stieg der Anteil mit mind. einer Verordnung eines nicht-opioiden Schmerzmittels ab dem zweiten Jahr nach Diagnose auf 40% an und blieb dann auf diesem Level. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs (Gruppe A) stieg der Anteil schon ab der Diagnose deutlich an und blieb dann in den meisten Zeiträumen zwischen 45-50%. In Gruppe C (Metastasenbildung nach Diagnose) war der Anteil ab dem zweiten Jahr ähnlich stark ausgeprägt und lag dann bei etwa 50-56% (Tabelle 3).

Bezogen auf die Anzahl der verschriebenen DDDs in dieser Wirkstoffgruppe waren in allen Patientengruppen die Wirkstoffe Ibuprofen, Diclofenac und Metamizol am stärksten vertreten, deren Reihenfolge sich allerdings über die Zeit änderte und sich zwischen den

237 Patientengruppen unterschied. Während im Zeitraum 18-6 Monate vor Diagnose in allen
238 Patientengruppen Diclofenac mit einem Anteil von 37-45% an allen DDDs dieser
239 Wirkstoffgruppe der häufigste Wirkstoff war, lag dessen Anteil im Zeitraum 48-60 Monate
240 hinter Ibuprofen und Metamizol. Auf Ibuprofen entfielen in allen Zeiträumen und in allen
241 Patientengruppen etwa 20-37% der verordneten DDDs. Der Anteil des Wirkstoffs Metamizol,
242 der lediglich in der deutschen Leitlinie genannt wird und international keine Rolle in der
243 Tumorschmerztherapie spielt [8], stieg im Beobachtungsverlauf in allen Patientengruppen
244 stark an: Während er 18-6 Monate vor der Diagnose bei 10-14% lag, stieg er ab Diagnose
245 auf 21-55%.

246 *Antidepressiva*

247 Vor der Diagnose fanden wir einen Anteil von 8-11% mit mind. einer
248 Antidepressivaverordnung im Beobachtungszeitraum. In allen Patientengruppen stieg dieser
249 Anteil ab Diagnose an und erreichte nach 5 Jahren Werte von 14% in Gruppe A und B bzw.
250 18% in Gruppe C (Tabelle 3).

251 Die in unserer Studie beobachtete Verordnungsprävalenz vor Diagnose erscheint plausibel,
252 verglichen mit einer Studie basierend auf Versichertendaten aus Baden-Württemberg aus
253 dem Jahr 2007, die in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurde. Dort zeigten sich bei
254 60-79-jährigen Männern bzw. Frauen Jahresprävalenzen von 7-9% bzw. 15-18%, wobei –
255 wie in unserer Studie – Johanniskraut-Präparate berücksichtigt wurden, aber möglicherweise
256 nicht in der gleichen Weise [15].

257 Wenn man alle Patientengruppen zusammenfasst, war in unserer Studie vor Diagnose
258 Citalopram mit einem Anteil von 23% an allen DDDs der am häufigsten verordnete Wirkstoff,
259 gefolgt von Mirtazapin bzw. Amitriptylin mit einem Anteil von 16% bzw. 8%. Wie in den
260 Abbildungen 4, 5 und 6 dargestellt, änderte sich nach Diagnose dieses Muster je nach
261 Patientengruppe teilweise. In Gruppe B war ab dem zweiten Jahr nicht mehr Amitriptylin,
262 sondern Venlafloxin an dritter Stelle was die Anzahl an DDDs betraf. In den beiden anderen

Gruppen erreichten ab dem vierten Jahr nach Diagnose die verordneten DDDs für Mirtazapin und Citalopram ein ähnliches Niveau und in Gruppe C standen anstelle von Amitriptylin oder Venlafaxin dann Paroxetin bzw. Sertralin an dritter Stelle, was die Anzahl verordneter DDDs betrifft.

Pregabalin und Gabapentin

Im Zeitraum 18-6 Monate vor Diagnose wurden die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin bei etwa 2% aller Patienten mind. einmal verordnet. In allen Patientengruppen war nach Diagnose ein Anstieg zu verzeichnen. Während der Anteil in Gruppe B (nicht-fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose) im Laufe des Beobachtungszeitraums allmählich auf 4% anstieg, betrug er in Gruppe A (fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose) schon im ersten Jahr nach Diagnose 8% und blieb dann etwa auf diesem Level. Auch in Gruppe C (Metastasenbildung nach Diagnose) zeigte sich – zeitlich wiederum etwas versetzt – dieser starke Anstieg; der Anteil lag ab dem dritten Jahr bei 7-9% (Tabelle 3). Während vor der Diagnose in den Gruppen B und C das Verhältnis von Pregabalin zu Gabapentin nahezu ausgeglichen war, wurde in Gruppe A bereits vor der Diagnose und in allen Patientengruppen nach der Diagnose Pregabalin häufiger als Gabapentin verordnet.

Benzodiazepine

Etwa fünf Prozent der Patienten wiesen 18-6 Monate vor der Diagnose mind. eine Verschreibung über ein Benzodiazepin auf. Dieser Anteil erscheint plausibel, wenn man ihn mit den Ergebnissen von Buth et al. vergleicht, die basierend auf Apothekenabrechnungsdaten für 2010 Verschreibungsprävalenzen von etwa 7% für 60-74-Jährige ermittelten [3].

In Gruppe B (nicht-fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose) blieb der Anteil mit geringfügigen Schwankungen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums etwa auf diesem Niveau. In Gruppe A (fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose) zeigte sich ab Diagnose ein deutlicher Anstieg auf 14% und der Anteil blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum

über 10%. In Gruppe C (Metastasenbildung nach Diagnose) zeigte sich zeitlich versetzt ein ähnliches Muster. Der Anteil der Patienten mit mind. einer Benzodiazepin-Verordnung lag ab dem zweiten Jahr über 10% und blieb dann konstant bei etwa 14% (Tabelle 3).

Betrachtet man alle Patientengruppen zusammen, so war vor Diagnose Bromazepam mit einem Anteil von 20% an allen DDDs das am meisten verordnete Benzodiazepin, gefolgt von Lorazepam und Diazepam mit einem Anteil von 16% bzw. 8%. Nach Diagnose war in allen Patientengruppen Lorazepam, das gemeinsam mit einem 5HT₃-Antagonisten gegen Zytostatika-induziertes Erbrechen eingesetzt werden kann, mit einem Anteil von 25-74% an allen DDDs das am häufigsten verordnete Benzodiazepin. Während bei den Patienten der Gruppe B bis zum Ende des Beobachtungszeitraums neben Lorazepam weiterhin Bromazepam und Diazepam zu den häufigsten Wirkstoffen zählten, zeigten sich in den anderen Patientengruppen dahingehend Veränderungen. So war zunehmend auch Lormetazepam unter den drei am häufigsten verordneten Benzodiazepinen, das anders als Diazepam und Bromazepam nicht über Cytochrom P450 metabolisiert wird und damit ein geringeres Interaktionspotenzial hat.

Einordnung der Ergebnisse

Ziel der Studie war es, erste Auswertungen zur Verordnungshäufigkeit von Schmerzmitteln inkl. adjuvanter Schmerztherapeutika bei Krebspatienten in Deutschland durchzuführen. Trotz der Einschränkung, dass wir bei dieser Studie keine Auswertungen auf Personenebene durchgeführt haben, lassen sich aus den Ergebnissen vorsichtige Schlüsse ziehen, was die Versorgungssituation anbelangt, und Hinweise auf das Potenzial für relevante Arzneimittelinteraktionen erkennen.

Einschätzung der Versorgungssituation

Tendenziell deuten die Ergebnisse auf einen zurückhaltenden Einsatz von Opioiden hin, doch mangelt es insgesamt an Vergleichsstudien mit ähnlichem Design. Die Ergebnisse zum Einsatz schwach vs. stark wirksamer Opioiden zeigten deutliche Unterschiede zwischen den

315 Patientengruppen, was gemäß Stufenplan zur Tumorschmerztherapie den Erwartungen
316 entspricht. Dennoch entfielen auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bzw.
317 Metastasen etwa ein Drittel der DDDs auf schwach wirksame Opioide. Inwiefern das
318 angemessen ist, kann anhand dieser Studie nicht beurteilt werden, doch ist zu bedenken,
319 dass diejenigen Opioide, die je nach Dosierung als schwach bzw. stark wirksam gelten
320 (Morphin, Hydromorphon und Oxycodon), in unserer Studie als stark wirksam eingeordnet
321 wurden. Somit ist der Anteil schwach wirksamer Opioide an den insgesamt verordneten
322 Opioiddosen tendenziell noch unterschätzt, d.h. er würde bei Berücksichtigung der
323 Dosierung vermutlich höher ausfallen.

324 Auch bei der Beurteilung des Einsatzes von Arzneimitteln zur Therapie von neuropathischen
325 Schmerzen müssen unsere Studienergebnisse vorsichtig interpretiert werden, zumal neben
326 der medikamentösen Therapie auch andere Verfahren zum Einsatz kommen können.
327 Apolone et al. berichtete, dass etwa 25% der Patienten mit Metastasen bzw.
328 fortgeschrittenem Krebs an neuropathischen Schmerzen leiden [1]. Ein systematischer
329 Review bzw. eine Untersuchung an Palliativzentren in Italien schätzten die Prävalenz
330 neuropathischer Schmerzen bei Krebspatienten sogar noch höher ein (30% bzw. 45%) [12].
331 Der in unserer Studie beobachtete Anstieg in der Verordnung von Venlafaxin nach Diagnose
332 deutet zwar darauf hin, dass bestimmte Antidepressiva, die für die Therapie neuropathischer
333 Schmerzen charakteristisch sind, verstärkt zum Einsatz kommen, doch beschränkte sich
334 dieses Verordnungsmuster auf Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs. Außerdem
335 ist aufgefallen, dass bei keiner der Patientengruppen Duloxetin, das in der Leitlinie als am
336 stärksten wirksames Antidepressivum bei neuropathischen Schmerzen genannt wird [2],
337 unter den am häufigsten verordneten Wirkstoffen war. Für die Antikonvulsiva Pregabalin und
338 Gabapentin wurde v.a. bei Patienten mit Metastasen bzw. fortgeschrittenem Krebs ein
339 deutlicher Anstieg in der Verordnungshäufigkeit beobachtet (der Anteil entsprechend
340 behandelter Patienten erreichte 8-9%), doch inwiefern dies angemessen ist, kann anhand
341 dieser Studie nicht beurteilt werden.

342 *Potenzial für Arzneimittelinteraktionen und schwerwiegende unerwünschte*
343 *Arzneimittelwirkungen*

344 Die Problematik, dass die in höheren Altersgruppen verbreitete Polymedikation mit einem
345 erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und schwerwiegende Nebenwirkungen
346 einhergeht, ist weithin bekannt [9]. Unsere Studie zeigt auf, dass sich bei Krebspatienten
347 diese Problematik durch die verordneten Schmerzmedikamente bzw. adjuvanten
348 Schmerztherapeutika noch zusätzlich verschärft.

349 In allen Patientengruppen war bei den stark wirksamen Opioiden Fentanyl bzw. bei den
350 Antidepressiva Citalopram der am häufigsten verordnete Wirkstoff. Bei gleichzeitiger
351 Einnahme dieser Wirkstoffe, was in Anbetracht der Verordnungshäufigkeiten v.a. Patienten
352 mit fortgeschrittenem Darmkrebs oder Metastasen betreffen könnte, kann das teilweise
353 lebensbedrohliche Serotonin-Syndrom auftreten [6, 17]. Auch bei gleichzeitiger Einnahme
354 von Tramadol und Venlafloxin kann es zu dieser Nebenwirkung kommen [17], was v.a.
355 Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs betreffen könnte.

356 Ein Interaktionspotenzial mit möglicherweise schwerwiegenden Konsequenzen ergibt sich
357 auch aus der vergleichsweise hohen Versorgungsprävalenz von Benzodiazepinen (bis zu
358 14% bei Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bzw. Metastasen) und Opioiden. Die
359 gleichzeitige Einnahme von Benzodiazepinen verstärkt die atemdepressive Wirkung von
360 Opioiden, was das Risiko fataler Nebenwirkungen unter Opioidtherapie deutlich erhöhen
361 kann [11]. Sun et al. 2017 berichtete, dass das Risiko einer Krankenhauseinweisung
362 aufgrund einer Opioidüberdosierung bei Patienten, die Opioid und Benzodiazepine
363 gleichzeitig einnahmen, um 40-80% höher war als bei Patienten, die nur Opioid bekamen
364 [13]. Da wir in unserer Studie keine Auswertungen auf Patientenebene durchführten, kann
365 anhand der Ergebnisse nicht beurteilt werden, ob die Wirkstoffe tatsächlich gleichzeitig
366 verordnet wurden, d.h. hieraus ergibt sich dringend weiterer Forschungsbedarf.

367 Der beobachtete starke Anstieg der Metamizol-Verordnungen nach Diagnose war in
368 Anbetracht der deutschen Leitlinien zwar nicht unerwartet, doch sollte dennoch das Risiko

einer Agranulozytose unter Einnahme von Metamizol bedacht werden. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist selten, kann aber potenziell tödlich verlaufen. Zur Vermeidung ist bei der Verordnung von Metamizol die regelmäßige Überwachung des Blutbilds vorgesehen, aber ob dem Folge geleistet wird, konnten wir nicht untersuchen.

Fazit für die Praxis

Die Studie liefert indirekt Hinweise, in welchen Bereichen der medikamentösen Schmerztherapie von Krebspatienten möglicherweise Optimierungsbedarf besteht, der durch weitere Studien abgeklärt werden sollte. Dies betrifft beispielsweise den adäquaten Einsatz von Opioiden und von Arzneimitteln zur Therapie neuropathischer Schmerzen. Außerdem zeigt die Studie auf, dass in Anbetracht der hohen Verordnungsprävalenz von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Gabe schwerwiegende Konsequenzen haben kann, bei dieser Patientengruppe hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen besondere Vorsicht geboten ist.

Interessenkonflikt:

Katja A. Oppelt und Ulrike Haug geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Sie arbeiten beim Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS. Ohne Bezug zu dieser Studie werden am BIPS gelegentlich Studien durchgeführt, die von der pharmazeutischen Industrie finanziert werden. Bei diesen Studien handelt es sich nahezu ausnahmslos um post authorization safety studies (sogenannte PAS-Studien), die von Gesundheitsbehörden eingefordert werden. Die pharmazeutische Industrie hat keinen Einfluss auf diese Studien und daraus entstehende Publikationen.

Infobox 1: Beschreibung des Algorithmus zur Identifizierung inzidenter

Darmkrebserkrankungen und zu deren Einteilung in fortgeschrittene vs. nichtfortgeschrittene Stadien

Zur Identifizierung von Patienten mit inzidentem Darmkrebs haben wir sowohl ambulante als auch stationäre Diagnosecodes berücksichtigt. Mit dem Vorliegen eines Codes für Darmkrebs (C18.-, C19 oder C20.- nach ICD-10 GM) wurde ein Versicherter als möglicher Darmkrebspatient identifiziert. Es wurden nur ambulante Diagnosen berücksichtigt, die als „gesichert“ oder ohne weitere Kennzeichnung codiert wurden. Im stationären Sektor wurden nur Entlassdiagnosen, Diagnosen für ambulante Behandlungen bzw. Operationen im Krankenhaus sowie Hilfsdiagnosen berücksichtigt. Um sicherzugehen, dass es sich nicht um eine Fehlcodierung handelte, musste die Diagnose durch einen zweiten Code für Darmkrebs innerhalb von vier Monaten nach der ersten Diagnose bestätigt werden, d.h. Personen mit einem einmaligen Darmkrebs-Code wurden nicht als Darmkrebspatienten betrachtet. Patienten, bei denen in einem Vorbeobachtungszeitraum von vier Jahren ein Hinweis auf eine bereits bestehende Darmkrebserkrankung vorlag (z.B. Nachuntersuchung), wurden als prävalente Darmkrebspatienten ausgeschlossen.

Was die Festlegung des Datums der Diagnosen betrifft, ist zwischen stationären und ambulanten Diagnosecodes zu unterscheiden. Stationäre Diagnosen liegen in den Abrechnungsdaten taggenau vor, d.h. bei stationären Codes wurde das Diagnosedatum auf diesen Tag gesetzt. Ambulante Diagnosen liegen nur quartalsweise vor, aber anhand von durchgeführten Leistungen können teilweise nähere Informationen gewonnen werden. So wurde bei ambulanten Diagnosecodes anhand des Datums der ersten aufgetretenen und dem Behandlungsfall zugehörigen EBM-Ziffer das Datum der Diagnose geschätzt. Falls in dem betreffenden Quartal keine EBM-Ziffer abgerechnet wurde, wurde das Diagnosedatum auf den ersten Tag des Quartals gesetzt.

Inzidente Darmkrebspatienten, die innerhalb von vier Monaten nach der Darmkrebsdiagnose Diagnosecodes für Metastasen (C78.- und C79.- nach ICD-10 GM) oder Lymphknotenbefall

418 (C77.- nach ICD-10 GM) aufwiesen, wurden als Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs
419 bei Diagnose kategorisiert. Die übrigen Patienten wurden in die Gruppe der Patienten mit
420 nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose eingeteilt.

421 §§§Ende Infobox§§§

422

423 **Tabelle 1.** Übersicht über die berücksichtigten ATC-Codes zur Ermittlung der
 424 Schmerzmedikation bzw. der adjuvanten Schmerztherapeutika

ATC-Code	Beschreibung nach amtlicher Fassung des WIdO	Medikamentengruppe
N02A	Opioide	Opioide
N02BA	Salicylsäure und Derivate	Nicht-opioide Schmerzmittel
N02BB	Pyrazolone	Nicht-opioide Schmerzmittel
N02BE	Anilide	Nicht-opioide Schmerzmittel
N02BG	Andere Analgetika und Antipyretika	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AA	Butylpyrazolidine	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AB	Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AC	Oxicame	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AE	Propionsäure-Derivate	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AG	Fenamate	Nicht-opioide Schmerzmittel
M01AH	Coxibe	Nicht-opioide Schmerzmittel
N03AX16	Pregabalin	Pregabalin und Gabapentin
N03AX12	Gabapentin	Pregabalin und Gabapentin
N06AA	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	Antidepressiva
N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Antidepressiva
N06AF	Monoaminoxidasehemmer, nichtselektiv	Antidepressiva
N06AG	Monoaminoxidase-A-Hemmer	Antidepressiva
N06AX	Andere Antidepressiva	Antidepressiva
N05BA	Benzodiazepin-Derivate	Benzodiazepine
N05CD	Benzodiazepin-Derivate	Benzodiazepine

425

426 **Tabelle 2.** Beschreibung der Studienpopulation

	Insgesamt (N = 9.596)	Darmkrebs bei Diagnose fortgeschritten (N=3.214) (Gruppe A)	Darmkrebs bei Diagnose nicht- fortgeschritten (N =5.481) (Gruppe B)	Darmkrebs bei Diagnose nicht- fortgeschritten, aber Metastasen im Krankheitsverlauf (N=901) (Gruppe C)
Geschlecht				
Männlich	4.932 (51,4%)	1.659 (51,6%)	2.759 (50,3%)	514 (57,0%)
Weiblich ^a	4.664 (48,6%)	1.555 (48,4%)	2.722 (49,7%)	387 (43,0%)
Alter bei Kohorteneintritt				
Durchschnitt	68,9	68,4	69,2	69,5
Standardabweichung	11,82	11,38	12,18	11,02
25%-Quantil	62	61	62	63
Median	70	70	70	71
75%-Quantil	77	76	78	77
Tumorlokalisation				
Kolon (C18/C19)	5.997 (62,5%)	1.851 (57,6%)	3.670 (67,0%)	476 (52,8%)
Rektum (C20)	1.270 (13,2%)	389 (12,1%)	767 (14,0%)	114 (12,7%)
Nicht klassifizierbar ^b	2.329 (24,3%)	974 (30,3%)	1.044 (19,0%)	311 (34,5%)

^aDer vergleichsweise hohe Anteil an weiblichen Darmkrebspatienten erklärt sich über die Versichertenstruktur einer der beteiligten Krankenkassen, die Daten von etwa 6 Millionen Versicherten in GePaRD bereitstellt. In dieser Krankenkasse beträgt der Anteil an Frauen, die 50 Jahre oder älter sind 32,1% verglichen zu 22,5% in der Allgemeinbevölkerung.

^bIn diese Kategorie fallen Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum sowohl C18- bzw. C19- als auch C20-Diagnosen codiert wurden.

427

428

429 **Tabelle 3.** Anzahl Darmkrebspatienten mit mindestens einer Verschreibung eines der in dieser Studie betrachteten Arzneimittel in
430 unterschiedlichen Zeiträumen vor und nach der Diagnose, stratifiziert nach Patientengruppen

431

Zeitraum in Bezug zur Diagnose	-18 bis -6 Monate	-6 bis 0 Monate	0 bis 6 Monate	6 bis 12 Monate	12 bis 24 Monate	24 bis 36 Monate	36 bis 48 Monate	48 bis 60 Monate
Fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe A)								
Anzahl Patienten insgesamt	3.214	3.214	3.214	2.642	2.310	1.738	1.409	1.191
Opioide	259 (8,1%)	229 (7,1%)	798 (24,8%)	546 (20,7%)	637 (27,6%)	439 (25,3%)	321 (22,8%)	229 (19,2%)
Nicht-opioide Schmerzmittel	1.090 (33,9%)	861 (26,8%)	1.606 (50,0%)	996 (37,7%)	1.161 (50,3%)	798 (45,9%)	637 (45,2%)	539 (45,3%)
Antidepressiva	273 (8,5%)	251 (7,8%)	433 (13,5%)	308 (11,7%)	349 (15,1%)	259 (14,9%)	191 (13,6%)	163 (13,7%)
Pregabalin und Gabapentin	51 (1,6%)	52 (1,6%)	116 (3,6%)	203 (7,7%)	190 (8,2%)	139 (8,0%)	99 (7,0%)	80 (6,7%)
Benzodiazepine	149 (4,6%)	132 (4,1%)	445 (13,8%)	283 (10,7%)	322 (13,9%)	234 (13,5%)	161 (11,4%)	124 (10,4%)
Nicht-fortgeschrittener Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe B)								
Anzahl Patienten insgesamt	5.481	5.481	5.481	5.166	4.990	4.742	4.547	4.377
Opioide	492 (9,0%)	403 (7,4%)	621 (11,3%)	446 (8,6%)	556 (11,1%)	493 (10,4%)	506 (11,1%)	509 (11,6%)
Nicht-opioide Schmerzmittel	2.004 (36,6%)	1.416 (25,8%)	1.972 (36,0%)	1.441 (27,9%)	2.023 (40,5%)	1.868 (39,4%)	1.802 (39,6%)	1.823 (41,6%)
Antidepressiva	590 (10,8%)	510 (9,3%)	654 (11,9%)	588 (11,4%)	687 (13,8%)	649 (13,7%)	628 (13,8%)	623 (14,2%)
Pregabalin und Gabapentin	120 (2,2%)	121 (2,2%)	141 (2,6%)	154 (3,0%)	183 (3,7%)	167 (3,5%)	175 (3,8%)	176 (4,0%)
Benzodiazepine	307 (5,6%)	238 (4,3%)	386 (7,0%)	245 (4,7%)	294 (5,9%)	255 (5,4%)	235 (5,2%)	227 (5,2%)
Metastasenbildung nach Diagnose (Gruppe C)								
Anzahl Patienten insgesamt	901	901	901	889	850	719	570	445
Opioide	84 (9,3%)	55 (6,1%)	114 (12,7%)	125 (14,1%)	201 (23,6%)	203 (28,2%)	178 (31,2%)	138 (31,0%)
Nicht-opioide Schmerzmittel	307 (34,1%)	215 (23,9%)	376 (41,7%)	292 (32,8%)	430 (50,6%)	353 (49,1%)	299 (52,5%)	249 (56,0%)
Antidepressiva	79 (8,8%)	76 (8,4%)	115 (12,8%)	101 (11,4%)	144 (16,9%)	112 (15,6%)	99 (17,4%)	79 (17,8%)
Pregabalin und Gabapentin	20 (2,2%)	11 (1,2%)	27 (3,0%)	37 (4,2%)	54 (6,4%)	53 (7,4%)	51 (8,9%)	37 (8,3%)
Benzodiazepine	44 (4,9%)	31 (3,4%)	67 (7,4%)	64 (7,2%)	110 (12,9%)	99 (13,8%)	80 (14,0%)	62 (13,9%)

Abbildung 1 Verteilung der verordneten Tagesdosen (DDD) hinsichtlich schwach vs. stark wirksamer Opioide^a in unterschiedlichen Zeiträumen vor und nach der Diagnose, stratifiziert nach Patientengruppen. Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe A)

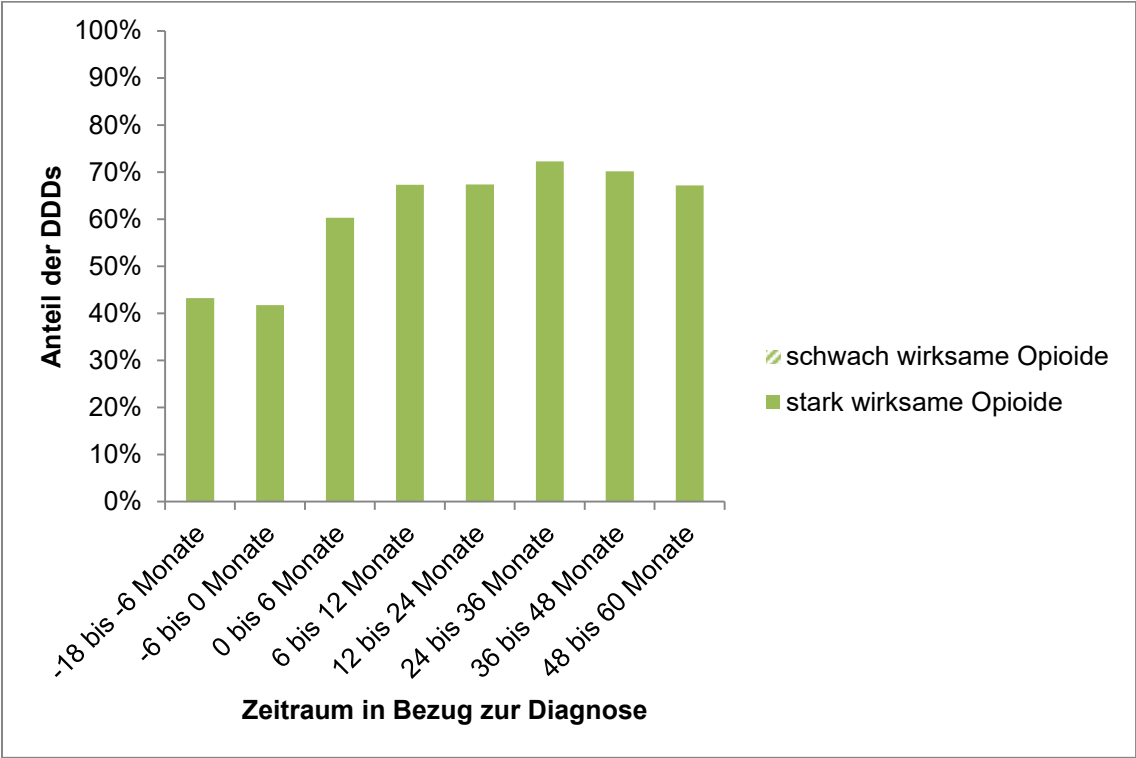


Abbildung 2 Verteilung der verordneten Tagesdosen (DDD) hinsichtlich schwach vs. stark wirksamer Opioide^a in unterschiedlichen Zeiträumen vor und nach der Diagnose, stratifiziert nach Patientengruppen. Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe B)

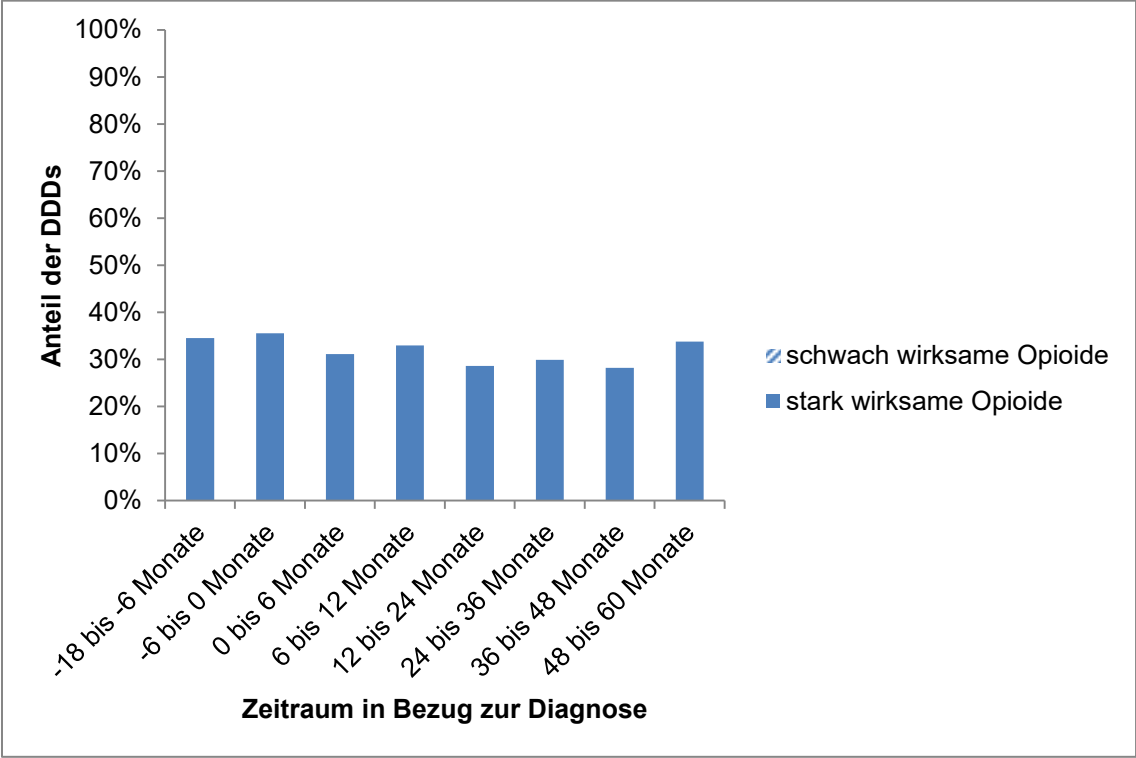
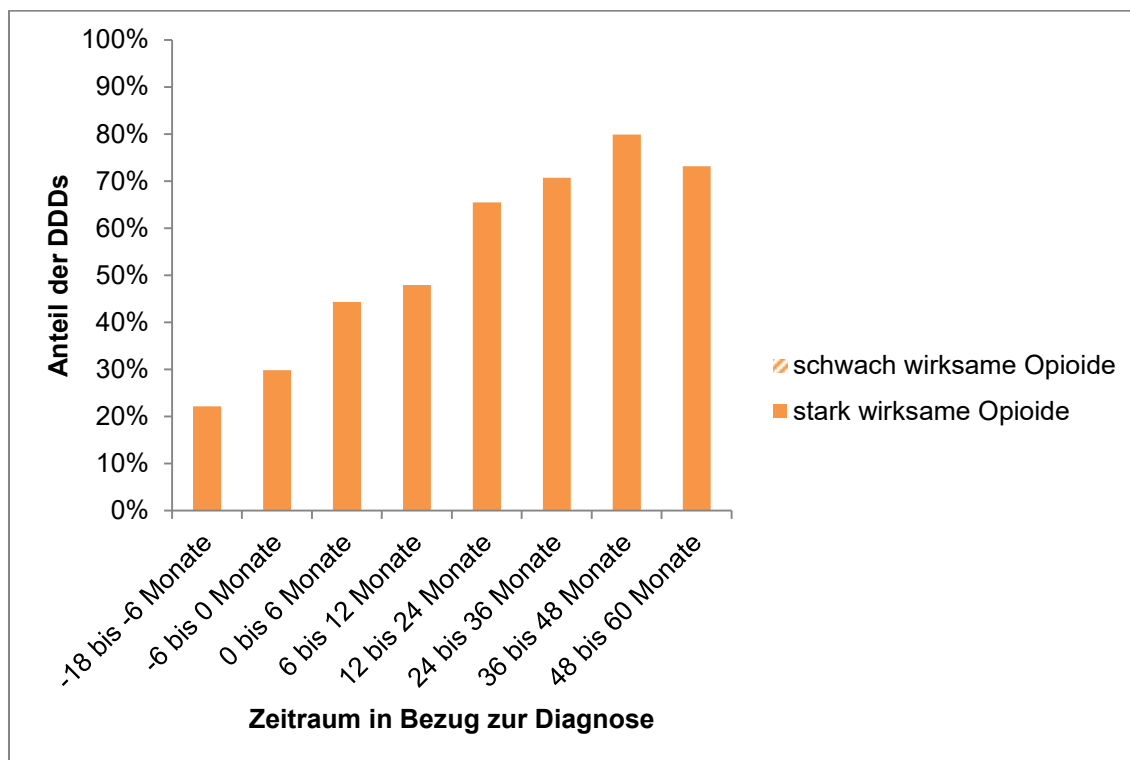


Abbildung 3 Verteilung der verordneten Tagesdosen (DDD) hinsichtlich schwach vs. stark wirksamer Opioide^a in unterschiedlichen Zeiträumen vor und nach der Diagnose, stratifiziert nach Patientengruppen. Darmkrebspatienten mit Metastasenbildung nach Diagnose (Gruppe C)



^a Die Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon und Oxycodon, die dosierungsabhängig sowohl den stark als auch den schwach wirksamen Opioiden zugeordnet werden können, wurden mangels Informationen zur Dosierung in dieser Studie den stark wirksamen Opioiden zugeordnet.

Abbildung 4 Antidepressiva: Anzahl an definierten Tagesdosen (DDD), die in unterschiedlichen Zeiträumen nach der Diagnose insgesamt verordnet wurden, stratifiziert nach Patientengruppen.^a Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe A)

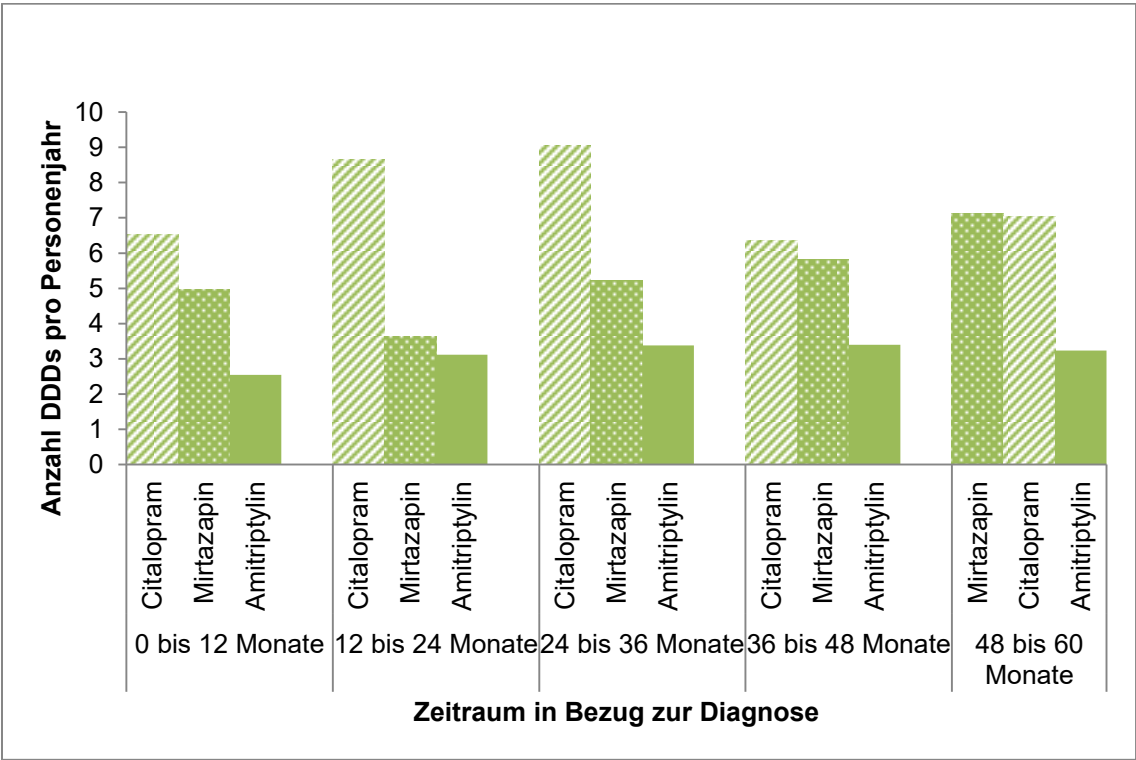
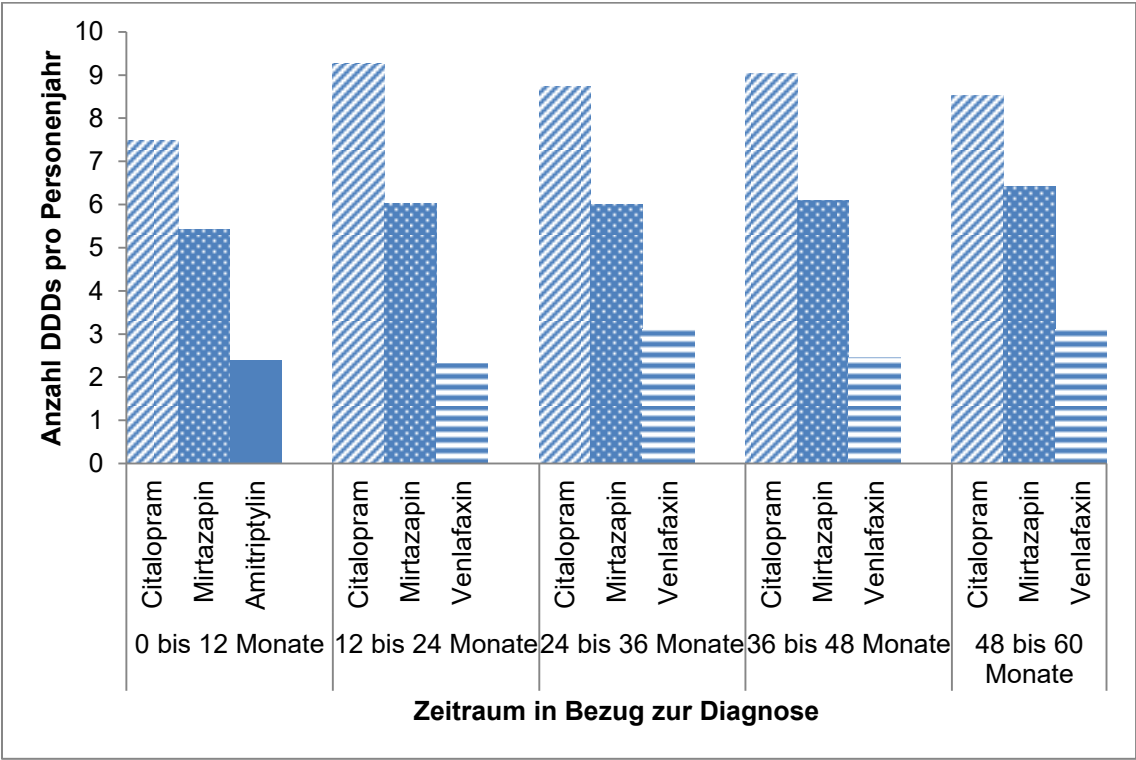
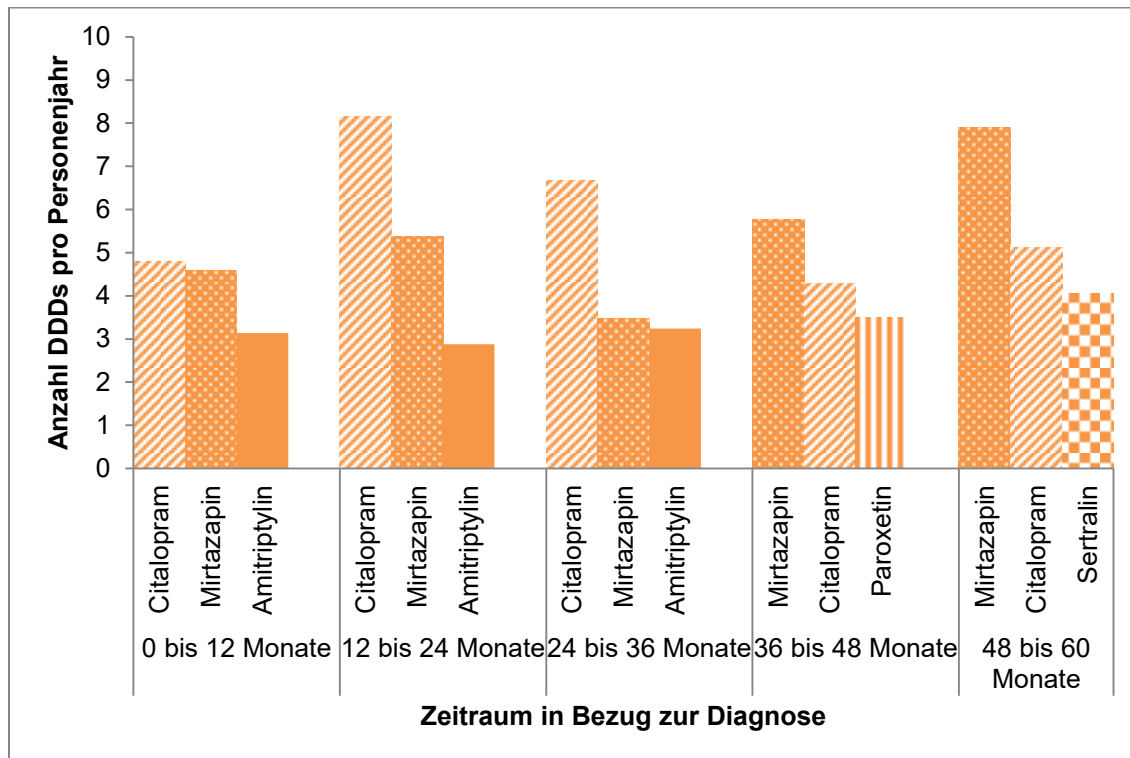


Abbildung 5 Antidepressiva: Anzahl an definierten Tagesdosen (DDD), die in unterschiedlichen Zeiträumen nach der Diagnose insgesamt verordnet wurden, stratifiziert nach Patientengruppen.^a Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Darmkrebs bei Diagnose (Gruppe B)



460

461 **Abbildung 6** Antidepressiva: Anzahl an definierten Tagesdosen (DDD), die in unterschiedlichen
 462 Zeiträumen nach der Diagnose insgesamt verordnet wurden, stratifiziert nach
 463 Patientengruppen.^aDarmkrebspatienten mit Metastasenbildung nach Diagnose (Gruppe C)



464

465 ^aUm zu berücksichtigen, dass die Personenzahl im Laufe der Zeit abnimmt, wurde in jedem Zeitraum die Anzahl
 466 an insgesamt verordneten DDD durch die Anzahl an Personen geteilt, die in dem jeweiligen Zeitraum noch unter
 467 Beobachtung war, d.h. es wurden jeweils die DDDs pro Personenjahr berechnet.

1. Apolone G, Corli O, Caraceni A et al. (2009) Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br. J. Cancer* 100:1566-1574
2. Baron R (2012) Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
3. Buth S, Holzbach R, Rosenkranz M et al. (2017) [The use of prescription drugs with dependence potential in Germany : A prospective analysis of prescriptions in the public healthcare system between 2006 and 2010]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60:865-872
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 13:e58-68
5. Czwikla J, Jobski K, Schink T (2017) The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC Med. Res. Methodol.* 17:122
6. Greenier E, Lukyanova V, Reede L (2014) Serotonin syndrome: fentanyl and selective serotonin reuptake inhibitor interactions. *AANA J.* 82:340-345
7. Jarlbaek L, Hansen DG, Bruera E et al. (2010) Frequency of opioid use in a population of cancer patients during the trajectory of the disease. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 22:199-207
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2015) Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1. In:
9. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER (2014) Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert opinion on drug safety* 13:57-65
10. Oppelt K, Haug U (2018) Estimating the incidence rate of advanced colorectal cancer in Germany based on claims data. *Oncology research and treatment* 41 Suppl 1:51-52
11. Park TW, Saitz R, Ganoczy D et al. (2015) Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 350:h2698
12. Roberto A, Deandrea S, Greco MT et al. (2016) Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J. Pain Symptom Manage.* 51:1091-1102.e1094
13. Sun EC, Dixit A, Humphreys K et al. (2017) Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ* 356:j760

- 511 14. Tholen K, Hoffmann F (2012) High use of tramadol in Germany: an
512 analysis of statutory health insurance data. *Pharmacoepidemiol. Drug*
513 *Saf.* 21:1013-1021
- 514 15. Ufer M, Meyer SA, Junge O et al. (2007) Patterns and prevalence of
515 antidepressant drug use in the German state of Baden-Wuerttemberg:
516 a prescription-based analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*
517 16:1153-1160
- 518 16. Van Den Beuken-Van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA
519 et al. (2016) Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer:
520 Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pain Symptom Manage.*
521 51:1070-1090.e1079
- 522 17. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD (2013) Serotonin syndrome. *The*
523 *Ochsner journal* 13:533-540
- 524 18. Werber A, Marschall U, L'hoest H et al. (2015) Opioid therapy in the
525 treatment of chronic pain conditions in Germany. *Pain physician*
526 18:E323-331
- 527 19. Wirz S (2012) Tumorschmerz. In:Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.,
528 20. World Health Organization (1986) Cancer pain relief. In:World Health
529 Organization,, Geneva

530