



Herzlich Willkommen zur 1. Ausgabe unseres Arzneimittel Newsletters aktuell in 2021. Sie tragen seit nunmehr einem Jahr unermüdlich dazu bei, die Patienten auch in der Pandemiesituation bestmöglich zu versorgen. Dafür danken wir Ihnen!

Wir möchten Sie in diesem Arzneimittel Newsletter aktuell über Neuigkeiten bei der Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen informieren sowie den verkürzten Einsatz von Antibiotika bei Halsschmerzen erläutern.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen!

Susanne Dölfen

Leiterin des Bereichs Ambulante Versorgung
bei der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse

Opiode bei nicht-tumorbedingten Schmerzen: Aktualisierung der Leitlinie gibt wichtige und neue Hinweise

Die von 28 Fachgesellschaften entwickelte S3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“ wurde im letzten Jahr aktualisiert. Zentrale Aussagen, insbesondere Ergänzungen und Veränderungen werden nachfolgend zusammengefasst.

Eine Langzeitanwendung von Opioiden wird bei einer Therapiedauer von mehr als 3 Monaten angenommen – eine international einheitliche Definition fehlt weiterhin. Von kurzfristiger Therapie spricht man bei einer Behandlung von bis zu 4 Wochen.

Indikationsstellung

Opiode sind in keiner deutschen Leitlinie zu nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen die Therapie der 1. Wahl.

Chronischer Rückenschmerz: Opiode sollten zurückhaltender und nur bei unzureichendem Ansprechen auf nicht-medikamentöse Therapien eingesetzt werden, z. B. bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Rückenerkrankungen oder nicht operablen Spinalkanalstenosen. Die Langzeitanwendung wird nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes und nur bei Respondern empfohlen.

Chronischer Arthroseschmerz: Auch hier wird die Anwendung eingeschränkt auf Versagen nicht-medikamentöser Therapieansätze, Wirkungslosigkeit bzw. Kontraindikationen für andere Analgetika oder wenn die Möglichkeit eines Gelenkersatzes ausgeschlossen ist.

Weitere Indikationen: Differenziert nimmt die Leitlinie Stellung zum Einsatz von Opioiden bei Polyneuropathie, Postzoster-Neuralgie, Restless-legs Syndrom und Parkinson Syndrom, sowie traumatischer Trigemineusneuropathie und chronischem Unterbauchschmerz bei Frauen durch Verwachsungen oder Endometriose. Zum Einsatz von Tramadol bei Fibromyalgie-Syndrom konnte kein Konsens erzielt werden.

Kontraindikationen

Opiode sollten NICHT eingesetzt werden zur Behandlung von primären Kopfschmerzen, funktionell somatoformen Störungen, chronischem Schmerz als Symptom psychischer Störungen, chronischer Pankreatitis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Differentialindikation opioidhaltiger Analgetika

Eine Empfehlung für den Einsatz eines bestimmten Opioids kann nicht gegeben werden, dies gilt auch für die unterschiedlichen Applikationsformen. Die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit kann verschieden sein und ist zu berücksichtigen.

Transdermale Systeme unterscheiden sich nicht in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von oral einzunehmenden Opioiden. Bei starken Schwankungen der Schmerzintensität am Tag oder in der Nacht sollten sie nicht eingesetzt werden.

Ergänzend wird auf die Ausführungen der

KBV zu Tapentadol in Wirkstoff *aktuell* hingewiesen: Tapentadol ist ein Opioid und ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Retardiertes Tapentadol sollte nur bei Patienten mit schweren nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen eingesetzt werden, bei denen retardiertes Morphin, Oxycodon oder Hydromorphon zu keiner ausreichenden Schmerzkontrolle führen oder nicht vertragen werden. Es kann eine Alternative bei starken gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter vergleichbarer Opioidtherapie sein.

Praktische Empfehlungen zur Therapie mit Opioiden

Eine alleinige Therapie mit Opioiden sollte nicht erfolgen. Nicht-medikamentöse Behandlungsansätze sind je nach Schmerzursache konsequent zu nutzen und Opiode nach einem festen Einnahmeschema anzuwenden. Die Dosis soll dabei schrittweise gesteigert werden. In der Einstellungsphase kann eine Bedarfsmedikation mit nicht retardierten Opioiden oder nicht-opioidhaltigen Analgetika verordnet werden. Ultrakurzwirksame bukkal oder nasal wirksame Opiode sollten nicht als Bedarfsmedikation eingesetzt werden, sie sind nur zugelassen zur Behandlung von Schmerzspitzen bei Tumorpatienten. Es besteht starker Konsens, dass eine Tagesmaximaldosis von 120 mg Morphinäquivalent beachtet werden soll, da höhere Dosen mit häufigeren Krankenhausaufenthalten und psychischen Nebenwirkungen assoziiert sind. ➔

Äquivalenzdosistabelle, Abbildung 1

Opioid	Beispieldosierung	Faktor (Opioid:Morphin)
Buprenorphin transdermal	35 µg/h	1:75
Fentanyl transdermal	25 µg/h	1:100
Hydromorphon oral	8 mg/d	1:(5-)7,5
Morphin oral	60 mg/d	Referenz
Oxycodon oral	30 mg/d	1:2
Tapentadol oral	150 mg/d	2,5:1
Tilidin oral	600 mg/d	10:1
Tramadol oral	600 mg/d	10:1*

Opioidrotation: Bei Toleranzentwicklung kann eine Dosiserhöhung, ein Opioidwechsel oder ein Opioidentzug durchgeführt werden. Zunächst muss dafür die Opioidtagesdosis mittels entsprechender Äquivalenzdosen in die Morphindosis umgerechnet werden. Die Tagesdosis des neuen Opioids sollte um 25 % - 50 % unter dieser errechneten Äquivalenzdosis gewählt werden. Optional kann eine retardierte Medikation um ein Sechstel der errechneten Tagesdosis in unretardierter Form ergänzt werden, um schrittweise die erforderliche Dosis zu ermitteln. [s. Äquivalenzdosistabelle, Abb. 1]

Interaktionen: Die Kombination von Opioiden mit Tranquilizern sollte vermieden werden, da unter der kombinierten Therapie ein erhöhtes Risiko für Atemdepression, Koma und Tod besteht. Auch die Kombination mit Pregabalin oder Gabapentin ist wegen der erhöhten Mortalität zu vermeiden. Da der Metabolismus einzelner Opiode durch Enzyminduktion bzw. -hemmung relevant verändert wird, ist genauestens zu prüfen, ob die Komedikation gefahrlos kombiniert werden kann.

Nebenwirkungen

Während die initial häufig erforderliche antiemetische Therapie meist nach 2 - 4 Wochen beendet werden kann, sollten Laxantien zur Behandlung der Obstipation langfristig und bereits prophylaktisch eingesetzt werden. Opioidassoziierte psychische Auffälligkeiten, Angst, depressive Symptome, Verwirrtheit und (selbst)gefährdendes Verhalten können auftreten und zur Modifikation oder Beendigung der Therapie Anlass geben.

Behandlung besonderer Patientengruppen

Bei **älteren Patienten** ist die längere Wirkdauer der Opiode zu beachten. Die Therapie sollte mit einer 25 % - 50 % niedrigeren Dosis im Vergleich zu jüngeren Patienten begonnen werden. Dosissteigerungen sollten langsam erfolgen. **Schwangere** sollten nicht mit Opioiden behandelt und die Therapie bei geplanter Schwangerschaft rechtzeitig beendet werden.

Achtung! Bei **Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen** können Opiode ein zentrales Schlafapnoesyndrom auslösen

oder verschlechtern und die Wirksamkeit einer kontinuierlichen Überdruckbeatmung verschlechtern.

Aufklärung der Patienten und Therapie-dokumentation

Die Leitlinie empfiehlt explizit Patienten über die möglichen Nebenwirkungen wie erhöhtes Sturzrisiko, sexuelle oder endokrine Funktionsstörungen sowie schlafbezogene Atemstörungen aufzuklären und den Patienten einen bundeseinheitlichen Medikationsplan auszuhändigen. Mit dem Patienten sollen individuelle und realistische Therapieziele vereinbart werden. Dazu sollte die Therapie initial alle 4 Wochen, später mindestens einmal pro Quartal auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft und das Ergebnis dokumentiert werden.

Behandlungsdauer/Behandlungspause

Wenn die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden, oder intolerable Nebenwirkungen auftreten, sollte die Opioidtherapie beendet werden. Dies sollte schrittweise durch Dosisreduktion geschehen. Bei allen Patienten sollte nach sechsmonatiger Opiodeinnahme eine Therapiepause erwogen werden, um die ggf. ausreichende Wirksamkeit der begleitenden nicht-medikamentösen Schmerztherapie abzuschätzen.

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken/Koordinator der Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität

Quellen:

Deutsche Schmerzgesellschaft
https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/pdf/LONTS_Praxiswerkzeug_09.pdf
 KBV Wirkstoff *aktuell* 05/2018 Tapentadol

Chronische Schmerzen im ICD-Katalog

Schmerzen, die länger als sechs Monate anhalten, werden als chronische Schmerzen bezeichnet. Auch immer wiederkehrende Schmerzen, wie z. B. Migräne, gelten als chronische Schmerzen, wenn sie an mehr als 15 Tagen im Monat auftreten. Im Falle von nicht oder nicht ausreichend therapierten chronischen Schmerzen entsteht ein Schmerzgedächtnis. Es treten u. a. Schlafstörungen auf und die körperliche sowie die seelische Belastbarkeit ist erheblich eingeschränkt. In der Folge reduziert sich auch die Leistungsfähigkeit im Beruf und nicht selten kommt es zur dauerhaften Arbeitsunfähigkeit und Depressionen. Die Behandlung des chronischen Schmerzes erfolgt überwiegend ambulant, im Idealfall in einem interdisziplinären Team.

Im ICD-10-Katalog sind chronische Schmerzen in verschiedenen Kapiteln abgebildet, wie z. B. unter „Allgemeinsymptome“. Wenn chronische Schmerzen zusätzlich klinisch relevante Leiden und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen bedingen, findet sich dies im ICD-10-Katalog unter den „Somatoformen Störungen“.

Wirkstoff im Spotlight: Metamizol

Das rezeptpflichtige Metamizol belegt seit Jahren einen der vordersten Ränge der umsatzstärksten Arzneimittel. Die Verordnung von Metamizol zur längerfristigen Therapie von Schmerzen des Bewegungsapparates sowie bei Bauchschmerzen ist weder durch die Studienlage noch durch die Fachinformation abgesichert. Trotzdem sind die Verordnungszahlen in den letzten 10 Jahren um fast das Doppelte angestiegen. Zusammengefasst die aktuellsten Fakten rund um Metamizol:

Eigenschaften und Indikationen

Metamizol wirkt analgetisch, antipyretisch und spasmolytisch. Zugelassene Anwendungsgebiete bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sind akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen und sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, sowie hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Nebenwirkungen

Die Agranulozytose ist eine mögliche schwere Nebenwirkung von Metamizol, die

unabhängig von Dosierung und Anwendungsdauer auftreten kann. Eine sorgfältige Beobachtung von Symptomen ist daher während der gesamten Behandlungsdauer notwendig. Auch Schockreaktionen insbesondere nach intravenöser Gabe sind möglich.

Der im Dezember 2020 veröffentlichte **Rote Hand Brief** warnt vor Leberschäden unter der Behandlung mit Metamizol. Die Leberschäden traten wenige Tage bis Monate nach Einnahmebeginn auf. Als Ursache wird ein immunallergischer Mechanismus vermutet. Anzeichen und Symptome schlossen erhöhte Leberenzymwerte im Serum mit oder ohne Ikterus ein, häufig im Zusammenhang mit anderen Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber und Eosinophilie oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis. Um schwerwiegende Komplikationen wie akutes Leberversagen oder gar eine Lebertransplantation zu verhindern, ist es wichtig, Patienten über mögliche Frühsymptome einer arzneimittelbedingten Leberschädigung aufzuklären. Hierzu zählen

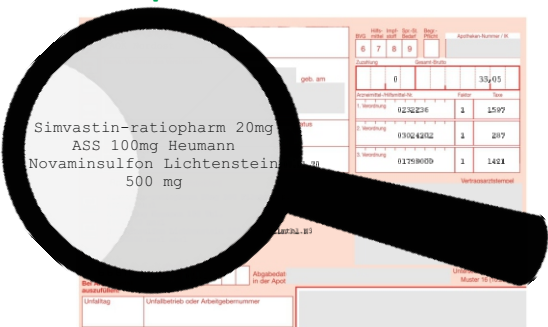


Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Pruritus und Exanthem. Ikterus, Stuhlfärbung und Dunkelfärbung des Urins sind auffällige Symptome, bei denen die Anwendung von Metamizol unmittelbar zu beenden und ein Arzt aufzusuchen ist, um die Leberfunktion überprüfen und überwachen zu lassen.

Quellen:

Rote-Hand-Brief zu Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden, 15.12.2020
Fehler und Lösungen bei der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen, Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1381 - 1388
Arzneiverordnungs-Report 2020
Arzneimittelbedingte Leberschäden (arzneimitteltherapie.de)

Rezept im Fokus: Metamizol und ASS



Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure (ASS) die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS vermindern. Daher sollte bei der Behandlung mit Metamizol eine genaue Indikationsstellung erfolgen und die Dosis sowie die Einnahmedauer so gering wie möglich gewählt werden. Ob die zeitversetzte Einnahme von Metamizol und ASS auch im langfristigen Verlauf Vorteile bringt, ist anhand der jetzigen Datenlage unklar. Bei kurzfristiger Kombination kann die Interaktion durch eine zeitversetzte Einnahme abgemildert werden: **ASS zuerst**, dann frühestens **nach 30 Minuten Metamizol** [1]!

Auf diese klinisch relevante Wechselwirkung machte der Ausschuss für Humanarzneimit-

tel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) im März letzten Jahres aufmerksam und ordnete eine Anpassung der jeweiligen Produktinformationen an [2]. Auf die Wirkung des Thrombozytenaggregationshemmers ASS sind vor allem Patienten mit kardio- bzw. zerebrovaskulären Vorerkrankungen angewiesen. Eine Interaktion zwischen ASS und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen und Naproxen, die zur Aufhebung der Thrombozytenaggregationshemmung und damit zum Verlust der protektiven Wirkung führen kann, ist schon seit mehreren Jahren bekannt [1]. Auch bei dieser Kombination kann neben strenger Indikationsstellung, geringer Einnahmedauer und Dosis ein zeitlicher Abstand von Vorteil sein: Ibuprofen sollte **ein bis zwei Stunden nach** oder **acht Stunden vor ASS** eingenommen werden [3].

Ursache der beschriebenen Wechselwirkung ist ein Wettbewerb zwischen ASS und Ibuprofen um die Bindungsstelle am Wirkort, der Cyclooxygenase 1. Ein ähnlicher Mechanismus wird auch bei der Kombination mit Metamizol beschrieben, aber nicht abschließend geklärt [1].

Da die Kombination in der Praxis auch durch eine Selbstmedikation mit ASS entstehen kann, sollte der Patient auch bei alleiniger Verordnung von Metamizol, Ibuprofen oder Naproxen auf die Interaktion hingewiesen werden.

Quellen:

1. Interaktion von Metamizol und ASS: Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen? Arzneiverordnung in der Praxis, Band 46, Heft 1-2/März 2019
2. 14/20 Informationen der Institutionen und Behörden: CMDh/PRAC: Wechselwirkung zwischen ASS und Metamizol: Aktualisierung der Produktinformationen ASS-haltiger Arzneimittel zur Hemmung der Thrombozytenaggregation
3. Gecheckt: ASS und NSAR - Wann die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufgehoben wird, DAZ 2020 Nr. 41, S. 36-39

Verkürzter Einsatz von Antibiotika empfohlen – Die neue S3-Leitlinie Halsschmerzen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Halsschmerzen stellen keine generelle Indikation für eine Antibiotikatherapie dar – auch nicht, wenn sie bakteriell verursacht werden.

Ein Ziel der neuen Leitlinie Halsschmerz ist, den nicht nutzungsgemäßen Antibiotikaverbrauch zu senken. Patienten sollten im Beratungsgespräch aufgeklärt werden, dass Halsschmerzen circa eine Woche anhalten können und meist selbstlimitierend sind. Das Risiko für behandlungsnotwendige Komplikationen ist bei Halsschmerzen so gering, dass eine Antibiotikatherapie primär zur Verkürzung der Krankheitsdauer dient. Die Symptome klingen bei einer Antibiotikagabe durchschnittlich 16 Stunden früher ab, jedoch erleiden circa 10 % der Patienten Durchfälle, Allergien, Mykosen oder andere unerwünschte Nebenwirkungen.

Zu 50 % - 80 % ist die Ursache von Halsschmerzen viral bedingt. Eine symptomatische Behandlung, zum Beispiel mit Lutschtabletten oder NSAR wie Ibuprofen, sowie die Anleitung zum Selbstmanagement stehen therapeutisch im Vordergrund. Körperliche Schonung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Vermeidung von Tabakkonsum sind sinnvolle Empfehlungen.

Sofern Verdacht auf einen Infekt durch A-Streptokokken besteht und eine Therapie mit Antibiotika in Erwägung gezogen wird, dienen verschiedene Scores als Entscheidungshilfen. Das Punkte-Ergebnis des Centor-, Mclsaac- oder FeverPAIN-Scores unterstützt bei der Abschätzung, ob ein Patient durch eine antibiotische Therapie

Antibiotische Therapie (>15 Jahre/Erwachsene)	Antibiotische Therapie (3 bis 15 Jahre)
Pencillin V 3 x 0,8 - 1,0 Mio I.E./Tag per os 5 - 7 Tage	Pencillin V 0,05 - 0,1 Mio. I.E./kg KG/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen per os 5 - 7 Tage
Bei Pencillin-Unverträglichkeit Clarithromycin 2 x 250 mg - 500 mg/Tag per os 5 Tage	Bei Pencillin-Unverträglichkeit Clarithromycin 15 mg/kg KG/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen per os 5 Tage

profitieren könnte. Warnhinweise bei akuten Halsschmerzen, sogenannte red flags, sind zum Beispiel das Scharlach-Exanthem, eine Mononukleose oder eine Immunsuppression. Für diese Patienten sind die Scores nicht anwendbar und es muss eine individuelle Diagnostik, Beratung und Therapie erfolgen.

Penicillin ist bei einer bakteriellen Tonsillopharyngitis das Antibiotikum der ersten Wahl, da es wegen seines engen Wirkspektrums das geringste Schadenspotential aufweist.

Die Länge der antibiotischen Behandlung ergibt sich aus dem Therapieziel. Soll die Symptombdauer verkürzt werden, reichen fünf bis sieben Tage aus. Durch die kürzere Einnahmedauer ergibt sich ein geringerer Effekt auf das Mikrobiom und das Risiko einer Resistenzentwicklung wird reduziert. Zeigt sich nach zwei bis vier Tagen keine

Besserung der Beschwerden, sollte die Antibiose abgesetzt und die Therapiestrategie reevaluiert werden. Je länger ein Antibiotikum eingenommen wird, desto höher ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Resistenzen und Toxizität.

Quelle:
 S3-Leitlinie „Halsschmerzen“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) 10/2020 AWMF-Register-Nr. 053-010

Kontakt

AOK Nordost – Die Gesundheitskasse
 Arzneimittelversorgung
 14456 Potsdam

E-Mail-Service: www.aok.de/nordost/mail
 Internet: www.aok.de/nordost
 Telefon: 0800 265080-24000 (kostenfrei)

Dies ist eine Information gemäß § 73 Absatz 8 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).
 Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: www.aok.de/gp.

Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam
 Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung, Vertretungsberechtigt: Daniela Teichert – Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, Hans-Joachim Fritzen – Stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes der AOK Nordost

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral.

Bilder: Shutterstock/Alexander Rath