

Nicht-neoplastisch bedingtes chronisches Schmerzsyndrom - Konsentrierte Kriterien einer wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel als wirtschaftlich.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1	Einführung.....	3
2	Indikationsstellung / Schmerzassessment	4
2.1	Anamnese / Körperliche Untersuchung	4
2.2	Kofaktoren.....	4
2.3	Behandlungsanamnese.....	4
2.4	Bestimmung des Schmerzcharakters	5
2.5	Psychosoziale Anamnese	6
3	Therapieoptionen	6
3.1	Psychosoziale Umfeldtherapie	6
3.2	Heilmittel: Physikalische Therapie	7
3.3	Alternative Heilmethoden	8
3.4	Nicht- medikamentöse Therapie.....	8
4	Medikamentöse Therapie	9
4.1	Grundprinzipien der Analgetikatherapie.....	9
4.2	Wirkstoffgruppen	10
5	Therapiedauer.....	29
6	Verordnungsfähigkeit	30
6.1	Diclofenac topisch	30
6.2	Analgetika in Kombination	31
6.3	Off-Label-Use von Lamotrigin nach Schlaganfall.....	31
	Literatur	32

1 Einführung

Die Prävalenz chronischer Schmerzen im hausärztlichen Kontext liegt bei etwa 20 %. Etwa 35 % der Betroffenen leiden unter leichten, 44 % unter mäßigen und ca. 20 % unter starken Schmerzen. Zu den häufigsten Schmerzzuständen gehören Rücken- und Gelenkschmerzen [1]. Man rechnet damit, dass ca. 18 % der Bevölkerung in Europa derzeit an mäßigen bis schweren chronischen Schmerzen leiden. Insbesondere die Kosten für die Behandlung von Rückenschmerzen und Arthrose/Arthritis-bedingten Schmerzen sind von ökonomischer Bedeutung. Die Verordnungsentwicklung von Schmerzmitteln ist seit über 20 Jahren von einem kontinuierlichen Anstieg der Opioidanalgetika und einem massiven Rückgang der nichtopioiden Analgetika geprägt [2, 3].

Zielgruppe der folgenden Ausführungen sind erwachsene Patienten mit chronischen Schmerzen nicht-tumorbedingter Ursache, die drei Monate und länger anhalten.

Als chronisch gilt übereinkunftsgemäß ein Schmerzgeschehen mit nicht tumorbedingter Ursache, wenn es drei Monate und länger anhält bzw. rezidiviert [2].

Nicht behandelt werden:

- Akute Schmerztherapie
- stationäre Schmerztherapie
- Behandlung von Patienten mit Kopfschmerzen (z.B. Migräne, Clusterkopfschmerz)
- Tumorschmerzen
- Chronische Schmerzsyndrome bei Kindern
- Spezifische, kausale Schmerztherapien
- Operative und interventionelle Maßnahmen zur Behandlung chronischer Schmerzen

2 Indikationsstellung / Schmerzassessment

2.1 Anamnese / Körperliche Untersuchung

Die Anamnese umfasst zwingend Angaben zu wesentlichen schweren, früheren Erkrankungen und Operationen, sowie zu aktuellen Grunderkrankungen wie z.B. Nieren-, Lebererkrankungen. Sie fragt nach Schmerzauslösern, nach aufrechterhaltenden Faktoren, Copingstrategien sowie nach der Dauer der Schmerzepisoden, ebenso wie nach der Begleitsymptomatik wie z.B. Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Beeinträchtigung in Alltagsfunktionen, Beeinträchtigung des sozialen Lebens, des Appetits, der Lebensqualität.

Die körperliche Untersuchung orientiert sich an der Beschwerdedarstellung und an Voruntersuchungen. Eine Bildgebung ist nicht regelhaft notwendig, sondern nur bei Verdacht auf abwendbar gefährliche Verläufe oder Klärung von Interventionsbedarf (z.B. Nerven- oder Gefäßkompression). Entsprechende Verhaltensbeobachtungen, wie z.B. Vermeidungsverhaltensweisen oder die Durchführung von Funktionstests (z.B. Bewegungsprüfungen) können hilfreich sein.

2.2 Kofaktoren

Darüber hinaus sind neben schmerzauslösenden auch schmerzverstärkende und schmerzlindernde Faktoren (z.B. körperliche Bewegung/Ruhe, psychischer Stress, Berührungen, Ärger am Arbeitsplatz, Wärme/Kälte, Ablenkung, usw.) zu bestimmen.

2.3 Behandlungsanamnese

Hierbei gilt es, die pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien, z.B. Heilmittel, nicht nur der letzten sechs Monate, inkl. der Selbstmedikation, zu erfragen.

Es ist auf Hinweise zu Arzneimittelunverträglichkeit oder Allergie, sowie die Ursachen und Häufigkeit von Medikamentenwechseln, bzw. -beendigungen zu achten. Insbesondere wenn Opioide oder Psychopharmaka verabreicht werden sollen, müssen Risikofaktoren für ein mögliches Suchtverhalten ermittelt werden. Wichtig ist auch die Erhebung der aktuellen, nicht-analgetisch bedingten Medikation. Hierunter fallen insbesondere interaktionsträchtige Arzneimittel, sowie Arzneimittel zur Prophylaxe/Therapie von analgetikabedingten Komplikationen, um ggf. Doppelverordnungen zu vermeiden.

2.4 Bestimmung des Schmerzcharakters

Die spezielle Schmerzanamnese ermittelt die folgenden Anhaltspunkte zur Charakterisierung des Schmerzgeschehens durch Schmerzlokalisation und Ermittlung der Schmerzqualität als Hinweis auf den wesentlichen kausalen Entstehungsmechanismus. Man unterscheidet zwischen nozizeptiven, neuropathischen und dysfunktionalen Schmerzen, wobei auch Mischformen der genannten Schmerzarten existieren.

Schmerzart	Beschreibung	Entstehung	Beispiele
Nozizeptiver Schmerz	stechender, drückender, bohrender, belastungsabhängiger Muskel- / Skelettschmerz; lokale Druckschmerhaftigkeit; Entzündungszeichen	Gewebereizung oder Schädigung	Arthrose
			muskuloskelettale Schmerzen
			Ischämieschmerz bei pAVK
			Frakturen
Neuropathischer Schmerz	brennender, einschießender, attackenartiger Schmerz; keine Linderung in Ruhe, Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Überempfindlichkeiten	Nervenschädigung	Ischialgie
			diabetische Neuropathie
			Trigeminusneuralgie
			postherpetische Neuralgie
Dysfunktionaler Schmerz	multilokulär, oft keine pathologischen Befunde, Schmerzüberempfindlichkeit, vegetative oder psychische Symptome	reduzierte endogene Schmerzhemmung und veränderte Schmerzverarbeitung	Fibromyalgie CRPS* Chronisch viszerale Schmerzen
Mischformen	Mischformen zwischen den o.g. Schmerzentitäten		

* komplexes regionales Schmerzsyndrom

Die Dauer des Schmerzes gibt Hinweise auf die Chronizität und auf die Schmerzprognose. Je länger das Schmerzsyndrom besteht, umso relevanter sind psychosoziale Faktoren bei der Aufrechterhaltung des Schmerzgeschehens.

Die Ermittlung der Schmerzstärke erfolgt über Angabe der höchsten Schmerzintensität, über die Angabe des durchschnittlichen Dauerschmerzes und ggf. aus der Bestimmung von

Schmerzintensitäten in Ruhe und bei Bewegung. Die Dokumentation der ermittelten Schmerzstärke kann über eine Skala von 0 bis 10 (z.B. Numerische Rating-Skala NRS, Visuelle Analogskala VAS oder Verbale Rating-Skala VRS) erfolgen.

2.5 Psychosoziale Anamnese

Neben der psychosozialen Situation des Versicherten (Familie, Beruf, begleitenden psychologischen Symptomen wie Angst oder Depression, Coping-Mechanismen) sollte das Selbstbild des Versicherten bzgl. seiner Schmerzproblematik (welche Ursachen sieht er) ermittelt werden. Hierbei ist zu beachten, welche Hoffnungen er in die Therapie setzt und wie er aus seiner Sicht ein Therapieziel definiert (Schmerzlosigkeit, Arbeitsfähigkeit usw.).

Die gezielte Exploration möglicher psychischer Erkrankungen ist aufgrund der hohen Prävalenz psychischer Komorbidität bei chronischem Schmerz sinnvoll. Psychische Erkrankungen wie Depression, posttraumatische Belastungsstörung oder Angststörung gehen oft mit verstärktem Schmerzempfinden einher, so dass bei einer adäquaten Behandlung der psychischen Erkrankung auch mit einer Besserung der Schmerzen zu rechnen ist [1].

3 Therapieoptionen

Nach dem Schmerzassessment sollten mit dem Patienten konkrete Therapieziele und ein darauf abgestimmter konkreter individueller Behandlungsplan definiert und schriftlich fixiert werden. Eine strukturierte Patientenführung ist erforderlich. Dies beinhaltet die regelmäßige Wiedereinbestellung des Patienten und die Evaluation der begonnenen Therapie, um unkontrollierte Therapieabbrüche oder auch nicht-kompensierte Schmerzexazerbationen zu verhindern. Die Schmerztherapie stellt eine multimodale Therapieform dar. Sie beinhaltet, abgestimmt auf den Einzelfall, folgende Therapieoptionen:

3.1 Psychosoziale Umfeldtherapie

Diese umfasst Maßnahmen der Patienten - „Edukation“ und bei entsprechenden Anhaltspunkten die Beurteilung und ggf. die Anpassung des beruflichen Umfeldes.

Kommt es im Verlauf der schmerztherapeutischen Behandlung nach sechs Monaten zu keiner nachweisbaren Verbesserung der Beschwerdesymptomatik, soll der Arzt prüfen, ob der Patient von einer psychiatrischen bzw. psychotherapeutischen Mitbehandlung profitiert.

Dies ist durch Dokumentation der weiterführenden Maßnahmen zu belegen.

3.2 Heilmittel: Physikalische Therapie

Bei chronischen Schmerzen steht vor allem die Bewegungstherapie bei einer multimodalen Schmerztherapie im Vordergrund. Auf passive Maßnahmen wie z. B. Massagen sollte weitestgehend verzichtet werden. Für die Anwendung von Massagen beim akuten Schmerz gibt es aus der Literatur keinen Wirksamkeitsnachweis. Zusätzlich wird durch diese Art der Therapie die Passivität der Patienten gefördert und somit das primäre Behandlungsziel der Aktivierung gefährdet [4].

Zu den Bewegungstherapien gehören nach der Heilmittelrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auszugsweise Chirogymnastik, allgemeine Krankengymnastik (KG), Gerätgestützte KG (KG-Gerät), Manuelle Therapie, sowie die standardisierte Kombinationen von Maßnahmen der Physikalischen Therapie.

Hierbei ist zu beachten, dass **standardisierte Heilmittelkombinationen** – geregelt in §§12 Absatz 4 bis 6 und § 25 HeiM-RL - nur bei vorliegenden komplexen Schädigungen mit intensiverem Heilmittelbedarf bei folgenden Diagnosegruppen verordnet werden können:

- WS – Wirbelsäulenerkrankungen, bei Schädigung der Bewegungssegmente bzw. der Muskelfunktion
- EX - Erkrankungen der Extremitäten und des Beckens, bei Schädigung der Gelenkfunktion (einschließlich des zugehörigen Kapsel-Band-Apparates und der umgreifenden Muskulatur) bzw. der Muskelfunktion

Achtung: (bei der Diagnosegruppe CS (Chronifiziertes Schmerzsyndrom) sind standardisierte Heilmittelkombinationen nicht verordnungsfähig)

Die Vorgaben zur Verordnungsfähigkeit von Heilmitteln zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind auch für den Bereich der Schmerztherapie im Heilmittelkatalog zur Heilmittelrichtlinie übersichtlich dargestellt. Die Verordnungen sind in jedem Fall differenziert zu dokumentieren. Es ist sinnvoll neben der Diagnose auch die Symptomatik der Erkrankung zu beschreiben. Die Diagnose als ICD-10-Code ist hierbei verpflichtend auf den Heilmittelverordnungen anzugeben (ICD-10-Code: R52.1; R52.2). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu beachten, dass Heilmittelverordnungen bei definierten Diagnosen gem. Anhang 1 zur Anlage 2 der Rahmenvorgaben nach § 106b Abs. 2 SGB V bzw. in der Anlage 2 der Heilmittel-Richtlinie unter Angaben derselben als Praxisbesonderheit bzw. Langfristverordnung anerkannt werden. Näheres hierzu kann aus der Heilmittel-Sonderausgabe Besondere Verordnungsbedarfe / Langfristverordnung Neuauflage 2025 des Verordnungsforums der Kassenärztlichen Vereinigung BW entnommen werden.

Der Heilmittelkatalog sieht bei vielen Diagnosegruppen als Ziel der Therapie vor, dass der Patient ein Eigenübungsprogramm erlernt. So sollte der Patient auch zur Durchführung einer kontinuierlichen Bewegungstherapie in Eigenverantwortung angehalten werden [5]. Dazu können z.B. Walking, Wassergymnastik, Pilates oder Yoga zählen. Entsprechende

Gesundheitskurse sind oftmals Satzungsleistungen vieler Krankenkassen, so dass Kurskosten teilweise oder vollständig von der jeweiligen Krankenkasse übernommen werden können.

3.3 Alternative Heilmethoden

In kontrollierten randomisierten Studien zeigte sich unter Akupunktur eine inkonsistent, jedoch immer wieder kurzfristige Schmerzbesserung bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz oder Osteoarrose – lediglich die Körperakupunktur fällt als genehmigungspflichtige alternative Heilmethode unter die Leistungspflicht der GKV.

Die Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation ist eine genehmigungspflichtige Leistung für bestimmte Facharztgruppen, die bei chronisch schmerzkranken Patienten für folgende Indikationen mit den GOP 30790 und 30791 abrechnungsfähig ist:

- Chronische Schmerzen der Lendenwirbelsäule, die seit mindestens 6 Monaten bestehen und gegebenenfalls nicht-segmental bis maximal zum Kniegelenk ausstrahlen (pseudoradikulärer Schmerz)
- Chronische Schmerzen in mindestens einem Kniegelenk durch Gonarthrose, die seit mindestens 6 Monaten bestehen

Weitere alternative Heilmethoden, wie beispielsweise die Osteopathie, stellen primär keine Leistungspflicht der GKV dar, es sei denn die betreffende Heilmethode ist eine Satzungsleistung der jeweiligen Krankenkasse.

3.4 Nicht-medikamentöse Therapie

Einer medikamentösen Therapie des nicht-tumorbedingten Schmerzes sollte, wenn immer möglich, eine nicht-medikamentöse Therapie voran gehen und in jedem Falle durch diese unterstützt und begleitet werden [2].

4 Medikamentöse Therapie

4.1 Grundprinzipien der Analgetikatherapie

Vor Beginn der Pharmakotherapie ist – wie oben beschrieben – eine genaue Bestimmung und Charakterisierung des Schmerzgeschehens erforderlich. So orientiert sich der Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika, Ko-Analgetika und Opioiden nicht nur an der Schmerzstärke wie in der für Tumorpatienten entwickelten klassischen WHO-Stufenempfehlung, sondern vielmehr auch am Pathomechanismus des Schmerzes [1, 2, 6]:

Nozizeptive Schmerzen sollten primär mit nicht-opioiden Analgetika und erst im zweiten Schritt mit Opioiden plus Begleitmedikation behandelt werden. Dies gilt auch für radikal bedingte Rückenschmerzen oder Kompressionssyndrome [4, 7].

Bei Patienten mit **neuropathischen Schmerzen** empfehlen aktuelle Leitlinien die Gabe von trizyklischen Antidepressiva, bzw. von ionenkanalstabilisierenden Arzneimitteln wie Gabapentin [6, 8].

Anzustreben ist bei nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen eine regelmäßige Einnahme nach einem festen Zeitschema entsprechend der Wirkdauer der Präparate, um eine möglichst kontinuierliche Linderung bei persistierenden nozizeptiven Schmerzen zu erreichen und um der Entwicklung einer Übererregbarkeit des nozizeptiven Systems entgegenzuwirken. Jeder medikamentös behandelte Patient benötigt eine **individuelle Dosierung** in Abhängigkeit von Wirkung, Nebenwirkungen, Pharmakokinetik und Interaktionsprofil. Die Schmerztherapie sollte so **kurz wie möglich** sein. Darüber hinaus ist nach der Dosisfindung eine **retardierte Dauermedikation** anzustreben. Eine Bedarfsmedikation mit opioidhaltigen Analgetika in der Langzeittherapie sollte nicht durchgeführt werden [2]. Retardzubereitungen dürfen nicht durch Teilung, Zerreißung oder Zerkauen der Arzneiform zerstört werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung mit ggf. schweren unerwünschten Wirkungen führen kann.

Die **orale Applikation** ist in jedem Fall zu bevorzugen, da sie den Patienten am wenigsten in seinen üblichen Lebensgewohnheiten einschränkt. Die parenterale Therapie in Form von Pflastern, sublingualen oder subkutanen Applikationen ist in der Regel nur dann indiziert, wenn Symptome wie Dysphagie, Erbrechen, Bewusstseinsstörung eine orale Applikation ausschließen. Die i.v.- oder i.m.-Gabe von NSAR oder Metamizol ist nebenwirkungsreich und obsolet. Stets müssen **die Absetzkriterien für die Arzneimittel** überprüft werden. Man geht davon aus, dass nach spätestens vier bis sechs Wochen bei fehlendem Erfolg kein weiteres Ansprechen auf die Therapie zu erwarten ist und die Medikation geändert werden muss [1, 2]

4.2 Wirkstoffgruppen

4.2.1 Nicht-Opioid-Analgetika

4.2.1.1 Nichtsteroidale antiphlogistische Arzneimittel (NSAR)

nichtselektive Cox-Hemmer (auszugsweise die am häufigsten verordneten Wirkstoffe)			
Wirkstoff	Diclofenac	Ibuprofen	Naproxen
Tages-maximal-dosis	150 mg in 3 Einzeldosen	2.400 mg in 3 Einzeldosen	500 mg in 2 Einzeldosen (Erhaltungsdosis Rheumatische Erkrankungen)
Kontra-indikation (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbildungs- oder Gerinnungsstörungen (wirkstoffspezifische Unterschiede) • 3. Trimenon • Asthma, Analgetikaintoleranz • bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien • gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR • zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen • schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen • kardiovaskuläre Erkrankungen (wirkstoffspezifische Unterschiede) • zerebrovaskuläre Erkrankung (wirkstoffspezifische Unterschiede) 		
Warnhinweis (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Komedikation mit ulcerogenen oder blutungsfördernden Substanzen • entzündliche Darmerkrankungen • Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko • kardiovaskuläre Erkrankungen (wirkstoffspezifische Unterschiede) • zerebrovaskuläre Erkrankung (wirkstoffspezifische Unterschiede) • Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen • Leberfunktionsstörungen • Nierentoxizität bei längerer Anwendung (Cave Tripletherapie mit zusätzlich ACE-Hemmer und Diuretikum) • 1. und 2. Trimenon • Analgetika Kopfschmerz bei längerer Anwendung • Nebenwirkungen häufiger bei älteren Patienten 		

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel; Stand Februar 2025

selektive Cox-2-Hemmer		
Wirkstoff	Celecoxib	Etoricoxib
Tagesmaximaldosis	400 mg in 2 Einzeldosen	60 - 120 mg (je Indikation) in Einzeldosen je 30 mg
Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile • bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (nur Celecoxib) • schwere Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) • koronare Herzerkrankung • periphere arterielle Verschlusskrankheit • zerebrovaskuläre Erkrankung • nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie • aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale Blutungen • entzündliche Darmerkrankungen • Asthma, Analgetikaintoleranz • schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen • Schwangerschaft und Stillzeit 	
Warnhinweis (Auswahl)	<p>Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Rauchen • Hyperlipidämie • Hypertonie <p>Vorsicht bei Patienten mit besonders hohem Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko 	

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel; Stand Februar 2025

Laut einer Metaanalyse im Auftrag des Medical Research Council aus dem Jahr 2013 verdoppelten alle NSAR das Risiko für eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz. Es zeigte sich zudem, dass das kardiovaskuläre Risiko unter **Diclofenac** und den **Coxiben** signifikant erhöht ist, unter **Ibuprofen** erst in der Hochdosierung ab 2.400 mg/Tag gering und unter **Naproxen** nicht erhöht ist [9].

Nach einer neueren von der FDA geforderten PRECISION-Studie (publ. 2016) zur kardiovaskulären Sicherheit von Celecoxib ist der Cox-2-Hemmer den klassischen NSAR Naproxen und Ibuprofen bei Patienten mit Arthrose und erhöhtem kardiovaskulären Risiko nicht unterlegen [10]. Laut Arznei Telegramm sei die Aussagekraft der Studie jedoch durch erhebliche methodische Mängel eingeschränkt, in erster Linie, weil keine äquivalenten Dosierungen von Celecoxib gegenüber Naproxen und Ibuprofen untersucht worden seien [11].

Laut Fachinformation Coxibe-haltiger Fertigarzneimittel sollen diese bei Patienten über 65 Jahren daher nur bei strenger Indikationsstellung und mit besonderer Vorsicht wegen der im Alter allgemein erhöhten kardiovaskulären Risiken angewendet werden. Coxibe sind bei allen

kardiovaskulären Risikopatienten (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, schwere Hypertonie, periphere arterielle Durchblutungsstörungen) auf Grund des pharmakologischen Risikopotenzials und der zahlreichen klinischen Risikodaten kontraindiziert.

Zudem ist die Anwendung von Coxiben zeitlich zu begrenzen. Die in Studien analysierten Behandlungszeiträume lagen bei diesen Wirkstoffen intermittierend bei maximal 3 bis 6 Monaten. Die Gabe von COX-2-Hemmern wird nur dann empfohlen, wenn andere NSAR kontraindiziert sind oder trotz Magenschutz nicht vertragen werden [1, 4]. Die Anwendung von Coxiben vor oder unmittelbar nach chirurgischen Eingriffen sollte unterbleiben. Selektive Cox-2-Hemmer sind aufgrund des Fehlens relevanter Vorteile und bei einem vergleichbaren Risikoprofil Mittel der zweiten Wahl.

Alle NSAR erhöhen das Risiko von gastrointestinalen Komplikationen, am geringsten fällt diese Erhöhung unter Coxiben und Diclofenac aus, am höchsten unter Ibuprofen und Naproxen [6]. Die parallele Gabe eines Protonenpumpenhemmers zu NSAR sollte prophylaktisch nur bei folgend aufgelisteten Patienten mit erhöhtem gastrointestinalen Risiko erfolgen. Eine Prophylaxe ist nicht erforderlich, wenn nur der Risikofaktor Alter >60 Jahren und sonst kein Risikofaktor vorliegt [12].

- Bekannte Ulkus-Krankheit (H.p.-Infektion)
- Gastrointestinale Blutungen oder Erkrankungen (z.B. Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn)
- Komedikation mit Kortikoiden, Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure oder Antidepressiva vom SSRI-Typ
- Alkoholabusus und -abhängigkeit
- Schwere Komorbidität, z.B. rheumatoide Arthritis

Bei etwa 1-5 % der Patienten führen NSAR zu Nierenfunktionsstörungen und Blutdruckerhöhung. Davon betroffen sind Patienten mit Nierenerkrankungen, Herzschwäche, Leberzirrhose sowie ältere Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Deshalb sind engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion bei Patienten mit einem besonders hohen Risiko für Störungen der Nierenfunktion unter NSAR -Therapie durchzuführen. Risikofaktoren sind hier

- Über 65 Jahre
- Vorbestehende Nierenerkrankung
- Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
- Komedikation mit Diuretikum, ACE-Hemmer / Sartane
- Flüssigkeitsdefizit

4.2.1.2 Nichtsaure antipyretische Analgetika

Nichtsaure antipyretische Analgetika		
Wirkstoff	Paracetamol	Metamizol
Tagesmaximadosis	4.000 mg in Einzeldosen zu max. 1.000 mg	4.000 mg Metamizol-Natrium-1-Wasser in Einzeldosen zu max. 1.000 mg
Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Benzylalkohol 	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegen Metamizol, andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine, Benzylalkohol Störungen der Knochenmarksfunktion (z.B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr) akute intermittierende hepatische Porphyrie Kinder unter 10 Jahren Asthma, Analgetikaintoleranz drittes Trimenon der Schwangerschaft
Warnhinweis (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> Hepatozelluläre Insuffizienz chronischer Alkoholmissbrauch schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit) 	<ul style="list-style-type: none"> Agranulozytose-Risiko Thrombozytopenie-Risiko Panzytopenie-Risiko Erhöhte Gefahr hypotensiver Reaktionen bei: vorbestehender Hypotonie, Volumenmangel oder Dehydratation, instabilem Kreislauf oder beginnendem Kreislaufversagen (wie z.B. bei Patienten mit Herzinfarkt oder Polytrauma), Patienten mit hohem Fieber. sorgfältige Überwachung der häodynamischen Parameter bei Patienten, bei denen eine Senkung des Blutdrucks auf jeden Fall vermieden werden muss, wie z.B.: schwere koronare Herzkrankheit, relevante Stenosen der hirnversorgenden Gefäße. strenge Nutzen-Risiko-Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen: keine mehrfachen hohen Dosen, keine Langzeitanwendung

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel; Stand Februar 2025

Paracetamol kann bei der Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen unter Beachtung von Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Tageshöchstdosen initial eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit in der Behandlung des akuten Kreuzschmerzes gilt als fraglich [4, 7]. Paracetamol sollte nicht zur Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen angewendet werden. In einer 2015 veröffentlichten Übersichtsarbeit zur Effektivität und Sicherheit von Paracetamol bei Kreuzschmerzen wurden zwei neue qualitativ hochwertige RCT (insgesamt 1.962 Patienten) betrachtet. Es konnte durch die Einnahme von Paracetamol keine Verbesserung der Schmerzsymptomatik (WMD 1,4 (95% KI -1,3; 4,1)) oder der Funktionsfähigkeit (WMD -1,9 (95% KI -4,8; 1,0)) bei Patienten mit akuten oder chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen verglichen mit Placebo nachgewiesen werden [4]. Insbesondere bei Lebererkrankungen, Alkoholismus, Unterernährung besteht das Risiko einer Paracetamol-Intoxikation. Ein erhöhtes gastrointestinales Risiko besteht bei Komedikation mit einem NSAR. Bei Monotherapie sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Blutdruckerhöhung und Herzinfarkte zu berücksichtigen.

Die EMA (PRAC) hat Ende Oktober 2024 beschlossen, dass die Produktinformationen aller paracetamolhaltiger Arzneimittel (Einzelwirkstoff und Fixdosiskombinationen) geändert werden sollen, um zusätzliche Klarheit über das Risiko einer metabolischen Azidose mit vergrößter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Acidose zu schaffen.

Fälle von HAGMA aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z.B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. [13]

Bei einer Therapie mit ASS zur Thrombozytenhemmung ist zu beachten, dass Ibuprofen, Metamizol oder hochdosiertes Naproxen nach derzeitigem Kenntnisstand für eine mittel- bis langfristige Therapie als ungeeignete Analgetika anzusehen sind. Paracetamol ist in dieser Hinsicht unproblematisch [14]. Bei Notwendigkeit einer NSAR-Therapie sollte nicht-hochdosiertes Naproxen erwogen werden, dieses scheint kein relevantes Interaktionspotential mit ASS zur Thrombozytenhemmung zu haben [15].

Metamizol hat auch in oraler Form eine enge Zulassung für Kinder und Erwachsene. Es ist zugelassen zur Behandlung akuter starker Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sowie sonstiger akuter oder chronischer starker Schmerzen, so weit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind.

Metamizol weist seit mehr als zehn Jahren kontinuierliche Zunahmen der Verordnung auf und ist auch 2023, diesem langjährigen Trend folgend, wieder häufiger verordnet worden. Das Agranulozytoserisiko wird derzeit auf 1:1.500 geschätzt, in der Fachinformation des Herstellers wird die Häufigkeit der Agranulozytose mit weniger als 1:10.000 angegeben. Eine aktuelle

Auswertung von Spontanberichten der europäischen EudraVigilance-Datenbank für die Zeit von 1985 bis 2017 hat 1.448 Metamizolassoziierte Agranulozytosen ergeben, von denen 16,2% tödlich verliefen [3, 16].

Um das Bewusstsein für das bekannte Risiko für Agranulozytose zu schärfen und ihre frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern, wurden die Hersteller Metamizol-haltiger Arzneimittel von den Behörden dazu angehalten, die bestehenden Warnhinweise in der Produktinformation zur metamizolinduzierten Agranulozytose entsprechend dem aktuellen Kenntnisstand zu aktualisieren (Stufenplanverfahren der EMA – Abschluss 05.12.2024). In Deutschland informiert ein Rote-Hand-Brief zu metamizolhaltigen Arzneimitteln vom 09.12.2024 daraufhin über wichtige Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen des bekannten Risikos für Agranulozytose. Patienten, die mit metamizolhaltigen Arzneimitteln behandelt werden, müssen über Frühsymptome, die auf Agranulozytose hinweisen, wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhafte Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund, in der Nase und im Rachen oder im Genital- oder Analbereich, informiert werden. Patienten müssen die Behandlung abbrechen und sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie diese Symptome während der Behandlung und auch kurz nach Behandlungsende entwickeln [17].

Ein weiteres Risiko ist die im Rahmen eines anaphylaktischen Geschehens auftretende Hypotonie. Beide schweren Hauptsrisiken treten zwar insbesondere nach parenteraler Applikation auf, dennoch muss prinzipiell bei jeder Darreichungsform damit gerechnet werden.

Somit ist der Stellenwert des Arzneimittels nicht in der Erstlinientherapie von chronischen Nicht-Tumorschmerzen zu sehen.

4.2.1.3 **Lokal wirksame Agentien**

Topisches Diclofenac Topische nichtsteroidale Antirheumatika werden mittlerweile in mehreren Leitlinien zur Therapie schmerzhafter Arthrosebeschwerden empfohlen und können eine Therapieoption vor Beginn einer oralen Schmerztherapie darstellen. Metaanalysen zeigen, dass topisch applizierte nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) analgetisch und funktionsverbessernd wirksam sind (Evidenz-Level sehr gering bis moderat). Die topische Applikation wurde mit weniger häufig auftretenden unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht (weniger gastrointestinale, kardiovaskuläre und zentralnervöse NW, statistisch nicht signifikant) [18, 19, 20].

Für Erwachsene erfolgte eine Verordnung der verschreibungsfreien Arzneimittel auf Privatrezept zu Lasten der Versicherten (Siehe unter 6. Verordnungsfähigkeit).

Capsaicin-Creme ist verschreibungsfrei erhältlich. Einzig das kostenintensive 8% konzentrierte Capsaicin-Pflaster ist verschreibungspflichtig und damit zulasten der GKV

verordnungsfähig. Dieses ist zugelassen zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen.

In der S2k Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen wird der Stellenwert von topisch appliziertem Capsaicin 8% primär in der Behandlung von lokalisierten neuropathischen Schmerzen gesehen. Ansonsten gilt das Capsaicin-Pflaster beim neuropathischen Schmerz nicht als Mittel der 1. Wahl. Es ist dann eine Therapieoption, wenn First-Line-Arzneimittel wie Nicht-Opioidanalgetika, Antidepressiva, Calciumkanalblocker/Antiepileptika nicht wirksam oder kontraindiziert sind [6, 8].

Ebenso verhält es sich bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie für den Einsatz von **Lidocain-Pflastern** [8]. Der Einsatz von Lidocain-Pflastern bei neuropathischen Schmerzen anderer Ursache ist nicht von der Zulassung gedeckt und entspricht einem Off-Label-Use. Krankenkassen stellen regelmäßig Einzelfallprüfungen, bei denen der Einsatz von Versatis mutmaßlich im Off-Label-Use erfolgt ist.

4.2.2 **Opiode**

Opiode sind erst nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten indiziert. Eine Opioid-Therapie soll insbesondere dann unter Zuziehung eines ausgewiesenen Experten für Schmerztherapie und ggf. eines Suchtspezialisten begonnen bzw. durchgeführt werden, wenn der Patient eine besonders hohe Tagesdosis benötigt, wenn Fehlgebrauchs- und Missbrauchsverhalten bekannt ist oder wenn der Patient Zeichen einer Abhängigkeitserkrankung aufweist [2].

4.2.2.1 Schwach wirksame Opioide

Schwach wirksame Opioide		
Wirkstoff	Tilidin / Naloxon Retard	Tramadol Retard
Tagesmaximadosis	600 mg in 2 Einzeldosen	400 mg in 2 Einzeldosen
Kontraindikation (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe • Abhängigkeit von Opiaten • Porphyrie 	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff • akute Vergiftung durch Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksame Analgetika, Opioide oder andere Psychopharmaka • unkontrollierte Epilepsie • Einnahme von MAO- Hemmern
Warnhinweis (Auswahl)	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisabhängiges Risiko einer Atemdepression • gleichzeitige Gabe von ZNS dämpfenden Arzneimitteln (Gefahr der Atemdepression) • Gleichzeitige Gabe mit serotonergen Arzneimitteln • Bei längerfristiger Anwendung Toleranz und psychische Anhängigkeit (Arzneimittelsucht) möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Abhängigkeit von Opioiden • Kopfverletzungen • Schock • Bewusstseinsstörungen unklarer Genese • Störungen des Atemzentrums / der Atemfunktion • erhöhter Hirndruck • gleichzeitige Gabe von ZNS dämpfenden Arzneimitteln (Gefahr der Atemdepression) • Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden • Gleichzeitige Gabe mit serotonergen Arzneimitteln • Bei längerfristiger Anwendung Toleranz und psychische Anhängigkeit (Arzneimittelsucht) möglich • schwere Nieren- und/oder schwere Leberinsuffizienz

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel, Stand Februar 2025

Wenn nicht-opioide Arzneimittel unzureichend wirken, kann zur Behandlung starker Schmerzen die kurzfristige Gabe von Opioiden eine therapeutische Alternative sein. Nach dem WHO-Stufenschema können in zweiter Stufe schwach wirksame Opioide als Monotherapie bzw. in Kombination mit Nicht-Opioiden eingesetzt werden.

Die Differenzierung zwischen Opioiden der Stufe II und III beruht nicht auf pharmakologischen Unterschieden. Alle Opioid-Analgetika binden an Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem. Sie haben eine vergleichbare Wirkungsweise, unterscheiden sich jedoch in der Intensität ihrer schmerzstillenden Effekte und im Nebenwirkungsprofil.

Eine Kombination aus Opioiden der Stufe II und III führt aufgrund der Rezeptorkonkurrenz der Wirkstoffe zu keinem additiven Effekt und ist daher zu vermeiden.

Tilidin ist ein Prodrug und wird erst im Körper in seine aktive Form überführt. Es besteht die Möglichkeit eines genetisch bedingt reduzierten Umwandlungsprozesses, so dass bei diesen Patienten die analgetische Wirksamkeit reduziert ist. Auch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verminderten Wirkung zu rechnen, da die Umwandlung zum eigentlichen Wirkstoff Nortilidin nicht ausreichend erfolgt. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Tilidin besitzt in hohen Dosen einen ausgeprägten euphorisierenden Effekt. Insbesondere flüssige, nicht-retardierte Tilidinpräparate, die im Gegensatz zu Retardpräparaten (Tabletten) der Betäubungsmittel Verschreibungsverordnung unterliegen, können wegen des schnelleren Anflutens der Wirkstoffkonzentration zu einem erhöhten Abhängigkeitsrisiko führen [21].

Tramadol beeinflusst neben den analgetisch wirksamen Opiatrezeptoren auch deszendierende noradrenerge und serotonerge schmerzhemmende Bahnen.

Eine Kombination von Tramadol und Antidepressiva sollte wegen des zusätzlichen 5-Hydroxytryptamin-Wiederaufnahmehemmer-Mechanismus von Tramadol (Gefahr Serotonin-Syndrom) nicht erfolgen. Tramadol fällt nicht unter das BtMG. Tramadol hat nur eine kurze Wirkdauer von 2-3 Stunden. Für die Behandlung chronischer Schmerzen ist deshalb die retardierte Form zu verwenden.

Bei schwerer Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion soll Tramadol nicht angewendet werden.

4.2.2.2 Stark wirksame Opioide

Beim nicht-tumorbedingten Schmerz ist die Indikation zur Behandlung mit stark wirksamen Opioiden streng zu stellen. Stark wirksame Opioide sollten nur bei sehr schweren therapierefraktären Schmerzen eingesetzt werden. Die Gabe sollte kurzfristig erfolgen. Tritt die gewünschte Schmerzlinderung/Funktionsverbesserung nicht ein, sollte die Opioidtherapie beendet werden [2].

Ist eine Therapie mit stark wirksamen Opioiden unumgänglich, ist wie bereits angeführt, auf eine möglichst orale Applikation retardierter Präparate nach einem festen Zeitschema zu achten. So werden transdermale Opioide explizit nicht für den Einsatz beim akuten oder subakuten nicht-spezifischen Kreuzschmerz empfohlen [4].

Die Therapie mit stark wirksamen Opioiden bedarf vor dem Hintergrund der zu erwartenden Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, Sedierung, Übelkeit oder Euphorie der engmaschigen

Kontrolle und ggf. Anpassung. Insbesondere die Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion im Verlauf ist zwingend erforderlich.

Eine Dosis von **maximal 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent** soll bei nicht tumorbedingten Schmerzen nur in Ausnahmefällen überschritten werden [2].

Opioide können auch zu einer paradoxen Schmerzverstärkung (Opioid-induzierte Hyperalgesie) führen, ohne dass der aktuelle Krankheitsprozess zunimmt. Hierbei zeigt sich oft ein Wechsel der Schmerzlokalisation hin zu einem wenig eindeutigen, diffusen Ganzkörperschmerz. Eine Erhöhung der Opioiddosis bleibt ohne Effekt. Als beste Prophylaxe gilt eine individuelle, am Schmerzmechanismus orientierte analgetische Kombinationstherapie, bei der immer die niedrigste mögliche, effektive Opioiddosis angestrebt werden sollte [2].

Stark wirksame Opioide																														
Wirkstoff	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon	Tapentadol	Fentanyl-Pflaster	Buprenorphin-Pflaster																								
Tages-höchstdosis:	Dosierung hängt von der Schwere der Schmerzen sowie vom Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetikabedarf ab. <i>Laut der LONTS Leitlinie von 2020 soll eine Dosis von maximal 120 mg/Tag orales Morphinäquivalent bei nicht tumorbedingten Schmerzen nur in Ausnahmefällen überschritten werden [2].</i>																													
	<ul style="list-style-type: none"> Dosierungsintervall retardierter Präparate beträgt in der Regel 12 Stunden (Angaben der jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten) 	<ul style="list-style-type: none"> Mehr als 500 mg / Tag Tapentadol retardiert nicht empfohlen Dosierungsintervall retardierter Präparate 12 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> Pflasterwechsel alle 72 h 	<ul style="list-style-type: none"> Pflasterwechsel abhängig vom Arzneimittel, alle 4 Tage oder alle 7 Tage 																										
Kontraindikation (Auswahl)	<p>Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile paralytischer Ileus</p> <table border="0"> <tr> <td>• Ileus</td> <td>• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma</td> <td>• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma</td> <td>• schwere Atemdepression</td> <td>• akute oder postoperative Schmerzen</td> <td>• opioidabhängige Patienten</td> </tr> <tr> <td>• akutes Abdomen</td> <td>• Koma</td> <td>• Cor pulmonale</td> <td>• starkes Bronchialasthma</td> <td>• schwere Atemdepression</td> <td>• Krankheitszustände, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann</td> </tr> <tr> <td></td> <td>• gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden</td> <td></td> <td>• Hyperkapnie</td> <td>• Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile</td> <td>• Myasthenia gravis</td> </tr> <tr> <td></td> <td>• Akutes Abdomen</td> <td></td> <td>• bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen</td> <td></td> <td>• Delirium tremens</td> </tr> </table>						• Ileus	• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma	• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma	• schwere Atemdepression	• akute oder postoperative Schmerzen	• opioidabhängige Patienten	• akutes Abdomen	• Koma	• Cor pulmonale	• starkes Bronchialasthma	• schwere Atemdepression	• Krankheitszustände, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann		• gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden		• Hyperkapnie	• Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile	• Myasthenia gravis		• Akutes Abdomen		• bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen		• Delirium tremens
• Ileus	• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma	• schwere Atemdepression, schwere COPD, schweres Bronchialasthma	• schwere Atemdepression	• akute oder postoperative Schmerzen	• opioidabhängige Patienten																									
• akutes Abdomen	• Koma	• Cor pulmonale	• starkes Bronchialasthma	• schwere Atemdepression	• Krankheitszustände, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann																									
	• gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden		• Hyperkapnie	• Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile	• Myasthenia gravis																									
	• Akutes Abdomen		• bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen		• Delirium tremens																									

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel, Stand Februar 2025

Stark wirksame Opioide						
Wirkstoff	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon	Tapentadol	Fentanyl-Pflaster	Buprenorphin
Warnhinweise (Auswahl)	sorgfältige ärztliche Überwachung und ggf. Dosisreduktion (sofern nicht KI) bei: <ul style="list-style-type: none"> • bekannter Abhängigkeit von Opoiden, Opoid-Toleranz • psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgesichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch • Bewusstseinsstörungen / Koma / Delirium tremens • Zuständen mit erhöhtem Hirndruck / Kopfverletzungen • eingeschränkte Atemfunktion (z.B. akuter Asthmaanfall, COPD, Cor pulmonale, Hypoxie, Hyperkapnie oder bereits bestehende Atemdepression) • Anfalls-/Krampfleiden • Vorbehandlung und gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern • gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln • vorsichtige Dosisanpassung und ggf. verlängerte Dosisintervalle bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen; bei älteren und geschwächten Patienten 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis; Gallen- oder Nierenkolik; Koliken der Harnwege und Harnwegsverengung 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatahyperplasie (mit Restharnbildung) • obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension bei Hypovolämie • prä- und innerhalb 24 Stunden postoperativ • Obstipation 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Myxödem 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison) 					
	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreatitis 					

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel, Stand Februar 2025

Mittel der ersten Wahl für chronische Schmerzen ist **orales, retardiertes Morphin** [3, 22]

Morphin wird bereits in Darm und Leber extensiv metabolisiert. Ein Metabolit (Morphin-6-Glucuronid) ist analgetisch wirksam. Die glucuronidierten Metabolite werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Somit ist im Fall einer Niereninsuffizienz mit einer Akkumulation der Morphinmetaboliten zu rechnen.

Hydromorphon ist stärker wirksam als Morphin. Hydromorphon ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz dem Morphin vorzuziehen, da es zu keiner Akkumulation toxischer Metabolite kommt.

Oxycodon ist potenter als Morphin. Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu teilweise aktiven Metaboliten metabolisiert, die über die Niere ausgeschieden werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Leberfunktion ist eine Dosis und Intervallanpassung erforderlich.

Die fixe Kombination von **Oxycodon mit Naloxon** in einem Präparat zeigt keine klinisch relevante Überlegenheit gegenüber einer Therapie mit einem Opioidmonopräparat plus zusätzlichem Laxans. Auch unter der fixen Kombination von Oxycodon mit Naloxon war ein hoher Anteil von Patienten laxantienpflichtig [3,23]. Der Zusatz von Naloxon führt durch seinen Opiatantagonismus dagegen eher zu den Symptomen des Opiatentzuges mit Schwitzen, Diarrhoe, Übelkeit, usw. [24]. Die zugelassene Maximaldosis für die fixe Kombination von Oxycodon und Naloxon ist auf 160 mg Oxycodon und 80 mg Naloxon beschränkt. Dies ist von Nachteil, wenn eine höhere Dosis Oxycodon (Tagesmaximaldosis: 400 mg) zur Schmerztherapie benötigt wird.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die AkdÄ empfehlen die fixe Kombination Oxycodon/Naloxon nicht für die Behandlung starker Schmerzen [25].

In den Studien zu Oxycodon / Naloxon erfolgte ein Vergleich mit Oxycodon, jedoch kein Vergleich mit Oxycodon und einem konventionellen Laxans oder anderen Opioiden [2].

Es ist derzeit nicht eindeutig belegt, ob peripher wirkende Opioid-Rezeptor-Antagonist (PAMORA) klinisch gegenüber den etablierten (wenngleich in dieser Anwendung kaum evidenzgestützten) und kostengünstigeren Laxantien in der Behandlung der Opioid induzierten Obstipation Vorteile bieten (bei deutlich höheren Kosten). Eine abschließende Bewertung des Stellenwertes im Vergleich zu konventionellen Laxantien ist daher derzeit nicht möglich [2, 26]. Ein Therapieversuch mit den kostenintensiven PAMORA sollte daher allenfalls bei therapieresistenter Obstipation (unter Standardtherapie) mit schwerwiegender klinischer Ausprägung erwogen werden.

Tapentadol ist ein zentral wirksames Analgetikum, welches sowohl als Agonist am μ -Opioid-Rezeptor als auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. Tapentadol gilt ebenfalls als Beißtäubungsmittel. In der analgetischen Potenz ist es schwächer als Morphin. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion wird der Einsatz nicht empfohlen.

Ein Vorteil von Tapentadol gegenüber einem reinen Opioid ist nicht belegt, insbesondere nicht gegenüber Standardtherapeutika wie Morphin. Die AkdÄ und KBV ordnen das Arzneimittel als Reservetherapeutikum ein [27].

Fentanyl ist ein reiner μ -Rezeptoragonist und wirkstärker als Morphin. Es wird bei chronischen Schmerzen als Pflaster eingesetzt. Fentanyl wird hauptsächlich über die Leber (Cytochrom-P450-3A4) metabolisiert und als inaktive Substanz über die Niere ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, dagegen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz. Durch den Abbau über CYP3A4 ist ein hohes Potential für Interaktionen mit anderen Pharmaka gegeben, die das Enzym hemmen.

Vor Anwendung eines Fentanylpflasters sollte geprüft werden, ob ein oral zu verreichendes Opioid oder gar eine andere analgetische Therapie indiziert ist. Die Wirkung tritt bei der Anwendung eines Fentanylpflasters erst mit einer Latenz von 12 bis 24 Stunden ein, daher ist die Verabreichung bei akuten Schmerzen nicht sinnvoll.

Fieber und Hitze erhöhen die Hautpermeabilität und können bei Anwendung von transdermalen Systemen zu einem raschen Anstieg der Wirkstoffe im Blut führen. Im deutschen Spontanmeldesystem liegen Berichte zu Überdosierungen durch Fentanylpflaster mit zum Teil schwerwiegenden Folgen, wie z.B. Bewusstseinsstörungen, Somnolenz oder Atemdepression, vor [28] Patienten mit Intoxikationen sollten mindestens 24 Stunden überwacht werden, da nach Abziehen des Pflasters noch mehrere Stunden Wirkstoff aus einem Wirkstoffdepot in den oberen Hautschichten freigesetzt wird.

Buprenorphin weist in der transdermalen und sublingualen Form eine sehr viel höhere Potenz als peroral verreichtes Morphin auf. Als Pflaster liegt die Wirkdauer bei 72 bis 96 h, bei einer HWZ von 30 h nach Pflasterentfernung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung auch bei höherer Dosierung nicht erforderlich, dagegen aber bei schweren Leberfunktionsstörungen.

Tab.2: Äquivalenzdosen für ausgewählte Opioide im Verhältnis zu oralem Morphin

Alternativer Wirkstoff [A]	Morphin oral [M]				
	M:A	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg
Tramadol	1:10	300 mg			
Tilidin/Naloxon	1:10	300 mg	600 mg		
Hydromorphon	(5-)7,5:1	4 mg	8 mg	12 mg	16 mg
Oxycodon	2:1	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg
Tapentadol	1:2,5	75 mg	150 mg	225 mg	300 mg
Fentanyl	100:1	12,5 µg/h	25 µg/h	37,5 µg/h	50 µg/h
Buprenorphin	75:1		35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h

In Anlehnung an die Äquivalenzdosen-Tabelle für ausgewählte Opioide der [S3 LONTS Leitlinie](#)

- Angaben ohne Gewähr -

4.2.3 Neuropathische Schmerzen

Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen empfiehlt die „S2k Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ von 2019 den initialen Einsatz von trizyklischen Antidepressiva bzw. ionenkanalstabilisierenden Arzneimitteln wie Gabapentin. Wenn diese nicht ausreichend wirken, stehen in letzter Stufe Opioide zur Verfügung, wobei die Wirksamkeit von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen als sehr gering zu bewerten ist [8].

Nicht-Opioidanalgetika (NSAR, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol) sollten dagegen nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen verwendet werden, da es keine Evidenz zur Wirksamkeit gibt [8].

4.2.3.1 Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva Mehrere Metaanalysen und eine Cochrane-Analyse bekräftigen die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva bei neuropathischem Schmerz, heben aber hervor, dass die Evidenz auf mehreren kleinen Studien beruht und deshalb nur von moderater Qualität ist und der Behandlungseffekt bisher wohl eher überschätzt wurde [4]. **Amitriptylin** wird in den aktuellen Leitlinien als Mittel der 1. Wahl zur Linderung neuropathischer Schmerzen genannt [8]. Es zeigte in einem systematischen Review als Zusatz zu Schmerztherapien wegen diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, Schmerzen nach Schlaganfall und Fibromyalgie im Vergleich zu Placebo einen Benefit. Positive Wirkungen werden auch bei Schmerzen nach Rückenmarksverletzungen beschrieben, sofern sie mit einer depressiven Verstimmung assoziiert sind. Zugelassen ist Amitriptylin zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes in dem empfohlenen Dosisbereich von 25-75 mg täglich am Abend.

Bei Patienten mit nicht-spezifischem Kreuzschmerz zeigte ein 2008 veröffentlichter Cochrane Review von RCT, dass die Anwendung von Antidepressiva im Hinblick auf Schmerzlinderung und Besserung der Funktionsfähigkeit nicht effektiver war als Placebo. Vor diesem Hintergrund wird der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva beim Kreuzschmerz nicht empfohlen bzw. nur als Mittel der fernen Wahl bewertet bei Vorliegen von indikationsrelevanten Komorbiditäten (Depression) [4,6].

Ohne Effekte werten die Leitlinien den Einsatz von Trizyklika auf die HIV-assoziierte Neuropathie [6, 8]. Aufgrund der bestehenden Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Tremor, Sehstörungen) wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, mit der geringst möglichen Trizyklika-Dosis zu behandeln.

Antidepressiva vom **SSNRI-Typ** (z.B. Duloxetin) sollten bei Personen mit nicht-spezifischem Kreuzschmerz nicht regelhaft und nur bei indikationsrelevanter Komorbidität (schwere Depression, Angststörung) eingesetzt werden [4, 6].

Duloxetin besitzt in einer Dosierung von 60 bis maximal 120 mg pro Tag die Zulassung zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Der Einsatz bei neuropathischen Schmerzen anderer Ursache entspricht einem Off-Label-Use [8].

Venlafaxin, welches im Off-Label-Use bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird, ist – laut G-BA – in dieser Indikation nicht zulasten der GKV verordnungsfähig, da die Wirksamkeitsbelege für Venlafaxin in der sehr heterogenen Indikation „neuropathischer Schmerz“ unzureichend sind. Bei verfügbaren, zugelassenen therapeutischen Alternativen ist der Off-Label-Einsatz von Venlafaxin in dieser Indikation nicht gerechtfertigt [29].

4.2.3.2 Antikonvulsiva

Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie wirkte in Studien **Gabapentin** ab einer Tagesdosis von 1.200 mg geringfügig besser als Placebo und ähnlich stark wie Amitriptylin. Gabapentin ist damit eine Alternative zur Therapie neuropathischer Schmerzen, bietet aber keine Vorteile gegenüber Amitriptylin [1, 30]. Erst ab einer Tagesdosis von mindestens 1.200 mg konnte eine Überlegenheit im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Kriteriums einer mindestens 30%igen Schmerzreduktion erreicht werden [6]. Die Zieldosis muss langsam eintitriert werden.

Unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen sind relativ häufig mit Schwindel (21%), Schläfrigkeit (16 %), peripheren Ödemen (8 %), Gangstörungen (9 %). Im Juni 2017 weist die europäische Arzneimittelbehörde EMA auf das Risiko für Atemdepression ohne gleichzeitige Anwendung von Opioiden hin. Wie für Pregabalin existiert für Gabapentin ein Risiko für Missbrauch, insbesondere bei Patienten mit Abhängigkeit oder Missbrauch anderer Substanzen [31]. Das Missbrauchsrisiko von Gabapentin scheint geringer als das von Pregabalin zu sein [32].

In der nationalen Versorgungs-Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz werden Antiepileptika bei nicht-spezifischem Kreuzschmerz als nicht-indiziert beurteilt [4].

Pregabalin ist in Tagesdosen über 150 mg (300 mg bis 600 mg) für die Therapie von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen zugelassen.

Andere Substanzgruppen (z.B. trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin) sind gleich wirksam. In einer neueren Metaanalyse zeigt Pregabalin eine deutlich höhere NNT (number needed to treat) als trizyklische Antidepressiva [3, 33].

Auch unter Pregabalin treten häufig (15 bis 50 %) Schwindel und Schläfrigkeit auf, es werden kognitive und koordinative Störungen berichtet. Es besteht das Risiko eines erheblichen Abhängigkeitspotenzials sowie von Entzugserscheinungen nach dem Absetzen [8]. Pregabalin sollte daher nur nach eingehender Untersuchung und klarer Indikationsstellung verordnet werden. Insbesondere bei Einnahme- oder Verordnungsmengen über der zugelassenen Höchstgrenze (600 mg/Tag) ist an eine Abhängigkeitsentwicklung zu denken und eine Abdosierung schnellstmöglich einzuleiten [31,34]. Bei Dosierungen von Pregabalin über der zugelassenen Höchstdosis werden regelhaft Prüfanträge im Einzelfall durch die Krankenkassen gestellt.

In der S2k Leitlinie neuropathische Schmerzen 2019 werden Gabapentinoide als ein Mittel der ersten Wahl neben Trizyklika empfohlen, jedoch ist die Therapie mit deutlich höheren Kosten verbunden, und das Abhängigkeitspotential ist zu beachten [8].

Carbamazepin kann für neuropathische Schmerzen aufgrund der geringen Evidenz und der häufigen Nebenwirkungen nicht generell empfohlen werden, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden [8]. Ein zulassungskonformer Einsatz ist nur bei den folgenden Krankheitsbildern möglich: Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie und schmerzhafte diabetische Neuropathie.

4.2.3.3 Cannabis

Die Wirksamkeit von Cannabis zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen wird von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet und reicht von gering bis moderat.

Aus der „S2k Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ aus 2019 geht hervor, dass Cannabinoide zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache nicht empfohlen werden können, da ihr Effekt eher gering ausgeprägt ist und die Nebenwirkungsrate hoch ist. Nur in Einzelfällen kann bei Ausschöpfung etablierter Therapien der Einsatz von Cannabinoiden im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts erwogen werden. Das Positionspapier der European Pain Federation 2018 empfiehlt Cannabis in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen hingegen als Drittlinientherapie aufgrund einer mäßigen Qualität der Evidenz für eine moderate Schmerzreduktion. Für alle übrigen chronischen Schmerzsyndrome liegen Hinweise auf eine unzureichende Wirksamkeit vor.

Bis einschließlich des Jahres 2023 haben sich an der publizierten Evidenzlage keine grundsätzlichen Änderungen ergeben.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Cannabis-Arzneimitteln gehören Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Weitere Nebenwirkungen sind Stimmungsänderungen (Euphorie, Dysphorie), Schwindel, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelrelaxation, Steigerung des Appetits, Tachykardie, orthostatische Hypotension und kardiale Ischämie, in Einzelfällen bis zum Myokardinfarkt.

Es gibt keine Belege dafür, dass verschiedene Formulierungen von medizinischem Cannabis, wie etwa., Dronabinol oder Cannabisextrakt, wirksamer oder sicherer sind als getrocknetes medizinisches Cannabis (Cannabisblüten). Fertigarzneimittel (Sativex, Canemes) sind nicht zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen zugelassen. Es ist zu beachten, dass nach Erkenntnissen der BfArM-Begleiterhebung in der Versorgungspraxis oft vergleichsweise hohe Dosen von Cannabisblüten pro Tag verordnet werden, mit entsprechend hohen Tageskosten. Daher soll bei indiziertem Einsatz zunächst eine Therapie mit anderen Darreichungsformen erfolgen, z.B. Dronabinol-Tropfen. Die Verordnung von Cannabis in Form von getrockneten Blüten ist zu begründen ([AM-RL § 44-45](#)).

In Anbetracht der unsicheren Evidenzlage zur Wirksamkeit, der hohen Nebenwirkungsrate und des hohen Missbrauchsrisikos bei zudem hohen Therapiekosten können medizinische Cannabispräparate in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen allenfalls als Reserveoption nach Ausschöpfung etablierter Therapieoptionen angesehen werden.

Die Zweckmäßigkeit einer Cannabis-Therapie ist im Therapieverlauf durchgehend zu kontrollieren und zu reevaluieren. Insbesondere sollte hierbei auch die **Verordnungsmenge an Cannabis** berücksichtigt werden – gerade bei vom Patienten angegebener nicht ausreichender Wirksamkeit einer in der Regel als zweckmäßig zu bewertenden Dosierung / Verordnungsmenge ist das Therapiekonzept im Gesamten zu hinterfragen. An dieser Stelle wird nochmals auf das hohe Missbrauchsrisiko von Cannabispräparaten verwiesen. Die Krankenkassen stellen regelmäßig Einzelfallprüfungen bei unplausibel hoch erscheinenden Verordnungsmengen an Cannabispräparaten [35, 36, 37, 38, 39]. In der aktuell gültigen Arzneimittel-Zielvereinbarung 2025 der Vertragspartner in Baden-Württemberg wurden Höchstquoten für Cannabisblüten definiert. Die Beachtung und Einhaltung dieser unterstützt eine wirtschaftliche Verordnungsweise.

[<https://www.kvbawue.de/praxis/verordnungen/anzneimittel/zielvereinbarungen>]

Verordnungsvoraussetzungen

Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf die Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten (THC-Gehalt mindestens 0,2 %) und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

- eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht oder
- wenn diese im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes des Versicherten nicht mehr zur Anwendung kommen kann.
- Zudem muss eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome bestehen [40].

Genehmigung vor Erstverordnung – ja oder nein?

Cannabis darf von jeder Facharztgruppe verordnet werden; die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) sieht keine Einschränkung des Verordnerkreises vor. Grundsätzlich besteht ein **Genehmigungs-
vorbehalt**, dieser gilt jedoch nicht für alle Arztgruppen [41]:

1. Facharzt- und Schwerpunktbezeichnungen

- Allgemeinmedizin
- Anästhesiologie
- Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie
- Innere Medizin
- Innere Medizin und Angiologie
- Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
- Innere Medizin und Gastroenterologie
- Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie
- Innere Medizin und Infektiologie
- Innere Medizin und Kardiologie
- Innere Medizin und Nephrologie
- Innere Medizin und Pneumologie
- Innere Medizin und Rheumatologie
- Neurologie
- Physikalische und Rehabilitative Medizin
- Psychiatrie und Psychotherapie

2. Andere Fachgruppen mit folgenden Zusatzbezeichnungen

- Geriatrie
- Medikamentöse Tumortherapie
- Palliativmedizin
- Schlafmedizin
- Spezielle Schmerztherapie

Cannabis nicht mehr als BtM klassifiziert

Seit 1. April 2024 erfolgt die Verordnung von Cannabis zu medizinischen Zwecken per Muster 16 oder eRezept.

Lediglich das vollsynthetische Cannabinoid Nabilon (Fertigarzneimittel Canemes - zugelassen für die Behandlung von chemotherapiebedingter Emesis und Nausea bei Krebspatienten) ist weiterhin in der Anlage III BtMG gelistet. Somit bleibt der BtM-Status auch nach dem 1. April 2024 bestehen. Die Verordnung von Canemes erfolgt weiterhin mit dem BtM-Rezept.

4.2.3.4 Myotonolytika

Laut der aktuellen Leitlinie nicht-spezifischer Kreuzschmerz sollten Muskelrelaxanzien nicht zur Behandlung akuter und chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen angewendet werden. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Sedierung, Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, Gefahr der Abhängigkeit und der bekannten Hepatotoxizität einzelner Arzneimittel dieser Gruppe wird von der Anwendung bei nicht-spezifischen Kreuzschmerzen abgeraten. Allenfalls bei unzureichender Besserung der akuten Kreuzschmerzsymptomatik durch andere empfohlene medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen ist gegebenenfalls eine zeitlich befristete (nicht länger als zwei Wochen fortlaufende) Verschreibung in Betracht zu ziehen [4].

Tolperison wurde auf Empfehlung der EMA in seiner Anwendungsbreite eingeschränkt und soll auch in Deutschland nur noch zur Behandlung von Spastizität nach Schlaganfall bei Erwachsenen eingesetzt werden. Die Indikation Muskelverspannungen bei Erkrankungen der Wirbelsäule und achsennahen Gelenken wurde aufgrund unklarer Nutzen/Risikorelation fallengelassen, da auch bei diesem Arzneimittel in der breiten Anwendung schwere Hautreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schockzuständen bei Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden [42].

Zuletzt wurde in einem Rote-Hand-Brief vom 02.06.2020 nochmals davor gewarnt, Tolperison in den widerrufenen Indikationen wie Erkrankungen des Bewegungsapparates muskuloskelettalen Ursprungs zu verordnen [43].

Die Datenlage zu **Orphenadrin, Methocarbamol und Pridinol** ist, insbesondere was methodisch hochwertige, kontrollierte, randomisierte Studien anbetrifft, problematisch, so dass hier im Einzelfall eine unklare Nutzen/Risikorelation vorliegt.

5 Therapiedauer

Grundsätzlich gilt für die Anwendung aller pharmakologischen Schmerztherapien, diese zugunsten einer kausal wirksamen oder nicht-medikamentösen Therapie möglichst kurz und mit der niedrigsten effektiven Dosis durchzuführen. Insbesondere ist die Dauer der Therapie mit einem Opioid zeitlich zu begrenzen [2].

So gilt der Einsatz von Opioiden **für mehr als drei Monate als Langzeitanwendung**. Hierfür ist für Opioide bislang bei den meisten Schmerzursachen keine gesicherte Evidenz nachgewiesen worden. Lediglich bei chronischen Rückenschmerzen und Arthroseschmerzen liegen für die Langzeitanwendung aussagekräftige Studien vor. So gibt die LONTS Leitlinie von 2020 die Empfehlung, dass Opioide diesen Patienten für den Zeitraum von 3-6 Monaten als eine Therapieoption empfohlen werden sollten (Evidenzgrad 1a) [2].

Regelmäßig ist zu überprüfen, ob folgende Kriterien für die Beendigung einer Opioid-Therapie vorhanden sind. Es sind dies z. B.:

- Unbefriedigende Schmerzlinderung trotz Titration bis zur maximal tolerierbaren Dosis bzw. bei Verschlimmerung des Schmerzgeschehens
- Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen
- Beseitigung der zugrundeliegenden Schmerzursache, z.B. durch Operation oder Physiotherapie
- Inadäquates Patientenverhalten wie Selbstgefährdung durch Konsum illegaler Drogen und Alkohol, Suizidversuche, Neigung zu Depression oder Aggression, Verteilung bzw. Verkauf von Opioiden an Dritte, Fälschung von Rezepten etc.
- Weitere Verhaltensauffälligkeiten bzw. soziale Probleme durch dysfunktionales Verhalten in Familie und Beruf, Missachtung von Absprachen bzw. Terminvergaben
- Wunsch des Patienten auf Beendigung der Behandlung
- Verdacht auf Entwicklung einer opioid-bedingten Hyperalgesie

Sollte in Einzelfällen eine Langzeitanwendung von Opioiden über 3 Monate hinaus ausnahmsweise notwendig sein, ist mit diesen Patienten nach spätestens sechs Monaten die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches zu besprechen, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen (z. B. multimodale Therapie) zu überprüfen.

Die Therapieentscheidung zur Gabe von Opioiden ist insbesondere für die Einzelfälle, die länger als 3 Monate behandelt werden, nachvollziehbar zu dokumentieren.

6 Verordnungsfähigkeit

6.1 Diclofenac topisch

Diclofenac zur topischen Anwendung ist nach den Vorgaben der Ziffern 26 und 40 der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) des G-BA bei traumatisch bedingten Schwellungen, Ödemen und stumpfen Traumata sowie bei Anwendung als Analgetikum, Antiphlogistikum oder Antirheumatikum zur externen Anwendung von der Erstattung durch die GKV ausgeschlossen [44].

Darüber hinaus sind zahlreiche nicht verschreibungspflichtige Präparate mit topisch anzuwendendem Diclofenac verfügbar. Diese sind grundsätzlich zulasten des Patienten zu verordnen.

6.2 Analgetika in Kombination

Gemäß Ziffer 6 der Anlage III der AM-RL des G-BA sind Analgetika in Kombination mit nicht-analgetischen Wirkstoffen von der Verordnung ausgeschlossen. Vom Verordnungsausschluss ausgenommen und damit verordnungsfähig sind Kombinationen mit Naloxon und Kombinationen aus einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) bei Patienten mit hohem gastroduodenalem Risiko, bei denen die Behandlung mit niedrigeren Dosen des NSAR und/oder PPI nicht ausreichend ist [45].

6.3 Off-Label-Use von Lamotrigin nach Schlaganfall

Für den sogenannten zentralen neuropathischen Schmerz bei Zustand nach Schlaganfall ist in Deutschland kein Arzneimittel explizit zugelassen. Der G-BA hat aufgrund der Voten der Expertengruppe Off-Label-Use Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall in die Gruppe des verordnungsfähigen Off-Label-Use aufgenommen (Teil A Ziffer 22 Anlage VI der AM-RL). Es gilt als Reservewirkstoff für Erwachsene mit neuropathischen Schmerzen nach Schlaganfall, die mit den in der Indikation "neuropathische Schmerzen" oder "chronische Schmerzen" zugelassenen Medikamenten nicht zufriedenstellend behandelt werden können oder Kontraindikationen aufweisen. Es sind nur die Lamotrigin-haltigen Arzneimittel im off-label verordnungsfähig, für die der pharmazeutische Unternehmer die Zustimmung gegeben hat [45].

Literatur

1. DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Chronischer nicht tumorbedingter Schmerz, Stand 11/2023 (https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-036-chronische-nicht-tumorbedingte-schmerzen/oeffentlich/degam_II_chron_schmerz_s1_lang_12_2023_pb.pdf Stand 09.10.2025)
2. Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. Der Schmerz 2020; 34, 204-244. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html>
3. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert.R (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2023. Springer Verlag 2024
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3865/HeiM-RL_2025-05-15_iK-2025-08-05.pdf (Stand 09.10.2025)
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2013. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign136.pdf> (Stand 09.10.2025)
7. WHO Guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settinges – 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240081789> Stand: 09.10.2025)
8. Schlereth T. et al., Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Stand 09.10.2025)
9. Coxibe and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Meta-analyses of individual participant data from randomized trials. Lancet 2013; 382: 769-79
10. Schröer K, Nitschmann S.: Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION). Internist (Berl). 2017 Aug;58(8):863-865
11. a-t 2016; 47: 115-6
12. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktualisierte S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 001 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-001> Stand 09.10.2025)

13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Paracetamol (Einzelinhaltstoff und Fixdosiskombination): Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-Acidose (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/signale/weitere_informationen/paracetamol.html Stand 09.10.2025)
14. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A et al.: Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrone co-medicated chronic artery disease patients. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Jan;75(1):13-20.
15. Alqahtani Z, Jamali F. Clinical Outcomes of Aspirin Interaction with Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review. J Pharm Pharm Sci. 2018;21(1s):29854.
16. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020; 126: 116–125.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Rote- Hand- Brief: Metamizolhaltige Arzneimittel: Wichtige Maßnahmen zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen des bekannten Risikos für Agranulozytose (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2024/rhb-metamizol.html> Stand 09.10.2025)
18. NICE: Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline, 19. Okt. 20223. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng226> Stand 09.10.2025)
19. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al.: Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 86 n. Chr.;2017;5
20. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.: Prävention und Therapie der Gonarthrose Version 5.0, 15.07.2024: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/187-050> Stand 09.10.2025
21. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg: Verordnungsforum 70, 07/2024
22. Fallon M, Giusti R, Aielli F et al.: ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29 (Suppl 4):iv166-iv191
23. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. Eur J Pain. 2009 Jan;13(1):56-64
24. Wilcock A. Prolonged-release naloxone can cause systemic opioid withdrawal. Eur J Pain. 2009 Oct;13(9):1001; author reply 1002-3
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Wirkstoff aktuell „Oxycodon-Naloxon“, 06/2012
26. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R et al.: Oral Prolonged-Release Oxycodeine/Naloxone for Managing Pain and Opioid-Induced Constipation: A Review of the Evidence. Pain Pract. 2018 Jun;18(5):647-665
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Wirkstoff aktuell „Tapentadol“, Stand 08/2018

28. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)-UAW-News International: Die unkritische Anwendung von Fentanylpflastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Dtsch Arztebl Jg. 109, Heft 14;A724 06.04.2012
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) Teil A; Ziffer XV Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen (<https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1032/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-29.pdf> Stand 09.10.2025)
30. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP et al.: Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999; 159:1931-1937
31. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. Ann Pharmacother. 2016 Mar;50(3):229-33
32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Information zu Pregabalin und Gabapentin: Berichterstattung in den Medien zu Todesfällen. Drug Safety Mail 2024-12. 23.03.2024
33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al.: (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73
34. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg: Missbrauchspotenzial von Pregabalin, Verordnungsforum Nr. 17, 04/2011
35. Häuser W, Petzke F: Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabispräparaten bei chronischen Schmerzen. Bundesgesundheitsbl 2019; 62:836-844
36. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W: Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. CNS Drugs. 2022 Jan;36(1):31-44.
37. Häuser W, Finn DP, Kalso E et al.: European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. Eur J Pain. 2018 Oct;22(9):1547-1564
38. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE et al.: Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. Pain. 2021 Jul 1;162(Suppl 1):45-66
39. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. BMC Med. 2022 Aug 19;20(1):259
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL (<https://www.g-ba.de/richtlinien/3/> Stand 09.10.2025)
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL Anlage XI (<https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/372/> Stand 09.10.2025)
42. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Tolperison: Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt Anwendung nur bei Spastizität nach Schlaganfall. Drug Safety Mai 2020-37 (02.06.2020)
43. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (02.06.2020): Rote-Hand-Brief zu tolperisonhaltigen Arzneimitteln: Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Anwendung

- außerhalb der zugelassenen Indikation. (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tolperison.html> Stand 09.10.2025)
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtline/ AM-RL Anlage III (<https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/> Stand 09.10.2025)
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtline/ AM-RL Anlage VI (<https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/> Stand 09.10.2025)

Hinweis: Zugang zu den Fachinformationen mit docCheck Passwort:

<https://www.fachinfo.de/>