



Geschlechtssensible
Langzeit-Opioidtherapie
bei chronischen
nichttumorbedingten Schmerzen
Handbuch zur Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. med. Petra Thürmann
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Universität Witten/Herdecke
HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal

GESCO: Entwicklung und Pilotierung einer geschlechtssensiblen
primärmedizinischen Versorgung von Patientinnen und
Patienten mit chronischen nicht-tumorbedingten
Schmerzen unter Opiat-Langzeittherapie
(Modellprojekt im Förderungsschwerpunkt
„Geschlechtsspezifische
Besonderheiten in der Gesundheitsversorgung, Prävention und
Gesundheitsförderung“)
Förderkennzeichen 2522FSB14A und 2522FSB14B

Gefördert durch



Bundesministerium
für Gesundheit

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

jahrzehntelang wurden Frauen von klinischen Studien ausgeschlossen, unter der Annahme, dass Medikamente gleichermaßen bei Männern und Frauen wirken. Heutzutage ist bekannt, dass signifikante Unterschiede bestehen. Dies gilt besonders in der Schmerztherapie, wo das biopsychosoziale Modell im Vordergrund steht. Ein geschlechtssensibler Ansatz spielt hierbei eine herausragende Rolle, um eine individualisierte und optimierte Behandlung sicherzustellen. Mit diesem Hintergrund wurde die GESCO Studie konzipiert.

Dieses Handbuch widmet sich den pharmakologischen Aspekten der gendergerechten Schmerztherapie und beleuchtet die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Zusammenhang mit der Opioidtherapie. Das Buch bietet Hinweise zur Entscheidungsfindung bezüglich der Anwendung von Opioiden, einschließlich Nebenwirkungen, hilfreichen Links und Informationen für die Behandlung älterer Patientinnen und Patienten. Zudem gibt es praktische Tipps für das Absetzen von Opioiden.

Wir hoffen, dass dieses Buch Kenntnisse vermittelt, um eine geschlechtsspezifische, individuelle Therapie zu ermöglichen und Sie in der täglichen Praxis unterstützt.

Mit freundlichen Grüßen,



Petra Thürmann



Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund Geschlecht.....	5
1.1	Biologische Einflüsse des Geschlechts.....	7
1.1.1	Unterschiede in der Pharmakokinetik.....	7
1.1.2	Unterschiede in der Pharmakodynamik.....	7
1.2	Psychosoziale Einflüsse (Gender influence)	7
1.3	Klinische Relevanz der aufgelisteten Unterschiede zwischen den Geschlechtern	8
1.3.1	Prävalenz der Erkrankungen.....	8
1.3.2	Arzneimittel mit bekannten Unterschieden in der Wirkung zwischen Mann und Frau	9
1.3.3	Auswirkung auf die Häufigkeit und Ausmaß der auftretenden Nebenwirkungen.....	9
1.4	Literaturhinweise:.....	10
2	Chronische Schmerzen und Geschlecht.....	12
2.1	Prävalenz.....	12
2.2	Biopsychosoziales Modell von Schmerz	12
2.3	Biologische Grundlagen der Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	13
2.4	Psychosoziale Faktoren: Schmerz und Gender.....	14
3	Opioide bei der Behandlung von chronischen Nichttumorschmerzen (CNTS).....	17
3.1	Wirksamkeit.....	17
3.2	Verordnung von Opioiden	17
3.3	Nebenwirkungen	18
3.4	Interaktionen	20
3.5	Opioide	21
3.6	Adhärenz.....	21
3.7	Abhängigkeit	21

3.8	Emotionsebene.....	22
4	Besondere Patient:innengruppen: Patient:innen mit Polypharmazie und ältere Patient:innen	24
4.1	Polypharmazie	24
4.2	Geriatrische Patient: innen.....	24
4.3	Bei der Opioidtherapie im Alter sollten folgende Punkte beachtet werden	24
5	Deprescribing	26
5.1	Definition	26
5.2	Deprescribing von Opioiden	26
	Anhang.....	I
	Literature Cited	VIII

1 Hintergrund Geschlecht

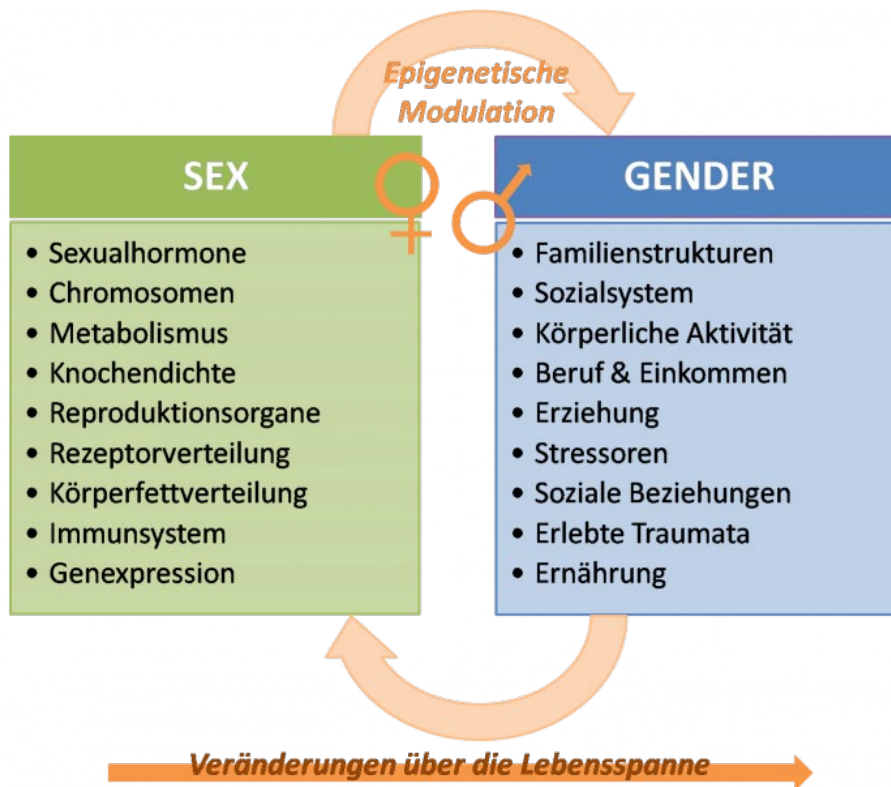


Abbildung 1: Darstellung des Unterschieds zwischen biologischem und sozialem Geschlecht (1)

In der Fachliteratur wird eine differenzierte Betrachtungsweise von biologischem Geschlecht (Sex) und sozialem Geschlecht (Gender) angestrebt (Abbildung 1) (2, 1).

Das biologische Geschlecht (sex) wird generell durch biologische Marker wie primäre und sekundäre Geschlechtsorgane, Chromosomen und Hormonkonzentrationen operationalisiert. Es wird in der Regel als weiblich, männlich oder intersexuell kategorisiert. Gleichzeitig kann von einem Kontinuum bei der Art und Weise, wie die biologischen Merkmale zum Ausdruck kommen, ausgegangen werden (1, 3).

Das soziale Geschlecht (gender) bezieht sich auf die sozial konstruierten Geschlechterrollen, Geschlechteridentitäten und Beziehungen von Menschen. In der Realität gibt es ein Spektrum von Geschlechtsidentitäten, mit denen Menschen sich selbst identifizieren und ausdrücken. Gender ist multidimensional und komplex und verändert sich mit dem Wandel der gesellschaftlichen Normen und Werte. Das soziale Geschlecht überschneidet sich auch mit anderen soziokulturellen Kategorien (zum Beispiel sozioökonomische Position) (1, 3).

Biologisches und soziokulturelles Geschlecht stehen hier in einem Wechselverhältnis: Einerseits können biologische Geschlechterunterschiede in der Krankheitsausprägung zu einer unterschiedlichen Wahrnehmung von Seiten des Gesundheitspersonals führen, andererseits beeinflusst diese Wahrnehmung die darauffolgenden Therapieangebote und somit den Krankheitsverlauf selbst (3, 1).

Die vielschichtigen Dimensionen des Geschlechts wurden in der pharmakologischen Forschung über einen langen Zeitraum hinweg nicht angemessen berücksichtigt. Frauen wurden über viele Jahre von klinischen Studien ausgeschlossen (1). Darüber hinaus ist anzumerken, dass in der pharmakologischen Grundlagenforschung, einschließlich Zellversuchen und Tierversuchen, über einen langen Zeitraum hinweg ausschließlich männliche Tiere eingesetzt wurden. Dies hat zur Folge, dass grundlegende Erkenntnisse über die Prozesse im weiblichen Körper fehlen (1). Trans*, Inter*- und Nicht*-Binäre Menschen wurden weitestgehend ignoriert und werden weiterhin selten in der Forschung betrachtet (1).

Die statistische Auswertung der Forschungsdaten erfolgt oft unzureichend. Subgruppenanalysen in Abhängigkeit vom Geschlecht werden selten durchgeführt. Datendisaggregation – das Auftrennen von Daten nach Geschlecht – finden noch seltener statt. Dadurch können Einflüsse und Unterschiede schlecht erkannt werden (4).

Aus epidemiologischer Sicht gibt es klare Unterschiede zwischen den Geschlechtern. In Deutschland nehmen Frauen 22,3 % mehr Arzneimittel als Männer ein (5). In verschiedenen Studien wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung einiger Medikamente dokumentiert. Zusätzlich erleiden Frauen mehr unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen im Vergleich zu Männern (1).

Das biologische Geschlecht hat Einflüsse auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneistoffen (1, 3). Dies kann zur Varianz in Bezug auf Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beitragen (1, 3). Zusätzlich können psychosoziale Faktoren auch einen signifikanten und relevanten Einfluss auf die Arzneimitteltherapie ausüben (3).

Hier finden Sie einen Auszug aus den vorhandenen Erkenntnissen über die Einflüsse des Geschlechts.

1.1 Biologische Einflüsse des Geschlechts

1.1.1 Unterschiede in der Pharmakokinetik

a) Absorption

- Studien zeigen eine verzögerte Magenentleerung für Flüssigkeiten und eine verlangsamte Darmpassage bei Frauen

b) Distribution und Verteilung

- Unterschiede in der Körpergröße, Muskelmasse sowie im Fett- und Wassergehalt zwischen den Geschlechtern
- Physiologisch bedingt haben Frauen einen höheren Fettanteil (lipophile Arzneimittel verbleiben länger im Körper)
- Physiologisch bedingt haben Männer einen höheren Muskelanteil und ein größeres Verteilungsvolumen (wasserlösliche Substanzen haben bei Männern eine niedrigere Konzentration)

c) Biotransformation

- CYP3A4 und die tatsächliche Proteinkonzentration in der Leber sind bei Frauen durchschnittlich um den Faktor 2 höher als bei Männern
- CYP2D6 wird ca. 20 % weniger in der weiblichen Leber exprimiert

d) Exkretion von Arzneimitteln

- Die glomeruläre Filtration, die tubuläre Resorption und die tubuläre Sekretion sind bei Männern erhöht (6)

1.1.2 Unterschiede in der Pharmakodynamik

Es wurden Unterschiede festgestellt in:

- der Konzentration der Sexualhormone im Blut. Diese haben einen direkten Einfluss auf Krankheiten, die Wirkung von Medikamenten und Rezeptordichte.
- der Expression und Lokalisation von Rezeptoren: Bestimmte Arzneimittel können stärker an Rezeptoren in weiblichem Gewebe binden und zeigen hier unterschiedliche bzw. unterschiedlich starke Wirkungen (s. Opiatrezeptor- Kapitel 2.3) (1, 6, 7).

1.2 Psychosoziale Einflüsse (Gender influence)

Psychosoziale Einflüsse des Geschlechts sind komplex und vielschichtig. Sie umfassen verschiedene Bereiche des menschlichen Verhaltens und der sozialen Interaktion. In der Literatur sind Hinweise zu finden, dass die geschlechtliche Sozialisierung, Geschlechtsidentität und -rolle einen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf, die Diagnose und die Wirkung von Arzneimitteln haben. Die gesellschaftlichen Erwartungen an das Verhalten beeinflussen die Selbst- und Fremdwahrnehmung. All dies hat Auswirkung auf das mit Gesundheit und Krankheit (8).

In Bezug auf die emotionale Ausdrucksweise zeigen Frauen oft eine größere Tendenz, ihre Gefühle und Emotionen offener zu kommunizieren als Männer. Sie suchen häufiger soziale Unterstützung und neigen dazu, ihre Empfindungen mit anderen zu teilen. Männer hingegen neigen dazu, ihre Emotionen eher zurückzuhalten und bevorzugen oft einen pragmatischen und aktionsorientierten Ansatz, um mit emotionalen Herausforderungen umzugehen. Männer sind weniger bereit sind, medizinische Hilfe zu suchen oder über gesundheitliche Probleme zu sprechen. Ein Beispiel hierfür ist, dass Männer seltener und verzögert von Depression berichten. Diese Merkmale sind als Genderstereotype zu verstehen, sie sind auch zwischen Männern unterschiedlich stark ausgeprägt und erscheinen bei Untersuchungen im Mittel unterschiedlich zu Frauen. Hieraus resultiert im vorgenannten Beispiel ein verspäteter Therapiebeginn oder gar das Ausbleiben einer Therapie. Frauen hingegen werden häufiger mit Psychopharmaka behandelt (9, 3).

Es ist jedoch anzumerken, dass diese Erkenntnisse nicht auf individueller Ebene verallgemeinert werden. Die individuelle Variation innerhalb der Geschlechtergruppen ist von Bedeutung (2). Zum Beispiel kann die Verknüpfung einer weiblichen Geschlechtsidentität und einer hohen Belastung mit reproduktiven Haushaltsaufgaben, sowie einer vergleichsweise besseren emotionalen Kompetenz in einem bestimmten soziokulturellen Umfeld und einem bestimmten zeitlichen Rahmen zutreffen, in einem anderen Umfeld oder zeitlichen Zusammenhang jedoch nicht. Daher sollten stereotype Verknüpfungen von Weiblichkeit mit Eigenschaften wie Fürsorglichkeit oder Emotionalität nicht im Vorhinein als gegeben angenommen werden (10).

1.3 Klinische Relevanz der aufgelisteten Unterschiede zwischen den Geschlechtern

1.3.1 Prävalenz der Erkrankungen

Es bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Epidemiologie von Krankheiten, die auf verschiedenen Faktoren beruhen. Hier seien einige Beispiele erwähnt (1):

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Männer haben ein höheres Risiko für koronare Herzkrankheit und Herzinfarkte.
- Autoimmunerkrankungen: Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Lupus oder Multiple Sklerose treten häufiger bei Frauen auf.
- Osteoporose: Osteoporose betrifft Frauen nach der Menopause häufiger als Männer.

- Psychische Erkrankungen: Bestimmte psychische Erkrankungen zeigen unterschiedliche Prävalenz zwischen den Geschlechtern. Eine höhere Prävalenz von Depressionen, Angststörungen und Essstörungen wurde bei Frauen festgestellt, während Männer eher zu Externalisierungsproblemen wie aggressivem Verhalten oder Sucht neigen.
- Chronische Schmerzen: Frauen zeigen ein höheres Risiko, chronische Schmerzen zu entwickeln.

1.3.2 Arzneimittel mit bekannten Unterschieden in der Wirkung zwischen Mann und Frau

Es gibt Arzneimittel, bei denen Unterschiede in der Wirkung zwischen Männern und Frauen bekannt sind (1):

- Antidepressiva: selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) zeigen eine bessere Wirksamkeit bei prämenopausalen Frauen im Vergleich zu Männern.
- Benzodiazepine haben eine längere Halbwertszeit bei Frauen, was zu einer erhöhten Häufigkeit von Nebenwirkungen führt.
- Schmerzmittel: Morphin zeigt bei Frauen eine stärkere analgetische Wirkung als bei Männern (Punkt 3.5).
- Herzmedikation :
 - ASS – Das Herzinfarktrisiko wird bei Männern um 23 % gesenkt, während bei Frauen nur eine Senkung um 5 % beobachtet wird. Die Situation kehrt sich um, wenn es um die Schlaganfallprophylaxe geht.
 - Erhöhte Mortalität von Frauen unter Digitalis Therapie
 - Eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen von ACE-Hemmern oder β -Blockern bei Frauen (1).

Eine Verlängerung des QT-Intervalls tritt häufiger bei Frauen auf (Östrogenwirkung) (1)

1.3.3 Auswirkung auf die Häufigkeit und Ausmaß der auftretenden Nebenwirkungen

Aufgrund der beschriebenen Einflüsse auf die PK und PD von Arzneistoffen werden Unterschiede in der Prävalenz und dem Ausmaß der auftretenden Nebenwirkungen der Arzneimittel beschrieben. So besteht bei neu zugelassenen Medikamenten für Frauen etwa eine 60 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Männern (11). Außerdem wurden für bestimmte Arzneimittelgruppen wie Antipsychotika und andere

Wirkstoffe mit QT-Zeit-verlängernden Eigenschaften signifikant höhere Raten an Nebenwirkungen bei Frauen beobachtet (7).

Take Home Messages

- Studien haben gezeigt, dass sowohl das biologische Geschlecht (sex) als auch das soziale Geschlecht (gender) Einfluss auf Gesundheit und Krankheit haben. Dieser Einfluss kann sich unter anderem in der Disposition, der Häufigkeit der Erkrankung, den Bewältigungsstrategien und dem Therapieverlauf manifestieren.
- Das Geschlecht der Patient:innen sollte sensibel erfragt werden.
- Das soziale Geschlecht sollte bei der Behandlung berücksichtigt werden.
- Biologische Geschlechterunterschiede bei Medikamenten sollten beachtet werden.

1.4 Literaturhinweise:

- Literatur und Publikationen für Deutschland:

Pharmakologische Grundlagen/Fachartikel – GenderMed-Wiki (uni-muenster.de)



- Zusammenfassung der Evidenz zu den verschiedenen Wirkstoffen für beide Geschlechter:

Janusmed Sex and Gender - Janusinfo.se



- Herzinfarkt-Diagnose:

Herzinfarkt bei Frauen: Symptome, die Sie kennen sollten | Herzstiftung



- Symptome einer Depression:

Martin, L. A., Neighbors, H. W., & Griffith, D. M. (2013). The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1100–1106. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1985>

- Männer und Depression:

www.maenner-staerken.de



2 Chronische Schmerzen und Geschlecht

2.1 Prävalenz

In Deutschland sind ca. 17 % der Bevölkerung von chronischen Schmerzen betroffen, wobei ein ansteigender Trend zu verzeichnen ist (12). Frauen berichten häufiger über Schmerzen im Vergleich zu Männern und weisen ein höheres Risiko auf, diverse Formen chronischer Schmerzen zu entwickeln (13, 14). Migräne, rheumatoide Arthritis und Fibromyalgie treten häufiger bei Frauen auf (14).

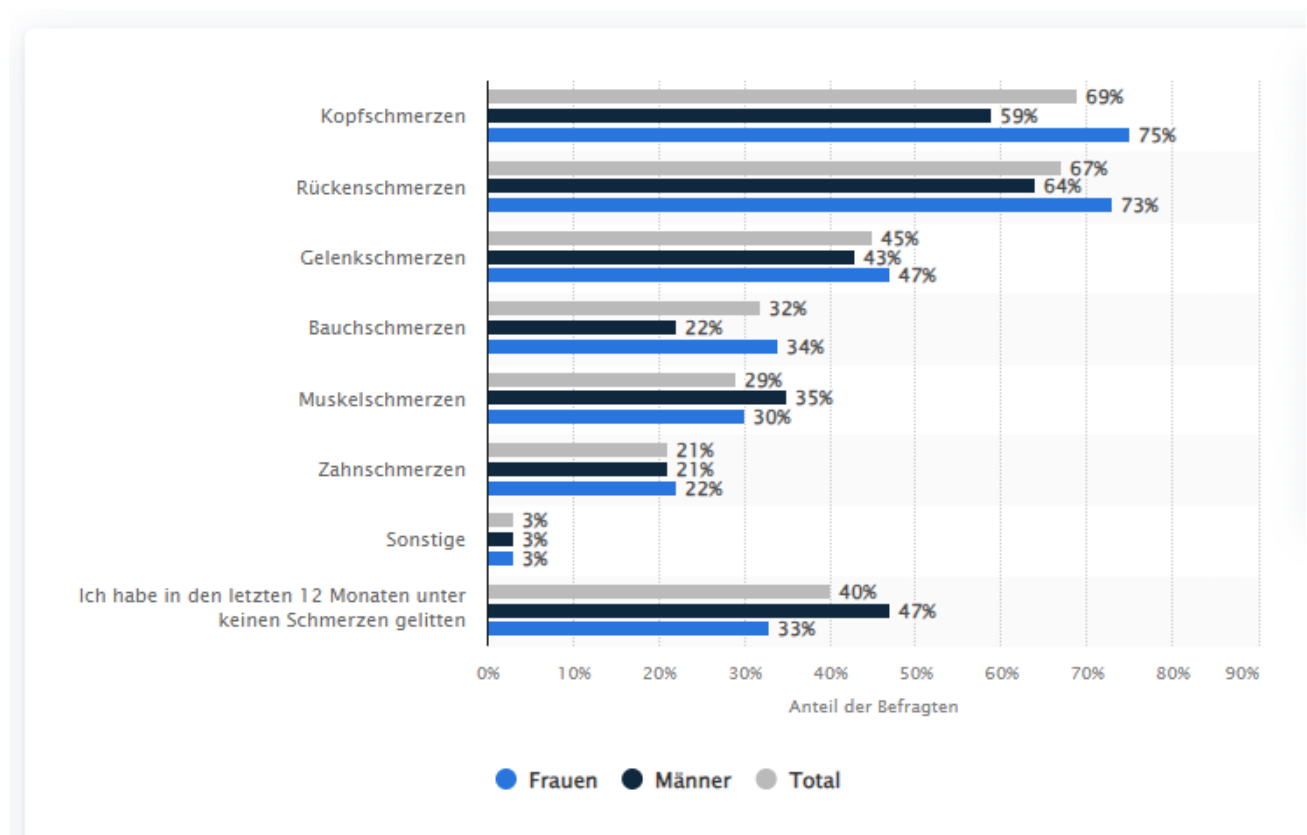


Abbildung 2: Prävalenz von Schmerzen in Deutschland nach Körperregion und Geschlecht, 2021 (13)

2.2 Biopsychosoziales Modell von Schmerz

Schmerz ist ein subjektives Phänomen, das immer als individuelle Erfahrung erlebt wird und durch eine komplexe Interaktion von biologischen, psychischen und sozialen Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst wird. Somit wirken sich biologische Prozesse, einschließlich neuronaler Aktivierung, Entzündungsreaktionen und hormoneller Einflüsse auf psychische Funktionen wie Stimmung, Schmerzbewältigung und Schmerzwahrnehmung aus. Psychische und

soziale Faktoren beeinflussen wiederum die biologische Reaktion des Körpers. Schmerz ist stets eine subjektive Erfahrung, die durch individuelle Lernerfahrungen jeder einzelnen Person geprägt wird. Betrachtet man die Geschlechtseinflüsse, sind sowohl biologische als auch psychische und sozialbedingte Unterschiede in der Ausprägung und Bewältigung von Schmerzen zu sehen (2).

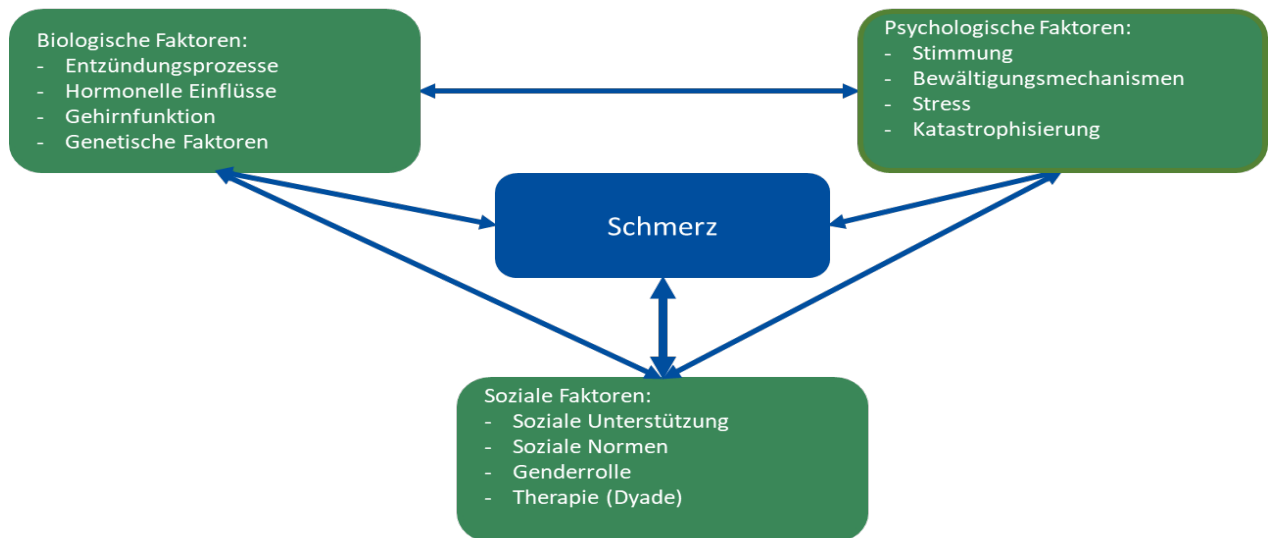


Abbildung 3: Biopsychosoziales Modell des Schmerzes. Modifiziert nach *Principles of Gender-Specific Medicine (Second Edition)* (2)

2.3 Biologische Grundlagen der Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Das biologische Geschlecht (sex) spielt eine bedeutsame Rolle bei der Schmerzempfindung und –wahrnehmung. Dabei wird das Schmerzempfinden durch hormonelle und immunologische Faktoren sowie anatomische, physiologische, biochemische und endokrine Geschlechterunterschiede beeinflusst. Diese Einflüsse haben unter anderem Auswirkung auf die Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten (15, 16, 2, 14)

Ergebnisse aus vorhandenen Studien zeigen folgende Unterschiede zwischen den Geschlechtern:

- Unterschiede in den neuronalen Schaltkreisen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind
- Unterschiede in der endogenen Schmerzhemmung
- Geschlechterspezifische Unterschiede in der Anzahl an Opioidrezeptoren
- Geschlechtsspezifische Mechanismen, die die Opioiddynamik und -kinetik beeinflussen

- Unterschiedliche Äußerung der Chronifizierung von Schmerzen im Gehirn, die sich in dem unterschiedlichen Grauvolumen und kortikaler Dicke zwischen den Geschlechtern bei gleichen Erkrankungen zeigt
- Beteiligung von unterschiedlichen Gehirnarealen beim Schmerzreiz zwischen den Geschlechtern
- Beeinflussung der biologischen Prozesse der Schmerzverarbeitung durch Östrogen
- Beeinflussung der Schmerzschwelle durch Östrogen- und Testosteronplasmaspiegel
- Hormonelle Beeinflussung der Analgesie für μ - und für κ -Opioid-Agonisten durch Veränderung der Rezeptoranzahl und -struktur (17, 18, 14)

Experimentelle Studien zeigen ebenfalls eine niedrigere Schmerzschwelle bei Frauen (14, (19)). Dies bedeutet, dass Frauen tendenziell Schmerzen früher oder bei geringeren Reizintensitäten empfinden als Männer. Studien zeigen, dass Männer aufgrund einer stärkeren endogenen Schmerzhemmung häufig sowohl eine biologische (eher kontroverse Ergebnisse) als auch eine soziale Schmerztoleranz aufweisen (2).

2.4 Psychosoziale Faktoren: Schmerz und Gender

Geschlecht der Patient:innen

Studien zeigen, dass Frauen und Männer Schmerz unterschiedlich beschreiben, wahrnehmen und bewältigen. Diese Unterschiede sind nicht nur auf die oben genannten biologischen Unterschiede zurückzuführen, sondern werden auch durch die Sozialisierung und die Selbstwahrnehmung beeinflusst. Sozial erlerntes Verhalten führt dazu, dass männliche Personen ermutigt werden Schmerzen zu ertragen und weibliche Personen dazu ermutigt werden, Schmerzen auszudrücken. Männer berichten beispielsweise seltener über Schmerzen und stellen in diesen Situationen ihre „Männlichkeit“ infrage. Getreu dem Motto: „Echte Männer weinen nicht“ (20). Das Verhalten spiegelt sich in den Studienergebnissen wieder (16).

Festzuhalten ist auch, dass eine starke psychische Komponente bei klinischen Schmerzen vorhanden ist. Frauen berichten über ein höheres Maß an Angst und über vielfältigere Bemühungen zur Schmerzbewältigung als es Männer tun (siehe Kapitel 3.7) (3).

Annahmen über das Geschlecht bei Gesundheitsdienstleister:innen bzw. Hausärzt:innen

Ärzte:innen verkörpern selbst geschlechtliche Identität, Rollen und Beziehungen. Damit können sie ihre Patient:innen je nach ihren Überzeugungen und unbewussten Annahmen unterschiedlich behandeln. Ärzt:innen nehmen den Schmerz von Frauen oft eher als einen psychischen bedingten Schmerz wahr denn als Ausdruck eines somatisch begründbaren Leidens. Frauen erhalten somit häufiger unspezifische Diagnosen, warten länger auf eine spezifische Behandlung, erhalten vermehrt Antidepressiva als Männer, dafür jedoch seltener Analgetika (2). Folglich sind Frauen einem gesteigerten Risiko für unzureichende Versorgung und mangelhafte Schmerztherapie ausgesetzt.

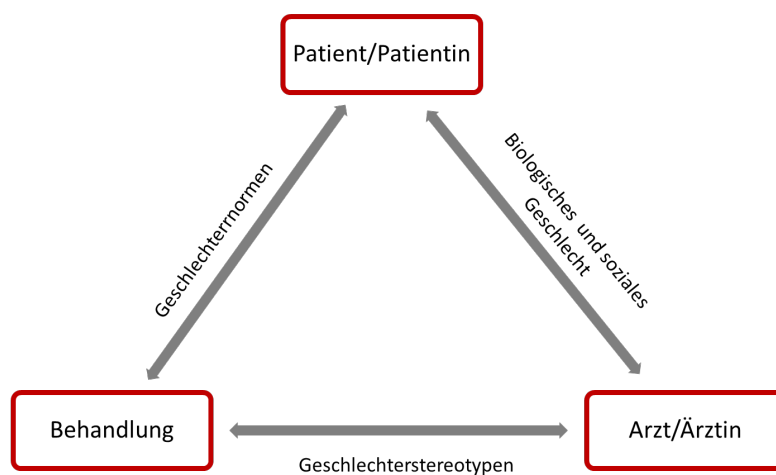


Abbildung 4: Einfluss des Geschlechts auf die Schmerztherapie, modifiziert [, #566]

Take Home Messages

- Das biologische Geschlecht kann den Schmerz und die Schmerztherapie von der Schmerzwahrnehmung, der endogenen, neurohumoralen Opioidinteraktionen bis hin zu einem kortikostрукturell begründeten Verhalten beeinflussen.
- Das soziale Geschlecht beeinflusst unter anderem das Medikamentengebrauchsmuster. Außerdem kann es eine Barriere für die Behandlung sein:
 - Fürsorgearbeit und –verantwortung verursacht zusätzlichen Stress und stellt eine logistische Herausforderung für die adäquate Behandlung dar.
 - Stigmata, die mit mentaler Gesundheit und Substanzgebrauchsstörungen einhergehen, können durch eine geringe Berichtsbereitschaft zu inadäquater Versorgung führen.
- Die ärztlichen Annahmen über das Geschlecht können die Behandlung stark beeinflussen: Diese Beeinflussung ist nicht immer bewusst und nicht per se schlecht.
- Die Geschlechterbeziehung zwischen Patient:innen und Ärzt:innen, sog. Dyaden, ist komplex.
- Geschlechterinteraktion nicht zu beachten, kann ein nicht zufriedenstellendes Patient:innen Management zur Folge haben.

3 Opioide bei der Behandlung von chronischen Nichttumorschmerzen (CNTS)

3.1 Wirksamkeit

Als Langzeit-Opioidthherapie wird eine Therapie definiert, die länger als 26 Wochen durchgeführt wird (21). Während einige Studien einen potenziellen Effekt der Opioidthherapie bei CNTS zeigen, sind diese Ergebnisse aus verschiedene Indikationen zusammengefasst und die Schmerzreduktion zwar statistisch signifikant, aber eher gering (22). Aufgrund des Fehlens longitudinaler Studien kann die Langzeitanwendung von Opioiden in Bezug auf Lebensqualität, Schmerzlinderung und Abhängigkeit nicht angemessen beurteilt werden (23). Es besteht jedoch eine mögliche Assoziation zwischen einer Langzeit-Opioidthherapie und erhöhter Sterblichkeit (24). Weiterhin besteht ein Risiko für Überdosierung, Opioidmissbrauch sowie von Knochenbrüchen, Herzinfarkten und sexuellen Funktionsstörungen (23, 25). Für die Behandlung von CNTS mit höheren Morphin-Dosen (mehr als 200 mg Morphin-Äquivalente) fehlt jegliche Evidenz (26). Außerdem ist die Effektivität im Alter (>65 J.) nicht ausreichend bewiesen (27). Ein erhöhtes Sturzrisiko, sowie Polypharmazie sind zusätzlich bei älteren Patienten zu beachten (28).

Studien zeigen zudem eine Überlegenheit der Nichtopioid-Analgetika in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Funktion und die Verträglichkeit bei der Kurzzeittherapie (4-12 Wochen) von neuropathischen Schmerzen, Kreuzschmerzen und Arthroseschmerzen mit vergleichbarer Schmerzreduktion (29).

3.2 Verordnung von Opioiden

Aufgrund der oben genannten Gründe sind Opioide nicht Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des chronischen Schmerzes. Bei der Entscheidung, ob ein Opioid zu verordnen ist, können Instrumente und Leitlinien behilflich sein.

Die gültige Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen" (LONTS) führt mögliche Indikationen und Kontraindikationen für die Behandlung mit Opioiden als individualisierte Therapieoption für verschiedenen Diagnosen an, zu diesen zählen:

- chronischer Rückenschmerz, Arthrose-assoziierte Schmerzen, diabetische Polyneuropathie, Postherpetische Neuralgie, Phantomschmerz, Schmerz nach Rückenmarksverletzung, schmerzhafte Radikulopathie

- Bei weiteren Indikationen besteht ein geringer Konsens (21)

Eine mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie ist durchzuführen (21).

Die Therapie von chronisch nicht-tumorbedingten Schmerzen sollte immer multimodal erfolgen, das bedeutet, es wird ein interdisziplinärer Ansatz verfolgt. Zu den möglichen Komponenten der multimodalen Therapie zählen körperliche Aktivierung, psychotherapeutische Maßnahmen wie Einzel- und Gruppentherapie, Stressbewältigung und Funktionsanalysen sowie ergotherapeutische Behandlungsansätze (30).

Für die empfohlene, individualisierte Therapie (21) mit Opioiden können als Unterstützung folgende Instrumente angewendet werden:

- **D.I.R.E. – Skala** zur Eignung für eine längerfristige Behandlung mit Opioiden (siehe Anhang) (31)
- **Prescribing safety indicators** (siehe Anhang) (32)

Erkenntnisse aus dem Review von Kim et al. zeigen, wann und wie Opioide nicht verordnet werden sollen (33):

- Hohe Dosen von **>100 mg Morphin pro Tag** oder **>120 mg** je nach Studie
- Zulassung von ultra-schnell agierenden Opioiden **ausschließlich** für Tumorschmerz! (ausgenommen sublinguales Buprenorphin)
 - Hochproblematisch: Off-Label-Use, unter anderem wegen des hohen Abhängigkeitsrisikos.
 - Gleichzeitige Verordnung von Benzodiazepinen wegen des hohen Risikos von Überdosierung
- **Patient:innenverhalten:** frühzeitige Ausstellung von Folgerezepten, überlappende Opioid-Verschreibungen, Beteiligung von mehreren Ärzt:innen
- **Falsche Indikationen:** Migräne, chronische Rückenschmerzen, instabile Schmerzen und weitere Krankheitsbilder.

3.3 Nebenwirkungen

Gleichzeitig zu einer begrenzten Wirksamkeit bei der Behandlung von CNTS zeigen Opioide eine sehr hohe Rate an Nebenwirkungen. Über 50% der Patient:innen erleben eine oder mehrere

Nebenwirkungen (34). Etwa 22 % der Patient:innen (jede:r fünfte Patient:in) brechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (33). Etwa 70% der Patient:innen leiden unter Fatigue. Ca. 50% der Patient:innen verspüren Schwindel. Darüber hinaus leidet etwa die Hälfte der Patient:innen ausschließlich an Obstipation (34).

Für die patientenseitige Aufklärung über den Einsatz von Opioiden und die damit verbundenen Nebenwirkungen steht ein entsprechendes Instrument zur Verfügung (Abbildung 2).

Nutzen und Schaden einer Therapie mit Opioiden im Vergleich zu Nicht-Opioid Analgetika für die Therapie von chronischen Schmerzen. Die Daten basieren auf Patienten nach mindestens 6-monatiger Einnahme.

	Therapie mit Opioiden	Therapie mit Nicht- Opioid Analgetika
Nutzen		
Wie viele Patient:innen berichteten über eine Schmerzreduzierung von 30 % oder mehr?	41	54
Wie viele Patient:innen berichteten über eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit?	60	60
Schaden		
Wie viele Patient:innen stürzten und erlitten infolgedessen eine Fraktur?	8	8
Wie viele Patient:innen haben das Medikament missbräuchlich genommen und wurden möglicherweise süchtig?	6	1
Wie viele Patient:innen haben an Schwindel gelitten?	27	6
Wie viele Patient:innen berichteten über Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übelkeit oder Erbrechen?	65	45

Tabelle 1: Nutzen und Schaden der Opioidtherapie (35)

Geschlechterunterschiede:

Bei der Verteilung der Nebenwirkungen zwischen den Geschlechtern sind deutliche Unterschiede zu sehen. Von den hospitalisierten Patient:innen mit schweren opioidbedingten Nebenwirkungen sind 60 % der Fälle weiblich (36). Oxycodon und Tramadol wiesen eine höhere Rate an Nebenwirkungen bei Frauen auf (37). Die Inzidenz von allgemeinen opioidbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei Männern höher als bei Frauen (17 % gegenüber 9 %)(36, 38).

Frauen haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten folgender Nebenwirkungen:

- Atemdepression
- Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen
- Hautausschlag
- Angstzustände, Halluzinationen (7, 37)

Männer haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten folgender Nebenwirkungen:

- Sexuelle Dysfunktion (opioidinduzierte Androgendefizienz) (39, 40)
- Missbrauch und Abhängigkeitsrisiko (41)

3.4 Interaktionen

Zahlreiche Interaktionen sind bei der Behandlung mit Opioiden zu berücksichtigen:

- Wirkungsverlängerung durch MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antihypertonika und Antihistaminika.
- Wirkungssteigerung durch CYP-Inhibitoren bei manchen Opioiden bzw. Abschwächung der Wirkung durch CYP-Induktoren.
- Wirkverlängerung und -verstärkung durch Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung durch **Phenylbutazon** und alle **Cumarinderivate**.
- Höhere Mortalität bei der gleichzeitigen Einnahme von Benzodiazepinen und/oder Hypnotika (34).

Weitere Erkenntnisse finden sich in der Publikation: Petri, Holger: Therapie mit Opioiden: Was es zu beachten gilt. Dtsch Arztebl 2014; 111(41): (34)

3.5 Opioide

Morphin:

Trotz einiger kontroverser Ergebnisse zeigen Studien mit postoperativer Gabe von Morphin eine stärkere Wirkung von Morphin bei Frauen. Gleichzeitig wird eine längere Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen der Wirkung beobachtet. Diese Unterschiede sind vermutlich in der Pharmakodynamik begründet. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern verschwand bei älteren Männern und Frauen, was auf die Veränderung der Hormonspiegel zurückzuführen ist (33).

Oxycodon, Codein und Tramadol:

Frauen haben ein höheres Risiko, Nebenwirkungen von Tramadol, Codein und Oxycodon zu erleiden (37).

3.6 Adhärenz

Adhärenz ist ein wichtiger Faktor bei einer langfristigen Behandlung der Patient:innen. In der Therapie von chronischen Schmerzen sind 40% der Patient:innen nicht-adhärent (42). Frauen brechen ihre Schmerzbehandlung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen eher ab.

3.7 Abhängigkeit

Für Deutschland wurde im Jahr 2016 eine Zahl von 166.294 Personen mit einer Opioidabhängigkeit geschätzt (43). Die Prävalenz von Opioidabhängigkeit zeigt zudem geschlechtsspezifische Unterschiede.

Männer sind häufiger von Opioidabhängigkeit betroffen, auch wenn Frauen häufiger Opiate einnehmen. Der Beginn und die Motivation für den Konsum variieren ebenfalls: Frauen nehmen Opiate häufig aus schmerzbezogenen Gründen, beispielsweise zur Schmerzbehandlung nach Verletzungen oder Operationen, während Männer möglicherweise eher nicht medizinische Gründe, wie die Erzielung von Rauscherlebnissen, haben. Das Fortschreiten der Sucht zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei Frauen oft schneller eine Abhängigkeit entwickeln, ein Phänomen, das als "telescoping" bekannt ist. Psychosoziale Faktoren spielen eine wichtige Rolle. Frauen haben oft höhere Raten von psychosozialen Stress, Trauma und Depressionen, die das Risiko für Opioidmissbrauch erhöhen können. Das soziale Umfeld und der soziale Druck sind ebenfalls relevante Faktoren, die den Konsum beeinflussen.

In Bezug auf den Zugang zur Suchtbehandlung haben Frauen oft einen schlechteren Zugang als Männer, was dazu führt, dass nur ein Bruchteil der betroffenen Frauen behandelt wird (nur 1/5 der Patientinnen). Beim Entzug berichten Frauen oft über stärkere Entzugsserscheinungen, was die Herausforderungen bei der Entwöhnung verdeutlicht. Schließlich sind Frauen aufgrund ihrer Schwangerschaft und Verantwortung für Kinder möglicherweise stärker von Stigmatisierung und gesellschaftlichem Druck betroffen, was die Behandlung und Genesung erschwert (44, 45).

Diagnostische Kriterien für Suchtkrankheit

- PMQ-Fragebogen- Beurteilung von dem Risiko des Missbrauchs von Opioiden bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Selbstauskunft) (46)
- DSM-5 Fragebogen- Diagnosestellung (47)
- AB-Checkliste- Beurteilung von dem Risiko des Missbrauchs von Opioiden bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Arztauskunft) (48)

3.8 Emotionsebene

Das **Chronifizierungsrisiko** hängt nicht nur von biologischen, sondern auch besonders von psychosozialen Faktoren ab (2). Es wurden verschiedene Strategien für den Umgang mit Schmerzen beschrieben. Positive Bewältigungsstrategien können Verhaltensaktivierung, adaptives Denken und Ablenkung oder Suche nach sozialen Kontakten sein. Negative Bewältigungsstrategien sind das ausgeprägte Vermeidungsverhalten, Katastrophisieren, Depression, negative kognitiv-emotionale Reaktivität (49). Beruflicher Stress oder familiäre Belastungen, Frustration und Unzufriedenheit können ebenfalls den Therapieerfolg beeinflussen (50). Diese Faktoren wirken sich auch auf das **Opioidverlangen** aus. Frauen verwenden eine breitere Palette von Schmerzbewältigungsstrategien, sowohl positive als auch negative. Genauere Analysen der geschlechtsspezifischen Verhaltensmuster zeigen uneindeutige Ergebnisse. Studien zeigen, dass Resilienz, Optimismus, Hoffnung, Spiritualität, soziale Unterstützung, Selbstwirksamkeit und positive Emotionen vor einer Chronifizierung und Progredienz des Schmerzes schützen. Hohe Resilienz wurde bei Männern beobachtet und war mit geringerer Schmerzintensität verbunden (3).

Eine Langzeit-Opioidtherapie beeinflusst nicht nur Patient:innen psychisch. Auch Behandler:innen können Emotionen wie Hilflosigkeit oder Wut verspüren. Beispielsweise können sie sich unwohl fühlen, wenn eine Patientin auf eine Erhöhung der Opioid-Dosis besteht. Eine Untersuchung ergab, dass 43% der Ärzte negative Gefühle wie Druck, Hilflosigkeit, Ärger oder eine Kombination dieser Gefühle in solchen Situationen beschrieben. Diese Ärzte neigen eher dazu, Therapien einzuleiten, die nicht den Leitlinien entsprechen. Im Gegensatz dazu schien das Gefühl, die Situation gut bewältigen zu können, die Ärzte davor zu schützen, eine Dosiserhöhung durchzuführen oder ein Opioid zu verordnen, das nicht den Leitlinien entspricht. (51).

Take Home Messages

- Bei primären Kopfschmerzen, Fibromyalgie oder anderen funktionellen Syndromen sollte die Indikation zur Opioidtherapie sehr kritisch gestellt werden.
- Schnellwirksames Fentanyl sollte nicht bei der Behandlung von CNTS verwendet werden.
- Die starken und häufigen Nebenwirkungen sind bei der Therapie zu berücksichtigen und zu behandeln.
- Die Einnahme von starken Opioiden hat neben den bekannten körperlichen Nebenwirkungen auch erhebliche psychische und emotionale Auswirkungen.
- Auf Seiten der Ärzt:innen sind die eigenen emotionalen Aspekte unbedingt zu beachten, da diese das Verschreibungsverhalten und die Leitlinien-gerechte Behandlung beeinflusst.

4 Besondere Patient:innengruppen: Patient:innen mit Polypharmazie und ältere Patient:innen

4.1 Polypharmazie

Polypharmazie wird meist definiert als die gleichzeitige Einnahme von mehr als fünf Medikamenten pro Tag. Von Polypharmazie sind 26,3 % bis 39,9 % der Personen über 65 Jahre in Europa betroffen. Polypharmazie wird in der Literatur mit erhöhten Gesundheitskosten, unerwünschten Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Non-Adhärenz, dem geriatrischen Syndrom, reduzierter funktionaler Kapazität, niedriger Lebensqualität, Überversorgung, Unterversorgung, erhöhter Mortalität und Stürzen in Verbindung gebracht (52).

4.2 Geriatrische Patient: innen

Geriatrischen Patient:innen zeigen altersphysiologische Veränderungen im Körper, die sich auf die Wirkung und Nebenwirkungen der Medikamente auswirken. Beispiele für solche Veränderungen sind:

- Eine verminderte Nierenfunktion
- Eine verminderte Muskel- und Knochenmasse
- Verminderte regulatorische Mechanismen
- Eine erhöhte Empfindlichkeit des ZNS (53, 54)

Diese Veränderungen und die "Überempfindlichkeit" gegenüber der bereits vorhandenen Therapie sind bei der Verordnung neuer Medikamente zu beachten (54). Nebenwirkungen treten häufiger auf und können einen unspezifischen Charakter (z. B. Verwirrung, Gedächtnisstörung, Stürze) haben und werden leicht mit „typischen Altersbeschwerden“ verwechselt (54). Hilfreiche Unterstützung sind die **PRISCUS 2.0-Liste**, **STOPP/START-Criteria** und die **FORTA-Liste** (55, 53, 56).

4.3 Bei der Opioidtherapie im Alter sollten folgende Punkte beachtet werden

- Einsatz im Rahmen einer multimodalen Therapie
- Niedrige Startdosis „start low, go slow“

- Anpassung der Opiode an die Nierenfunktion (am wenigsten problematisch bei herabgesetzter Nierenfunktion sind Fentanyl und Buprenorphin)
- Regelmäßige Überprüfung der Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie
- Dosisreduktion oder Auslassversuch nach sechs Monaten (s. Kapitel Deprescribing)
- Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sollen mitbehandelt werden
- Zentralnervöse Nebenwirkungen sind zu beachten
- Anticholinerge (Neben-)Wirkungen sind zu beachten
- Erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom in Kombination mit z.B. MAO-Inhibitoren, SSRI, Levodopa und Mirtazapin
- Sturzrisiko ist bei unterschiedlichen Wirkstoffen zu beachten- fall-risk increasing drugs (FRIDs):
 - Wirkstoffe mit bekanntem Sturzrisiko: Morphin, Oxycodon, Tramadol, Codein
 - Keine bekannte Erhöhung des Sturzrisikos: Buprenorphin
- Additive ZNS-Hemmung bei gleichzeitiger Behandlung mit ZNS-wirksamen Substanzen

(57, 58)

In der geriatrischen Population sollte folgende Listen mit Therapieempfehlungen beachtet werden:

- **START/STOPP-Kriterien** (Keine Opiode bei gleichzeitiger Einnahme von Antidepressiva, Sturzrisiko, Langzeitanwendung für leichten Schmerzen, keine Gabe von Laxantien) (55)
- Wirkstoffe der **PRISCUS-Liste** (56)
- **NORGEP** Hinweise: Einnahme von mehr als drei psychotropen Substanzen wird bei Patient:innen >70 Jahren als inadäquat angesehen (59)

Take Home Messages

- **Bei Opioidtherapie im Alter ist Polypharmazie unbedingt zu beachten!**
- **Außerdem gilt start low – go slow**
- **Eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist durchzuführen**
- **Hilfreiche Unterstützung sind die PRISCUS 2.0-Liste, STOPP/START-Criteria und die FORTA-Liste.**

5 Deprescribing

5.1 Definition

Deprescribing ist der Prozess des absichtlichen Absetzens eines Medikaments oder Verringerung seiner Dosis, um die Gesundheit der Person zu verbessern oder das Risiko von Nebenwirkungen zu reduzieren (60).

Dabei wird im Wesentlichen die Indikation des gegebenen Medikaments überprüft und bei fehlender Indikation das betroffene Arzneimittel ausgeschlichen oder abgesetzt.

Das bedeutet, dass eine **Nutzen-Risiko-Abwägung** durchgeführt wird und **lang- und kurzfristige Therapieziele** gesetzt werden.

Eine Begrenzung der Anzahl der Medikamente ist – unabhängig von den Indikationen – als Qualitätsziel (61) und als Teil des Kontinuums einer angemessenen und sicheren Verordnung anzusehen (62).

5.2 Deprescribing von Opioiden

Hintergrund:

- Keine/ geringe Evidenz für die Langzeitbehandlung mit Opioiden
- Erhöhtes Risiko von Abhängigkeit, Überdosierung und Tod bei Langzeitanwendung von Opioiden
- Absetzen als Teil der Therapie (63)

Herausforderungen beim Deprescribing:

- Wenige Daten beschreiben den Effekt von Deprescribing
- Risiken u. A.: Wiederauftreten von Symptomen oder Abhängigkeitserscheinungen
- Wenig bis keine Erwähnung in aktuellen LONTS-Leitlinien (2023) (63)
- Erkennung von Missbrauch, Fehlgebrauch oder opioidbedingten unerwünschten Ereignissen
- Patient:innen mit Komorbiditäten

- Vermeidung von Nebenwirkungen oder Abzugserscheinungen durch Dosisreduktion 5 % zu 10 % von der oralen Dosis. Alle ein bis zwei Wochen, sowie individualisiertes Absetzen je nach Symptomen. (63)

Die Schritte für das schrittweise Absetzen von Opioiden, einschließlich der entsprechenden Absetzschemata und eines Absetzplans, sind im Anhang III detailliert aufgeführt.

Take Home Messages

- Deprescribing ist Teil einer angemessenen Therapie
- Bei negativem Nutzen-Risiko-Verhältnis kann das Absetzen eingeleitet werden
- Deprescribing ist immer patient:innenindividuell abzuwägen
- Das Absetzen von Opioiden sollte in kleineren Schritten erfolgen, um mögliche unerwünschte Reaktionen zu vermeiden

(63, 64)

Anhang

I.	D.I.R.E. – Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung (31).....	II
II.	Prescribing safety indicators (32)	III
III.	Deprescribing von <i>Opioiden</i>	Fehler! Textmarke nicht definiert.

I. D.I.R.E. – Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung (31)

D.I.R.E. – Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung

Faktor	Erläuterung	Punkte
D – Diagnose	1 = gutartige chronische Erkrankung mit minimalen objektiven Befunden oder keine spezifische Diagnose. Beispiele: Fibromyalgiesyndrom, Migräne, unspezifische Rückenschmerzen. 2 = Langsam progrediente Erkrankung einhergehend mit mäßigen Schmerzen, oder gleichbleibendes Beschwerdebild mit mäßigen objektiven Befunden. Beispiele: Beschwerden nach erfolgloser Rückenoperation, Rückenschmerzen mit moderaten degenerativen Veränderungen, neuropathische Schmerzen. 3 = Fortgeschrittene Erkrankung einhergehend mit starken Schmerzen und zugehörigen objektiven Befunden. Beispiele: schwere ischämische Gefäßerkrankungen, fortgeschrittene Neuropathie, schwere Spinalkanalstenose.	
I – Insuffizientes Therapieansprechen/Therapieresistenz	1 = Bisher erst wenige Therapieversuche, wobei der Patient sich rein passiv verhalten hat. 2 = Die meisten gängigen Therapieverfahren wurden versucht, aber der Patient hat sich nicht voll auf die Behandlung eingelassen, bzw. äußere Hindernisse haben ihn abgehalten (Kostenübernahme, Transport/Erreichbarkeit, andere körperliche Erkrankungen). 3 = Der Patient lässt sich voll und ganz auf die Behandlung mit einer Palette von angemessenen Therapieverfahren ein, allerdings mit unzureichendem Therapieerfolg.	
R – Risiken	R = Summe aus P + M + Z + S	
P – Psychologisch/psychiatrisch	1 = Belangvolle Auffälligkeiten der Persönlichkeit oder psychische Erkrankung, die die Behandlung beeinträchtigen. Beispiele: Persönlichkeitsstörung, belangvolle affektive Erkrankung, bedeutsame persönliche Konflikte. 2 = Persönlichkeit oder psychische Verfassung überlagern die Behandlung moderat. Beispiele: Depression oder Angststörung. 3 = Gute Kommunikation mit den Behandlern. Keine erkennbaren Auffälligkeiten der Persönlichkeit oder psychische Störungen.	
M – Medikamente und Drogen	1 = Aktueller oder kürzlicher Konsum illegaler Drogen, exzessiver Konsum von Alkohol oder Medikamentenmissbrauch. 2 = Substanzkonsum zur Stressbewältigung oder positive Suchtanamnese, aktuell in Remission. 3 = Keinerlei Suchtvorgeschichte. Nicht auf Medikamente oder andere Substanzen fixiert, keine übertriebene Medikamentengläubigkeit.	
Z – Zuverlässigkeit/Glaubwürdigkeit	1 = Vorgeschichte mit vielfältigen Auffälligkeiten: nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch von Medikamenten, hält vereinbarte Termine nicht ein, bringt nur selten etwas zuende. 2 = Gelegentliche Complianceprobleme, überwiegend zuverlässig. 3 = Sehr zuverlässig in Bezug auf Medikamente, Terminvereinbarungen und Behandlung.	
S – Soziale Unterstützung	1 = Leben im Chaos. Kaum familiäre Bindung und nur wenige engere Beziehungen. Füllt kaum noch die üblichen Rollen im täglichen Leben aus. 2 = Teilweise Beeinträchtigungen in zwischenmenschlichen Beziehungen und sozialen Rollen. 3 = Unterstützung durch Familie bzw. andere enge Bezugspersonen. Eingebunden in Ausbildung oder Berufstätigkeit, keine soziale Isolation.	
E – Erfolg der Behandlung	1 = Erhebliche Funktionseinschränkungen und nur minimale Schmerzlinderung trotz moderater bis hoher Dosierung. 2 = Mäßiger Nutzen der Behandlung mit Funktionsverbesserungen in verschiedenen Bereichen (oder unzureichende Informationen – bisher noch kein Opioid versucht oder zu geringe Dosis oder zu kurze Behandlungsdauer). 3 = Gute Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung sowie verbesserte Lebensqualität bei stabiler Dosis.	
Gesamt	D + I + R + E	

Bewertung: 7-13 – kein geeigneter Kandidat für längerfristige Opioidbehandlung
14-21 – kommt für längerfristige Opioidbehandlung in Betracht

© des amerikanischen Originals: Miles Belgrade, Fairview Pain & Palliative Care Center, 2005

© Deutsche Übersetzung: Dirk K. Wolter 2015, mit freundlicher Genehmigung und in Abstimmung mit Miles Belgrade

Abbildung 5:6.1 D.I.R.E. – Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung (31)

II. Prescribing safety indicators (32)

Nr.	Indikator	Kategorie	Indikator für die Art der Verschreibung			Aktion
			Notwendigkeit der Verschreibung	Wahl der Medikamente	Überwachung der Behandlung	
1	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an Patient*innen mit einer medizinischen Vorgeschichte von Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch	Erkrankung		Dosisreduzierung oder Absetzen		Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
2	Akute oder dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an eine Frau während der Schwangerschaft	Erkrankung	Kontraindikation			Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
3	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an einen Patienten mit paralytischem Ileus	Erkrankung	Kontraindikation			Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
4	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an einen Patienten mit Demenz (	Erkrankung		Kontraindikation		Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
5	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika mit Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital an einen Patienten mit Epilepsie	Beides		Interaktion und Kontraindikation		Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
6	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an einen Patienten mit Myasthenia gravis	Erkrankung			Zeitgerechte Anpassung und fortlaufende Tests	Verwenden Sie die niedrigste mögliche wirksame Dosis von Opioiden und achten Sie dabei auf die Symptome
7	Akute oder dauerhafte gleichzeitige Verschreibung von Opioid-Analgetika mit Benzodiazepinen	Medikation		Wechselwirkungen		Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren.
8	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an Patient*innen mit Obstipation ohne Verschreibung eines Laxans	Beide	Unterversorgung			Opioid-Bedarfsüberprüfung und Verschreibung eines Abführmittels
9	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika über mehr als oder gleich 6 Monate ohne gleichzeitige Verschreibung eines Laxans	Medikation	Unterversorgung			Opioid-Bedarfsüberprüfung und Verschreibung eines Abführmittels
10	Verschreibung von Codein oder Morphin an Patient*innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung, d. h. die letzte eGFR <30 ml/min pro 1,73 m ²	Krankheit	Wechselwirkungen			Überprüfung beider Opioiden und verringern Sie die Dosis des am wenigsten wirksamen Medikaments

11	Dauerhafte Verschreibung von einem oder mehreren Opioid-Analgetika in einer Dosis, die über dem Äquivalent von 120 mg oralem Morphin pro Tag liegt	Medikation		Dosisreduzierung	Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren
12	Akute oder dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an Patient*innen, die von mehr als drei Monate aus dem Krankenhaus nach einer Operation entlassen wurden	Medikation		Therapie abbrechen	Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren
13	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an einen Patienten mit mindestens mäßiger Leberfunktionsstörung	Krankheit	Kontraindikation		Überwachen der Leberfunktion, Opioid-Bedarfsüberprüfung und erwägen Medikation abzusetzen oder Dosis zu reduzieren
14	Dauerhafte Verschreibung von Opioid-Analgetika an einen Patienten über 65 Jahre mit einer kürzlichen Sturzanamnese	Krankheit		Absetzen von Medikamenten	Gehen Sie davon aus, dass Opioide den Sturz des Patienten verursacht haben. Überprüfen Sie den Bedarf an Opioiden und erwägen Sie, die Dosis zu reduzieren.
15	Dauerhafte Verschreibung von Tramadol, Buprenorphin oder Oxycodon an einen Patienten mit ventrikulärer Tachykardie in der Anamnese	Medikation		Dosis	Verwenden Sie die niedrigste mögliche wirksame Dosis eines Opioids

Abbildung 6:6.2 Prescribing safety indicators (32)

III. Deprescribing von Opioiden

Deprescribing von Opioiden

Wann wird Deprescribing empfohlen?

- Keine Indikation oder Symptome
- Keine Verbesserung der Symptomatik trotz Einnahme von Opioiden (definiert als > 30 % Schmerzreduktion)
- Erkrankungen und andere Medikamente, die das Risiko einer Opioidüberdosierung erhöhen
- Unregelmäßige Anwendung oder Anwendung von schnell wirksamen Opioiden
- Missbrauch oder Fehlgebrauch
- Opioidbedingte unerwünschte Ereignisse
- Patient:innenwunsch
- Dosierung über 90 mg oder 100 mg Morphinäquivalente
- Patient:innen mit Komorbiditäten
- Patient:innen, die gleichzeitig Tranquilizer einnehmen

Vorgehen beim Deprescribing

- Dosisreduktion 5 % zu 25 % von der oralen Dosis. Alle ein bis zwei Wochen, sowie individualisiertes Absetzen je nach Symptomatik (siehe Absetzschema).
- Multidisziplinärer Ansatz zur Schmerzbehandlung durch Psycholog:innen, Schmerztherapeut:innen und Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen
- Verschreibung von Adjuvantien wie Analgetika, Antidepressiva, Gabapentin und Clonidin, um das Absetzen zu erleichtern
- Anpassung der Absetzrate je nach Schmerzsymptomatik und Auftreten von unerwünschten Wirkungen oder Entzugsserscheinungen
- ➔ Schnelleres Absetzen beim Absetzen aufgrund Nebenwirkungen
- ➔ Langsames Absetzen bei Entzugsserscheinungen oder Schmerzsymptomen
- Beim Auftreten von Entzugsserscheinungen sollte auf die letzte verträgliche Dosis zurückgegriffen und nach 6 bis 12 Wochen mit einer langsamen Dosisreduktion wieder begonnen werden
- Entzugsserscheinungen sind kontinuierlich zu beobachten und behandeln
- Laxantiengabe kontinuierlich anpassen

Monitoring und Umgang mit Entzugsserscheinungen

- Regelmäßige Termine, um das Absetzen zu überwachen
- Entzugssymptome können innerhalb von 1-3 Tagen nach einer Dosisreduktion auftreten und dauern bis zu 6-8 Wochen
- Leichte Entzugssymptome: Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Angst, Verlangen, erweiterte Pupillen, Gänsehaut, Durchfall, Krämpfe, Muskelschmerzen, Unruhe, Schlaflosigkeit, Tränen, Tachykardie, erhöhter Blutdruck
- Stärkere Symptome: starke Exsikkose durch Erbrechen, starkes und anhaltendes Schwitzen oder Tachykardie, schwere Angstzustände oder schwere Schlaflosigkeit
- Bei starken Entzugssymptomen ist das Absetzen zu überprüfen und zu pausieren.
- Wiederauftreten von früheren oder neuen Schmerzsymptomen kann innerhalb von 1-2 Wochen nach einer Dosisreduzierung auftreten

Absetztabelle

- Die Auswahl des geeigneten Absetzschemas erfordert eine individuelle Entscheidung, die von Faktoren wie Schmerzgrad, auftretenden Nebenwirkungen und der Dauer der Medikamenteneinnahme abhängt.
- Die individuelle Gestaltung eines Absetzschemas kann auf kontinuierlicher Dosisreduktion basieren, wobei Reduktionsraten von 5%, 10%, 20% oder 25% in Betracht gezogen werden.
- Die Zeitspanne für die Reduzierung der Dosierung kann wöchentlich, alle zwei Wochen oder alle vier Wochen variieren.
- Der Erfolg des Absetzvorgangs erfordert eine regelmäßige Überwachung und gegebenenfalls Anpassung des Absetzplans.
- Sollte es nicht möglich sein, das Medikament in dem gewünschten Schema abzusetzen, kann auch ein Wechsel des Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden. (65, 63, 66)

Einige Beispiele sind hier aufgelistet:

Retardierte Oxycodon/Naloxon 40/20 mg Tabletten- Absetzen mit 25 % der Dosis jede Woche

➤ Wirkstoff	➤ Woche	➤ Tägliche Dosis
➤ Oxycodon/Naloxon 40/20 mg	➤ Woche 1	➤ 40 mg
	➤ Woche 2	➤ 30 mg
	➤ Woche 3	➤ 20 mg
	➤ Woche 4	➤ 10 mg
	➤ Woche 5	➤ 0

Fentanyl Pflaster 75µg/h- Absetzen mit 16% der Dosis alle vier Wochen

➤ Wirkstoff	➤ Woche	➤ Dosis alle 3 Tage
➤ Fentanyl 75µg/h ➤ transdermales Pflaster	➤ Woche 1	➤ 75 µg/h
	➤ Woche 4	➤ 50 µg/h + 12 µg/h
	➤ Woche 8	➤ 50 µg/h
	➤ Woche 12	➤ 37,5 µg/h
	➤ Woche 16	➤ 25 µg/h
	➤ Woche 20	➤ 12 µg/h
	➤ Woche 24	➤ Umstellung auf ein orales Medikament, um das Absetzen fortzusetzen

Tilidin 50 mg/4 mg Tropfen- Absetzen mit 10% der Dosis jede Woche

➤ Wirkstoff	➤ Woche	➤ Tägliche Dosis
➤ Tilidin 50 mg/4 mg Tropfen zum Einnehmen	➤ Woche 1	➤ 100mg
	➤ Woche 2	➤ 90 mg
	➤ Woche 3	➤ 80 mg
	➤ Woche 4	➤ 70 mg
	➤ Woche 5	➤ 60 mg
	➤ Woche 6	➤ 50 mg
	➤ Woche 7	➤ 40 mg
	➤ Woche 8	➤ 30 mg
	➤ Woche 9	➤ 20 mg
	➤ Woche 10	➤ 10 mg
	➤ Woche 11	➤ 0



Weitere Information und Absetzpläne erhalten sie unter

➤ Plan für die Reduktion des eingenommenen Opioids

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Mein Medikament: _____

Dosierung: _____

Datum: _____

Intervall	von	bis	Dosierung	Abweichende Dosierung/ Kommentar*
Woche 1				
Woche 2				
Woche 3				
Woche 4				
Woche 5				
Woche 6				

Mein nächster Arzttermin: _____

*Bitte tragen Sie ein, wenn Sie mehr oder weniger von dem Medikament eingenommen haben.

Literature Cited

1. Schreitmüller J. (2022-04-26 13:24:18) Pharmakologische Grundlagen/Fachartikel. Pharmakologische Grundlagen/Fachartikel – GenderMed-Wiki (uni-muenster.de) (abgerufen am 09.05.2023).
2. In: Legato MJ, editor. Principles of Gender-Specific Medicine (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2010. p. 7769–812.
3. Legato MJ, editor. Principles of Gender-Specific Medicine (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2010.
4. Hawkes S, Pantazis A, Purdie A, Gautam A, Kiwuwa-Muyingo S, Buse K et al. Sex-disaggregated data matters: tracking the impact of COVID-19 on the health of women and men. Econ Polit (Bologna) 2022; 39(1):55–73.
5. Barmer-GEK-Arzneimittel-Report. Siegburg: Asgard-Verl.-Service; 2012. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; vol 14).
6. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37(11):529–47.
7. Romanescu M, Buda V, Lombrea A, Andor M, Ledeti I, Suciú M et al. Sex-Related Differences in Pharmacological Response to CNS Drugs: A Narrative Review. J Pers Med 2022; 12(6).
8. Bottorff JL, Oliffe JL, Robinson CA, Carey J. Gender relations and health research: a review of current practices. Int J Equity Health 2011; 10:60.
9. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020; 396(10250):565–82.
10. Horstmann S, Schmechel C, Palm K, Oertelt-Prigione S, Bolte G. The Operationalisation of Sex and Gender in Quantitative Health-Related Research: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19(12).
11. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol 1998; 46(5):505–11.

12. Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J. Epidemiologie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen in Deutschland. *Der Schmerz* 2011; 25(1):26–44.
13. Statista. (30. September, 2021). Welche der folgenden Arten von Schmerzen haben Sie in den letzten 12 Monaten gehabt? [Graph]. In Statista. Zugriff am 30. Oktober 2023, von <https://de-statista-com.uni-wh.idm.oclc.org/statistik/daten/studie/1295004/umfrage/umfrage-zur-praevalenz-von-schmerzen-in-deutschland-nach-art-des-schmerzes/>.
14. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013; 111(1):52–8.
15. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52(2):184–9.
16. Huhn AS. Sex as a Biological Variable and Gender as a Social Construct in the Treatment of Opioid Use Disorder. In: *The Oxford Handbook of Opioids and Opioid Use Disorder*. Oxford University Press. p. 0 [cited 2023 Jul 10].
17. Wójcicki J, Gawrońska-Szklarz B, Kazimierczyk J, Baskiewicz Z, Raczyński A. Comparative pharmacokinetics of paracetamol in men and women considering follicular and luteal phases. *Arzneimittelforschung* 1979; 29(2):350–2.
18. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain. *J Neurosci Res* 2017; 95(6):1271–81.
19. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(12):859–66.
20. html hs.
21. Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L et al. [Recommendations of the second update of the LONTS guidelines : Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz* 2020; 34(3):204–44.
22. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018; 320(23):2448–60.
23. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162(4):276–86.

24. Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Is opioid therapy for chronic non-cancer pain associated with a greater risk of all-cause mortality compared to non-opioid analgesics? A systematic review of propensity score matched observational studies. *Eur J Pain* 2021; 25(6):1195–208.
25. Noori A, Sadeghirad B, Wang L, Siemieniuk RAC, Shokoohi M, Kum E et al. Comparative benefits and harms of individual opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2022; 129(3):394–406.
26. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 3(3):Cd012299.
27. O'Brien MDC, Wand APF. A systematic review of the evidence for the efficacy of opioids for chronic non-cancer pain in community-dwelling older adults. *Age Ageing* 2020; 49(2):175–83.
28. Virnes RE, Tiihonen M, Karttunen N, van Poelgeest EP, van der Velde N, Hartikainen S. Opioids and Falls Risk in Older Adults: A Narrative Review. *Drugs Aging* 2022; 39(3):199–207.
29. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration]. *Schmerz* 2015; 29(1):85–95.
30. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2011; 20(1):19–39.
31. Dirk K. Wolter. D.I.R.E. – Skala zur Eignung für eine längerfristige Opioidbehandlung [© Deutsche Übersetzung:]; 2015 [cited 2023 Oct 30]. Available from: URL: <https://www.dggpp.de/arbeitsmaterialien/docs/schmerzen/DIRE-Skala.pdf>.
32. Neetu Bansal, Stephen M. Campbell, Chiu-Yi Lin, Darren M. Ashcroft, Li-Chia Chen. Development of prescribing indicators related to opioid-related harm in patients with chronic pain in primary care - a modified e-Delphi study. *BMC Medicine* (2023).
33. Kim B, Nolan S, Beaulieu T, Shalansky S, Ti L. Inappropriate opioid prescribing practices: A narrative review. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76(16):1231–7.

34. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5):R1046-51.
35. Wegwarth O, Ludwig WD, Spies C, Schulte E, Hertwig R. The role of simulated-experience and descriptive formats on perceiving risks of strong opioids: A randomized controlled trial with chronic noncancer pain patients. *Patient Educ Couns* 2022; 105(6):1571–80.
36. Herzig SJ, Stefan MS, Pekow PS, Shieh MS, Soares W, Raghunathan K et al. Risk Factors for Severe Opioid-Related Adverse Events in a National Cohort of Medical Hospitalizations. *J Gen Intern Med* 2020; 35(2):538–45.
37. Lopes GS, Bielinski S, Moyer AM, Jacobson DJ, Wang L, Jiang R et al. Sex differences in type and occurrence of adverse reactions to opioid analgesics: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2021; 11(6):e044157.
38. Minkowitz HS, Scranton R, Gruschus SK, Nipper-Johnson K, Menditto L, Dandappanavar A. Development and validation of a risk score to identify patients at high risk for opioid-related adverse drug events. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20(9):948–58.
39. Ajo R, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martínez L, Ferrández G et al. Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain. *J Sex Med* 2016; 13(9):1377–86.
40. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(12):1377–88.
41. Silver ER, Hur C. Gender differences in prescription opioid use and misuse: Implications for men's health and the opioid epidemic. *Prev Med* 2020; 131:105946.
42. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJ. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(4):416–31.
43. Kraus L, Seitz N-N, Schulte B, Cremer-Schaeffer P, Braun B, Verthein U et al. Estimation of the Number of People With Opioid Addiction in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(9):137–43.
44. Wise RJ, Pittman DD, Handin RI, Kaufman RJ, Orkin SH. The propeptide of von Willebrand factor independently mediates the assembly of von Willebrand multimers. *Cell* 1988; 52(2):229–36.

45. Arpa S. Women who use drugs: Issues, needs, responses, challenges and implications for policy and practice: Background paper commissioned by the EMCDDA for Health and social responses to drug problems: a European guide. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Available from: URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/women-and-drugs-health-and-social-responses_en.
46. Holmes CP, Gatchel RJ, Adams LL, Stowell AW, Hatten A, Noe C et al. An opioid screening instrument: long-term evaluation of the utility of the Pain Medication Questionnaire. *Pain Pract* 2006; 6(2):74–88.
47. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
48. Wu SM, Compton P, Bolus R, Schieffer B, Pham Q, Baria A et al. The Addiction Behaviors Checklist: Validation of a New Clinician-Based Measure of Inappropriate Opioid Use in Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 32(4):342–51. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392406004416>.
49. Parisi A, Landicho HL, Hudak J, Leknes S, Froeliger B, Garland EL. Emotional distress and pain catastrophizing predict cue-elicited opioid craving among chronic pain patients on long-term opioid therapy. *Drug Alcohol Depend* 2022; 233:109361.
50. Dow CM, Roche PA, Ziebland S. Talk of frustration in the narratives of people with chronic pain. *Chronic Illn* 2012; 8(3):176–91.
51. Schulte E, Petzke F, Spies C, Denke C, Schäfer M, Donner-Banzhoff N et al. Self-Reported Practices and Emotions in Prescribing Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Cross-Sectional Study of German Physicians. *J Clin Med* 2022; 11(9).
52. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(38):627–33.
53. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2019; 36(5):481–4.
54. Wehling M, Burkhardt H, editors. *Arzneitherapie für Ältere*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. Available from: URL: <http://www.springer.com/>.

55. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart J-B, Onder G et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine* 2023; 14(4):625–32.
56. Mann N-K, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M et al. Potentially Inadequate Medications in the Elderly: PRISCUS 2.0—First Update of the PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(Forthcoming):3–10.
57. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006; 260(1):76–87.
58. Pinter G, Stromer W, Donnerer J, Geyrhofer S, Leeb B, Mitrovic N et al. Schmerztherapie im Alter: Besonderheiten und Empfehlungen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2021; 54(6):605–10.
59. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27(3):153–9.
60. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(6):1254–68.
61. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med* 2009; 122(12):1142-1149.e1-2.
62. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175(5):827–34.
63. Mathieson S, Maher CG, Ferreira GE, Hamilton M, Jansen J, McLachlan AJ et al. Deprescribing Opioids in Chronic Non-cancer Pain: Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs* 2020; 80(15):1563–76.
64. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2017; 20(2s):S3-s92.

65. the Canadian Medication Appropriateness and Deprescribing Network. OPIOID TAPERING PROTOCOL [cited 2023 Oct 13]. Available from: URL: <https://www.deprescribingnetwork.ca/tapering>.

66. Sarah Hilmer. DEPRESCRIBING GUIDE FOR REGULAR LONG-TERM OPIOID ANALGESIC USE (>3 MONTHS) IN OLDER ADULTS: Northern Sydney Local Health District, NSW Therapeutic Advisory Group Inc., Sydney Local Health District, the University of Sydney.