

# Update Nicht-Opioide Schmerzmittel

Workshop Wiler Symposium 2015



Dr. M. Looser, Chefarzt Stv., Spital Wil

# Nicht-Opioide - Um was geht es ?

METAMIZOL

PARACETAMOL

NSAR

COXIBE

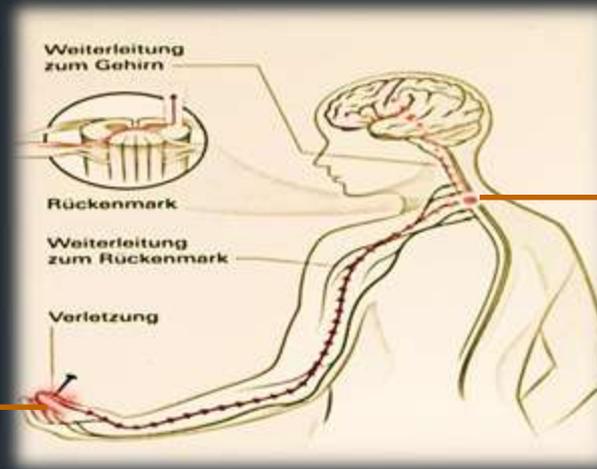
Wirksamkeit bei allen Stoffklassen gut belegt.

Keine Wirkung ohne Nebenwirkung !

Der differenzierte Einsatz der Nicht-Opioide richtet sich in erster Line nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten und den daraus abgeleiteten Kontraindikationen der einzelnen Substanzen.

Sehr individuelles Ansprechen der Patienten auf die einzelnen Substanzen !

# Wie wirken Nicht-Opioide ?



## Periphere COX-2 Aktivität

Schmerzreiz führt über COX-2 Aktivierung zur Prostaglandinsynthese.

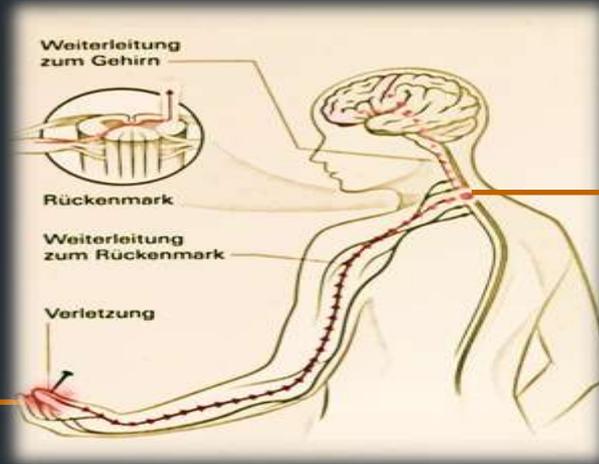
- Aktivierung nozizeptiver Schmerzrezeptoren
- Lokale Entzündungsreaktion

## Zentrale COX-2 Aktivität

Schmerzreiz führt über COX-2 Aktivierung zur Prostaglandinsynthese.

- Prostaglandine fördern die Übertragung der Schmerzleitung im RM-Hinterhorn.

# Wie wirken Nicht-Opioide ?



NSAR  
Coxibe

Sinnvolle Kombination !!

Paracetamol  
Metamizol

~~Periphere COX-2 Aktivität~~

~~Schmerzreiz für  
Prostaglandinsynthese~~

- ~~- Aktivierung~~
- ~~- Lokale Entzündungsreaktion~~

~~Zentrale COX-2 Aktivität~~

~~Aktivierung  
der Schmerzleitung im Rückenmark.~~

**ANALGESIE**

# Wie wirken Nicht-Opioide ?

Analgetischer Effekt über COX-2 Hemmung

## NSAR/Coxibe

Periphere COX-2-Hemmung – hemmen «Schmerzentstehung»

## Metamizol/Paracetamol

Zentrale COX-2 Hemmung – hemmen «Schmerzweiterleitung»

Werden im ZNS in aktive Form umgewandelt - keine klinisch relevante periphere COX-2 Hemmung – keine typischen «NSAR» Nebenwirkungen.

# Fall 1 – 53 jähriger Mann – BWK-Fraktur



Gesunder Patient – nimmt keine Medikamente

Konservative Therapie mit Tramal® und ..... ??

# Fall – 53 jähriger Mann

Nach 3 Wochen Therapie Konsultation beim HA wegen

Status febrilis

Stomatitis

Pharyngitis

**Novalgine**  
Oblongtabletten / comprimés oblongs  
Metamizolum natrium  
Schmerzmittel / Analgésique  
Zum Einnehmen / À prendre par voie orale  
50 Oblongtabletten / comprimés oblongs à 0,5 g

**sanofi aventis**

		Automat	Mikroskop	Automat	Mikroskop	Automat	Mikroskop	Automat
Hämoglobin	140 - 180 g/l	126		119		111		114
Hämatokrit	0,40 - 0,54	0,36		0,34		0,31		0,32
Erythrozyten	4,6 - 6,4 T/l	4,4		4,1		3,9		3,9
Erythrozyten	37 - 51 pg	29		29		29		30
Hämoglobin	310 - 360 g/l	348		354		355		362
Hämoglobin	80 - 95 fl	83		82		82		82
Hämoglobin	17 - 46 fl	41,8		41,8		36,8		37,7
Hämoglobin	16 %	14,1		13,4		13,4		12,9
Hämoglobin	5,7 %	5,7		0,0		0,0		0,0
Hämoglobin	10,0 G/l	1,9		1,1		0,8		0,6
Hämoglobin	<16,0 %			0,0		0,0		0,0
Hämoglobin	25,0 - 62,0	0,0		0,0		0,0		0,0
Hämoglobin	<8	0,0		0,0		0,0		0,0
Hämoglobin	<2,0	3,6		1,0		1,3		0,0
Monozyten	2,0 - 7,0 %	16,2		12,4		3,6		5,3
Lymphozyten	20,0 - 40,0 %	60,8		65,8		64,9		63,0
Plasmazellen	%	1,0		0,0		1,0		1,0
reaktive Lymphozyten		+		+		+		+
Thrombozyten	150 - 350 G/l	631		412		231		186
PDW	9 - 14 fl	11,1		12,2		11,8		11,7
MPV-Mittlere Plättchenvolumen	8,3 - 11,9 fl	9,5		9,8		9,9		10,0
Anisozytose		+		+		+		+
Riesenthrombozyten		+		+		+		+

Die Resultate der Untersuchungen der nachfolgenden Fachrichtungen erhalten Sie auf einem separaten Befund.  
-Chemie

Cheflaborantin Frei Christine

**Agranulocytose!!!**

# Metamizol - Agranulozytose

Das Risiko einer Agranulocytose durch Metamizol lässt sich wegen der Seltenheit des Ereignisses nur schwer bestimmen !

1986

Häufigkeit von **1 zu 1,1 Millionen pro Woche Anwendung.**

International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS , Multizentrisch

Studien aus den Niederlanden und Spanien bestätigten die in der IAAAS beobachtete Größenordnung des Risikos.

1999

Schweden: Risiko von **1 auf 1439 Verschreibungen.**

Diese Berechnung basiert aber auf einer absoluten Zahl von nur 8 Fällen

2002

**0,2 Fälle pro Million Anwendungstage**

Retrospektive Studie 1997-2001

2009

**0,16 Fälle pro Million Anwendungstage**

Prospektive Studie – Hämatologiezentren in Polen Einzugsgebiete mit insgesamt 300 Mio Einwohner.

# Metamizol - Agranulozytose

Schwerwiegendes aber äussert seltenes Ereignis !

Metamizol darf den Schmerzpatienten wegen dieser NW nicht vorenthalten werden !

50% der Fälle in erster Anwendungswoche, ca 95% innerhalb erster 2 Monate.

Das Risiko an einer «NSAR» - Nebenwirkung zu sterben ist um ein vielfaches höher als an durch Metamizol induzierten Agranulocytose zu versterben.

Deutschland: Zwischen 2000 und 2010 700 Mio Metamizol Verordnungen mit 215 gemeldete Agranulocytosen. Hätten all diese ein NSAR bekommen hätte es geschätzte 20.000 schwere/letale Zwischenfälle gegeben !!

# Metamizol - Agranulozytose

Anwendung unter Aufmerksamkeit für diese Nebenwirkung

Laborkontrolle am Ende erster Woche ? Weiter ?

Wichtig: **Patienteninformation** – HA aufsuchen bei

Fieber oder  
Stomatitis oder  
Halsschmerzen

# Metamizol



## Gutes Risiko-Nutzen Profil

### Kontraindikation

St.n. Agranulocytose in Anamnese,  
Vorbestehende Blutbildungsstörungen.

### Kombination

Kombination mit <b>NSAR/Coxiben:</b>	Synergistischer Effekt
Kombination mit <b>Paracetamol:</b>	Unklar
Kombination mit <b>Opioiden:</b>	Opioid-sparender Effekt

### Speziell

Hemmt Calciumeinstrom in glatte Muskelzellen → Spasmolyse !!

**Mittel der Wahl bei kolikartigen Schmerzen**

# Fall 2 – 77 jähriger Mann – akute Lumbago



**PA** Hypertensive Herzerkrankung, VHF, Niereninsuffizienz

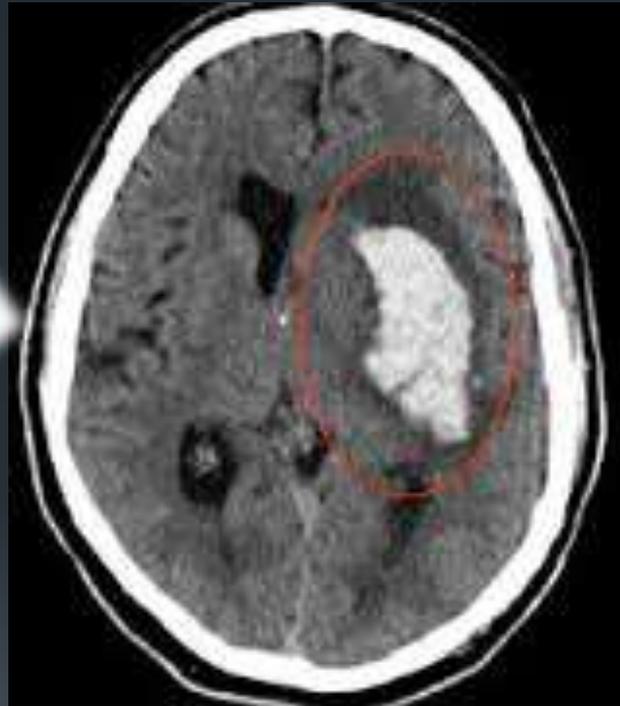
**Medis**

Lisinopril, Amlodipin, Marcumar (INR 2.6), Torem

Scherzmedikation: Oxycontin 2x 10mg und ... ??

# Fall 2 – 77 jähriger Mann – akute Lumbago

Nach 7 Tagen Hemisymptomatik und Eintrübung

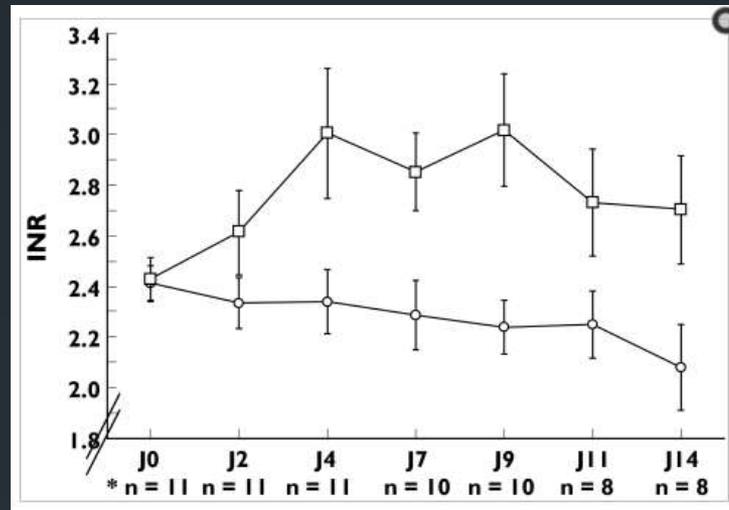


**INR 7.1 !!**

Oxycontin® 2x10mg und Dafalgan® 4x1gr

# Paracetamol

**Interaktion:** Marcoumar® + Paracetamol →→ INR ↑↑



**Dosierung:** Oxycontin® 2x10mg und Dafalgan® 4x1gr

Flache Dosis-Wirkungskurve ! 4x 500mg sind meist genug

Nur ca. jede 10. Patient profitiert von einer Dosiserhöhung auf 4x 1gr !

Mehr gastrointestinale NW in hoher Dosierung !

# Paracetamol

Gutes Risiko-Nutzen Profil !!

## Kontraindikation

Leberinsuffizienz, Aethyliker

## Geriatrische Patienten

4 x 1g überdosiert

4x 500 mit gutem analgetischen Effekt und weniger NW

## Interaktionen

Marcoumar: INR ↑↑

Alkohol: Lebertoxizität ↑↑

## Kombination

Kombination mit **NSAR/Coxiben**: Synergistischer Effekt

Kombination mit **Metamizol**: Unklar

Kombination Mit **Opioiden**: Opioid-sparender Effekt

# Fall 4 — 46 jähriger Patient - Kopfschmerz



PA	Blande
Diagnose	Spannungskopfschmerz
Verlauf	Analgetische Therapie mit .....?? Nach 3 Tagen Übelkeit/Bauchschmerzen

# Nicht Opioiden und Gastrointestinale Beschwerden



Gastrointestinale Beschwerden können unter allen 4 Substanzklassen der Nicht-Opioiden auftreten !

Häufig unter Kombinationstherapie !

Cave Kombinationstherapie – was ist schuld ? Welches stoppen ?

# Fall 5 — 68 jähriger Patient - Gichtanfall

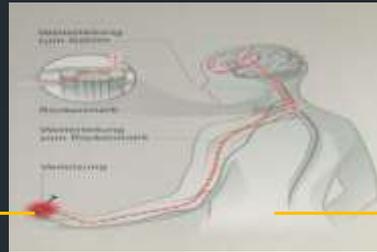


«Entzündungshemmer» !!

Primärer Einsatz von **NSAR`s** oder **Coxiben**

Aber zusätzliche Gabe von Paracetamol oder Metamizol möglich.

# Wirkung Coxibe und NSAR



Lokaler Effekt

Systemischer Effekt

Lokal Induzierbar COX-2

Schmerz  
Entzündung

Konstitutiv-induzierbar COX-2

Gefäße → Dilatation  
→ Plaque-Stabilisierung

Niere → Durchblutung ↑

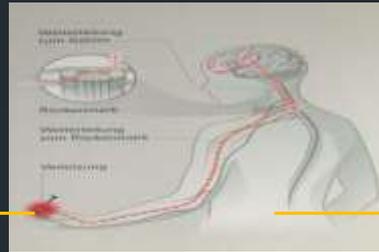
Magen, Darm → Abheilung Läsionen

Konstitutiv COX-1

Thrombozyten → Aggregation

Magen, Darm → Schleimhautschutz

# Wirkung NSAR



Lokaler Effekt

Systemischer Effekt

NSAR = Präferenzzielle COX-1 Hemmer

Lokal Induzierbar COX-2

Schmerz  
Entzündung

Konstitutiv-induzierbar COX-2

Gefäße → Dilatation  
→ Plaque-Stabilisierung  
Niere → Durchblutung ↑  
Magen, Darm → Abheilung Läsionen

Konstitutiv COX-1

Thrombozyten → Aggregation  
Magen, Darm → Schleimhautschutz

**Analgesie**  
**Entzündungshemmung**

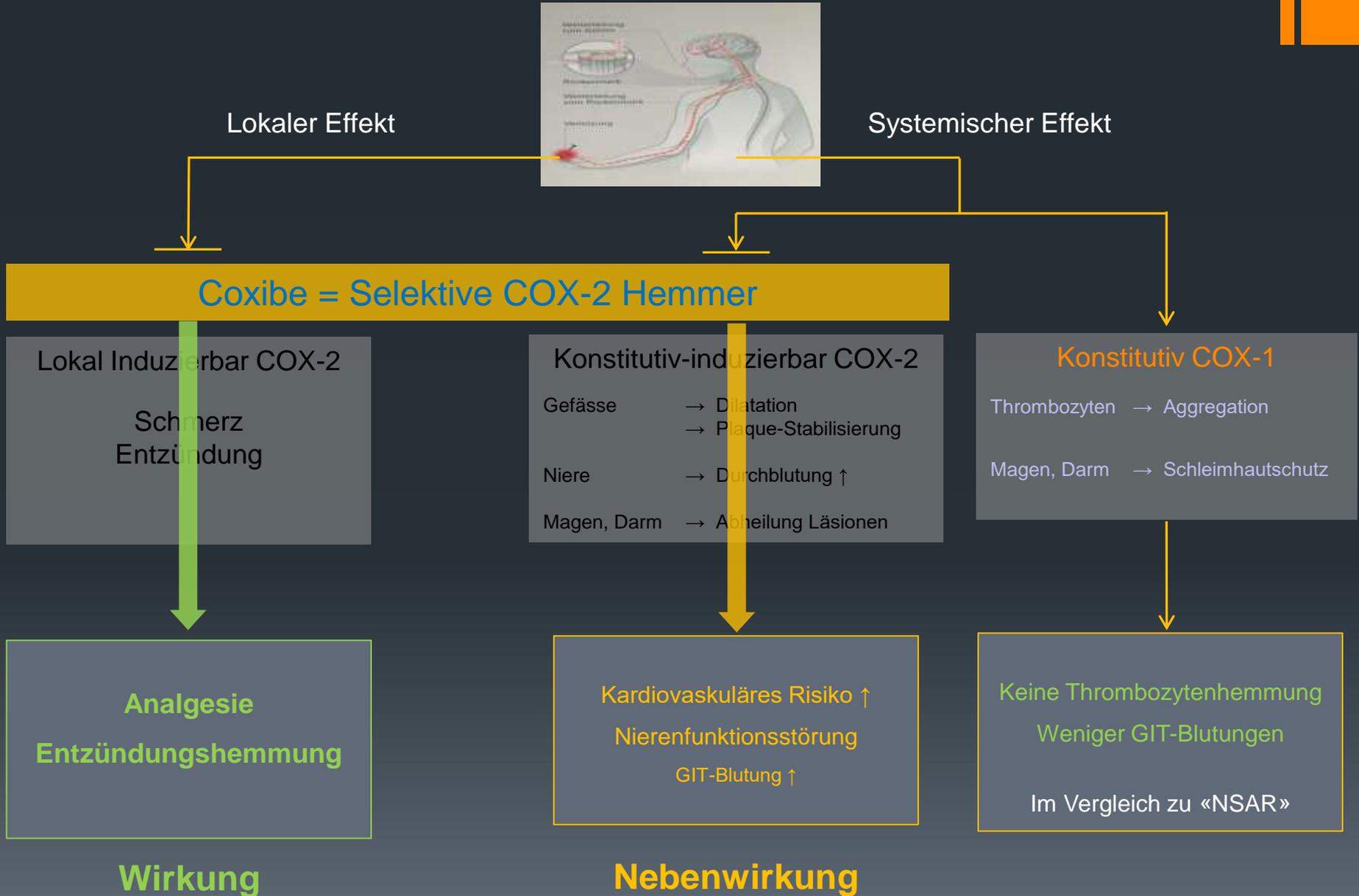
Kardiovaskuläres Risiko ↑  
Nierenfunktionsstörung  
GIT-Blutung ↑

Thrombozytenaggregation ↓  
Nierenfunktionsstörung  
GIT-Blutung ↑

**Wirkung**

**Nebenwirkung**

# Wirkung Coxibe



# NSAR versus Coxibe



Gute Studienlage

Coxibe mit vergleichbarer analgetischen Wirkung wie NSAR.

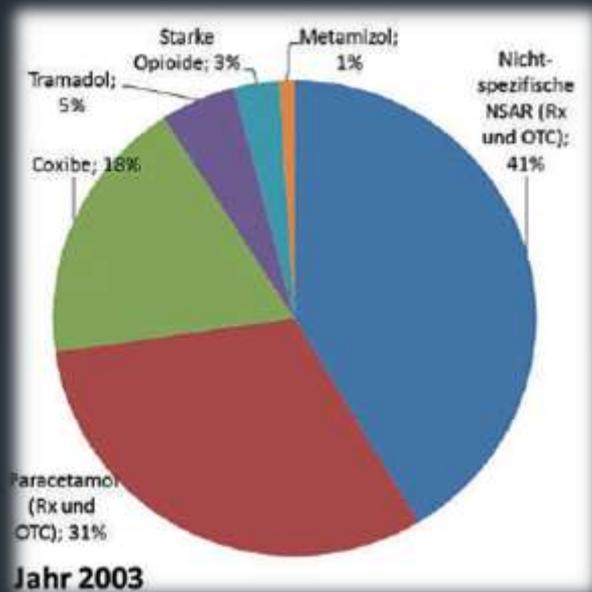
Gringere COX-1 Hemmung der Coxibe führt zu

Coxibe mit signifikant weniger symptomatischen Magenulcerationen, dyspeptischen Beschwerden oder Ulcuskomplifikationen wie herkömmliche NSAR.

Keine Plättchenhemmung durch Coxibe: 3x weniger Blutungskomplikationen bei antikoagulierten Patienten wie unter NSAR

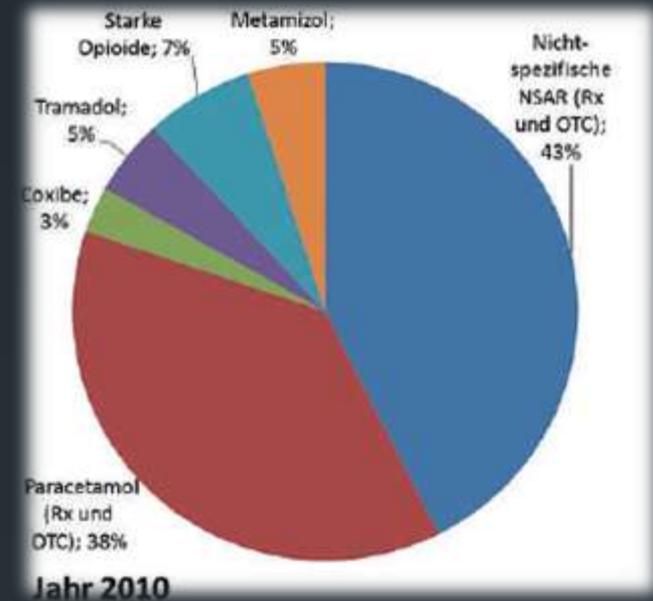
# Eine üble Geschichte

2003



?

2010



## 2004 Vioxx®-Skandal

Signifikant mehr kardiovaskuläre Todesfälle unter Vioxx® als unter Placebo – Vioxx® ausser Handel genommen !

# Kardiovaskuläres Risiko NSAR/Coxibe

Substanz	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Kardiovaskulärer Tod
Naproxen	0,82 (0,27-1,67)	1,76 (0,91-3,33)	0,98 (0,41-2,37)
Ibuprofen	1,61 (0,50-5,77)	3,36 (1,00-11,60)	2,39 (0,69-8,64)
Diclofenac	0,82 (0,29-2,20)	2,86 (1,09-8,36)	3,98 (1,48-12,70)
Celecoxib	1,35 (0,71-2,72)	1,12 (0,60-2,06)	2,07 (0,98-4,55)
Etoricoxib	0,75 (0,23-2,39)	2,67 (0,82-8,72)	4,07 (1,23-15,70)
Rofecoxib	2,12 (1,26-3,56)	1,07 (0,60-1,82)	1,58 (0,88-2,84)
Lumiracoxib	2,00 (0,71-6,21)	2,81 (1,05-7,48)	1,89 (0,64-7,09)

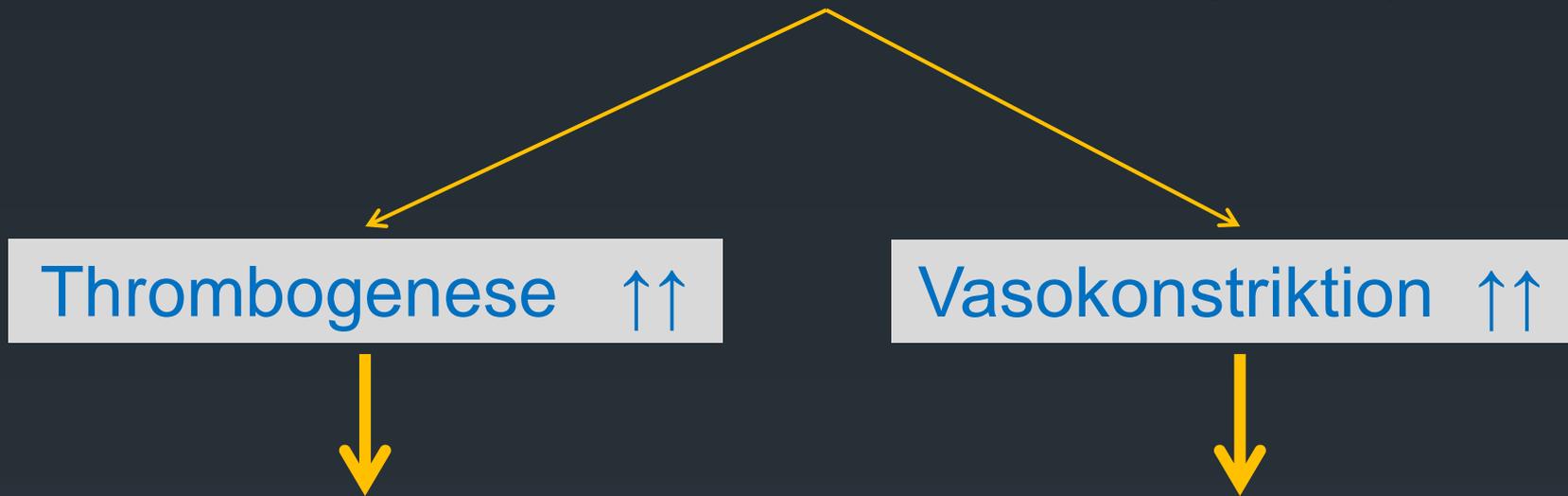
Vergleichbares  
kardiovaskuläres Risiko

Quelle: BMJ 2011, Metanalyse 31 Studien 116000 Pat.

# Kardiovaskuläres Risiko NSAR/Coxibe



COX-2-Hemmer hemmen die Prostacyclinsynthese



Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

# NSAR oder Coxib ?



Coxibe zu Unrecht vom Markt verdrängt

Es gibt keinen Grund, Coxibe nicht als Analgetikum der ersten Wahl einzusetzen – im Gegenteil, sie sollten den «NSAR» vorgezogen werden !

~ 50% weniger GIT-Blutungen unter Coxiben  
Keine Plättchenhemmung

GIT-Blutungsrisiko: Coxibe ~ NSAR + PPI

# Fall 6 – 69 jähriger Patient - Schulterschmerz



Pat. leidet seit 5 Tagen an einer Enteritis.  
Seit heute Schulterschmerzen bei bekannter Omarthrose.

Sonst gesund – keine Medikamente.

Analgesie mit..... ??

# Fall 6 – 69 jähriger Patient - Schulterschmerz

Nach 5 Tagen Hospitalisation bei AZ ↓

Labor Hausarzt

Creatinine	<97	umol/l	94,7
Glucose	3,3-6,05	mmol/l	10,9 [•]
GPT	≤41	U/l	56,7 [•]
Kalium	3,6-5	mmol/l	3,29 [-]
GOT	≤40	U/l	
GGT	<71	U/l	
Alkalische Phosphatase	40-129	U/l	
Bilirubin	≤21	umol/l	



5 Tage später

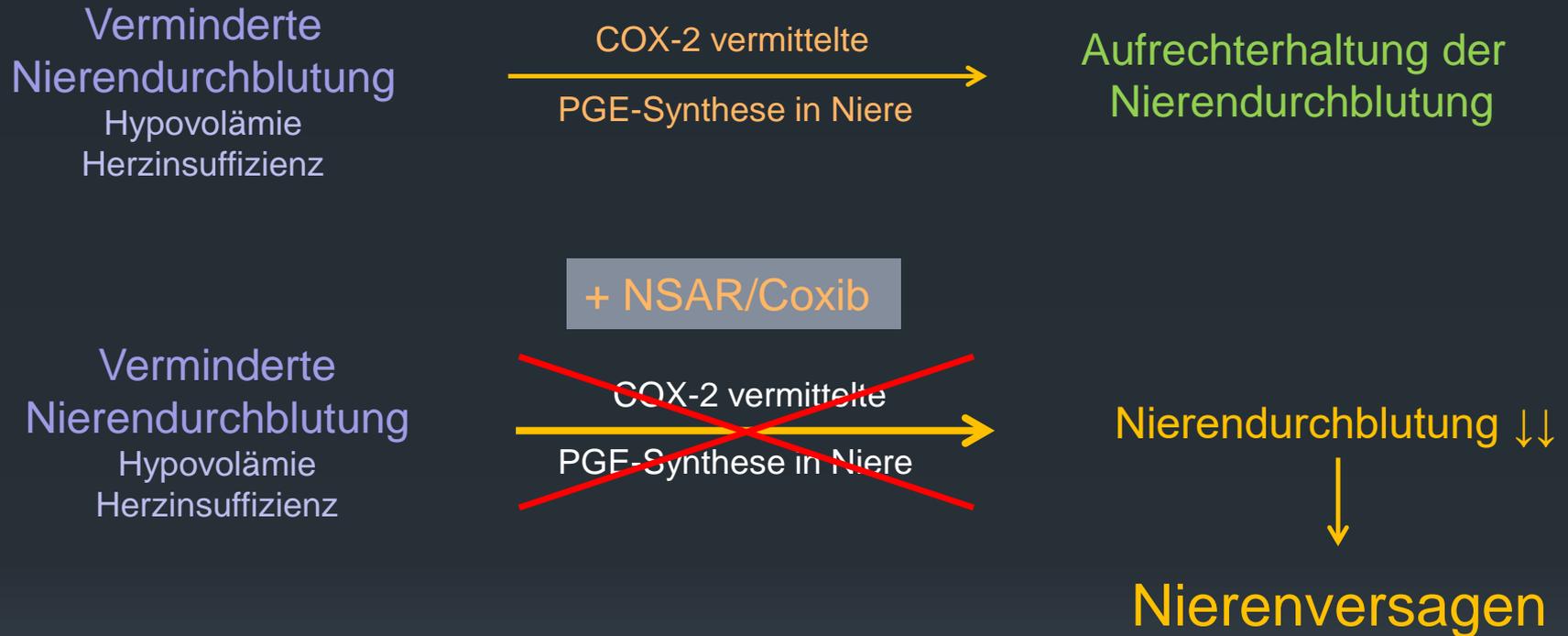
Spitaleintritt

Seite	1	Auftragsnummer	50418014	50417014	50415063
		Eingangsdatum	18.04.15	17.04.15	15.04.15
		Eingangszeit	8h24	7h56	14h50
		Entnahmezeit	8h24	7h56	14h50
<b>Chemie</b>					
Glukose	3,9 - 5,6	mmol/l			8,9
Glukose nüchtern	3,9 - 5,6	mmol/l	17,5		
Natrium	130 - 145	mmol/l	137	137	134
Kalium	3,5 - 5,1	mmol/l	4,4	4,2	4,0
Calcium (gesamt)	2,0 - 2,6	mmol/l			2,3
Phosphat	0,80 - 1,50	mmol/l		1,18	
Creatinin		μmol/l	142	277	804
Harnsäure	210 - 430	μmol/l		598	
Albumin	34 - 48	g/l			40
C reaktives Protein	< 5	mg/l			29,3
ASAT	< 40	U/l			29
ALAT	< 55	U/l			49
GGT	< 65	U/l			71
AP	40 - 130	U/l			70

Nierenversagen !

NSAR stopp, Volumentherapie – Normalisierung der Nierenwerte

# Nierendurchblutung und NSAR/Coxibe



Risiko Nierenversagen: NSAR ~ Coxibe

# Kontraindikationen NSAR / Coxibe

## Herzinsuffizienz NYHA III-IV (NYHA I-II = relative KI)

NSAR/Coxibe führen bei verminderter Nierenperfusion bei Herzinsuffizienz über die COX-2 Hemmung zur Wasserretention und kardialen Dekompensation. Heben Wirkung der Diuretika auf.

## Hypertonie - va schlecht eingestellte

NSAR/Coxibe heben Wirkung der Diuretika/Antihypertensiva auf. Gefahr der hypertensiven Entgleisung

## Niereninsuffizien (chronische NI mit GFR < 30ml/min, jede akute NI)

NSAR/Coxibe können zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion und zum Nierenversagen bis Dialysepflichtigkeit führen!

## Hohes kardiovaskuläres Risiko (10-Jahresrisiko über 10%)

## Entzündliche Magen-Darm Erkrankungen

# Fall 7 — 68 jähriger Patient - Gichtanfall



**PA** Chronische Niereninsuffizienz GFR 40, art. Hypertonie

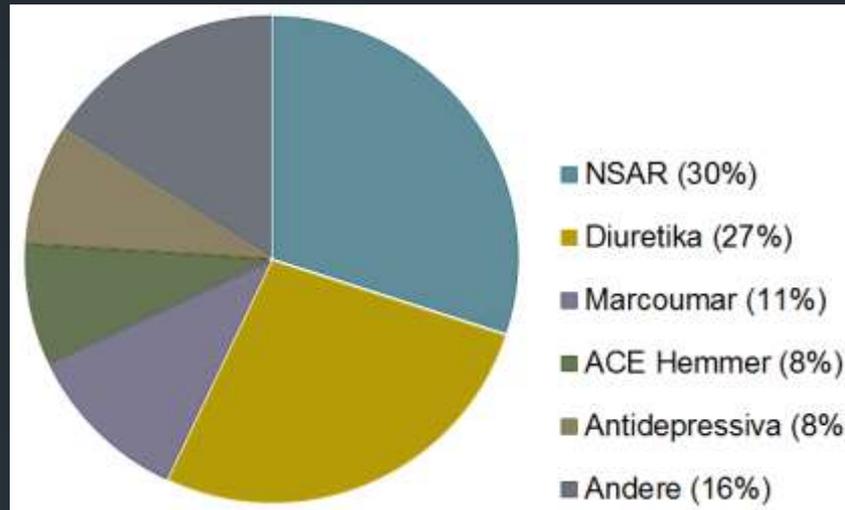
**Analgesie mit ?**

Steroide plus Metamizol/Paracetamol

Steroide plus Opioide

# Eine traurige Geschichte

7-10% aller Hospitalisationen wegen Medikamentennebenwirkungen



1/3 dieser Hospitalisationen gehen auf die «Kappe» der NSAR !

Deutschland 2010: geschätzte 2000 Todesopfer infolge NSAR-Einnahme

Die meisten dieser Fälle wären durch Beachten der Kontraindikationen und einer gastrointestinalen Risikoabschätzung vermeidbar !

# Eine traurige Geschichte

Schätzungsweise 1 100 bis 2 200 Todesfälle sind jährlich in der Bundesrepublik auf NSAR-Komplikationen zurückzuführen.

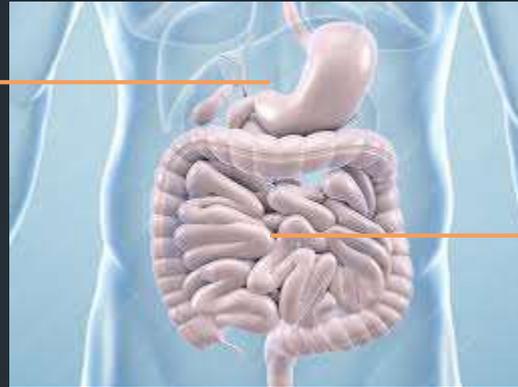
Deutsches Ärzteblatt **97**, Heft 9, 3. März 2000

EB

- Die direkten und indirekten Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen durch NSAR belaufen sich in der Schweiz jährlich auf ca. 432,2 Millionen CHF.

Delcò F, Michetti P, Beglinger C, Fried M, Szucs TD. Health care resource utilization and costs of NSAID-induced gastrointestinal toxicity. A population-based study in Switzerland. Digestion. 2004;69(1):10-19

# NSAR und Gastrointestinaltrakt



## Oberer Magendarmtrakt

### Ösophagus

Ösophagitis - Strikturen

### Magen/Duodenum

Erosionen, Ulcerationen,

## Unterer Magendarmtrakt

### Dünndarm

Entzündliche Veränderungen

### Kolon

Colitiden, Ulzera, Strikturen

# NSAR : Wann PPI ?

Lösung: Risikostratifizierung anhand Risikofaktoren für Blutungereignis

Ulkus/Ulkuskomplikation in Anamnese
Alter > 65 Jahre
Kombination mit OAK
Kombination mit Plättchenaggregation
Kombination mit Antidepressiva Typ SSRI oder SNSRI
Kombination mit Steroiden
Dauereinnahme

Risikofaktoren für Blutung

- 1 RF** Alternativ Paracetamol/Metamizol oder Coxib. Falls nicht möglich „NSAR“ + PPI.
- > 1 RF** Keine „NSAR“! Paracetamol/Metamizol – falls nicht möglich „Coxib“ + PPI.  
(Alternativ Lodine® + PPI)

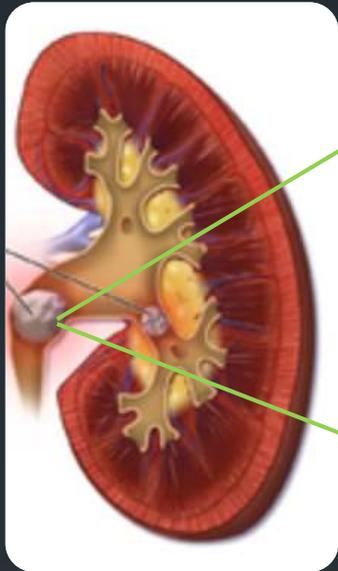
# Fall 8 – 53 jähriger Patient - Nierenkolik



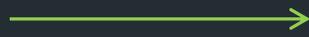
## Therapievorschläge

1. NSAR + Paracetamol
2. Coxib + Metamizol
3. Coxib + Buscopan®

# Fall 8 – 53 jähriger Patient - Nierenkolik



Mechanische Irritation



Entzündung, Ödem



**SCHMERZ**



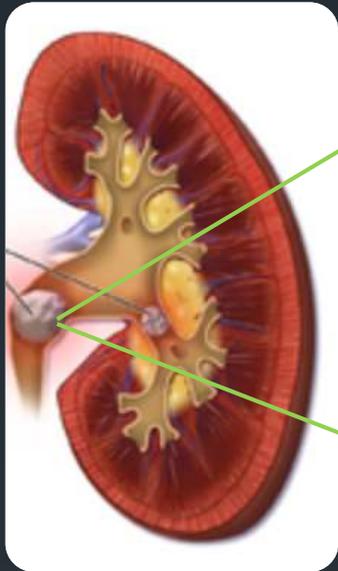
Kontraktion glatte Muskelzellen



Spasmen

Buscopan®: Wirkungslos im Harnwegsbereich !!

# Fall 8 – 53 jähriger Patient - Nierenkolik



Mechanische Irritation

Coxib, NSAR

Entzündung, Ödem

SCHMERZ ↓

Kontraktion glatte Muskelzellen

Metamizol

Spasmen

Buscopan®: Wirkungslos im Harnwegsbereich !!

# Zusammenfassung

## Zusammenfassung Nicht-Opioide

	NSAR	Coxibe	Metamizol	Paracetamol
<b>Wirkung</b>	Periphere COX-2 ↓↓	Periphere COX-2 ↓↓	Zentrale COX-2 ↓↓	Zentrale COX-2 ↓↓
Antiphlogistisch	Ja	Ja	-	-
Spasmolytisch	-	-	Ja	-
Tc-hemmung	JA- Blutungsneigung ↑	-	-	-
<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>Kontraindikation</b>	<b>Kontraindikation</b>	Erlaubt	Erlaubt
<b>Leberinsuffizienz</b>	Dosisanpassung	Dosisanpassung	Erlaubt	<b>Kontraindikation</b>
<b>Geriatric &gt; 75 Jahre</b>	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Erlaubt	Max. 4 x 500mg tägl.
<b>Kombi. mit Opioiden</b>	Ja – Opioid-sparend	Ja – Opioid-sparend	Ja – Opioid-sparend	Ja – Opioid-sparend
<b>Kombi. mit Nicht-Opioiden. 1)</b>	Ja ausser mit Coxiben	Ja ausser mit NSAR	Ja	ja
<b>Spezielles</b>	Erhöht Lithium- und Methotrexatspiegel !	Erhöht Lithium- und Methotrexatspiegel !	Patienteninstruktion Agranulocytose !	Kombination mit Marcoumar®: INR ↑