



Orale und transdermale Analgetika bei degenerativen Gelenkerkrankungen

Nichtopioide antipyretische Analgetika¹

- Paracetamol

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> □ nichtselektive Cox-Hemmer <ul style="list-style-type: none"> □ Aceclofenac □ Acemetacin □ Diclofenac □ Ibuprofen □ Ketoprofen □ Meloxicam □ Naproxen | <ul style="list-style-type: none"> □ selektive Cox-2-Hemmer <ul style="list-style-type: none"> □ Celecoxib □ Etoricoxib |
|---|--|

Opioide

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> □ schwach wirksame <ul style="list-style-type: none"> □ Dihydrocodein □ Tilidin/Naloxon □ Tramadol | <ul style="list-style-type: none"> □ mittelstark bis stark wirksame <ul style="list-style-type: none"> □ Buprenorphin □ Fentanyl □ Hydromorphon □ Morphin □ Oxycodon □ Oxycodon/Naloxon □ Tapentadol |
|---|--|

Bei der Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen kann unter Einhalten von Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Tageshöchst Dosen Paracetamol initial eingesetzt werden. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit sollte vor der Verordnung oraler NSAR zunächst ein topisches NSAR (Hand- und Kniegelenkarthrose) ergänzend oder alternativ verabreicht werden (Cave: Verschreibungspflichtige NSAR zur externen Anwendung sind gemäß Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (Anlage III, Ziffer 40) nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig). Vorrangig sollten nichtselektive Cox-Hemmer in niedrigster wirksamer Dosis verordnet werden. Selektive Cox-2-Hemmer zeigen hinsichtlich Wirksamkeit und gastrointestinaler Nebenwirkungen keine Vorteile gegenüber den nichtselektiven Cox-Hemmern. Bei Risikopatienten (Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie) erhöht sich bei NSAR die Inzidenz kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Herzinfarkt, Apoplex, peripher-vasculäre Thrombosierung). Wenn Nichtopioide unzureichend wirken, kann zur Behandlung starker Schmerzen die kurzfristige Gabe von Opioiden eine therapeutische Alternative sein. Schwach wirksame Opioide sind Mittel der ersten Wahl.

Indikation

Degenerative Gelenkerkrankungen.

¹Metamizol ist zur Behandlung der Arthrose nicht zugelassen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–4)

- Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen sollten möglichst unter Beachtung der den Schmerzen zugrunde liegenden biopsychosozialen Faktoren mit medikamentösen sowie physio- und psychotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden. Die medikamentöse Behandlung mit Analgetika ist Teil eines multimodalen Therapiekonzepts aus pharmakologischen und nichtpharmakologischen Behandlungsstrategien, zu denen u. a. auch Ergotherapie und orthopädische Hilfsmittel gehören.
- Bei der initialen Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen kann Paracetamol oral gegeben werden (max. 4 g/Tag). Aufgrund geringerer systemischer Nebenwirkungen kann die perkutane Applikation von NSAR bei Arthrosen des Kniegelenks und insbesondere bei Arthrosen der Hand (Heberden-, Bouchard-, Rhizarthrose) eine ergänzende oder alternative Therapieoption sein (Cave: Verschreibungspflichtige NSAR zur externen Anwendung sind gemäß Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (Anlage III, Ziffer 40) nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig).
- Bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder bei ausgeprägter sekundärer Entzündung einer aktivierten Arthrose stehen nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) zur Verfügung. Vorrangig sollten nicht selektive Cox-Hemmer mit geringer gastrointestinaler Toxizität in niedrigster wirksamer Dosis eingesetzt werden. Selektive Cox-2-Hemmer sind aufgrund des Fehlens relevanter Vorteile und bei einem vergleichbaren Risikoprofil Mittel der zweiten Wahl.
- Bei Verordnung von NSAR ist keine routinemäßige Zusatzverordnung von Protonenpumpenhemmern (PPI) notwendig. Bei erhöhtem gastrointestinalem Risiko (z. B. anamnestisch bekannte Ulzera oder gastrointestinale Blutungen, Kortikosteroidtherapie, Helicobacter pylori-Infektion, Alkoholismus) oder Auftreten von Magen-Darm-Symptomen und nicht ausreichendem Ansprechen auf Paracetamol wird eine Kombination von nichtselektiven Cox-Hemmern und PPI als Therapie vor einer Kombination mit selektiven Cox-2-Hemmern empfohlen.
- Selektive Cox-2-Hemmer sind bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert, nichtselektive Cox-Hemmer bei schwerer Herzinsuffizienz.
- Diclofenac weist ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil wie die Cox-2-Hemmer auf. Auch für Ibuprofen gibt es diesen Hinweis. Nichtselektive Cox-Hemmer und selektive Cox-2-Hemmer sollten bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie) immer nur nach strenger Indikationsstellung und in niedrigst nötiger Dosierung sowie für kürzest mögliche Dauer eingesetzt werden. Naproxen ist bei kardiovaskulären Erkrankungen das NSAR der Wahl.
- Schwach wirksame Opioide sind erst nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten einschließlich physio- und psychotherapeutischer Behandlungen indiziert. Eine Behandlung mit Opioiden sollte mit langwirkenden retardierten Wirkstoffen durchgeführt werden. Eine Reevaluation der Opioidtherapie sollte nach sechs Wochen, spätestens aber nach drei Monaten erfolgen. 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. Opioidbedingte Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome wie Obstipation und zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung) limitieren die Anwendung.
- Kommen Opioide zum Einsatz, sind zur Reduktion des Risikos einer Opioidabhängigkeit Opioide mit langsamem Wirkungseintritt und langer Wirkdauer den schnellwirkenden Opioiden vorzuziehen. Sie sollten nach festem Zeitschema gegeben werden („rund um die Uhr“). Versuchsweise durchgeführte Dosiserhöhungen, die nicht zu einer anhaltend verbesserten Wirkung führen, sollten grundsätzlich wieder rückgängig gemacht werden. Bei therapeutischer Anwendung ist das Suchtrisiko gering.
- Die Einstellung auf ein Opioid sollte von einem schmerztherapeutisch erfahrenen Arzt vorgenommen und regelmäßig überwacht werden. Begleitend zu einer Opioidtherapie sollte zur Behandlung auftretender Nebenwirkungen eine Verordnung von Adjuvantien (Antiemetika, Laxantien) eingeleitet werden.
- Opioidanalgetika haben ein Sucht- und Abhängigkeitspotenzial und sind daher der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterstellt.

Wirkungsweise (5)

Nichtopioide antipyretische Analgetika (Paracetamol)

Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine vorwiegend zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der Cyclooxygenase im ZNS, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird.

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (Antirheumatika, NSAR) hemmen das in zahlreichen Geweben vorkommende Enzym Cyclooxygenase. Dies führt zur Hemmung verschiedener Prostanoiden, wie Prostaglandin E₂, Prostacyclin und Thromboxan B₂. Prostanoiden sind ein wichtiger Mediator der Entzündungsreaktion. Neben der Hemmung der Prostaglandinsynthese besitzen NSAR eine hemmende Wirkung auf die Chemotaxis und Phagozytose neutrophiler Granulozyten und Monozyten sowie auf die Freisetzung der Leukotriene LTB₄ und LTC₄. Außer den therapeutisch genutzten analgetischen und antientzündlichen Wirkungen können eine reversible Hemmung der ADP- sowie der Kol-

lagen-induzierten Thrombozytenaggregation und als unerwünschte Reaktionen ulzerogene Wirkungen, eine Natrium- und Wasserretention sowie Bronchospasmen als Folge der Prostaglandinsynthese-Hemmung auftreten. NSAR hemmen die Isoenzyme der Cyclooxygenase COX-1 und COX-2. Die Hemmung der COX-2 ist für die antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung der NSAR verantwortlich.

Opioide

Opioide entfalten ihre Analgesie durch die Bindung an spezifische Opioidrezeptoren an verschiedenen neuronalen Schaltstellen des ZNS. Die verschiedenen Opioide unterscheiden sich in ihrer Affinität und intrinsischen Aktivität an den verschiedenen Subtypen der Opioidrezeptoren. Die dortigen Interaktionen können individuelle Differenzen der Analgesie und weiterer Opioidwirkungen (Sedierung, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, psychische Wirkungen) bedingen. In entzündetem Gewebe (Synovia) sind periphere Opioidrezeptoren nachgewiesen worden, die auf lokales Morphin ansprechen.

Wirksamkeit (4;6–11)

Nichtopioide antipyretische Analgetika (Paracetamol)

Die Wirksamkeit von Paracetamol als Analgetikum wurde in vielen Studien bei unterschiedlichen Schmerzformen untersucht. Neuere Metaanalysen zeigen dabei auch eine Wirksamkeit bei Schmerzen durch Arthrose. Die analgetische Wirksamkeit scheint schwächer als die von Analgetika aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zu sein.

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

Die Wirksamkeit der NSAR bei der Therapie der Arthrose wurde in mehreren Studien hinsichtlich Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung und der globalen Einschätzung durch den Patienten untersucht. Die Ergebnisse zeigen die Überlegenheit von NSAR gegenüber Placebo und gegenüber Paracetamol, andererseits lassen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den einzelnen NSAR erkennen.

Opioide

Opioide zeigen analgetische Wirkung in der Langzeitanwendung bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen. Generell kann bei einer langfristigen Behandlung mit Opioiden eine Reduktion von Standard-Schmerzintensitätsparametern (visuelle Analogskala, numerische Skala) nicht tumorbedingter Schmerzen erwartet werden. Die nicht eindeutige Studienlage kann als ein Hinweis dafür gewertet werden, dass einzelne Patienten nicht auf die Behandlung ansprechen. In mehreren Studien zeigten sich nach der Opioidbehandlung statistisch signifikant niedrigere Schmerzwerte bzw. eine höhere Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebobehandlung. Bei anderen Studien zeigten sich langfristig jedoch nur geringe oder sogar keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schmerzbewertung zwischen Opioiden und Placebo.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{2,3}	Kosten pro Tag [€] ⁴
nichtopioide antipyretische Analgetika				
Paracetamol	Generikum, 500 mg Filmtabletten	3000	2000	0,19
nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika				
nichtselektive Cox-Hemmer oral				
Aceclofenac	Biofenac ^{®5} 100 mg Filmtabletten	200	200	0,67
Acemetacin	Generikum, 30 mg Hartkapseln	120	90	0,41
Diclofenac	Generikum, 25 mg (Diclofenac-Natrium) magensaftresistente Tabletten	100	50	0,24
Ibuprofen	Generikum, 400 mg Filmtabletten	1200	1200	0,40
Ketoprofen	Generikum, 100 mg Hartkapseln	150	100	0,26
Meloxicam	Generikum, 7,5 mg Tabletten	15	7,5	0,16
Naproxen	Generikum, 250 mg Tabletten	500	500	0,42
selektive Cox-2-Hemmer oral				
Celecoxib	Celebrex [®] 200 mg Hartkapseln	200	200	1,16
Etoricoxib	Arcoxia [®] 30 mg Filmtabletten	60	30	0,55

Wirkstoff	Präparat	Umrechnungsfaktoren von oralem Morphin zu anderen Opioiden ⁶	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{3,7,8}	Kosten pro Tag [€] ^{4,9}
schwach wirksame Opiode oral					
Dihydrocodein	Generikum 60 mg (Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]) Retardtabletten	1:6 ¹⁰	150 ¹¹	120	2,75
Tramadol	Generikum, 100 mg (Tramadolhydrochlorid) Retardtabletten	1:10 ¹⁰	300	200	0,49
Tilidin/Naloxon	Generikum, 100/8 mg (Tilidinhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid) Retardtabletten	1:10 ¹⁰	200 ¹²	200	1,10

Wirkstoff	Präparat	Umrechnungsfaktoren von oralem Morphin zu anderen Opioiden ⁶	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{3,7,8}	Kosten pro Tag [€] ^{4,9}
mittelstark bis stark wirksame Opiode oral					
Morphin	Generikum, 10 mg (Morphinsulfat) Retardtabletten	–	100	20	0,57
Oxycodon	Oxygesic ^{®13} , 5 mg (Oxycodonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{10,14}	75	10	1,00
Oxycodon/Naloxon	Targin [®] 5/2,5 mg (Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{10,14}	75 ¹⁵	10/5	1,68
Hydromorphon	Palladon [®] 1,3 mg (Hydromorphonhydrochlorid) Hartkapseln	7,5:1 ^{10,14}	20	2,6 ¹⁶	3,04
Buprenorphin	Generikum, 0,2 mg Sublingualtabletten	70:1 ^{10,14}	1,2	0,2 ¹⁷	0,41
Tapentadol	Palexia [®] retard 50 mg Retardtabletten	1:3,3 ^{10,14,18}	400	100 ¹⁹	2,92
mittelstark bis stark wirksame Opiode transdermal					
Buprenorphin	Norspan [®] transdermales Pflaster 10 µg/h (7 Tage)	70:1 ^{10,14}	1,2	0,3 ¹⁶	1,89
Fentanyl	Durogesic [®] SMAT 12 µg/h; Generikum, 12 µg/h transdermales Pflaster (3 Tage)	100:1 ^{10,14}	1,2	0,2	1,28

Stand Lauertaxe: 01.06.2014

¹nach (12); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³in Abhängigkeit von der Schmerzstärke können höhere Dosen erforderlich sein; ⁴Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵Import des Originalpräparates Beofenac[®]; ⁶das äquianalgetische Verhältnis zu Morphin wurde zur besseren Übersicht auf einen Faktor festgelegt; ⁷Ausgangswert für die Berechnung der Tagesdosis ist die in der Fachinformation angegebene Dosis von Morphin, die Dosis der anderen Opiode wurde anhand der Äquivalenzdosis berechnet; ⁸die äquianalgetischen Dosierungen können aufgrund unterschiedlicher initialer Titrations variieren; ⁹die Kostenberechnung erfolgte für die Dosierung, die der ermittelten äquianalgetischen Dosierung am nächsten kommt; ¹⁰nach (5); ¹¹bezogen auf die Base; ¹²bezogen auf Tilidihydrochlorid; ¹³Import, teurere Generika vorhanden; ¹⁴nach (13); ¹⁵bezogen auf Oxycodonhydrochlorid bei Kombination mit Naloxon; ¹⁶Generika in anderen Dosierungen verfügbar; ¹⁷Tagesdosis s. Fachinformation; ¹⁸nach (14); ¹⁹20 mg Morphinsulfat \pm 66 mg Tapentadol; höhere Dosisangabe für Tapentadol aufgrund der geringsten verfügbaren Wirkstärke von Palexia[®] 50 mg (zweimalige Gabe/Tag bei Initialdosis).

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

□ Nebenwirkungen

Nichtopioide antipyretische Analgetika (Paracetamol)

- Allergische Reaktionen, in Einzelfällen: Bronchospasmus („Analgetika-Asthma“) oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Quincke-Ödem, toxische Hepatitis (bei Dosierung von > 6 g/Tag) bis hin zu Leberversagen mit tödlichem Ausgang, Nierenschädigung („Analgetika-Nephropathie“), Multiorganversagen.

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

- Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall, Magendarm-Geschwüre (Blutungen, Perforationen), Exantheme, Bronchospasmus, Blutdruckabfall bis zum Schock, Stevens-Johnson-/Lyell-Syndrom, Leukozytopenie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Verzögerung der Plättchenaggregation, cholestatische Hepatose, Erhöhung der Serumtransaminasen, Flüssigkeitsretention, Reduktion der GFR, Anstieg des Kreatinins, Nierenversagen, Ödeme, Blutdruckanstieg, Herzinsuffizienz, erhöhtes Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) insbesondere bei höheren Dosen und Langzeitanwendung, kardiovaskuläre Komplikationen (Cox-2-Hemmer). Die aktuellen Hinweise zu der kardiovaskulären Sicherheit von Diclofenac sind zu beachten (16).
- In einer Metaanalyse randomisierter Studien zeigte sich für alle untersuchten NSAR ein signifikant höheres relatives Risiko (RR) für Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts (GI): Cox-2-Hemmer 1,81 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,17–2,81), Diclofenac 1,89 (1,16–3,09), Ibuprofen 3,97 (2,22–7,10) und Naproxen 4,22 (2,71–6,56). Das Risiko für koronare Ereignisse war für die Cox-2-Hemmer (RR 1,76; 95 % CI 1,31–2,37), Diclofenac (RR 1,70; 1,19–2,41) und Ibuprofen (RR 2,22; 1,10–4,48) erhöht, aber nicht für Naproxen (17).

Opioide

- Atemdepression, Bronchospasmus, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Juckreiz, Schwitzen, Blutdruckabfall, Miosis, Harnverhalten.

□ Wechselwirkungen

Nichtopioide antipyretische Analgetika (Paracetamol)

- Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin; Alkoholmissbrauch: verstärkte Leberschädigung; Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien und Chloramphenicol möglich; Zidovudin: Neutropenie; Metoclopramid: Wirkungsbeschleunigung bzw. -verstärkung, Wirkungsverminderung durch 5-HT₃-Antagonisten (Setrone).

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

- Additive Interaktionen: Acetylsalicylsäure (ASS), Glukokortikoide, SSRI, Phenprocoumon (erhöhte Blutungsgefahr); antagonistische Interaktionen: ACE-Hemmer (Wirkungsabschwächung).

Opioide

- Sedativa, Droperidol, Alkohol: verstärkte Sedierung bzw. Atemdepression; SSRI, NSMRI, MAO-Hemmer: Krämpfe, Halluzinationen, Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion, Depressionen (MAO-Hemmer) (Suizidgefahr); Carbamazepin: verringerte Analgesie, Muskelrelaxantien: Wirkungsverstärkung.

□ Kontraindikationen/Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen

Nichtopioide antipyretische Analgetika (Paracetamol)

- Bekannte Überempfindlichkeit, schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh \geq 9), vorgeschädigte Niere, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, hämolytische Anämie.

Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

	nichtselektive Cox-Hemmer		
	kardiovaskulär	gastrointestinal	weitere
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), Diclofenac: NYHA II–IV ischämische Herzerkrankung periphere Arterienerkrankung zerebrovaskuläre Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> gastrointestinale Blutung oder Perforation durch NSAR in der Anamnese bestehende oder anamnestisch bekannte rezidivierende peptische Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung) 	<ul style="list-style-type: none"> Blutbildungs- oder Gerinnungsstörungen (wirkstoffspezifische Unterschiede) 3. Trimenon Asthma, Analgetika-intoleranz
Warnhinweise/ Vorsichtsmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> unkontrollierte Hypertonie Herzinsuffizienz koronare Herzerkrankung periphere arterielle Verschlusskrankheit zerebrovaskuläre Erkrankung Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen 	<ul style="list-style-type: none"> Komedikation mit ulzerogenen oder blutungsfördernden Substanzen (Glukokortikoide, Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI) entzündliche Darmerkrankungen Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> 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		
	kardiovaskulär	gastrointestinal	weitere
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) koronare Herzerkrankung periphere arterielle Verschlusskrankheit zerebrovaskuläre Erkrankung nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale Blutungen entzündliche Darmerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> Asthma, Analgetika-intoleranz schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen Schwangerschaft und Stillzeit
Warnhinweise/ Vorsichtsmaßnahmen	<p>Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Rauchen Hyperlipidämie Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> Komedikation mit ASS erhöht gastrointestinales Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> selten: schwere Hautreaktionen (exfoliative Dermatitis/ Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)

Opioide

- Ateminsuffizienz, Darmstenosen oder andere obstruktive Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa, Gallenwegserkrankungen, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, erhöhter intrakranieller Druck, Phäochromozytom, Kinder < 12 Monate, Myxödem, parenterale Injektionen bei früherer Drogenabhän-

gigkeit, Epilepsie. Opioide können Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist. Toleranzentwicklung bei Übelkeit, Erbrechen und Sedierung.

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al.: 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* 2012; 64: 465-474.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, November 2008; Band 35, Sonderheft 1.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. NICE clinical guideline 59; Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London 2014.
4. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 22. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) gemeinsam mit 14 wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Deutschen Schmerzhilfe (Patientenverband): Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 41-003. Stand: 24.03. 2010.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut: BULLETIN ZUR ARZNEIMITTEL-SICHERHEIT - Informationen aus BfArM und PEI. Ausgabe 3 - September 2012.
8. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG et al.: Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004257.
9. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al.: EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 377-388.
10. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J: Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65646/pdf/TOC.pdf>. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011: Report No.: 11(12)-EHC076-EF.
11. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ et al.: Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD006605.
12. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
14. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "UAW-News International": Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A 1447-1448.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Diclofenac (Neue Kontraindikationen und Warnhinweise nach europaweiter Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit). *AkdÄ Drug Safety Mail* 2013-36 vom 15. Juli 2013.
17. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J et al.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-779.