

Konsentierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit bei der Arzneimitteltherapie des nicht- neoplastisch bedingten chronischen Schmerzsyndroms

Arzneimitteltherapien, die diesen Behandlungskriterien entsprechen und deren Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden kann, gelten in der Regel als wirtschaftlich.



Die allgemeinen Ausführungen zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise, wie sie unter <http://www.gpe-bw.de> aufgeführt sind, sind ebenso zu beachten, wie ein zulassungskonformer Einsatz der Arzneimittel entsprechend der Vorgaben der Fachinformationen.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Inhalt

1. Einführung	3
2. Indikationsstellung	4
2.1 Allgemeininternistische Anamnese / Körperliche Untersuchung	4
2.2 Bestimmung des Schmerzcharakters	4
2.3 Kofaktoren	5
2.4 Erhebung der Behandlungsanamnese	6
2.5 Psychosoziale Anamnese	6
3. Therapieoptionen	6
3.1 Psychosoziale Umfeldtherapie	7
3.2 Physikalische Therapien: Heilmittel	7
3.3 Alternative Heilmethoden	8
3.4 Medikamentöse Therapie	8
4. Medikamentöse Therapie	9
4.1 Grundprinzipien der Analgetikatherapie	9
4.2 Wirkstoffgruppen	10
4.2.1 Nicht-Opioid-Analgetika	10
4.2.2 Opioide	15
4.2.3 Comedikation bei neuropathischen Schmerzen	23
5. Therapiedauer	27
6. Verordnungsfähigkeit	28
6.1 Diclofenac Topisch	28
6.2 Analgetika in Kombination	28
6.3 Off-Label-Use von Lamotrigin nach Schlaganfall	28
Therapiealgorithmus: chronischer Nozirezeptorschmerz und neuropathischer Schmerz..	29
Literatur	30

1. Einführung

Etwa jeder fünfte Patient in hausärztlichen Praxen leidet unter chronischen Schmerzen. Zu den häufigsten Schmerzzuständen gehören Rücken- und Gelenkschmerzen. 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. Für diese Schmerzformen haben die Verordnungen von Opioid-Analgetika in den letzten zehn Jahren kontinuierlich um mehr als 60 % zugenommen.⁶

Zielgruppe der folgenden Ausführungen sind erwachsene Patienten mit chronischen Schmerzen nicht-tumorbedingter Ursache, die drei Monate und länger anhalten. Von den Schmerzqualitäten unterscheidet man hier den nozizeptiven, den neuropathischen, den dysfunktionalen Schmerz sowie deren Mischformen.

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

Folgende Schmerzzustände sind nicht Gegenstand dieser Therapiedarstellung:

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

2. Indikationsstellung

2.1 Allgemeininternistische Anamnese / Körperliche Untersuchung

Die Anamnese umfasst zwingend die allgemeine medizinische Anamnese mit Angabe der wesentlichen schweren, früheren Erkrankungen und Operationen, sowie die Frage nach 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.

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 Funktionstests (z.B. Bewegungsprüfungen) können hilfreich sein.

2.2 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 folgende Schmerzarten:

Schmerzart	Beschreibung	Entstehung	Beispiele
Nozizeptiver Schmerz	stechender, drückender, bohrender, belastungs-abhängiger Muskel- / Skelettschmerz; lokale Druckschmerzhaftigkeit; 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
Mischformen	Mischformen zwischen den o.g. Schmerzentitäten		

Weitere Schmerzqualitäten, wie z.B. pulsierender, pochender Schmerz (z.B. bei Migräne, inflammatorischem Schmerz), krampfartige, kolikartige Schmerzen als Hinweis auf viszerale Schmerzen, sind eher Schmerzmodalitäten der akuten Behandlungssituation.

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.

2.3 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.

Es sind die über das Schmerzgeschehen hinausgehenden Beeinträchtigungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Beeinträchtigung in Alltagsfunktionen, Beeinträchtigung des sozialen Lebens, des Appetits, der Lebensqualität zu erfragen und zu berücksichtigen.

2.4 Erhebung der 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.

2.5 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.).

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-„Eduktion“ 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 Physikalische Therapien: Heilmittel

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.¹⁸

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

Hierbei ist zu beachten, dass standardisierte Heilmittelkombinationen nur bei folgenden Diagnosegruppen mit zugehöriger Leitsymptomatik verordnet werden können:

- WS2g: Wirbelsäulenerkrankung, komplexe Schädigungen/Funktionsstörung
- EX2d: Verletzungen/Operationen und Erkrankungen der Extremitäten und des Beckens, komplexe Schädigungen/Funktionsstörung
- EX3d: Verletzungen/Operationen und Erkrankungen der Extremitäten und des Beckens, komplexe Schädigungen/Funktionsstörung
- In der Schmerztherapie

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 seit dem 1. Juli 2014 verpflichtend auf den Heilmittelverordnungen anzugeben. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu

beachten, dass Heilmittelverordnungen bei definierten Diagnosen unter Angaben derselben als Praxisbesonderheit bzw. Langfristverordnung anerkannt werden. Näheres hierzu kann aus der Heilmittel-Sonderausgabe Praxisbesonderheiten / Langfristverordnung des Verordnungsforums der Kassenärztlichen Vereinigung BW vom Dezember 2012 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.¹² Hierzu 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 zeigten sich unter Akupunktur eine inkonsistent, jedoch immer wieder kurzfristige Schmerzbesserungen bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz oder Osteoarthritis. So ist die Körperakupunktur mit Nadeln ohne elektrische Stimulation 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 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.¹⁷

Die Therapieoptionen der medikamentösen Therapie werden im Folgenden erläutert.

4. Medikamentöse Therapie

4.1 Grundprinzipien der Analgetikatherapie

Die folgenden Empfehlungen zur Pharmakotherapie beziehen sich auf die nicht-invasive Anwendung von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln.

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 WHO-Stufenempfehlung, sondern vielmehr auch am Pathomechanismus des Schmerzes:^{1;9;19}

So sollten **nozizeptive Schmerzen** primär mit nicht-opioiden Analgetika und erst im zweiten Schritt mit Opioiden plus Begleitmedikation behandelt werden. Dies gilt auch für radikulär bedingte Rückenschmerzen oder Kompressionssyndrome.

Bei Patienten mit **neuropathischen Schmerzen** empfehlen aktuelle Leitlinien vor dem Einsatz von stark wirksamen Opioiden die zusätzliche Gabe von Ionenkanalstabilisierenden Arzneimitteln wie Gabapentin bzw. von trizyklischen Antidepressiva.

Anzustreben ist auch 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 möglichst **retardierte Dauermedikation** anzustreben, wobei auch eine Bedarfsmedikation festgelegt sein sollte. 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 nur dann indiziert, wenn Symptome wie Dysphagie, Erbrechen, Bewusstseinsstörung eine orale Applikation ausschließen. Die i.v.- oder i.m.-Gabe von NSAR ist als unzweckmäßig anzusehen.

Stets müssen die **Abbruchkriterien für die Arzneimittel überprüft** werden. Man geht davon aus, dass bei einer adäquaten Dosierung nach spätestens zwei Wochen bzw. bei Dosis- titration nach vier Wochen bei fehlendem Erfolg kein weiteres Ansprechen zu erwarten ist und die Medikation geändert werden muss. ^{1;9;19;}

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	Ketoprofen	Meloxicam	Naproxen
Tages- maximal- dosis	150 mg in 3 Einzeldosen	2.400 mg in 3 Einzeldosen	4 mg in 2 Einzeldosen	15 mg	1.250 mg in 2-3 Einzeldosen
Kontra- indikation	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbildungs- oder Gerinnungsstörungen (wirkstoffspezifische Unterschiede) • 3. Trimenon • Asthma, Analgetikaintoleranz 				
Warn- hinweis	<ul style="list-style-type: none"> • Komedikation mit ulzerogenen oder blutungsfördernden Substanzen • entzündliche Darmerkrankungen • Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko • unkontrollierte Hypertonie • Herzinsuffizienz • koronare Herzerkrankung • periphere arterielle Verschlusskrankheit • zerebrovaskuläre Erkrankung • Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen • akute hepatische Porphyrie • schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen • selten: schwere Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis/Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) • 1. und 2. Trimenon 				

selektive Cox-2-Hemmer		
Wirkstoff	Celecoxib	Etoricoxib
Tages-maximal-dosis	400 mg in 2 Einzeldosen	60 - 120 mg (je Indikation) in Einzeldosen je 30 mg
Kontra-indikation	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–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	<p>Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Rauchen • Hyperlipidämie • Hypertonie • Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko • selten: schwere Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis/Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) 	

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel; Stand Juni 2016

Laut einer Metaanalyse im Auftrag des Medical Research Council 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. Die Gesamtmortalität war nur unter Coxiben erhöht.¹⁹

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 oder trotz Magenschutz nicht vertragen werden.^{7;8;9} 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.¹⁹ Die parallele Gabe eines Protonenpumpenhemmers zu NSAR sollte prophylaktisch nur bei folgenden Patienten mit erhöhtem gastrointestinalen Risiko erfolgen:¹

- Über 65 Jahre
- Bekannte Ulkus-Krankheit (H.p.-Infektion)
- Gastrointestinalen 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:¹

- 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
Tages-maximal-dosis	4.000 mg in Einzeldosen zu max. 1.000 mg	<i>Tabletten:</i> 4.000 mg Metamizol-Natrium-1-Wasser in Einzeldosen zu max. 1.000 mg <i>Tropfen:</i> 3.000 mg Metamizol-Natrium-1-Wasser (120 Tropfen) in Einzeldosen zu max. 1.000 mg (40 Tropfen)
Kontra-indikation	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen Paracetamol • schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen Metamizol, andere Pyrazolone bzw. Pyrazolodine • 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
Warnhinweis	<ul style="list-style-type: none"> • chronischer Alkoholmissbrauch • schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 l/min) • Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Gefahr schwerer anaphylaktoider Reaktionen bei: Analgetika-Asthma-Syndrom, Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, Asthma bronchiale, chronische Urtikaria, Intoleranz gegenüber Farbstoffen (z.B. Tartrazin) bzw. Konservierungsmitteln (z.B. Benzoate), Alkoholintoleranz • 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 hämodynamischen 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 Juni 2016

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

Die Wirksamkeit in der Behandlung des akuten Kreuzschmerzes gilt als fraglich. So ergab auch eine aktuelle, randomisierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von Paracetamol bis 4 g pro Tag beim akuten Rückenschmerz in der Kurzzeitbehandlung über vier Wochen hinweg bezüglich der Schmerzlinderung keinen signifikanten Unterschied zu einer Placebotherapie.²³

Es besteht das Risiko der Paracetamol-Intoxikation insbesondere bei Lebererkrankungen, Alkoholismus, Unterernährung. Ein erhöhtes gastrointestinales Risiko besteht bei Komedikation mit einem NSAR bzw. auch bei Monotherapie sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Blutdruckerhöhung und Herzinfarkte zu berücksichtigen.

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 unproblematisch²⁴.

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, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind.

Parallel zu den in den letzten Jahren stetig steigenden Verordnungen hat auch die Zahl der bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfassten Verdachtsberichte von Agranulozytosen unter Metamizol zugenommen. 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. Die Mortalität der berichteten Fälle ist mit 5-10 % hoch. Ein weiteres Risiko ist die im Rahmen eines anaphylaktischen Geschehens auftretende Hypotonie. Beide schweren Hauptrisiken 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 in Salben- oder Gelform führt in anwendungsnahen Körperregionen durchaus zu wirksamen Konzentrationen. Allerdings ist die Wirkung zeitlich begrenzt. Nach Anwendung über 14 Tage hinaus scheint kein klinisch relevanter Effekt mehr nachweisbar.²⁰

Capsaicin-Creme ist verschreibungsfrei erhältlich. Einzig das hochkonzentrierte 8 % Capsaicin-Pflaster ist verschreibungspflichtig und damit zulasten der GKV verordnungsfähig. Dieses ist zugelassen zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Das Arzneimittel kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden.

In methodisch hochwertigen Leitlinien sowie in einem aktuellen systematischen Review der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wird der Stellenwert von topisch appliziertem Capsaicin 8% primär in der Behandlung des postherpetischen Schmerzes und der HIV-assoziierten peripheren Neuropathie 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 oder schwache Opioide nicht wirksam oder kontraindiziert sind. ^{5;18;19;21;27}

Ebenso verhält es sich bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie für den Einsatz von **Lidocain** Pflaster.

4.2.1.4 Kombinationspräparate

Allgemein gilt, dass Kombinationspräparate aus Nicht-Opioid-Analgetika mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxantien nicht indiziert sind. Sie bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit. ^{1;9;21}

4.2.2 Opioide

Opioide sind erst nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten indiziert. Eine Opioid-Therapie sollte insbesondere dann unter Zuziehung eines ausgewiesenen Experten für Schmerztherapie 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. ¹⁷



4.2.2.1 Schwach wirksame Opioide

Schwach wirksame Opioide			
Wirkstoff	Dihydrocodein	Tilidin / Naloxon	Tramadol
Tagesmaximaldosis	240 mg in 2 Einzeldosen	Individueller patientenspezifischer Richtwert 200 mg	400 mg
Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> • bekannte Überempfindlichkeit gegen Dihydrocodein • Ateminsuffizienz • Asthmaanfall • chronische und akute Pankreatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe • Opioidabhängig und andere Abhängigkeitserkrankung • 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 • Opioidabhängigkeit
Warnhinweis	<p>Nutzen-Risiko-Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opioidabhängigkeit • Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion • Cor pulmonale • erhöhtem Hirndruck • Hypothyreose • Prostatahypertrophie • Lebererkrankungen • Niereninsuffizienz • Gallenwegserkrankungen • älteren Patienten • Verstopfungen 	<p>Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung.</p> <p>Vor jedem Missbrauch des Kombinationsarzneimittels durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!</p> <p>Das Kombinationsarzneimittel ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet!</p>	<p>Nutzen-Risiko-Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abhängigkeit von Opioiden • Kopfverletzungen • Schock • Bewusstseinsstörungen unklarer Genese • Störungen des Atemzentrums / Atemfunktion • erhöhter Hirndruck • gleichzeitige Gabe von ZNS dämpfenden Arzneimitteln (Gefahr der Atemdepression) <p>Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden.</p>

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel, Stand Juni 2016

Wenn nicht-opioide Arzneimittel unzureichend wirken, kann zur Behandlung starker Schmerzen die kurzfristige Gabe von Opioiden eine therapeutische Alternative sein. Schwach wirksame Opioide sind Mittel der ersten Wahl. Schwach wirksame Opioide nach WHO-Klassifikation II können 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. Dennoch konnten bislang keine randomisierten Studien klar nachweisen, dass schwach wirksame Opioide der WHO-Stufe II bei Patienten mit nicht-tumorbedingten Schmerzen klinisch signifikant weniger wirksam sind als Opioid-haltige Analgetika der WHO-Stufe III und deren Kombinationspräparate in der Langzeitanwendung. Hinsichtlich mancher Nebenwirkungen scheinen die schwachen Opioide günstiger zu sein (z.B. Obstipation). In der Regel bestehen jedoch dieselben Nebenwirkungen wie bei stark wirksamen Opioiden.

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

Die Wirkung von **Dihydrocodein** sollte eng kontrolliert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist eine Dosisanpassung entsprechend der Fachinformation erforderlich.

Tilidin ist ein Prodrug und wird erst im Körper in seine aktive Form übergeführt. Es besteht die Möglichkeit eines genetisch bedingt reduzierten Umwandlungsprozesses. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist mit einer verminderten Wirkung zu rechnen, da die Umwandlung zum eigentlichen Wirkstoff Nortilidin nicht ausreichend erfolgt und damit eine ausreichende Analgesie in Frage gestellt wird. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Tilidin besitzt in hohen Dosen einen ausgeprägten euphorisierenden Effekt. Ein Sucht- und Abhängigkeitspotential wird insbesondere bei schnell freisetzenden Formulierungen vermutet. Seit Anfang 2013 unterliegen Tilidin-Tropfen daher der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung. Kombinationspräparate mit Naloxon unterliegen nur dann nicht dem BtMG, wenn sie in festen Zubereitungen mit verzögerter Wirkstofffreigabe vorliegen.

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 Serotoninsyndrom) nicht erfolgen. Tramadol fällt nicht unter das Betäubungsmittelgesetz. Tramadol hat nur eine kurze Wirkdauer von 2-3 Stunden. Für die Behandlung chronischer Schmerzen ist deshalb ebenfalls nur 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.¹⁷



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.²¹

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.

Opioide können auch zu einer paradoxen Schmerzverstärkung (Opioid-induzierte Hyperalgesie) führen, ohne dass der aktuelle Krankheitsprozess zunimmt. Hierbei zeigt sich oft ein Wechsel der Schmerzlokalisierung 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.¹³

Stark wirksame Opiode						
Wirkstoff	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon	Tapentadol	Fentanyl	Buprenorphin
Tages-maximal-dosis	Dosierung hängt von der Schwere der Schmerzen sowie vom Alter des Patienten und dessen bisherigem Analgetikabedarf ab			500 mg Tapentadol	Pflasterwechsel alle 72 h, max. 48 h	Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden
	Vorsichtige Dosisanpassung und ggf. verlängerte Dosisintervalle bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen; bei älteren und geschwächten Patienten					
Kontra-indikation	Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile paralytischer Ileus akutes Abdomen			<ul style="list-style-type: none"> • schwere Atemdepression • starkes Bronchialasthma • Hyperkapnie • bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen 	<ul style="list-style-type: none"> • akute oder postoperative Schmerzen • schwere Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems • schwere Atemdepression 	<ul style="list-style-type: none"> • bei opioidabhängigen Patienten und zur Drogensubstitution • bei schwerer Ateminsuffizienz • bei schwerer Leberinsuffizienz • gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern • Dosisabhängig Patienten-Körpergewicht unter 35-45 kg
		<ul style="list-style-type: none"> • schwere Atemdepression, COPD • Koma • gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Atemdepression, COPD, Bronchialasthma • Cor pulmonale • verzögerte Magenentleerung • gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern 			

Stark wirksame Opiode						
Wirkstoff	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon	Tapentadol	Fentanyl	Buprenorphin
Warnhinweise	sorgfältige ärztliche Überwachung und ggf. Dosisreduktion (sofern nicht KI) bei: <ul style="list-style-type: none"> • bekannter Abhängigkeit von Opioiden • Missbrauchs-, Sucht-, Abhängigkeits- oder Entwendungsgefahr (z.B. auch Alkoholismus) • Bewusstseinsstörungen / Koma • Delirium tremens • Zuständen mit erhöhtem Hirndruck / Kopfverletzungen • eingeschränkter Atemfunktion (z.B. akuter Asthmaanfall, COPD, Cor pulmonale, Hypoxie, Hyperkapnie oder bereits bestehende Atemdepression) • Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis; Gallen-oder Nierenkolik; Koliken der Harnwege und Harnwegsverengung • Hypotension bei Hypovolämie • Prostatahyperplasie mit Restharnbildung • Anfalls-/Krampfleiden • prä- und innerhalb 24 Stunden postoperativ • obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen • Hypothyreose oder Myxödem • Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison) • Vorbehandlung und gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern 					
	•Phäochromozytom					<ul style="list-style-type: none"> • Pflaster nicht zerschneiden • Bradyarrhythmien • bei Myasthenia gravis

Auszug aus der Fachinformation entsprechender Fertigarzneimittel; Stand Juni 2016

Mittel der ersten Wahl für chronische Schmerzen ist **orales, retardiertes Morphin**.^{1;9;21}

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.

Der Zusatz von Naloxon führt durch seinen Opiatantagonismus dagegen eher zu den Symptomen des Opiatentzuges mit Schwitzen, Diarrhoe, Übelkeit, usw.

Die zugelassene Maximaldosis für die fixe Kombination von Oxycodon und Naloxon ist auf 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid beschränkt. Dies ist von Nachteil, wenn eine höhere Dosis Oxycodon (Tagesmaximaldosis: 400 mg) zur Schmerztherapie benötigt wird.

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die AkdÄ empfiehlt die fixe Kombination Oxycodon/Naloxon nicht für die Behandlung starker Schmerzen.¹⁴

Tapentadol ist ein neues zentral wirksames Analgetikum, welches wie Tramadol sowohl als Agonist am μ -Opioid-Rezeptor als auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. Tapentadol gilt ebenfalls als Betäubungsmittel. 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 von Standardtherapeutika wie Morphin. Ungeklärt ist auch die Langzeitsi-

cherheit von Tapentadol. Die AkdÄ und KBV ordnen das Arzneimittel als Reservetherapeutikum ein.¹⁶

Fentanyl ist ein reiner μ -Rezeptoragonist und wirkstärker als Morphin. Es wird bei chronischen Schmerzen vorzugsweise 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 sehr wohl bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz. Durch den Abbau über CYP3A4 ist ein hohes Potential für Interaktionen mit anderen Pharmaka gegeben, die das Enzym hemmen: Bei der Gabe von Erythromycin, Itraconazol, Ketaconazol, Diltiazem, Ritonavir ist mit einer verstärkten Fentanylwirkung zu rechnen.

Vor Anwendung eines Fentanylpflasters sollte geprüft werden, ob ein oral zu verabreichendes 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.² 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 verabreichtes 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.



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 - 6 mg	8 - 12 mg	12 - 18 mg	16 - 24 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	68:1	12,5 µg/h	25 µg/h	37,5 µg/h	50 µg/h
Buprenorphin	110:1		35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h

(Angaben ohne Gewähr, da verfügbare Opioidumrechnungstabellen teilweise große Unterschiede in den angegebenen Äquivalenzdosen aufweisen)

In Anlehnung an die [Veröffentlichung der KV und der Verbände der Krankenkassen in Westfalen-Lippe zur Optimierung der Pharmakotherapie Nr. 19 vom April 2012](#) und [LONTS-Praxiswerkzeuge zum Opiodwechsel der Deutschen Schmerzgesellschaft](#)

4.2.3 Comedikation bei neuropathischen Schmerzen

Vor allem bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen empfehlen aktuelle Leitlinien, dass vor dem Einsatz von stark wirksamen Opioiden zusätzlich zur bereits durchgeführten Analgetikatherapie trizyklische Antidepressiva bzw. Ionenkanalstabilisierende Arzneimittel wie Gabapentin oder Pregabalin eingesetzt werden.²² Kombinationstherapien mit anderen Wirkstoffen sind nach Auffassung der Leitlinienersteller nicht evidenzbasiert in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit belegt.

4.2.3.1 Antidepressiva

Nach einer Recherche in der offiziellen Datenbank des BfArM (AMIS-Datenbank) ergeben sich in der Kombination der Indikationen Schmerz und Depression 104 in Deutschland zugelassene, chemisch definierte Arzneimittelpräparate. Diese beinhalten die **Wirkstoffe Amitriptylin, Clomipramin** sowie **Imipramin** und **Duloxetin**.

Trizyklische Antidepressiva z.B. Amitriptylin und Nortriptylin zeigten in kontrollierten, randomisierten Studien eine Reduktion der Schmerzindizes, eine Verbesserung der mittleren Scores in Depressionsskalen und der Schlafstörungen sowie eine Verbesserung in den Skalen zur Lebensqualität bei Patienten mit Fibromyalgie.

Amitriptylin 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 einer Dosis von 75 und 100 mg täglich.

Bei Patienten mit Lumboischialgie sowie bei Patienten mit chronischem Kreuzschmerz zeigte **Nortriptylin** in Kombination mit Morphin bzw. auch Amitriptylin nur einen schwachen, statistisch und klinisch nicht signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo.

Vor diesem Hintergrund wird der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva beim Kreuzschmerz nicht bzw. nur als Mittel der ferneren Wahl bewertet.¹⁹

Ohne Effekte werten die Leitlinien den Einsatz von Trizyklika auf die HIV-assoziierte Neuropathie.

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. Venlafaxin, Duloxetin) sollten bei Personen mit nicht-spezifischem Kreuzschmerz nicht regelhaft und nur bei indikationsrelevanter Komorbidität (schwere Depression, Angststörung) eingesetzt werden.¹⁹

Duloxetin besitzt in einer Dosierung von 30 bis maximal 120 mg pro Tag die Zulassung zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Es ist kein Mittel der ersten Wahl.^{5;19}

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.¹¹

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.²² Erst ab einer Tagesdosis von mindestens 1.200 mg konnte eine Überlegenheit im Vergleich zu Pla-

cebo hinsichtlich des Kriteriums einer mindestens 30%igen Schmerzreduktion erreicht werden.¹⁹ Die Zieldosis muss langsam eintitriert werden.

Unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen sind relativ häufig mit Schwindel (21%), Schläfrigkeit (16 %), peripheren Ödemen (8 %), Gangstörungen (9 %). Schwere unerwünschte Ereignisse waren dagegen unter Gabapentin in Studien nicht häufiger als unter Placebo.

In der nationalen VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz werden Antiepileptika bei nicht-spezifischem Kreuzschmerz als nicht-indiziert beurteilt.²¹

Pregabalin ist in Tagesdosen über 150 mg (300 mg bis 600 mg) für die Therapie neuropathischer Schmerzen zugelassen. Dies gilt nicht für Generika mit dem Wirkstoff Pregabalin. Eine Zulassung für die Behandlung neuropathischer Schmerzen besitzt nur das Originalpräparat. Damit stellt die Verordnung von Pregabalin-Generika in dieser Indikation formell einen Off-Label-Use dar. Allerdings akzeptieren nahezu alle Krankenkassen in Baden-Württemberg die Verordnung von Pregabalin-Generika zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes zu ihren Lasten und haben zugesichert diesbezüglich keine Anträge auf Wirtschaftlichkeitsprüfungen im Einzelfall zu stellen. Eine Liste dieser Krankenkassen sowie ergänzende Ausführungen zu der haftungsrechtlichen Zuständigkeit finden sich in der Publikation „Verordnungsforum Nr. 35“ der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg mit Stand vom Juli 2015.²⁸

Pregabalin stellt nach den Trizyklika und Gabapentin lediglich ein Mittel der dritten Wahl dar. Andere Substanzgruppen (z.B. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmeinhibitoren wie Amitriptylin) sind gleich wirksam.

Auch unter Pregabalin tritt 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 Absetzen¹⁹. 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 schnellst möglich einzuleiten.^{25,26} Bei Dosierungen von Pregabalin über der zugelassenen Höchstdosis besteht auch bei generischer Verordnungsweise die Möglichkeit einer Wirtschaftlichkeitsprüfung im Einzelfall auf Antrag der Krankenkassen.

Carbamazepin zeigte im Vergleich zu Placebo in kleinen, methodisch jedoch problematischen Studien eine gute Wirksamkeit, ist jedoch aufgrund seines ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums (Nebenwirkungsrate 66 %) nur Mittel der dritten Wahl. Eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung wird empfohlen.¹⁹

Für den sogenannten zentralen neuropathischen Schmerz bei Zustand nach Schlaganfall ist in Deutschland kein Arzneimittel 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.¹⁰ Es gilt als Reservemedikament 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.

4.2.3.3 Myotonolytika

Der Einsatz von sogenannten myotonolytischen Koanalgetika sollte auf Einzelfälle begrenzt werden. Es findet sich lediglich eine schwache Empfehlung für den kurzfristigen Einsatz von Myotonolytika für etwa zwei Wochen beim akuten und chronischen Kreuzschmerz, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen oder die alleinige Gabe von nicht-opioiden Analgetika keine Besserung bewirken.²¹ Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Sedierung, Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, Gefahr der Abhängigkeit und der bekannten Hepatotoxizität einzelner Arzneimittel dieser Gruppe wird eine ständige Überprüfung der Nutzen/Risikorelation empfohlen.



Flupirtin wird für die Anwendung von mehr als zwei Wochen nicht mehr empfohlen. Die EMA wies auf zunehmende Berichte über schwere Leberschädigungen, insbesondere auch tödliches Leberversagen, hin.^{7,4}

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 achsennahe Gelenke 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.³

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

5. **Therapiedauer** ^{1;9;17;21}

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.



So gilt der Einsatz von Opioiden **für mehr als drei Monate als Langzeitanwendung**. Hierfür ist für Opioide bislang keine gesicherte Evidenz nachgewiesen worden.

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 über einen Zeitraum länger als 3 Monate behandelt werden, nachvollziehbar zu dokumentieren.

6. Verordnungsfähigkeit

AM-RL

6.1 Diclofenac Topisch

Diclofenac zur topischen Anwendung ist nach den Vorgaben der Ziffern 26 und 40 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.

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

6.2 Analgetika in Kombination

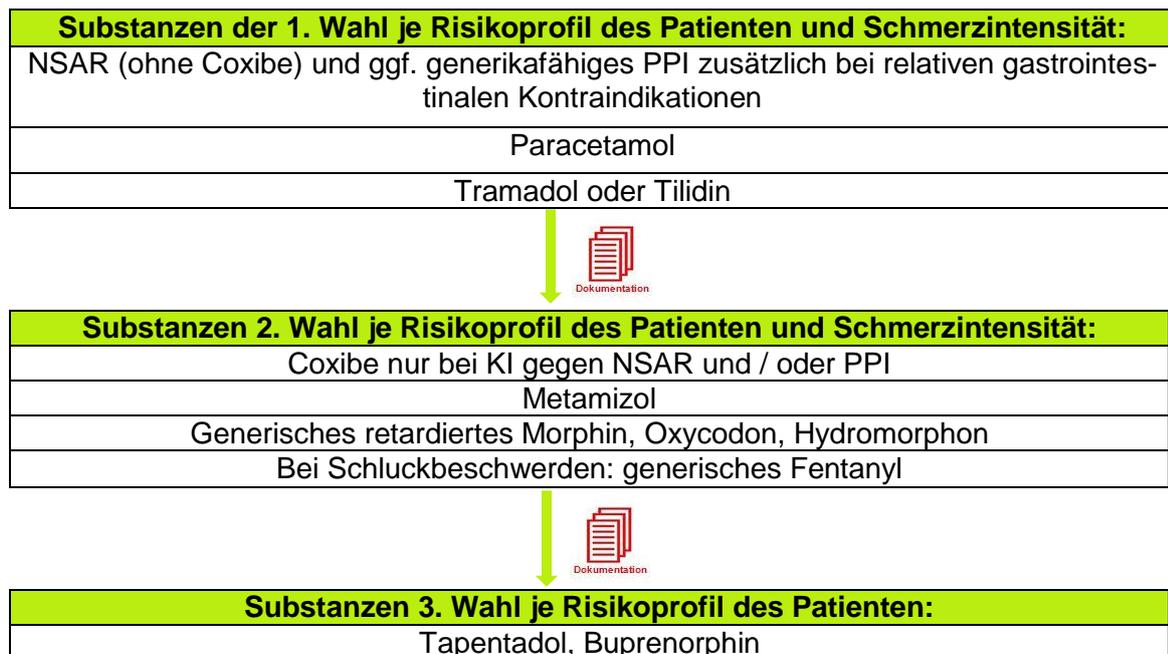
Gemäß Ziffer 6 der Anlage III der AM-RL des G-BA sind Analgetika in Kombination mit nicht-analgetischen Wirkstoffen (ausgenommen Kombinationen mit Naloxon) von der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ausgeschlossen.

6.3 Off-Label-Use von Lamotrigin nach Schlaganfall

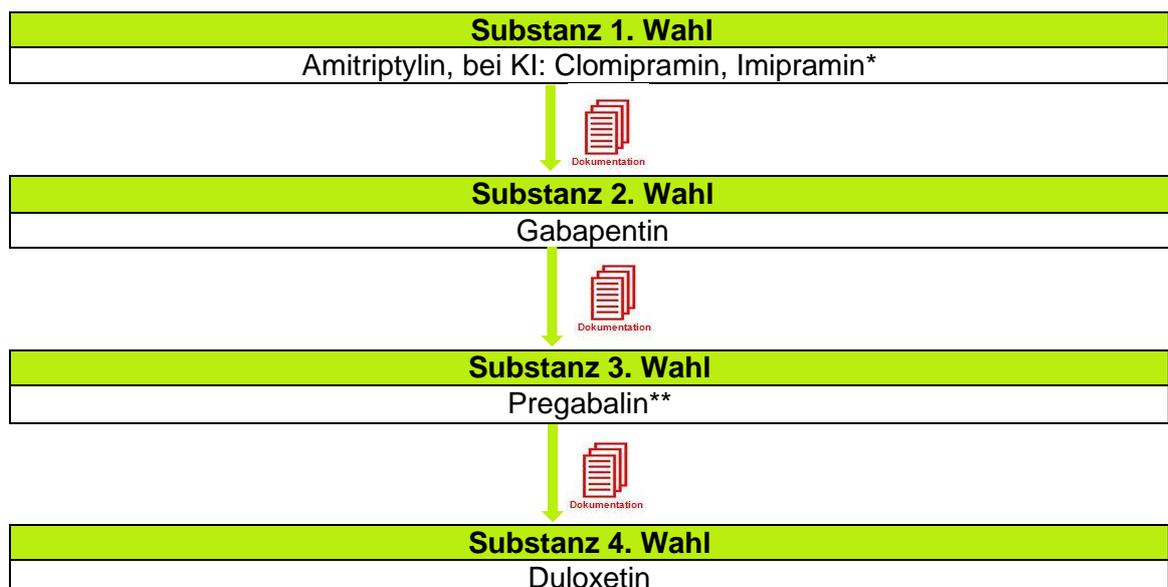
Für den sogenannten zentralen neuropathischen Schmerz bei Zustand nach Schlaganfall ist in Deutschland kein Arzneimittel zugelassen. Der G-BA hat aufgrund der Voten der Expertengruppe Off-Label-Use Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall in die Gruppe des ordnungsfähigen Off-Label-Use aufgenommen (Teil A Ziffer 22 Anlage VI der AM-RL). Es gilt als Reservemedikament 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.¹⁰

Therapiealgorithmus: chronischer Nozirezeptorschmerz und neuropathischer Schmerz

(Zu beachten sind die Angaben der Fachinformationen insbesondere bezüglich Nebenwirkungen und Kontraindikationen)



Comedikation beim neuropathischen Schmerz



*Cave: keine gleichzeitige Gabe mit Tramadol

** zu einer möglichen generischen Verordnungsweise siehe: Verordnungsforum Nr. 35, Juli 2015²⁸

Literatur

1. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**, AVP (Arzneiverordnung in der Praxis) Tumorschmerzen. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. 3. Auflage 2007.
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html> (04.03.2014)
2. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Die unkritische Anwendung von Fentanylpflastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen (UAW-News International). Deutsches Ärzteblatt, Jg. 109, Heft 14, 06.04.2012
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Drug Safety Mail; Tolperison: Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt Anwendung nur bei Spastizität nach Schlaganfall; Juli 2012
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-211.html>
4. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Rote-Hand-Brief; Einschränkung der therapeutischen Zielgruppe und Begrenzung der Behandlungsdauer für Flupirtin-haltige Arzneimittel nach Bewertung des Lebertoxizitätsrisikos, Juli 2013;
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130716.pdf>
5. **Baron R. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Stand: September 2012. Gültig bis Dezember 2016. AWMF-Registernummer: 030/114
<http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2373-II62-2012-pharmakologisch-nicht-interventionelle-therapie-chronisch-neuropathischer-schmerzen.html> (04.03.2014)
6. **Böger RH, Schmidt G**. Analgetika in Schwabe U., Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2013. Heidelberg 2013. Springer Verlag, S. 257 ff.
7. **Canadian consensus guidelines** on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks Aliment Pharmacol Ther. 2009 Mar 1;29(5):481-96
8. **Coxib 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
9. **DEGAM, S1-Handlungsempfehlung** Chronischer Schmerz der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Stand 09/2013.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-036I_S1_Chronischer_Schmerz_2013-10.pdf (04.03.2014)
10. **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 XXII Lamotrigin bei zentralem neuropathischen Schmerz nach Schlaganfall (post-stroke pain);
https://www.g-ba.de/downloads/83-691-359/AM-RL-VI-Off-Label_2014-07-30.pdf, März 2014
11. **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/83-691-359/AM-RL-VI-Off-Label_2014-07-30.pdf,
März 2014
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**; Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL)
https://www.g-ba.de/downloads/62-492-532/HeilM-RL_2011-05-19_bf.pdf
 13. **Junker U.** Opioidinduzierte Hyperalgesie: keine Rarität und therapiebedürftig. Schmerztherapie 2/2010; 26: 26-27
 14. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)**; Wirkstoff aktuell „Oxycodon-Naloxon“, Stand 06/2012
 15. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)**; Wirkstoff aktuell „Tapentadol“, Stand 03/2012, Kassenärztliche Bundesvereinigung
 16. **Kassenärztliche Vereinigung Hessen** Informationen für die Mitglieder zur Heilmittelrichtlinie, Stand Dezember 2013 <http://www.kvhessen.de/fuer-unsere-mitglieder/recht-und-vertrag/bund/heilmittelrichtlinien/print.html>
 17. **Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)**, S3, Stand 01/2015, AWMF-Leitlinienregister Nr. 145/003. Deutsche Schmerzgesellschaft mit 26 wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Deutschen Rheuma-Liga und SchmerzLos Lübeck
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html> (06.02.2015)
 18. **Leitlinie der American Society of Anesthesiologist (ASA) Task Force on Chronic Pain Management and The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.** Practice Guidelines for Chronic Pain Management. Anesthesiology 2010; 112:1-1.
http://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2010/04000/practice_guidelines_for_chronic_pain_management_.13.aspx (04.03.2014)
 19. **Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)** Management of Chronic Pain (SIGN 136), A National Clinical Guideline. Stand Dezember 2013.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf> (04.03.2014)
 20. **Lin J et al.** Efficacy of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: metaanalysis of randomised controlled trials. Brit med J 2004; 329: 324-326
 21. **Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Kreuzschmerz**, S3. Stand August 2013.
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz> (04.03.2014)
 22. **Schwabe U.** Antiepileptika in Schwabe U., Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2013. Heidelberg 2013. Springer Verlag, S. 382 ff.
 23. **Williams C. et al.** Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial; Lancet, Early Online Publication, 2014 Juli 24
 24. **Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg**, Ibuprofen oder Metamizol bei ASS?, Verordnungsforum Nr. 29, Januar 2014
 25. **Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg**, Missbrauchspotenzial von Pregabalin, Verordnungsforum Nr. 17, April 2011
 26. **Landesärztekammer Baden-Württemberg**, Pregabalin – Das neue Suchtmittel, Das Wichtigste für die Praxis im Überblick, 25.10.2012
 27. **Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg**, Neue Arzneimittel Capsaicin (Qutenza®), Verordnungsforum Nr. 12, Dezember 2009
 28. **Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg**, Pregabalin-Generika zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes, Verordnungsforum Nr. 35, Juli 2015

