

Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis – Teil 1: Paracetamol, NSAR und Metamizol

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Paracetamol ist bei schwachen bis mittelstarken akuten Schmerzen ein wirksames und gut verträgliches Schmerzmittel. Bei chronischen Schmerzen ist die Effektivität von Paracetamol eher gering, während unerwünschte Wirkungen ähnlich den NSAR zu beachten sind. Aufgrund des zum Teil ähnlichen Wirkmechanismus ist eine Kombination von Paracetamol mit NSAR vermutlich nicht sinnvoll. Die Einzeldosis von Paracetamol sollte eher 500 mg als 1000 mg betragen. Die Tagesdosis sollte 2–3 g nicht übersteigen.
- NSAR und Coxibe sollten wegen der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken nur so kurz wie möglich und in tiefer Dosierung verwendet werden. Bei älteren Patienten sind in der Regel andere Schmerzmittel wie Paracetamol, Metamizol und Opioide angezeigt.
- Metamizol ist mindestens gleich effektiv wie NSAR, hat jedoch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Es kann zu Agranulozytose führen. Metamizol ist nicht mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert als NSAR. Metamizol ist eine wichtige Ergänzung der Schmerzmittelpalette.



Matthias E. Liechti

Einleitung

Dieser Beitrag ist eine auf die Pharmakologie fokussierte Ergänzung verschiedener in der Schweiz zu Schmerzmitteln publizierten Übersichtsarbeiten und Empfehlungen [1–9]. Die praxisrelevanten klinisch-pharmakologischen Charakteristika von Schmerzmitteln werden dargestellt. Es werden Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen, Arzneimittel-Interaktionen und der Einsatz beim älteren Patienten mit Polypharmakologie und verminderter Nierenfunktion besprochen. Diese pharmakologischen Informationen sollen, zwecks einer verbesserten und individualisierten Schmerzbehandlung, vor allem die Vor- und Nachteile verschiedener Medikamentenklassen und Substanzen verdeutlichen. Die Palette an Schmerzmitteln umfasst Paracetamol, die nichtsteroidalen Analgetika (NSAR und Coxibe), Metamizol und die Opioide (natürliche Opiate und synthetische Opioide). Die Opioide können dabei mit Nicht-Opioiden kombiniert werden. Hinzu kommen adjuvante Medikamente oder «Co-Analgetika» (meist Antidepressiva oder Antikonvulsiva), die an anderer Stelle besprochen werden [5]. In der Schweiz sind Paracetamol und NSAR die am meisten verwendeten Analgetika. Metamizol und Opioide werden weniger eingesetzt, die Ver-

schreibungen dieser Substanzen nahmen zwischen 2000 und 2010 jedoch stark zu [1]. Generell spricht nur ein Teil der Patienten auf ein bestimmtes Schmerzmittel an [10]. Es ist daher wichtig, verschiedene Medikamente und Substanzen innerhalb dieser Klassen zur Verfügung zu haben [11].

Paracetamol

Wirksamkeit

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist bis heute nicht klar. Die analgetische Wirkung kann teilweise durch eine COX-2-Hemmung erklärt werden. Paracetamol gilt als Schmerzmittel erster Wahl bei leichten bis mittelstarken akuten oder chronischen Schmerzen. Vor allem bei älteren Patienten ab 75 Jahren ist Paracetamol wichtig, da NSAR oft kontraindiziert sind [12]. Allerdings ist die Wirksamkeit von Paracetamol bei chronischer Anwendung, z.B. bei Arthroseschmerzen, gering [13]. Die Number Needed to Treat (NNT) für eine 50%-ige akute Schmerzreduktion ist 3,5 (Konfidenzintervall 2,7–4,8) für 500 mg und 3,7 (3,3–4,3) für 1000 mg Paracetamol. Im Vergleich dazu ist die NNT für Ibuprofen 2,7 (2,4–3,1) für 200 mg und 2,4 (2,3–2,6) für 400 mg [14]. Paracetamol ist also ein weniger effektives Schmerzmittel als die NSAR.

Kombination mit Opioiden:

Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Paracetamol ist wie auch bei den NSAR flach [14, 15]. Das heisst, eine Dosiserhöhung von 500 auf 1000 mg Paracetamol führt nur zu einer geringen Verbesserung der akuten analgetischen Wirksamkeit [14]. Neun zusätzliche Patienten müssten mit der doppelten Dosis behandelt werden, um bei einem eine Schmerzreduktion zu erzielen [14]. Im Vergleich dazu ist die Dosis-Wirkungs-Kurve für Opioide steiler. Nur bei drei Personen unter Morphintherapie müsste man die Dosis verdoppeln (10 auf 20 mg intramuskulär), um eine zusätzliche Schmerzreduktion zu erreichen [16]. Die Kombination eines Opioids mit Paracetamol erhöht die Wirksamkeit deutlich gegenüber Paracetamol oder Opioid alleine [17, 18]. Paracetamol reduziert damit bei gleicher Analgesie den Bedarf an Opioiden [19]. Es ist oft sinnvoller, Paracetamol 500 mg mit Opioiden zu kombinieren, als die Dosis einer der Substanzen zu steigern.

Unerwünschte Wirkungen

Paracetamol gilt in therapeutischer Dosierung als Schmerzmittel mit wenig unerwünschten Wirkungen.

Interessenkonflikte:
Der Autor deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit: Astra Zeneca, Gruenenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

Lebertoxizität:

Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Paracetamol ist die Lebertoxizität bei Überdosierung [20]. Es kommt aber bereits im oberen zugelassenen Dosisbereich von 4 g/Tag häufig zu Leberenzym erhöhungen [21]. Risikopatienten für eine Hepatopathie sind Personen mit Malnutrition [22] und chronische Alkoholiker mit oder ohne Leberzirrhose [23]. Bei Verdacht auf eine Paracetamol-Überdosierung sollte sofort N-Acetylcystein verabreicht werden [20].

NSAR-ähnliche Wirkungen:

Paracetamol hemmt die Cyclooxygenase (COX) Typ 2, in hoher Dosis auch COX-1 [24, 25]. Es werden daher ähnliche Nebenwirkungen wie bei den NSAR (COX-1- und COX-2-Hemmer) beschrieben [26]. Dosen von Paracetamol über 2–3 g pro Tag oder die Kombination mit einem NSAR erhöhen das Risiko für gastrointestinale Ulkus-Komplikationen [27–29]. Paracetamol kann, analog den NSAR, den Blutdruck [30] und das Risiko für eine Hypertonie erhöhen [31]. Paracetamol verschlechtert auch geringfügig den Effekt einer antihypertensiven Therapie [32]. Bei täglichem Gebrauch von Paracetamol ist das Risiko für einen Myokardinfarkt ähnlich wie bei den NSAR erhöht [33]. Tagesdosen von mehr als 2 g sind mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert [34]. Diese Daten zur klinischen Toxizität von Paracetamol basieren zwar mehrheitlich auf epidemiologischen Studien, es scheint aber angezeigt, Paracetamol nicht zu hoch zu dosieren.

NSAR und Coxibe

NSAR (COX-1- und COX-2-Hemmer) und Coxibe (selektive COX-2 Hemmer) wirken durch die Hemmung der COX-2 analgetisch und antiinflammatorisch. NSAR und Coxibe sind mittelstarke und effektive Schmerzmittel. Sie sind stärker analgetisch wirksam als Paracetamol [35, 36]. Wegen der zahlreichen unerwünschten Wirkungen sollten diese Medikamente aber nur in tiefer Dosis und nur kurz eingesetzt werden. Bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Alter ab 75 Jahren sind NSAR und Coxibe generell nicht empfohlen [12].

Unerwünschte Wirkungen**Gastrointestinale Toxizität:**

Etwa 30% der Patienten unter NSAR-Therapie haben dyspeptische Beschwerden, und in 10–20% finden sich gastrointestinale Ulzerationen [37]. Schwere Ulkuskomplikationen wie Blutungen oder Perforationen treten in ca. 1% der Anwendungen pro Person und Jahr auf. Bei den NSAR (Ibuprofen, Naproxen) ist die jährliche Inzidenz schwerer Ulkuskomplikationen um 0,6–1,5%, bei den Coxiben (Celecoxib, Etoricoxib) um 0,2–0,4% erhöht im Vergleich zu Placebo [38]. Coxibe haben gegenüber den nichtselektiven NSAR eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit [39, 40]. Eine gleichzeitige Therapie mit Aspirin cardio® hebt diesen Vorteil der Coxibe aber auf [39]. Die gastrointestinalen Probleme der NSAR lassen sich durch einen Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) halbieren und auf das Niveau der Coxibe reduzieren [41]. Bei 1–2 Risikofaktoren für erhöhte gastrointestinale Toxizität sollten NSAR mit einem PPI kombiniert werden (Tab. 1 ↻). Risikofaktoren sind eine positive Ulkus-Anamnese, schwere Systemerkrankungen, Alter über 60 Jahre, hohe NSAR-Dosis und Co-Medikation mit Steroiden, Thrombozyten-Aggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien [37, 41–43]. Bei mehr als zwei Risikofaktoren kann auch die Gabe eines Coxibes (Celecoxib oder Etoricoxib) kombiniert mit einem PPI in Betracht gezogen werden [41]. Von der Kombination eines NSAR mit einer oralen Antikoagulation wird wegen der stark erhöhten Blutungskomplikationen abgeraten [41, 44–47].

Kardiovaskuläre Toxizität:

Während die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR gut bekannt sind, wird die kardiovaskuläre Toxizität noch zu wenig beachtet. NSAR sind grundsätzlich mit der gleichen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert wie das wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen 2004 vom Markt zurückgezogene Rofecoxib [48]. In der Schweiz wurden im Jahr 2004 Patienten, die früher mit Rofecoxib oder anderen Coxiben behandelt worden waren, meist auf Ibuprofen oder Diclofenac umgestellt [1], was die kardiovaskulären Risiken sicher nicht vermindert hat. Wie mehrere grosse Metaanalysen kontrollierter Studien zeigen, führen die Coxibe und alle NSAR, ausser Naproxen, gehäuft zu Herzinfarkten [38, 48, 49]. Coxibe oder Diclofenac verursachen im Vergleich mit Placebo drei zusätzliche vaskuläre Ereignisse pro 1000 Patienten pro Jahr, wovon ein Ereignis zum Tod führt [38]. Bei Patienten mit hohem Basisrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse (2% pro Jahr) kommt es im Vergleich mit Placebo zu acht zusätzlichen Ereignissen und 2–3 zusätzlichen Todesfällen [38]. Naproxen erhöht das kardiovaskuläre Risiko nicht [38, 48, 49], da Naproxen COX-1 länger hemmt und somit, ähnlich wie Aspirin®, antithrombotisch wirkt [50]. Bei Patienten mit einem hohen kardialen Risiko wird eine Kombination von Naproxen mit Aspirin® und einem PPI empfohlen [41, 51] (Tab. 1). Aufgrund seiner geringeren kardiovaskulären Probleme sollte eigentlich Naproxen anstelle anderer NSAR vermehrt verwendet werden [52]. Dies ist in der Schweiz bisher nicht der Fall [1].

Tabelle 1

Verschreibung von NSAR je nach gastrointestinalem (GI) und kardiovaskulärem (CV) Risiko.

	GI-Risiko tief (keine Risikofaktoren ¹)	GI-Risiko moderat (1–2 Risikofaktoren)	GI-Risiko hoch (>2 Risikofaktoren)
CV-Risiko tief	NSAR	Coxib/NSAR + PPI	Coxib + PPI
CV-Risiko hoch	Naproxen ² + PPI + ASS	Naproxen + PPI + ASS	Keine NSAR

NSAR = nichtsteroidales Antirheumatikum; ASS = Aspirin cardio;
PPI = Protonenpumpen-Inhibitor

¹ Risikofaktoren: Ulkusanamnese, Alter >60 Jahre, hohe NSAR-Dosis, Steroide, Antikoagulation, SSRI, H.-pylori-Infekt, Systemerkrankungen (Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis).

² Naproxen-Einnahme erst 2 Stunden nach ASS.

Angepasst nach Vonkeman et al. 2008 und Chan 2005.

Interaktion von NSAR mit Aspirin cardio®:

Gewisse NSAR (Naproxen, Ibuprofen, Celecoxib u.a.) können die Wirkung von Aspirin® auf die Blutplättchen aufheben [53, 54], falls sie gleichzeitig mit Aspirin® eingenommen werden. So besetzt Ibuprofen, wenn es vor oder mit Aspirin® gegeben wird, die Bindungsstelle von COX-1 und verhindert dadurch die Plättchenhemmung durch Aspirin® [53, 55]. Ibuprofen war demnach in klinischen Studien mit einer verminderten kardioprotektiven Wirkung von Aspirin® assoziiert [56]. Naproxen oder Ibuprofen sollten also nicht mit Aspirin®, sondern mindestens 2 Stunden später eingenommen werden [41]. Diclofenac interagiert zwar nicht mit Aspirin® [57], es hat aber per se eine höhere kardiovaskuläre Toxizität und sollte daher auch nicht bei Patienten mit Aspirin cardio® verwendet werden.

Hypertensive Wirkung:

NSAR und Coxibe erhöhen den arteriellen Blutdruck um 2–5 mm Hg und wirken einer antihypertensiven Therapie entgegen [58, 59]. Der Blutdruck sollte also bei Patienten mit Hypertonie unter NSAR-Therapie kontrolliert werden [12].

Nieren- und Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder Volumenmangel wird die Nierenfunktion durch Prostaglandine unterhalten, die durch COX-1 und -2 gebildet werden [60]. NSAR, aber auch Coxibe, verschlechtern durch Hemmung der COX-2 daher die Nierenfunktion durch Erhöhung der Wasser- und Salzretention [61–63]. Bei einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min sollte auf NSAR verzichtet werden. Epidemiologische Studien zeigen zudem, dass sich bei älteren Patienten unter NSAR oder Coxiben das Risiko einer Herzinsuffizienz erhöht [34, 64–68]. In einer Metaanalyse von kontrollierten Studien verdoppelte sich durch NSAR das Risiko einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo [38]. Bei Patienten mit bereits bekannter Herzinsuffizienz sind NSAR kontraindiziert, da sie eine Dekompensation auslösen können [67, 68] und die kardiale Mortalität bei diesen Patienten drastisch erhöhen [51]. Weitere wichtige unerwünschte Wirkungen der NSAR sind schwere Hautreaktionen, Hepatopathie und Blutdyskrasien [69].

Metamizol

Der Wirkmechanismus von Metamizol (Novaminsulfon, Dipyron) ist nicht bekannt. Metamizol ist ein effektives, starkes Analgetikum und Antipyretikum ohne antiinflammatorische Wirkung. Es ist bei akuten Schmerzen gleich wirksam wie NSAR [70, 71] oder schwache Opiode [72]. Metamizol wirkt auch spasmolytisch auf die glatte Muskulatur [73] und wird daher bei Kolikschmerzen eingesetzt [72, 74].

Unerwünschte Wirkungen

Metamizol ist im Gegensatz zu den NSAR nicht mit einem relevanten gastrointestinalen Blutungsrisiko assoziiert [75]. Bei höheren Dosen konnten aber gastrointestinale

Mukosaläsionen nachgewiesen werden [76], und das Risiko für Blutungen war leicht erhöht [77]. Hinweise für kardiovaskuläre Probleme gibt es nicht. Im Gegensatz zu den NSAR beeinflusst Metamizol die Nierenfunktion kaum. Metamizol kann aber, wie die NSAR, selten eine interstitielle Nephritis auslösen [78].

Agranulozytose:

Die wichtigste und gefürchtetste Komplikation einer Behandlung mit Metamizol ist die Agranulozytose. Die Patienten sollten informiert werden, das Medikament bei Fieber oder Entzündungen zu stoppen und einen Arzt aufzusuchen. Metamizol ist einer der häufigsten medikamentösen Auslöser einer Agranulozytose [79, 80]. Die Abschätzung der Inzidenz dieser Komplikation ist entscheidend für die Bewertung des sinnvollen Einsatzes von Metamizol in der Schmerztherapie. Kritische Stellungnahmen sind wegen der dürftigen Datenlage häufig [1]. Tatsache ist, dass der Einsatz von Metamizol in der Schweiz zwischen 2000 und 2010 um das Achtfache zugenommen hat, überproportional zu allen anderen Schmerzmitteln [1]. Es scheint also ein Bedarf für dieses Analgetikum zu bestehen. Im gleichen Zeitraum wurde Rofecoxib vom Markt zurückgezogen und der Einsatz der NSAR in der Fachliteratur zunehmend kritisch beurteilt. Mangels Alternativen ist es wichtig, die unerwünschten Wirkungen von Metamizol relativ zu jenen anderer Schmerzmittel kritisch zu betrachten. Angaben zur Inzidenz der Agranulozytose variieren beträchtlich. Sie liegt zwischen 1:1439 und weniger als 1:1 Million Anwendungen von Metamizol [80–83]. In einer schwedischen Studie war die Letalität in den Jahren 1966–1972 mit 29% noch sehr hoch, 1973–1999 starben gar keine Patienten mehr [81]. Dies wurde auf die Verfügbarkeit von Breitspektrum-Antibiotika und Blutzell-stimulierenden Faktoren sowie auf die Bekanntheit der Nebenwirkung zurückgeführt [81]. Die geschätzte Inzidenz einer Agranulozytose war bei einer Behandlungsdauer unter 12 Tagen tiefer (1:5230), bei einer Dauer über 13 Tage höher (1:810) [81]. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass rund die Hälfte der Agranulozytose-Fälle innert der ersten Woche nach Metamizol-Start auftrat [84]. Andererseits traten 92–98% der Fälle innerhalb der ersten zwei Monate auf [81, 84]. Patienten mit mehrmonatiger Behandlung sind vermutlich einem geringen Risiko ausgesetzt, sofern es nicht am Therapieanfang zu einer Blutbildungsstörung kam. Damit könnte Metamizol bei betagten Patienten mit starken chronischen Schmerzen sinnvoll sein, da NSAR kontraindiziert sind und Opiode oft nicht gut vertragen werden. Schliesslich können auch andere Analgetika wie Diclofenac oder Indometazin eine Agranulozytose oder aplastische Anämie auslösen [79, 80]. Die Letalität einer Agranulozytose wird heute auf 5–7% geschätzt [79, 85]. Bei einer sehr hoch geschätzten Inzidenz für eine Agranulozytose von 1:810 [81, 86] läge die Mortalität bei einer Letalität von 7% bei ca. 2:1000 Metamizol-Anwendungen pro Jahr. Bei einer tiefer geschätzten Inzidenz von 3,3 Agranulozytose-Fällen pro Million bei einer 14-tägigen Behandlung mit Metamizol [80] läge die Mortalität bei ca. 0,09:1000 Anwendungen pro Jahr. Bei Verwendung neuerer Inzidenz-Angaben [82–84] ist

die Mortalität ebenfalls tiefer als 0,01:1000 Anwendungen pro Jahr. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als 14 Tagen sinkt zudem die Inzidenz. Damit ist das Risiko, an einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu versterben, kleiner als das Risiko eines kardiovaskulären Todesfalles bedingt durch ein NSAR. Bei diesem Vergleich wurden die Morbidität der nichtfatalen kardialen Ereignisse und die gastrointestinale Toxizität der NSAR noch nicht berücksichtigt. In der Schweiz wurden in den letzten 21 Jahren (1991–2012) 7 Todesfälle durch Agranulozytosen in Assoziation mit Metamizol gemeldet, mit Häufung in den letzten Jahren [84]. Neben Blutdyskrasien kann die parenterale Verabreichung von Metamizol zu schweren anaphylaktischen/hypotonen Reaktionen führen [69]. Schwere Hautreaktionen sind eine weitere unerwünschte Wirkung von Metamizol [69].

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Andreas Zeller, Institut für Hausarztmedizin Basel, für die Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.