

Z Rheumatol 2016 · 75:128–132
 DOI 10.1007/s00393-015-1686-y
 Online publiziert: 13. November 2015
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim

M. Krasselt¹ · W. Häuser^{2,3} · F. Petzke⁴ · C. Baerwald¹

¹ Sektion Rheumatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig

² Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Technische Universität München

³ Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH

⁴ Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen

S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“

Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden für den klinisch tätigen Rheumatologen

Chronische Schmerzen sind ein großes Problem im klinischen Alltag. In allen Bereichen der Medizin stellen sie den Behandler vor Herausforderungen: Sie sind oft nur unzureichend kausal therapierbar und können auch den Einsatz von Opioiden erforderlich machen. Über 80% der über 60-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung leiden an Gelenk- oder Rückenschmerzen [8]. Etwa 7% der Menschen mit chronischen Schmerzen in Deutschland erhalten Opioide, 2% davon länger als 3 Monate [11]. Einen großen Teil davon dürften Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen ausmachen, da arthritische/arthrotische Beschwerden und Rückenschmerzen gemeinsam für etwa ein Drittel aller chronischen Schmerzzustände verantwortlich sind [5].

Vor diesem Hintergrund werden die für die Rheumatologie wesentlichen Ergebnisse der kürzlich aktualisierten Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS; [11]) zusammengefasst. Die Leitlinie wurde unter Federführung der Deutschen Schmerzgesellschaft und Mitwirkung zahlreicher anderer Fachgesellschaften (u. a. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) erarbeitet.

Allgemeine Hinweise zur Opioidtherapie

Eine Therapie mit Opioiden sollte möglichst mit niedrigen Dosen begonnen und dann langsam nach klinischem Ansprechen gesteigert werden. Eine orale Morphinäquivalenzdosis von 120 mg/Tag sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden.

Es gibt derzeit keine Evidenz für die Überlegenheit eines bestimmten Opioids bei chronischen Schmerzen gegenüber anderen; dies gilt auch für den Applikationsweg [16]. Empfohlen wird eine Präparatewahl, die sich an den individuellen Bedürfnissen und Begleiterkrankungen des Patienten orientiert.

Ein kurzfristiger Einsatz von Opioiden bedingt v. a. unerwünschte Wirkungen wie Obstipation, Übelkeit, Schwindel und eine erhöhte Frakturrate. Während eine Laxanziengabe zur Obstipationsprophylaxe bei vielen Patienten während der gesamten Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika erforderlich sein kann, ist die Indikation einer antiemetischen Therapie nach 2 bis 4 Wochen zu überprüfen.

Wichtige unerwünschte Wirkungen, die beim langfristigen Einsatz hinzukommen, sind hingegen Ausdruck eines Hypogonadismus mit entsprechenden Symptomen (Übersicht in [2]):

- Libidoverlust,
- Impotenz,
- Amenorrhö.

Es ist wichtig, hinsichtlich dieser Nebenwirkungen vigilant zu sein; sie können sonst leicht übersehen werden. Patienten schreiben derartig wahrgenommene Veränderungen oft anderen Ursachen zu oder sprechen nicht darüber.

Bedenken hinsichtlich einer möglichen Abhängigkeit können einer notwendigen Opioidverordnung im Wege stehen. Amerikanische Studien berichten eine Prävalenz einer Abhängigkeit von 0,2–3,3% unter den Opioidnutzern [11]. In Deutschland zeigen Fallserien aus Schmerzambulanzen kein hinsichtlich eines Missbrauchs problematisches Verhalten, und eine Expertengruppe fand 2013 keine Hinweise für ein signifikantes Abhängigkeitsproblem für die beiden häufig eingesetzten, niedrigpotenten Opioide Tilidin (in Fixkombination mit Naloxon) und Tramadol [11].

Tilidin-Tropfen wurden – im Gegensatz zu den retardierten Tabletten – ab 2013 der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterstellt. Hintergrund war eine Bewertung des Sachverständigenausschusses des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Auch hier wird von einem

Tab. 1 Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). (Nach [11])

	Rheumatoide Arthritis	Arthrose	Chronischer Kreuzschmerz	Fibromyalgiesyndrom
Evidenzlevel für den grundsätzlichen Opioid Einsatz ^a	2b	1a	1a	4b – negative Empfehlung
Empfehlungsstärke	Offen	Offen	Offen	./.
Empfohlene Therapiedauer	6 Wochen	4 bis 26 Wochen [18]	4 bis 26 Wochen [17]	./.
Evidenzlevel für den langfristigen Einsatz (>26 Wochen)	Keine Evidenz	3a: ausgewählte Patienten, gutes kurzfristiges Opioidansprechen [10]	3a: ausgewählte Patienten, gutes kurzfristiges Opioidansprechen [10]	./.
NSAR	First-line-Medikation, empfohlen von der DGRh-Leitlinie [19]	Celecoxib + Diclofenac möglicherweise überlegen [20]; NSAR als First-line-Therapie vom ACR empfohlen [13]	Celecoxib möglicherweise überlegen [20]; keine Leitlinienempfehlung [4] für den First-line-Einsatz	Nicht empfohlen [9]
Sonstiges	./.	./.	./.	Ausnahme: Einzig Tramadol kann wegen seines besonderen Wirkmechanismus ggf. in Kombination mit PCM versucht werden (Evidenz: 2b); befristet für 4 bis 12 Wochen

ACR American College of Rheumatology, DGRh Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, PCM Paracetamol, ./., nicht zutreffend.

^aNach Oxford.

geringen Abhängigkeitspotenzial ausgegangen, allerdings sieht man u. a. die Problematik des nichtmedizinischen Missbrauchs von Tilidin-Tropfen. So bezögen sich „aufgedeckte Rezeptfälschungen weitestgehend auf Tilidin/Naloxon-Tropfen“. Eine wissenschaftliche Begründung für die Unterstellung der Retardtabletten in die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung gebe es nicht [1].

Bei ausgewählten Patienten ohne anamnestischen Medikamentenmissbrauch und dem Einsatz lang wirksamer Retardformulierungen ist das Abhängigkeitsrisiko als relativ gering einzuschätzen. Eine regelmäßige Reevaluation der Therapie-notwendigkeit ist jedoch erforderlich.

Einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen zu den rheumatologischen Entitäten gibt **Tab. 1**.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung überhaupt. Nach Schätzungen leidet in Deutschland etwa 1% der Bevölkerung an einer RA.

Die Grundlage der Schmerzbehandlung bildet die krankheitsmodifizierende Therapie mit entsprechenden „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARD): Ein frühzeitiger Beginn der Behandlung kann nicht nur die Gelenkdestruktion verzögern oder sogar aufhal-

ten, sondern auch die Schmerzintensität langfristig reduzieren. Insbesondere Glukokortikoide, die nach aktuellen Untersuchungen krankheitsmodifizierendes Potenzial haben, sind zwar nicht den Analgetika zuzurechnen, jedoch gerade in der Schubsituation zur raschen Entzündungshemmung und damit verbundenen Schmerzlinderung unverzichtbar [14].

Als Analgetika der ersten Wahl sind darüber hinaus die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) anzusehen und werden auch in der geltenden Leitlinie zum Management der frühen RA entsprechend empfohlen. Für die Wirksamkeit von nichtsauren Nichtopioiden gibt es allenfalls Hinweise – allerdings allein für Paracetamol [19].

Zwar waren Opioiden in 6 untersuchten Studien hinsichtlich allgemeiner Besserung bei gleicher Verträglichkeit überlegen, die Untersuchungen waren jedoch allesamt von kurzer Dauer (≤6 Wochen). Die einzige Studie über 4 Wochen Dauer wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (<20 je Arm) nicht berücksichtigt, wengleich sie eine bessere Schmerzreduktion zeigte. Allerdings wurden nicht alle randomisierten Patienten ausgewertet, sodass eine Intention-to-treat-Analyse wahrscheinlich keine signifikanten Unterschiede erbracht hätte [3].

Opioiden sollten in der Therapie der RA daher nur im Ausnahmefall und kurzfristig zum Einsatz kommen, was insbeson-

dere für die frühe Erkrankungsphase gilt [11]. Hier sind eindeutig NSAR vorzuziehen, deren Wirksamkeit gut belegt ist.

Bei langfristigen, chronischen, therapieresistenten Schmerzen im Krankheitsverlauf oder bei NSAR-Kontraindikationen kann ein Opioid Einsatz ggf. gerechtfertigt sein.

Chronische Schmerzen durch Arthrose

Arthrose ist unter Erwachsenen die häufigste Gelenkerkrankung überhaupt – weltweit [6]. Bevorzugt betroffen sind die großen Gelenke, allen voran das Kniegelenk: Die Prävalenz einer symptomatischen Kniearthrose liegt bei Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr bei über 10% [21].

Je nach Stadium und Klinik ist die Arthrose eine Domäne der konservativen, v. a. der physikalischen Therapie. Diesbezüglich sind sich sowohl die European League Against Rheumatism (EULAR; [7]), als auch das American College of Rheumatology (ACR; [13]) einig. Empfohlen wird neben der Patientenaufklärung – sofern nötig – eine Gewichtsreduktion. Nichtsdestotrotz ist eine adäquate Schmerztherapie von großer Bedeutung für die Betroffenen, ermöglicht sie doch zum Teil erst die Bewegung als solche im Rahmen einer physikalischen Therapie. In erster Linie sollten hier Nichtopioiden, v. a. NSAR, Anwendung finden. Keine der

Fachgesellschaften empfiehlt Opioide bei Arthrose als Erstlinienmedikation.

Die für die LONTS berücksichtigten Untersuchungen (16 placebokontrollierte Studien) erbrachten einen signifikanten Vorteil von Opioiden hinsichtlich Schmerzreduktion und körperlichem Beeinträchtigungserleben. Demgegenüber steht eine schlechtere Verträglichkeit [18]. Ein Head-to-Head-Vergleich zwischen NSAR und Tramadol zeigte zudem eine bessere Wirksamkeit für 2 der untersuchten NSAR (■ Tab. 1, [20]).

Eine Opioidtherapie wird bei chronischen Arthroseschmerzen daher zumindest für eine begrenzte Dauer (4 bis 26 Wochen) empfohlen [18]. Zuvor sollten aber v. a. ambulante physikalische Therapiemaßnahmen ebenso ausgeschöpft werden wie der Versuch einer Schmerztherapie mit NSAR – wenn keine Kontraindikationen dafür vorliegen. Eine langfristige Therapie mit Opioiden kann ansonsten bei Therapieversagen, gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit einer kurzfristigen Therapie erwogen werden [10].

Chronischer Kreuzschmerz

Die Ursachen für diesen häufigen Konsultationsgrund sind sehr heterogen. Muskuloskeletale Erkrankungen, bedingt durch Degeneration, Fehlhaltungen oder Entzündung, zählen zu den wichtigsten. Eine interdisziplinäre Therapie ist entscheidend und die Schmerzbehandlung eine ihrer Säulen. Eine weitere wichtige Säule ist die physikalische Therapie, die zu einer deutlichen Schmerzreduktion führen kann, gerade bei unspezifischen Schmerz auslösern [12].

Im Rahmen der Aktualisierung der LONTS wurden 11 klinische Studien zum Einsatz von Opioiden bei chronischen Kreuzschmerzen systematisch untersucht, die eine spezifische Schmerzursache überwiegend ausschlossen. Im Ergebnis zeigten sich zwar sowohl eine Überlegenheit der Opioide hinsichtlich der Reduktion der Schmerzintensität um bis zu 50% als auch eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, hinsichtlich der Verträglichkeit waren Opioide allerdings unterlegen. Celecoxib war im Direktvergleich mit Tramadol besser wirk-

sam und führte zu weniger Therapieabbrüchen [17].

Die mediane Studiendauer lag bei 12 Wochen, sodass eine Empfehlung für die Opioidtherapie nur für eine mittelfristige Dauer ausgesprochen wird. Diese Empfehlung erfolgte trotz Evidenzlevel Ia nur offen, da die Effekte als insgesamt gering eingestuft werden und eine Reihe effektiver nichtmedikamentöser Therapieansätze zur Verfügung steht. Bei längerer Therapie (>26 Wochen) sollte eine kritische Reevaluation nach spätestens 3 Monaten erfolgen; sie kann v. a. bei gutem Ansprechen eine Option sein [10].

Fibromyalgiesyndrom

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist ein unvollständig verstandenes Krankheitsbild. Derzeit geht man von einer funktionellen („biopsychosozialen“) Genese aus [9]. Möglicherweise liegt auf organischer Ebene aber auch eine zentrale Störung der Schmerzverarbeitung, resultierend aus Neurotransmitterungleichgewichten, vor [15].

Für die Therapie können grundsätzlich weder Opioide noch NSAR empfohlen werden. Die Aussage in LONTS ist hinsichtlich des Opioideinsatzes insofern identisch mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum FMS [9].

Einziger Unterschied ist die offene Empfehlung einer kurzfristigen Therapie mit Tramadol allein oder in Kombination mit Paracetamol für 4 bis 12 Wochen [11]. Hintergrund ist zum einen der Wirkmechanismus von Tramadol: Es bewirkt eine höhere Verfügbarkeit sowohl von Noradrenalin als auch Serotonin im synaptischen Spalt. Es besitzt daher neben seinem Opioidrezeptoragonismus eine den trizyklischen Antidepressiva ähnliche Wirkung. Typische Vertreter der Trizyklika wie beispielsweise Amitriptylin werden für die FMS-Therapie empfohlen [9]. Zum anderen haben für die LONTS berücksichtigte Studien einen Vorteil von Tramadol (\pm Paracetamol) gegenüber Placebo hinsichtlich Schmerzreduktion und körperlichem Beeinträchtigungserleben gezeigt. Die Abbruchraten wegen unerwünschter Wirkungen waren allerdings höher als unter Placebo.

Z Rheumatol 2016 · 75:128–132

DOI 10.1007/s00393-015-1686-y

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Krasselt · W. Häuser · F. Petzke · C. Baerwald

S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“. Empfehlungen zum Einsatz von Opioiden für den klinisch tätigen Rheumatologen

Zusammenfassung

Der langfristige Einsatz von Opioiden bei chronischen Schmerzen ist in vielerlei Hinsicht problematisch. Neben potenziell nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen und einem möglichen Missbrauch stellt sich die Frage nach Indikation, Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit. Die im vergangenen Jahr aktualisierte S3-Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) gibt Behandlungsempfehlungen mit der höchsten derzeit verfügbaren Evidenz. Die für den klinisch tätigen Rheumatologen wichtigsten Inhalte sollen in diesem Artikel vorgestellt werden.

Schlüsselwörter

Rheumatologie · Rheumatoide Arthritis · Arthrose · Chronischer Rückenschmerz · Behandlungsempfehlung

S3 guidelines on long-term opioid treatment in non-cancer pain. Recommendations for opioid use in clinical rheumatology

Abstract

The long-term use of opioids for chronic pain can be problematic in many respects. Besides potentially harmful and considerable undesired side effects and possible drug abuse, the indications for prescription, efficacy and safety in the long run have to be considered. The recently updated S3 guidelines on long-term opioid treatment in non-cancer pain (LONTS) provide recommendations with the highest currently available evidence. This article summarizes the most relevant contents for the clinical rheumatologist.

Keywords

Rheumatology · Rheumatoid arthritis · Osteoarthritis · Chronic lower back pain · Treatment recommendations

Hier steht eine Anzeige.



Fazit für die Praxis

- Opiode sind keine Analgetika der ersten Wahl bei Patienten mit chronischen Nicht-Tumor-Schmerzen.
- Auch wenn die Gabe bei ausgewählten Patienten ohne Missbrauchsanamnese sicher erscheint, sollten bei rheumatologischen Krankheitsbildern zunächst Nichtopiode zum Einsatz kommen.
- Vergleiche zwischen verschiedenen Opioiden einschließlich der Darreichungsformen zeigen bei chronischen Schmerzpatienten keine Überlegenheit eines bestimmten Präparates.
- Eine gute Evidenz für den langfristigen Einsatz von Opioiden besteht aufgrund fehlender Studien für keine Krankheitsentität. Sie können aber zur Kontrolle chronischer Schmerzen und zum Erhalt der Beweglichkeit indiziert sein. Sie kommen außerdem bei den klinisch oft relevanten Kontraindikationen für NSAR in Betracht.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Krasselt

Sektion Rheumatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
marco.krasselt@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Krasselt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht; W. Häuser erhielt Vortragshonorare von Abbott, Grünenthal Janssen-Cilag, MSD und Pfizer; F. Petzke ist Mitglied in der LONTS-Steuerungsgruppe und im Advisory Board für Janssen-Cilag und hielt Vorträge für Janssen-Cilag; C. Baerwald erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca, Grünenthal, Mundipharma, MSD und Pfizer.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2011) Beschluss des Sachverständigenausschusses für Betäubungsmittel in der Sitzung am 05.12.2011. http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Sachverst/Sitzungen/Ergebnisse_38.html. Zugegriffen: 10. Aug. 2015
2. Brennan MJ (2013) The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 126:S12–S18
3. Brunnmüller U, Zeitker H, Alten R et al (2004) Wirksame Schmerztherapie mit Tilidin/Naloxon retard bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Aktuelle Rheumatol* 29:35–39
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010) Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz, Version 4. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-1aufl-vers4-lang.pdf>. Zugegriffen: 27. Juni 2015
5. Elliott AM, Smith BH, Penny KI et al (1999) The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 354:1248–1252
6. Felson DT (1988) Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 10:1–28
7. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW et al (2013) EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 72:1125–1135
8. Gunzelmann T, Schumacher J, Brahler E (2002) The prevalence of pain in the elderly German population: results of population-based studies with the Giessen Subjective Complaints List (Giessener Beschwerdebogen GBB). *Schmerz* 16:249–254
9. Häuser W, Arnold B, Bär J et al (2012) Themenheft Fibromyalgiesyndrom – Eine interdisziplinäre S3-Leitlinie. Hintergründe und Ziele – Methodenreport – Klassifikation – Pathophysiologie – Behandlungsgrundsätze und verschiedene Therapieverfahren. *Schmerz* 26
10. Hauser W, Bernardy K, Maier C (2015) Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks. *Schmerz* 29:96–108
11. Hauser W, Bock F, Engeser P et al (2014) Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 111:732–740
12. Hayden JA, Van Tulder MW, Malmivaara A et al (2005) Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000335
13. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:465–474
14. Krasselt M, Baerwald C (2014) The current relevance and use of prednisone in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 10:557–571
15. Krasselt M, Baerwald C (2013) Soft tissue rheumatic syndromes and treatment of pain. *Dtsch Med Wochenschr* 138:2536–2538
16. Lauche R, Klose P, Radbruch L et al (2015) Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week's duration. *Schmerz* 29:73–84
17. Petzke F, Welsch P, Klose P et al (2015) Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 29:60–72
18. Schaefer R, Welsch P, Klose P et al (2015) Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* 29:47–59
19. Schneider M, Leigemann M, Abholz H-H et al (2011) Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fr%C3%BChe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf. Zugegriffen: 27. Juni 2015
20. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M et al (2015) Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration. *Schmerz* 29:85–95
21. Zhang Y, Jordan JM (2010) Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 26:355–369