



Der Schmerzpatient in der Arztpraxis: Eine Herausforderung

Dr. med. Achim Bechtold

Facharzt für Anästhesie,
Schmerztherapiezentrum Villingen-
Schwenningen

Dr. med. Yvonne Grässlin

Fachärztin für Innere Medizin,
Schmerztherapiezentrum Villingen-
Schwenningen

Dr. Ernst Pallenbach

Fachapotheker für
Klinische Pharmazie,
Abrechnungszentrum Emmendingen

Interessenkonflikte

Dr. med. Achim Bechtold: Keine

Dr. med. Yvonne Grässlin: Keine

Dr. Ernst Pallenbach: Keine

Inhalt

- Identifikation von Schmerzpatienten und Lokalisation von Schmerz
- Schmerzbehandlung bei Tumor- / Nicht-Tumorpatienten
- Arzneimitteltherapie: Opioide, Nicht-Opioide, Co-Analgetika
 - Opioide: Die wichtigsten Vertreter (Kurzmonographie)
 - UAW unter Opioiden
 - Opioid-Rotation (wann indiziert), Kombination, Äquivalenzdosen
 - Therapie mit Schmerzplastern (Fentanyl und Buprenorphin)
 - Langzeitmedikation mit Opioiden bei Nicht-Tumorpatienten (LONTS)
 - Beenden einer Dauermedikation
 - Co-Analgetika mit Schwerpunkt Pregabalin
- Prinzip der Multimodalen Schmerztherapie
- Zusammenfassung / Take-Home Messages
- Links und Literatur

Identifikation von Schmerzpatienten und Lokalisation von Schmerz

Schmerzbehandlung in der Hausarztpraxis (1)

Im Rahmen Ihrer Online-Fortbildung werden folgende Fragen besprochen:

- Wie diagnostiziere und bewerte ich chronische Schmerzen bei meinem Patienten?
- Welche Arzneimittelgruppen stehen zur Schmerzbehandlung zu Verfügung?
- Welche Opioide stehen zur Therapie starker Schmerzen zu Verfügung?
- Was ist bei der Verordnung von Opioiden zu beachten?
- Was ist bei der Behandlung mit Schmerzplastern zu beachten?
- Welche Co-Analgetika sind sinnvoll?
- Was beinhaltet die Multimodale Schmerztherapie?

Schmerzbehandlung in der Hausarztpraxis (2)

Akuter Schmerz ist ein Warnsignal des menschlichen Körpers. Über diese Schutzfunktion hinaus ist akuter und besonders chronischer Schmerz körperlich und psychisch sehr belastend und bedarf einer strukturierten Therapie.

Chronische Schmerzen sind nicht nur Begleitsymptome einer Erkrankung, sondern können sich zu selbstständigen Krankheitsbildern entwickeln. Durch Arbeitsunfähigkeit und Behandlungen entstehen zudem hohe Kosten.

Schmerzbehandlung in der Hausarztpraxis (3)

Die **moderne Schmerztherapie** besteht aus fünf Säulen:

- der medikamentösen,
- der physiotherapeutischen,
- der psychotherapeutischen,
- der sozialen und
- der invasiven Säule

Diagnostik von Schmerzen

Eine erfolgreiche Behandlung basiert auf einer differenzierten **körperlichen Untersuchung**.

Folgende Fragen sind besonders wichtig:

- Wann haben die Schmerzen begonnen?
- Wo treten die Schmerzen auf? (Wichtig: Fingerzeig)
- Wie fühlen sich die Schmerzen an (z. B. dumpf, stechend, ausstrahlend)?
- Wodurch werden die Schmerzen gelindert oder verstärkt?
- Wie häufig treten die Schmerzen auf?
- Wann treten die Schmerzen besonders häufig oder stark auf?
- Wie stark sind die Schmerzen?
- Welche Strategien zur Schmerzkontrolle hat der Patient bislang genutzt

Differenzierte Lokalisation von Schmerzen

...mit Hilfe des Schmerzfragebogens

Geschlecht: weiblich männlich Größe: 168 Gewicht: 78

1.) Wegen welcher Schmerzen kommen Sie hauptsächlich zur Behandlung?
Schmerzen am ganzen Körper, wechselnd u. unregelmäßig, mal da, mal dort aber nie Schmerz frei.

2.) Bitte zeichnen Sie im Körperschema ein, an welchen Körperstellen Ihre Schmerzen auftreten.

Für Körperschmerzen Für Kopf- und Gesichtsschmerzen

3.) Bitte beschreiben Sie Ihre Schmerzen mit Ihren eigenen Worten (z.B. „ziehender oder brennender oder pochender Schmerz, in der Schulter beginnend, in den Unterarm ausstrahlend; verstärkt bei Bewegung“):
Reißender Schmerz, manchmal brennender Schmerz beginnt im Hüftgelenk, Knie, Wirbelsäule → breitet sich auf die Gliedmaßen aus, ab. Rücken pochender Schmerz Stirn u. Schläfen
ziehender Schmerz Holzgeschind + Brant.

Geburtsdatum: Alter: 61 ID: Größe: 165 Gewicht: 92.5

Geschlecht: weiblich männlich

1.) Wegen welcher Schmerzen kommen Sie hauptsächlich zur Behandlung?
Wegen alle Schmerzen

2.) Bitte zeichnen Sie im Körperschema ein, an welchen Körperstellen Ihre Schmerzen auftreten.

Für Körperschmerzen Für Kopf- und Gesichtsschmerzen

3.) Bitte beschreiben Sie Ihre Schmerzen mit Ihren eigenen Worten (z.B. „ziehender oder brennender oder pochender Schmerz, in der Schulter beginnend, in den Unterarm ausstrahlend; verstärkt bei Bewegung“):
Stechend ziehend drückend
Verstärkt bei

10. Mit der folgenden Liste von Eigenschaftsworten können Sie genauer beschreiben, wie Sie Ihre Schmerzen empfinden. Denken Sie bei der Beantwortung an Ihre typischen Schmerzen in der letzten Zeit. Bitte lassen Sie keine der Beschreibungen aus und machen Sie für jedes Wort ein Kreuz, inwieweit die Aussage für Sie zutrifft. Sie haben bei jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten: 3 = trifft genau zu 2 = trifft weitgehend zu 1 = trifft ein wenig zu 0 = trifft nicht zu

Ich empfinde meine Schmerzen als ...

	trifft genau zu	trifft weitgehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu		trifft genau zu	trifft weitgehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
...dumpf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...heiß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...drückend	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...brennend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
...pochend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...eifend	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...klopfend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...schauderhaft	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...stechend	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...scheußlich	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...ziehend	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	...furchtbar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S: 13 A: 12 SBL © Korb 2008

Schmerzmittelgruppen

Analgetika lassen sich hinsichtlich der chemischen Struktur, der Wirkungsstärke und des Wirkungsspektrums einteilen. Gebräuchlich ist die Einteilung in Opioide und Nicht-Opioide sowie Co-Analgetika:

- **Nicht-Opioide-Analgetika** wie Ibuprofen, Paracetamol oder Novaminsulfon
- **Opioide-Analgetika** wie Morphin, Tilidin oder Tramadol
- **Co-Analgetika** wie Amitriptylin oder Pregabalin

Im Rahmen dieser Fortbildung wird schwerpunktmäßig die Therapie mit Opioiden sowie relevanten Co-Analgetika behandelt.

Schmerzbehandlung bei Tumorpatienten und Nicht-Tumorpatienten

Schmerzen bei Patienten mit Tumoren (1)

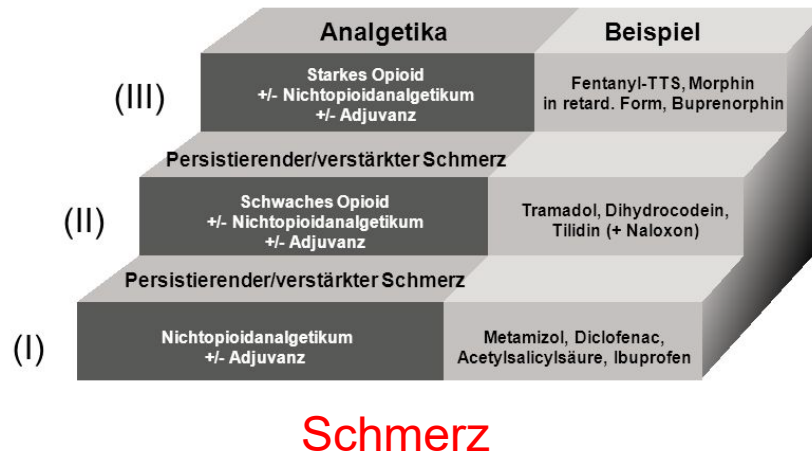
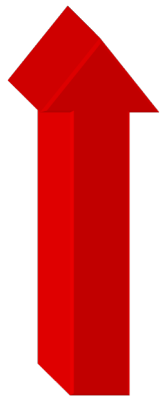
Prinzipien bei der Behandlung von Tumorschmerzen

- Eine Schmerztherapie beim Tumorpatienten darf nicht zu zurückhaltend erfolgen.
- Soll ein gutes Resultat erreicht werden, so muss dem Patienten (eventuell auch den Angehörigen) die Angst vor «Betäubungsmitteln» und vor einer regelmäßigen Schmerzmittel-Einnahme genommen werden.
- Durch regelmäßige Gabe von (retardierten) Schmerzmitteln rund um die Uhr sollen Schmerzen so gut wie möglich kontrolliert werden. Nur so kann der Kreislauf **Schmerz – Angst - Depression - Schmerz** unterbrochen werden.
- Die Zahl der Opioid-Verordnungen in Deutschland steigt stark an. Der überwiegende Anteil (77 %) erfolgt für Nicht-Tumorpatienten.

Schmerzen bei Patienten mit Tumoren (2)

Die medikamentöse Säule zur Behandlung von Tumorschmerzen beruht auf dem **WHO - Stufenschema** und umfasst drei Gruppen von Analgetika und kann durch Co-Analgetika ergänzt werden.

WHO-Stufenschema der Schmerztherapie



Wie verordnen?

Stufe-III-Analgetika:
BTM-Rezept

Stufe-II-Analgetika:
Standardrezept

Schmerzen bei Patienten ohne Tumoren (1)

Opioid-Analgetika sind nicht Mittel der ersten Wahl bei der Langzeitanwendung chronischer nicht-tumorbedingter Schmerzen!

- Welche Schmerz-Patienten sollten eine kurzzeitige Opioidtherapie erhalten?
- Wann ist eine längere Behandlung vertretbar?

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hat dazu die S3-Leitlinie LONTS zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen aktualisiert (s. Links und Literatur).

Indikationen für eine befristete Therapie mit Opioiden sind chronische Schmerzen

- bei diabetischer Nervenschädigung,
- nach Gürtelrose,
- Arthrose,
- chronische Rückenschmerzen.

Schmerzen bei Patienten ohne Tumoren (2)

Prinzipien bei der Behandlung: Die LONTS-Leitlinie

(Langzeitanwendung von Opioiden bei Nicht-tumorbedingten-Schmerzen)

- Die Leitlinie unterscheidet eine befristete (ein bis drei Monate) von einer Langzeitanwendung (länger als drei Monate) von Opioiden.
- Bei anderen nicht tumorbedingten Schmerzen (sekundäre Kopfschmerzen, Schmerzen bei Osteoporose u. a.) kann eine Therapie mit Opioiden als individueller Therapieversuch erfolgen.
- Vor allem Migräne- und Spannungskopfschmerzen, Schmerzen bei seelischen Störungen (Depressionen u. a.) und funktionellen Störungen wie Reizdarm und Fibromyalgie sollen nicht länger mit opioidhaltigen Schmerzmitteln behandelt werden.

Schmerzen bei Patienten ohne Tumoren (3)

- Initiale Behandlungskontrolle nach ein bis zwei Wochen
- Nach sechs Wochen Anwendung: Überprüfung der Schmerzlinderung
- Langzeitverordnung nur nach interdisziplinärer Prüfung
- Versuch einer Opioidpause oder Dosisreduktion nach drei bis sechs Monaten
- Einbeziehung von Schmerztherapeuten

145/003 - Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"
aktueller Stand: 09/2014, Überarbeitung 01/2015



AWMF-Register Nr. 145/003 Klasse: S3

Empfehlungen der S3 - Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"“

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Schmerzgesellschaft
In Zusammenarbeit mit

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP)

Indikationen für eine Opioid-Therapie bei Nicht-Tumorschmerzen

1. Belegte Wirksamkeit	2. Individueller Therapieversuch	3. Nicht empfohlen/ Keine Wirksamkeit
- Diabetische Polyneuropathie	- Chronische Schmerzen bei Osteoporose	- Primäre Kopfschmerzen
- Evtl. andere neuropathische Schmerzen (Postzosterneuralgie, Radikulopathien, Polyneuropathien)	- Chronische postoperative Schmerzen	- Funktionelle Störungen (e.g. Reizdarm, Fibromyalgiesyndrom)
- Arthroseschmerzen - chronischer Rückenschmerz	- Chronische Ischämieschmerzen der Extremitäten	- Schmerzen als Symptom von primär psychiatrischen bzw. affektiven Erkrankungen
	- Chronische Weichteilschmerzen bzw. Kontrakturen	- Chronische Pankreatitis
	- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)	- Chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen

Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden (1)

Die "klassischen" Opioid-Wirkungen

- Reduktion der geistigen Aktivität (sedative Wirkung)
- Herabsetzen der Schmerzempfindung (analgetische Wirkung)
- Beseitigung von Angstgefühlen (tranquillisierende Wirkung)
- Erhöhung der Stimmungslage (euphorische Wirkung)
- Hemmung des Atemzentrums (atemdepressive Wirkung)
- Hemmung des Hustenzentrums (antitussive Wirkung)
- Stimulation des Brechreizes (emetische Wirkung)
- Pupillenverengung (miotische Wirkung)

Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden (2)

Typische Nebenwirkungen von Opioiden – Zentral

- Sedierung - sedativ-hypnotische Wirkung
- Atemdepression - besonders in Kombination mit Neuroleptika u. a.
- Hustendämpfung
- Blutdrucksenkung - durch dämpfende Wirkung auf sympathische Zentren in Hirnstamm
> Vasodilatation und Abnahme der Herzfrequenz, Orthostasesyndrom
- Miosis
- Toleranz, physische und psychische Abhängigkeit - nach wiederholter Anwendung, Kreuztoleranz, psychische Abhängigkeit durch Euphorie nach steilem Anstieg der Konzentration im Gehirn

Verlangen nach Schmerzbefreiung ist keine psychische Abhängigkeit

Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden (3)

Typische Nebenwirkungen von Opioiden – Peripher

- Obstipation - durch Kontraktion der glatten Muskulatur des Magen-Darmtraktes und opioidbedingte Dämpfung des Defäkationsreflexes (in 90 % der Behandlungen)
- Übelkeit (in 30 % der Behandlungen)
- Druckerhöhung in Gallenwegen - durch Kontraktion der glatten Muskulatur des Sphinkter Oddi und der Gallenblase und Gallengänge
- Harnverhalt - durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Harnleiter
- Juckreiz, Hautjucken (u. a. durch Histaminfreisetzung)

Worauf muss bei der Verordnung von Opioiden geachtet werden?

- Verordnung erst nach differenzierter Diagnostik
- **Keine Kombination** verschiedener Opioide:
 - Stufe II und Stufe III Opioide (z. B. Tramadol + Morphin)
 - zeitgleiche Verordnung von verschiedenen Stufe III-Opioiden
 - Kombination mit partiell-antagonistischen Opioiden (z. B. Buprenorphin)

Ursache: Die verschiedenen Opioide konkurrieren um die freien Rezeptoren.

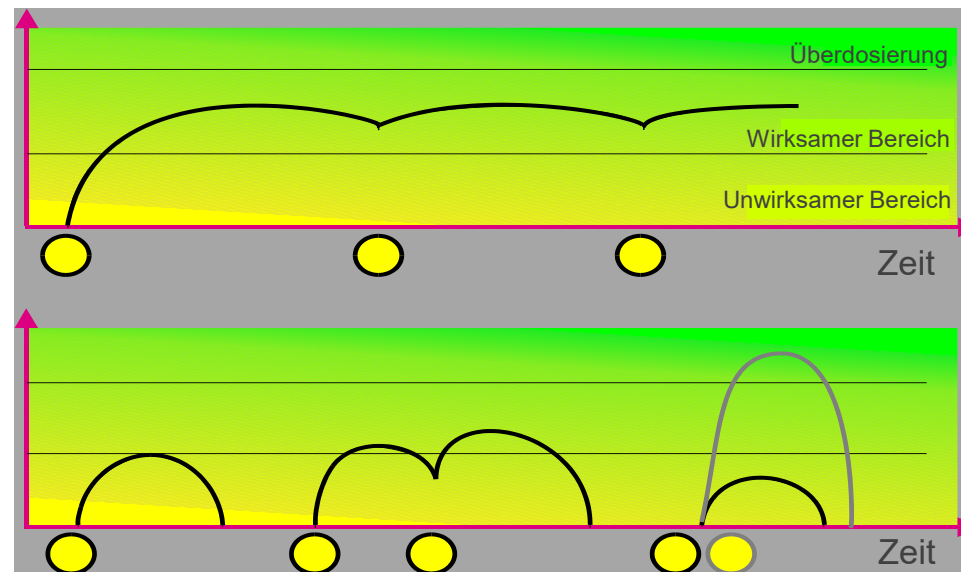
Anders als bei Kombination mit Stufe-I-Analgetika ist kein additiver Effekt zu erwarten.

- Möglichst mit oraler Therapie beginnen
- Bevorzugte Verordnung von retardierten Opioiden bei chronischen Schmerzen

Retardierte oder nicht retardierte Präparate?

- Retardierte Präparate tragen zu einer konstanten Schmerzkontrolle bei
- Unterdosierungsbedingte Schmerzphasen und Intoxikationen treten seltener auf
- Gegen Schmerzspitzen bei Tumorpatienten:
Wirkstoffgleiche (!) schnell-freisetzende Präparate verordnen!

retardierte Opiode,
nach Zeitplan



schnellfreisetzende
Opiode nach Bedarf

Worauf muss bei der Verordnung von Opioiden geachtet werden?

- Bei drohendem Durchbruchschmerz (nur bei Tumorschmerz!) zusätzliche Verordnung von schnell wirkenden Zubereitungen des gleichen (!) Wirkstoffs
- Verordnung der notwendigen Begleitmedikation (z. B. Laxanzien)
- Analgetika-Verordnungen aus **einer** ärztlichen Hand
- Klare Anweisung des Patienten / Zeitschema vorgeben
- Hinweis auf mögliche UAW, besonders Übelkeit, Obstipation und erhöhte Sturzgefahr
- Engmaschige Patientenführung, besonders in Initial- oder Umstellungsphase
- Rationale und wirtschaftliche Therapie zur Vermeidung von Regressforderungen

Fahrtüchtigkeit unter Opioiden?

- Insbesondere bei Beginn oder Umstellung einer Opioidtherapie und bei Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten kann das Reaktionsvermögen soweit beeinträchtigt sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt ist.
- Darüber muss der Patient aufgeklärt werden. Die Aufklärung ist schriftlich zu dokumentieren.
- Unter einer stabilen Einstellung mit retardierten Opioiden ist die Fahrtüchtigkeit üblicherweise nicht wesentlich beeinträchtigt.
- Der Patient ist selbst verantwortlich, nur aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen, wenn er körperlich und geistig dazu in der Lage ist.



Arzneimitteltherapie: Opioide, Nicht-Opioide, Co-Analgetika

Inhalt

- Opioide: Die wichtigsten Vertreter Kurzmonographie
- UAW unter Opioiden
- Opioid-Rotation (wann indiziert), Kombination, Äquivalenzdosen
- Therapie mit Schmerzplastern (Fentanyl und Buprenorphin)
- Langzeitmedikation mit Opioiden bei Nicht-Tumorpatienten (LONTS)
- Beenden einer Dauermedikation
- Co-Analgetika mit Schwerpunkt Pregabalin

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Tramadol

Tramadol – WHO-Stufe II

- Schwach wirkendes Opioid
- Einsatz bei mittelstarken bis starken Schmerzen
- Agonist am μ -Opioidrezeptor
- Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- Breites Spektrum an Zubereitungen (Tropfen, Zäpfchen, Ampullen, retardiert und nicht retardierte Präparate)
- Eher selten Obstipation und Miktionsstörungen
- Häufig Übelkeit und Erbrechen
- Obere Dosisgrenze bei 400 bis 600 mg/Tag
- Vorsicht bei Niereninsuffizienz (50 % wird renal eliminiert)
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 1,00 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden – Tilidin (mit Naloxon)

Tilidin (mit Naloxon) – WHO-Stufe II / III

- Behandlung starker und sehr starker Schmerzen
- Prodrug: Wird in der Leber zur Wirkform Nortilidin metabolisiert
- Zur Vorbeugung von Missbrauch existiert Tilidin in fixer Kombination mit Naloxon. Naloxon ist nach peroraler Gabe in therapeutischen Dosierungen vernachlässigbar, hebt jedoch die Wirkung des Tilidins nach (unzulässiger) parenteralen Gabe auf.
- Zur Verordnung von schnell wirksamen Zubereitungen (Tropfen) ist ein BTM-Rezept erforderlich!
- Tilidin-Tropfen werden häufig missbraucht (Rezeptfälschungen und Diebstähle). Nach Möglichkeit sollten retardierte Zubereitungen verordnet werden.
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 1,10 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Morphin

Morphin – WHO-Stufe III

- Stark wirksames Opioid
- Hohe Affinität zu Opioidrezeptoren
- Unbegrenzter Dosisbereich
- Referenzopioid laut WHO mit jahrzehntelanger Anwendungserfahrung
- Breites Spektrum an Applikationsarten (parenteral, oral, rektal) und breites Spektrum an Zubereitungen (retardiert, nicht retardiert)
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 1,70 € (oral), 6,50 € (parenteral)

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Hydromorphon

Hydromorphon – WHO-Stufe III

- Stark wirksames Opioid
- Hohe Affinität zu Opioidrezeptoren
- Wirkdauer 9 – 12 h (Cave: Nicht retardierte Präparate sind kürzer wirksam)
- Jahrzehntelange Anwendungserfahrung
- Dynamische Therapie durch Verfügbarkeit verschiedener Zubereitungen (retardiert, rektal, parenteral)
- Das Fehlen von aktiven Metaboliten bei der Metabolisierung reduziert UAW
niedrige Plasma-Eiweißbindung > wenig Wechselwirkungen
- Vorteilhaft bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 5,85 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Oxycodon

Oxycodon – WHO-Stufe III

- Stark wirksames Opioid, wird bevorzugt bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt
- Hohe orale Bioverfügbarkeit
- Schnelles Anfluten erhöht Missbrauchsgefahr
- Hohe Affinität zu Opioid Rezeptoren
- Schnellerer Wirkungseintritt als bei anderen retardierten Opioid Präparaten
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 5,00 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden – Oxycodon/Naloxon

Oxycodon mit Naloxon – WHO-Stufe III

- Naloxon-Zusatz soll Opioid-induzierte Darmträgheit mindern
- Dennoch benötigen 50 % der Patienten Laxanzien
- Schnelles Anfluten erhöht Missbrauchsgefahr
- Nachteilig: Fixe 2:1-Kombination (Wirkstoff mit unterschiedlicher Kinetik)
- Maximaldosis: 80/40 mg: Ist höhere Dosis erforderlich, muss mit Oxycodon (Mono) kombiniert werden.
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 8,00 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Fentanyl

Fentanyl – WHO-Stufe III

- Stark wirkendes Opioid
- Einsatz bei starken Schmerzen
- Parenteral und transdermal verfügbar
- Oral / transmucosal (bei Tumor-Durchbruchschmerzen)
- Parenteral: rascher Wirkungseintritt und gut steuerbare Analgesie
- Große therapeutische Breite, geringer Einfluss auf Kreislauf
- Transdermal (Pflaster): Lange Wirkdauer
- Verzögertes Wirkungsmaximum, geringere Obstipation
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 3,80 € (transdermal), für parenterale und orale Verabreichung sind keine Tagesdosen definiert

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Buprenorphin

Buprenorphin – WHO-Stufe III

- Stark wirkendes Opioid bei starken Schmerzen
- Partieller Antagonist (höheres Sicherheitsprofil)
- Geringe obstipierende und miktionsbehindernde Wirkung
- Vorteilhafte respiratorische Pharmakodynamik
- Vorteilhafte Anwendung bei älteren Patienten
- Oral, parenteral und transdermal verfügbar
- Pflaster wirkt bis zu sieben Tage
- Verfügbarkeit von Dosen zwischen 5 und 70 µg erleichtert individ. Therapie
- Auch zur Substitutionstherapie zugelassen
(Cave: Zulassung „zur Substitution“ beachten)
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 5,80 € (Pflaster),
1,90 € (sublingual)

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Tapendadol

Tapendadol – WHO-Stufe III

- Agonist am μ -Opioidrezeptor
- Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- Behandlung von mittelstarken und starken Schmerzen
- Analgetische Potenz von Tapendadol zwischen Tramadol und Morphin
- Unklarer Stellenwert, möglicherweise etwas bessere Verträglichkeit: Weniger opioid-typische Nebenwirkungen (z. B. Obstipation)?
- In Form von Retardtabletten und mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verfügbar
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 10,80 €

Differenzierter Einsatz von Opioiden - Levomethadon

Levomethadon – WHO-Stufe III

- Behandlung starker Schmerzen
- Palliativmedizin: Bei therapieresistenten Schmerzen
- Wenig emetogen
- Langsame Elimination und Kumulationsrisiko
- Gehört in die Hand eines erfahrenen Behandlers
- Schwierige Dosisfindung nach Umstellung auf Levomethadon
- Wirkstoff ist neben Schmerzbehandlung auch zur Substitutionstherapie zugelassen (Achtung: Zulassung *zur Substitution* beachten)
- Mittlere Tagestherapiekosten (nach definierten Tagesdosen DDD): 2,85 €

Opioid-Rotation: Wann ist ein Wechsel sinnvoll? (1)

- Inadäquate Analgesie
- Opioid-Rotation auch nach Jahren sinnvoll, wenn Wirkungsverlust beobachtet wird
- Therapieresistente Übelkeit und weitere Opioid bedingte UAW
- Medikamenteninteraktionen
- Opioid-induzierte Hyperalgesie (durch abruptes Sinken des Plasmaspiegels)
Im Unterschied zur Toleranzentwicklung handelt es sich bei der Opioid-induzierten Hyperalgesie um eine plötzlich einsetzende Absenkung der Schmerzschwelle. Die Lokalisation des Schmerzes erstreckt sich auch jenseits des vorbestehenden Schmerzareals.

Eine Möglichkeit ist die sogenannte Opioid-Rotation, also der Switch auf einen anderen Wirkstoff. Dazu muss zunächst die aktuelle Opioid-Dosis anhand einer Äquivalenztabelle in Morphin-Äquivalente umgerechnet werden.

Die passende Äquivalenzdosierung wird nach Umrechnungstabellen berechnet. In der Regel beginnt man mit 50 bis 75 % der errechneten Dosis (Korrekturfaktor).

Opioid-Rotation: Wann ist ein Wechsel sinnvoll? (2)

Beispiel zur Umstellung von Stufe II auf Stufe III-Opioid:

- 400 mg Tramadol (oral) entspricht 40 mg Morphin (oral),
- nach Korrektur: Einstellung mit 20 mg (2 x 10 mg) Morphin (oral)

Was beachten?

- Große intraindividuelle Variabilität,
- Korrekturfaktor bei Einstellung (s.o.)
- Bei Toleranzentwicklung nicht mehr als zwei Opioidwechsel

Morphin	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	90 mg	120 mg	160 mg	180 mg	240 mg
Tramadol	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg		*	*	*	*	*	*

*) Überschreiten der empfohlenen Höchstdosis

Opioid-Rotation: Wann ist ein Wechsel sinnvoll? (3)

Morphin	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	90 mg	120 mg	160 mg	180 mg	240 mg
Buprenorphin TTS	5 ug/h	10 ug/h	15 ug/h	15-35 ug/h	35 ug/h	52,5-70 ug/h	52,5-70 ug/h	70 ug/h	87,5 ug/h	105 ug/h	140 ug/h
Fentanyl TTS	**	**	12,5 ug/h	12,5-25 ug/d	25 ug/h	33 **ug/h	33 **-50 ug/h	50 ug/h	50-75 ug/h	75 ug/h	100 ug/h
Hydromorphon	1 mg **	3 mg **	4 mg	5 mg **	8 mg	11 mg **	12 mg	16 mg	21 mg **	24 mg	32 mg
Oxycodon	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg	45 mg	60 mg	80 mg	90 mg	120 mg
Oxycodon/Naloxon	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg	*	*	*	*	*
Tapentadol	25 mg **	50 mg	75 mg	100 mg **	150 mg	200 mg	225 mg **	300 mg	400 mg	500 mg	*
Tilidin	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg	600 mg	*	*	*	*	*	*
Tramadol	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg		*	*	*	*	*	*

*) Überschreiten der empfohlenen Höchstdosis

***) Dosis nicht in retardierter Form verfügbar

Eine Besonderheit: Behandlung mit Schmerzplastern

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) ermöglichen eine lang anhaltende Schmerzlinderung und stellen eine wichtige Therapieoption bei chronischen Schmerzen dar.

Es gibt zwei Pflastertypen:

- **Matrixpflaster** (der Wirkstoff ist in selbstklebende Matrixschicht eingebettet)
- **Reservoirpflaster = Membranpflaster** (gelförmige Wirkstoffzubereitung, Steuerung der Freigabe durch Membran), Reservoirpflaster sind auffälliger

Es stehen Schmerzplaster mit Fentanyl und Buprenorphin zur Verfügung.

Alle Pflaster sind „überladen“, um eine konstante Wirkstofffreigabe über mehrere Tage zu gewährleisten.

In Arztpraxis und Apotheke ist eine detaillierte Anleitung des Patienten zum Umgang mit Schmerzplastern (Handhabung und Entsorgung) notwendig.

Was ist bei Verordnung von Schmerzplastern zu beachten? (1)

- Keine Verordnung an opioidnaive Patienten.

Bei niedrig dosierten Buprenorphin-Pflastern (5µg/h) genügt es, wenn der Patient zuvor ein niedrig potentes Opioid (wie Tilidin) erhalten hat.

- Keine unmittelbare Wirkung bei Akutschmerzen (Latenzzeit: 12 bis 24 Std)
- Gegen Schmerzspitzen bei Tumorpatienten kann zusätzlich ein schnellwirksames Präparat verordnet werden.
- Bei Intoxikation: 24-stündige Überwachung erforderlich (Ursache: Wirkstoffdepot unter der Haut).
- Pflaster sind keine „Wundermittel“ zur Schmerzbehandlung.

Was ist bei Verordnung von Schmerzplastern zu beachten? (2)

- Wärme (Sonne, Saunabad, Fieber, Thermalbad etc.) verstärkt die Wirkung
- Nicht schneiden (besonders wichtig bei Reservoirplastern)!
- Geeignet für Patienten mit Dauerschmerzen und gleichmäßigem Opioid-Bedarf
- Geeignet für Patienten mit Schluckbeschwerden
- Nicht als First-Line-Therapie für Patienten mit degenerativ bedingten Schmerzen

Was ist bei Verordnung von Schmerzplastern zu beachten? (3)

Prävention von Missbrauch

- Keine vorschnelle Verordnung, sondern sorgfältiges Abwägen, ob Therapie mit Pflaster sinnvoll ist.
- Sorgfältige Aufbewahrung und Entsorgung zur Vorbeugung von Missbrauch: Drogenabhängige durchsuchen gezielt die Abfälle von Kliniken und Altenheimen nach gebrauchten Fentanyl-Pflastern. Sie kochen die Pflaster aus, um den Wirkstoff zu lösen und intravenös zu injizieren.
- (Gebrauchte) Pflaster sind auch gefährlich für Kinder und Haustiere.
- Gefahr von Ärztehopping, Rezeptfälschung und Fehlversorgung (Sucht): Kontrolle / Nachberechnung der Reichweite der Verordnung

Fentanyl-Pflaster werden nach 3 Tagen,
Buprenorphin-Pflaster (je nach Präparat) nach 4 Tagen oder nach 7 Tagen gewechselt.

Beratung von Patienten mit Schmerzplastern (1)

Alarmierende Verordnungszahlen:

- Von 35.262 Erstanwendern von Fentanylplastern waren 84,5 % opioidnaiv!
- Bei 72,5 % war keine Diagnose dokumentiert, die einen Vorzug von Plastern gegenüber oraler Therapie rechtfertigt.
- 71 % erhielten zu Beginn nicht die niedrigste Wirkstärke (12,5 mg).

Beratung von Patienten mit Schmerzplastern (2)

Empfehlung	Erklärung
Schmerzpflaster am Oberkörper, den Oberarmen, der oberen Rückenpartie oder unterhalb des Schlüsselbeins auf die Brust aufkleben.	Reproduzierbare Resorption an diesen Stellen.
Flache, gesunde und möglichst faltenfreie Hautstellen sind zum Aufkleben gut geeignet. Nicht geeignet ist irritierte, bestrahlte oder behaarte Haut. Bei Bedarf Haare nur abschneiden - nicht mit einer Klinge rasieren.	Nicht reproduzierbare Resorption durch gereizte oder verletzte Haut.
Hände vor und nach Auftragung waschen.	Hygiene bei der Anwendung, Wirkstoffanhaftungen an den Händen vermeiden.
Reinigung der Hautstelle vor dem Auftragen lediglich mit Wasser. Waschsubstanzen, Öle, Lotionen oder ähnliches vermeiden.	Emulgatoren und Begleitsubstanzen können Hauteigenschaften und damit die Permeabilität des Wirkstoffs verändern.
Haut muss vor dem Aufkleben vollkommen trocken.	Haftfähigkeit wird durch Feuchtigkeit an der Klebestelle eingeschränkt.
Klebeflächen des Pflasters nicht berühren.	Haftfähigkeit wird eingeschränkt und Wirkstoffkontamination der Hände.
Pflaster mindestens 30 Sekunden mit der flachen Hand auf die Haut drücken.	Bessere Haftung und gleichmäßigeres Aufliegen sorgen für gut reproduzierbare Resorptionseigenschaften.

Tabelle: Information und Beratung von Patienten mit Schmerzplastern

Beratung von Patienten mit Schmerzplastern (3)

Immer eine andere Hautstelle auswählen - dieselbe erst nach frühestens 6 Tagen.	Hautreizungen durch Wirk- und Klebstoffe des Pflasters werden vermieden.
Transdermales Pflaster wird alle 72 Stunden (beziehungsweise 96 Stunden Transtec [®] PRO) immer zur gleichen Tageszeit gewechselt. Beim Pflasterwechsel (Tag, Uhrzeit) auf Packung oder Pflaster notieren.	Dosierung streng nach der Uhrzeit gilt auch für Opioide in Pflasterform.
Letzte Einnahme des peroralen Opioids erfolgt mit der ersten Pflasterapplikation.	Das Opioidpflaster zeigt erst nach etwa 12 Stunden Wirkung.
Opioidpflaster (Matrixpflaster) sollten generell nicht zerschnitten werden.	Bei den früheren Membranpflastern kann Zerschneiden ein Dosedumping verursachen. Bei Matrixpflastern liegen keine ausreichenden Daten zur Reproduzierbarkeit nach Zerschneiden vor.
Baden, Duschen oder Schwimmen (nicht zu heiß) sind möglich.	Bioverfügbarkeit des Pflasters wird nicht verändert, Haftfähigkeit des Pflasters ist ausreichend gut.
Intensive Sonnenbestrahlung und Wärmequellen wie Wärmewickel, elektrische Heizdecken, Wasserbetten, Hitzelampen, Wärmeflaschen, Sauna, heiße Whirlpool-Bäder vermeiden.	Bioverfügbarkeit des Pflasters würde verändert.

Tabelle: Information und Beratung von Patienten mit Schmerzplastern

Der „Morphin-Mythos“: Süchtig durch Schmerzmittel? (1)

Leider sind trotz der besprochenen Überverordnung nach wie vor Schmerzpatienten nicht ausreichend versorgt.

Korrekt eingesetzt sind Opioide wichtige, unersetzliche Arzneimittel und sollten keinem Patienten mit starken Schmerzen vorenthalten werden.

Wichtig jedoch: Es gibt Patienten mit "stärksten Schmerzen", für die Opioide nicht indiziert sind (somatoforme Schmerzstörungen, Fibromyalgie etc.).

Retardierte Opioid Analgetika verursachen bei langfristiger Anwendung keinen „Kick“ und lösen keine psychische Abhängigkeit aus. Der Patient erfährt nicht primär die euphorisierende, sondern die analgetische Wirkung des Opioids.

Der „Morphin-Mythos“: Süchtig durch Schmerzmittel? (1)

Wenn es doch passiert: Anzeichen von Missbrauch oder Abhängigkeit

- Einnahme-Unregelmäßigkeiten
- Unkontrollierte Dosissteigerungen
- Wiederholter Rezeptverlust
- Verdacht auf Ärztehopping



Was tun im Fall einer Opioid-Abhängigkeit?

- Ausschleichen unter fachärztlicher Begleitung (Sucht- oder Schmerzmediziner)
- Individuelle Entscheidung (bei zu erwartender geringer Rest-Lebenszeit)

Co-Analgetika

- Co-Analgetika: Werden gemeinsam mit einem Analgetikum (oder alleine) verabreicht. Dienen zur Unterstützung der Analgesie z.B. bei neuropathischem Schmerz, oder zur Behandlung der Nebenwirkungen von Analgetika.
- Co-Analgetika: Nicht fest einer Stufe im WHO-Stufenschema zugewiesen; können in jeder Stufe des Schemas bedarfsadaptiert eingesetzt werden.
- Einige Co-Analgetika: Zugelassen für chronische Schmerzen und Nervenschmerzen (Gabapentin und Pregabalin), viele werden hingegen off-label eingesetzt.
- Co-Analgetika: Hoher Stellenwert im Einsatz bei somatoformen Schmerzen oder Fibromyalgie, alleine oder in Kombination mit peripher wirksamen Analgetika.

Co-Analgetika – Aufklärung des Patienten



Wichtig ist die Aufklärung des Patienten über den Einsatz der Co-Analgetika und deren Wirkungsweise, da die Hauptindikationen vieler Vertreter in anderen Bereichen liegen (Antidepressiva, Antikonvulsiva).

Sonst könnte der Patient bei fehlender Aufklärung nach Durchlesen des Beipackzettels über seine Diagnosen verunsichert sein.

Co-Analgetika – Medikamente zur Auswahl (1)

Folgende Medikamente werden zur Unterstützung der Analgesie eingesetzt:

- **Trizyklische Antidepressiva:** Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin u. a.
 - Einsatzgebiet: z. B. neuropathischer Schmerz, bessere Schmerzbewältigung
- **Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI):** Duloxetin, Venlafaxin u. a.
 - Einsatzgebiet: Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie
- **Antikonvulsiva:** Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin u. a.
 - Einsatzgebiet: neuropathischer, lanzierender Schmerz

Co-Analgetika – Medikamente zur Auswahl (2)

- **Muskelrelaxanzien:** Methocarbamol, Baclofen u. a.
 - Einsatzgebiet: krampfartiger neuropathischer Schmerz, Phantomschmerz, Spastik
- **Glucocorticoide:** Dexamethason u. a.
 - Einsatzgebiet: antiemetisch, antiphlogistisch (rheumatische Schmerzen) und antiödematös

Verordnung Antiemetika und Laxantien zur Behandlung Opioid typischer Nebenwirkungen.

Benzodiazepine und Z-Substanzen sind **keine Co-Analgetika** und dürfen nicht als Therapieoption bei insuffizienter Schmerztherapie eingesetzt werden!

Co-Analgetika – Missbrauch von Pregabalin

- Seit 2004 zugelassen zur Behandlung von Epilepsie, neuropathischen Schmerzen und generalisierten Angststörungen
- GABA-erge Eigenschaften (ähnlich wie bei Benzodiazepinen)
- Hohes Missbrauchspotenzial in der Drogenszene („Kick“ bei Überdosis, besonders in Kombination mit Alkohol)
- Häufige Rezeptfälschungen und Ärztehopping durch die Anwender

Vor Verordnung unbedingt beachten:

Klare Indikationsstellung, bei Bedenken keine Verordnung

Übliche Dosierung: 300 mg/die, max. 600 mg/die > Überprüfung der Reichweite

Gefahr der Mehrfachverordnung / des Missbrauchs kennen („Hopper“)

Prinzip der Multimodalen Schmerztherapie

Multimodale Schmerztherapie

- Die Multimodale Schmerztherapie (MMST) versteht sich als inhaltlich, zeitlich und in der Vorgehensweise abgestimmte umfassende Behandlung von Patienten mit chronifizierten Schmerzsyndromen.
- Neben der medikamentösen Behandlung erfolgen in einem abgestimmten Behandlungsplan verschiedene Therapien, körperlich und psychologisch übende sowie psychotherapeutische Verfahren, wobei die multimodale Schmerztherapie alle Behandlungsteile nahezu gleichwertig nebeneinander stellt.
- Neben der aktiven Übung sowie intensiver Information und Schulung, welche dem Patienten ein zunehmend kompetentes Selbstmanagement vermitteln, werden passive Maßnahmen dabei nur bei gesonderter Indikation in Einzelfällen eingesetzt.



Facharztstandard und rechtlicher Hintergrund

Bei allen Konzepten gegen den Ärztemangel muss gewährleistet sein, dass die Patienten eine Betreuung auf Facharzniveau erhalten.

„Die Substitution ärztlicher Tätigkeit und die Lockerung des Arztvorbehaltes für Diagnostik und Therapie lehnen wir im Interesse von Patientensicherheit, Versorgungsqualität und Rechtssicherheit strikt ab.“

Frank Ulrich Montgomery, Bundesärztekammer (2012)¹

Betäubungsmittelgesetz § 13 (Abs. 1)

„Betäubungsmittel dürfen nur von Ärzten, Zahnärzten und Tierärzten und nur dann verschrieben oder im Rahmen einer ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Behandlung einschließlich der ärztlichen Behandlung einer Betäubungsmittelabhängigkeit verabreicht oder einem anderen zum unmittelbaren Verbrauch überlassen werden, wenn ihre Anwendung ... begründet ist.“

Zusammenfassung / Take-Home Messages

Zusammenfassung / Take-Home Messages (1)

- Schmerz ist ein komplexes Geschehen. Bei chronischem Schmerz sollen bio-psycho-soziale Aspekte erwogen werden.
- Eine monomodale Therapie mit Opioiden sollte nach spätestens drei Monaten überdacht werden.
- Für die Langzeitanwendung sind Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkungsdauer zu bevorzugen und entsprechend der pharmakologischen Wirkungszeit nach festem Zeitschema einzusetzen.
So sollten Einzeldosis und Frequenz der Einnahme gut kontrolliert und gegebenenfalls eine Anpassung der Basistherapie durchgeführt werden.
- Ein zusätzliches, oral zu applizierendes Bedarfsmedikament für aufgesetzte Schmerzattacken kann im Einzelfall auch bei gut eingestellter Dosierung sinnvoll sein.

Zusammenfassung / Take-Home Messages (2)

- Die Verordnung eines Opioids sowie anderer Medikamente zur Schmerztherapie (Co-Analgetika und Adjuvantien) sollte in der Hand eines einzelnen Arztes bleiben, um einem Missbrauch oder einer Mehrfachverschreibung psychotroper und analgetischer Medikamente vorzubeugen. Sollte sich ein Missbrauch bestätigen, muss eine Entzugsbehandlung eingeleitet werden.
- Vom Grundverständnis der psychischen Abhängigkeitsentwicklung bestehen keine Unterschiede zwischen Opioiden und anderen Medikamenten mit Suchtpotenzial, beispielsweise Benzodiazepinen. Opioide haben aufgrund ihrer potenziell euphorisierenden oder sedierenden Wirkung ein höheres Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial als Nicht-Opioidanalgetika.
- Eine Opioidrotation ist der Dosisescalation vorzuziehen.
- Die Indikation für transdermale Systeme ist mit Bedacht zu stellen und sollte nicht dem „Pflastermythos“ unterliegen.

Zusammenfassung / Take-Home Messages (3)

- Jede langfristige Anwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen soll von einer regelmäßigen Schmerz- und Nebenwirkungsdokumentation begleitet sein, aus der Veränderungen unmittelbar hervorgehen. Zur Objektivierung dient auch die Selbsteinschätzung des Patienten, ergänzt durch eine Fremdeinschätzung.
- Auf eine weitere Opioidanwendung sollte verzichtet werden, wenn sich nach angemessener Titrationsszeit und nach Opioidwechsel (innerhalb von etwa vier Wochen) keine günstigen Wirkungen zeigen (Nonresponder) oder eine gleichbleibende Schmerzreduktion auf Dauer nur mit kontinuierlicher Dosissteigerung zu erreichen ist.
- Die Nebenwirkungen einer Opioidanwendung sind zu kontrollieren und möglichst systematisch zu behandeln. Die Obstipation bleibt bei vielen Patienten auch nach langer Anwendungsdauer bestehen und ist meistens während der gesamten Dauer zu behandeln.

Links und Literatur

Links und Literatur (1)

- AWMF S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“
<https://www.awmf.org>
- Ludwig, W. et al. (Hrsg.): Schmerztherapie mit Opioiden, Der Arzneimittelbrief 45 (2011),
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/nachrichten/schmerztherapie-mit-opioide>
- Häuser, W.: Opioide als Langzeittherapie?
<https://www.allgemeinarzt-online.de/archiv/a/opioide-als-langzeittherapie-1693962>
- Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familien, Frauen und Senioren BW
https://sozialministerium.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-sm/intern/downloads/Downloads_Medizinische_Versorgung/Broschuere_Patientenratgeber_Schmerz_Maerz_2013.pdf
- Deutsche Schmerzliga,
<https://schmerzliga.de/broschueren.html>

Links und Literatur (2)

- Zenz, M., Jurna, I.: Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, ISBN 9783804718050 (2001),
- Pallenbach, E. „Die stille Sucht - Missbrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, ISBN 978-3-8047-2506-5 (2009), <http://www.die-stille-sucht.de>,
- KV Berlin, Pregabalin (Lyrica) bei neuropathischen Schmerz, http://kvbe.dgn.de/20praxis/50verordnung/10arzneimittel/lyrica_090527.pdf
- AWMF-Leitlinie Fibromyalgie <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html>
- AWMF-Leitlinie zum Umgang mit Patienten mit funktionellen Störungen https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001k_S3_Nicht-spezifische_funktionelle_somatoforme_Koerperbeschwerden_2012-abgelaufen.pdf
- Richling, I., Rose, O.: „Pharmakotherapie bei chronischen Schmerzen“, Deutsche Apothekerzeitung 40, 43-55 (2018)