



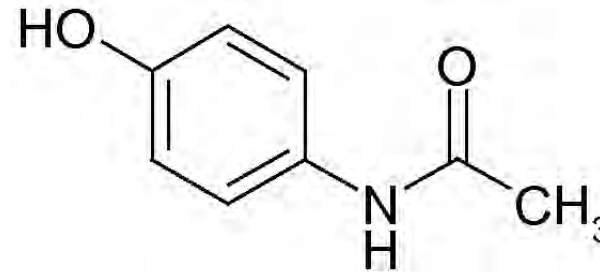
# Update Nebenwirkungen Analgetika und NSAR

**Adrian Forster**





# Paracetamol



«Kann nicht kommen,  
musste beim Alpaufzug  
drei Kühe tragen.»

**KEINE AUSREDEN.**

Panadol<sup>®</sup>-S hilft bei  
Rückenschmerzen.



# Paracetamol

Gut verträglich zur

- Schmerztherapie
- Fiebersenkung

vs. NSAR, Aspirin und Metamizol

# Paracetamol

Gut verträglich zur

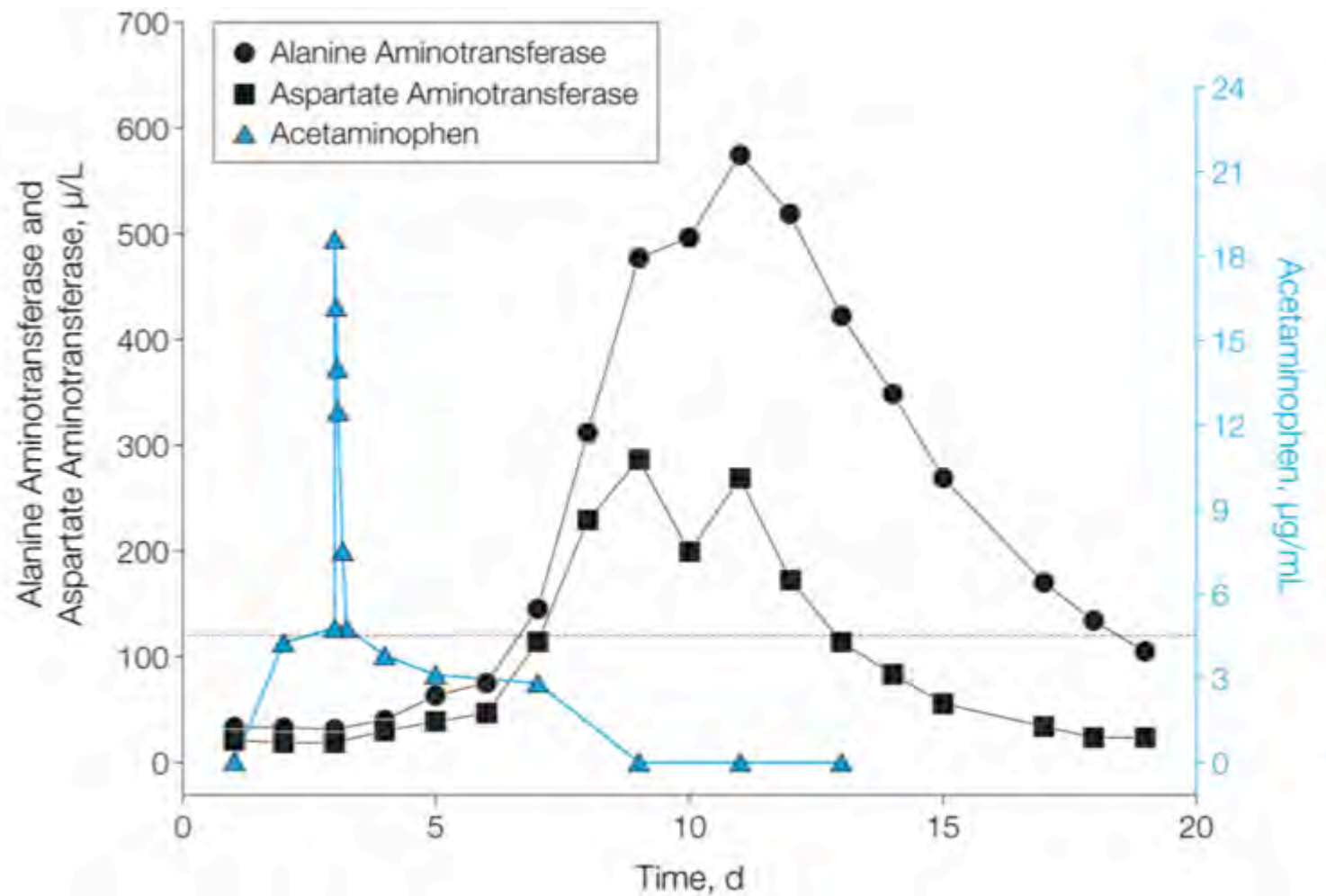
- Schmerztherapie
- Fiebersenkung

vs. NSAR, Aspirin und Metamizol

**aber...**

# Lebertoxizität von Paracetamol

ALT um  
> 3 x ULN  
unter  
4 g/d  
bei 40%  
junger  
Erwach-  
sener



(Watkins PB et al. JAMA 2006; 296: 87-93)

# Lebertoxizität von Paracetamol



# Lebertoxizität von Paracetamol

- Leberversagen unter  $\leq 4$  g/d nur sehr selten
- Cave hohes Alter, schlechter Ernährungszustand und Fasten
- Risiko erhöht unter Glukuronidierungshemmern und/oder CYP2E1-Induktoren sowie Alkohol



# Sonstige Nebenwirkungen/Risiken von Paracetamol

- Hemmt COX zentral und peripher
- Erhöht Risiko für GI-Ulzera
- Erhöht Blutdruck und hemmt Gerinnung
- Erhöht Risiko für CV-Ereignisse
- Kann Aspirin-induzierte (pseudo-allergische) Reaktionen auslösen

# Risiko für GI-Komplikationen unter Paracetamol/NSAR

	Non-users of PPI	Users of PPI
Paracetamol $\leq 3$ g/day	Reference category (1.00)	0.95 (0.81 to 1.11)
Paracetamol $> 3$ g/day	1.20 (1.03 to 1.40)	1.16 (0.94 to 1.43)
Paracetamol and traditional NSAID	2.55 (1.93 to 3.28)	2.15 (1.35 to 3.40)
Traditional NSAID	1.63 (1.44 to 1.85)	1.07 (0.82 to 1.39)

Data are the results of a population-based retrospective cohort study<sup>50</sup> including 644 183 older patients ( $> 65$  years) who filled a prescription from either of these medications between 1998 and 2004. Follow-up ended at the first date of a gastrointestinal hospitalisation, death or the end of the study period. Data are HR. Numbers in brackets are 95% CI.

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitor.

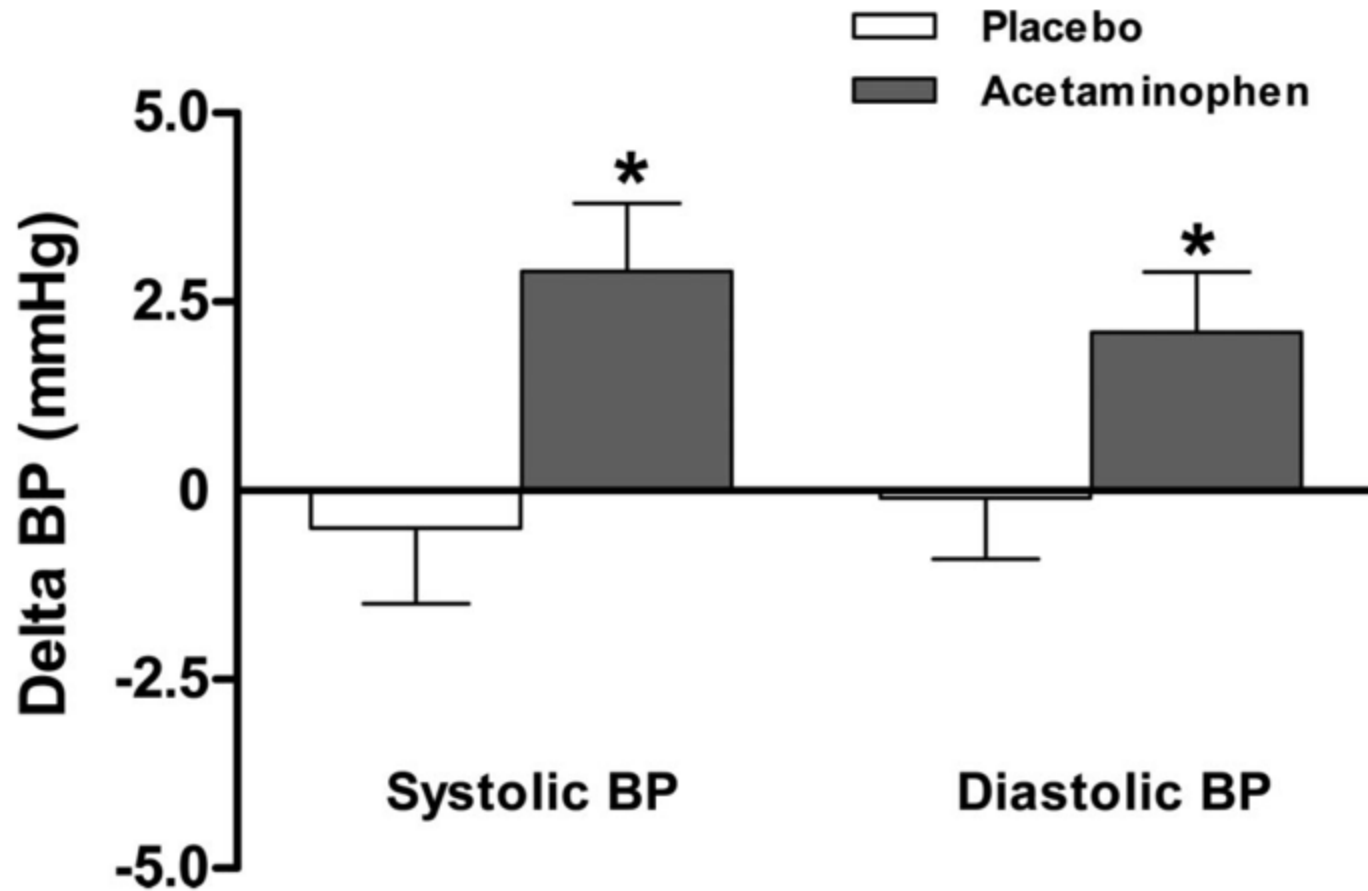
# Risiko für GI-Komplikationen unter Paracetamol/NSAR

	Non-users of PPI	Users of PPI
Paracetamol $\leq$ 3 g/day	Reference category (1.00)	0.95 (0.81 to 1.11)
Paracetamol >3 g/day	1.20 (1.03 to 1.40)	1.16 (0.94 to 1.43)
Paracetamol and traditional NSAID	2.55 (1.93 to 3.28)	2.15 (1.35 to 3.40)
Traditional NSAID	1.63 (1.44 to 1.85)	1.07 (0.82 to 1.39)

Data are the results of a population-based retrospective cohort study<sup>50</sup> including 644 183 older patients (>65 years) who filled a prescription from either of these medications between 1998 and 2004. Follow-up ended at the first date of a gastrointestinal hospitalisation, death or the end of the study period. Data are HR. Numbers in brackets are 95% CI.

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitor.

# Blutdruckerhöhung unter Paracetamol



(Sudano I et al. Circulation 2010; 122: 1789-96)

# Risiko für Herzinfarkte und Hirninsulte unter Paracetamol/NSAR

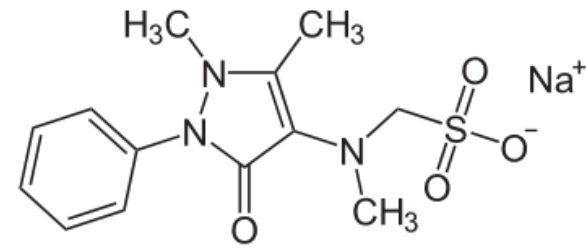
Administration per month	0	1–4	5–14	15–21	≥22	p Value for trend
Frequency of analgesic use						
Paracetamol	1.00	0.98 (0.84 to 1.14)	1.09 (0.91 to 1.30)	1.22 (0.95 to 1.56)	1.35 (1.14 to 1.59)	0.0001
Traditional NSAID	1.00	0.95 (0.79 to 1.14)	1.00 (0.81 to 1.22)	0.91 (0.67 to 1.23)	1.44 (1.27 to 1.65)	<0.0001
Tablets per week	0	1–2	3–5	6–14	≥15	
Dose dependence						
Paracetamol	1.00	1.19 (0.81 to 1.76)	1.16 (0.76 to 1.76)	1.47 (1.06 to 2.03)	1.68 (1.10 to 2.58)	0.002
Traditional NSAID	1.00	1.00 (0.63 to 1.59)	0.82 (0.49 to 1.37)	1.35 (1.00 to 1.81)	1.86 (1.27 to 2.73)	<0.001

Data are the results of a prospective cohort study<sup>36</sup> on 70 971 women (aged 44–69 years at baseline, free of a known cardiovascular disease or cancer) that investigated the influence of paracetamol and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on the risk of major cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, fatal coronary heart disease, non-fatal and fatal stroke) during a 12-year follow-up. Data are multivariate RR. Numbers in brackets are 95% CI.

# Sonstige Nebenwirkungen/Risiken von Paracetamol

- Hemmt COX zentral und peripher
- Erhöht Risiko für GI-Ulzera
- Erhöht Blutdruck und hemmt Gerinnung
- Erhöht Risiko für CV-Ereignisse
- Kann Aspirin-induzierte (pseudo-allergische) Reaktionen auslösen

# Metamizol



Bei Schmerzen  
**NOVALGIN**  
Per os, intramuskulär,  
intravenös.

Muster und Literatur  
stehen auf Wunsch  
zur Verfügung.

  
»Bayer«  
I. G. FARBEINDUSTRIE - AKTIENGESELLSCHAFT  
LEVERKÜSEN

  
  
Deutsches Reich

Herrn Dr. med. Mertons  
Bruchsal /Baden  
Peter-Strasser-Anlage 1

(35-2) 125

D. 23-4120(1)

# Metamizol

- Sehr gute analgetische und fiebersenkende Wirkung
- Fast keine ZNS-Nebenwirkungen
- Hypotonie nach i.v. Gabe
- Dyspepsie/Nausea
- Sehr selten **Agranulozytosen**



## Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Anwendung von Metamizol – Aktualisierung der in der Schweiz verfügbaren Daten per 31.12.2014

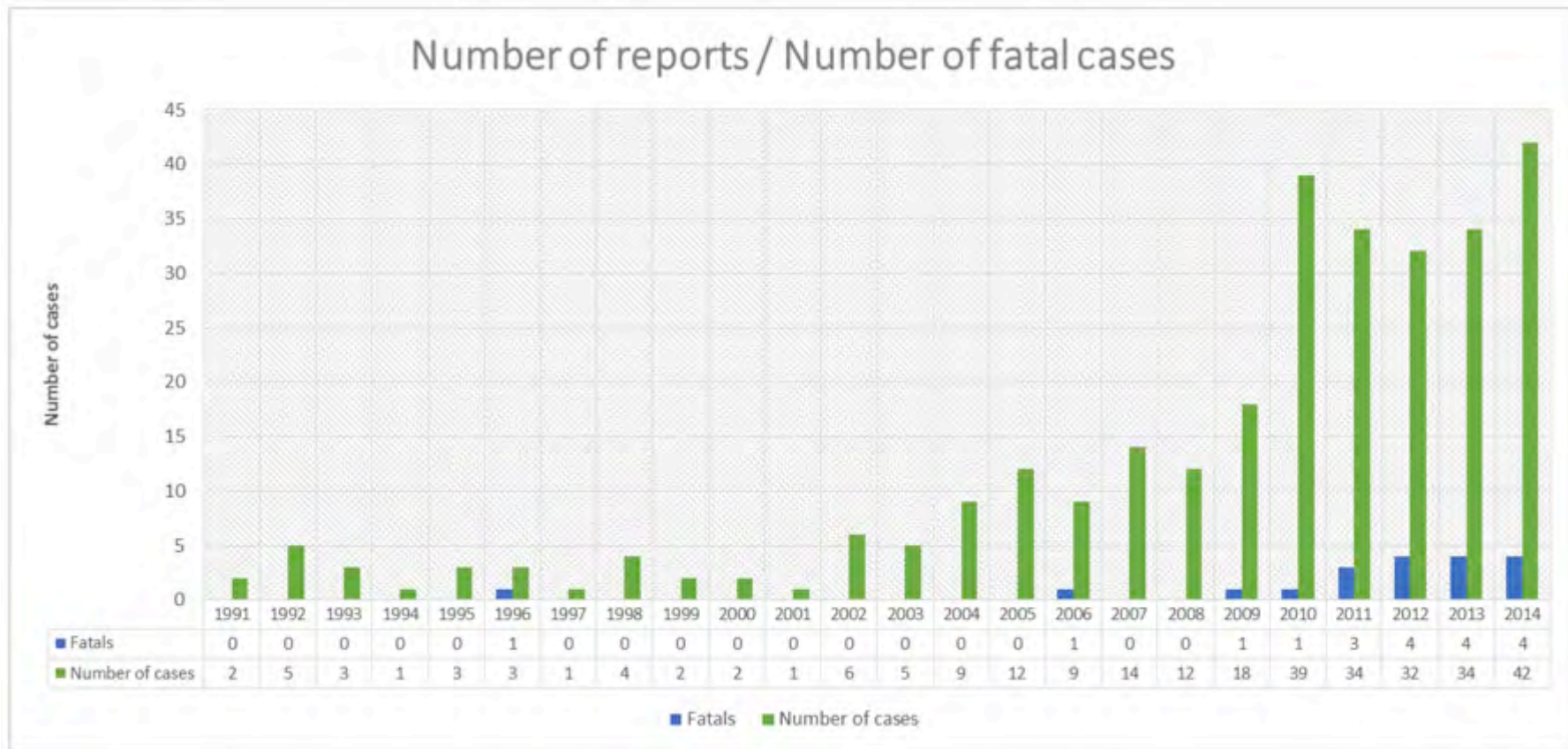
Das Auftreten schwerwiegender UAW (insbesondere Agranulozytose bzw. anaphylaktische Reaktion) nach der Gabe von Metamizol löste in gewissen Ländern (USA, Schweden) Ende der 1980er-Jahre die Marktrücknahme der Metamizol-haltigen Präparate aus. In der Schweiz blieb es dagegen mit Einschränkungen (rezeptpflichtige Abgabe) als Mittel der 2. Wahl zugelassen. Aufgrund der schmerzlindernden, krampflösenden und fiebersenkenden Wirkung des Wirk-

der Symptome ein. Die restlichen 13 Fälle verliefen tödlich.

Ausserdem war festzustellen, dass die Anzahl der Meldungen über Agranulozytosen seit 2010 zugenommen hat und seitdem erhöht bleibt, wobei der Durchschnitt von 0 bis 4 Fällen pro Jahr auf 14 bis 16 Fälle pro Jahr anstieg (s. [Grafiken 1 und 2](#)), von denen 2 bis 4 tödlich verliefen. Da keine Angaben zur Menge der verkauften Präparate vorliegen, ist zum jetzigen Zeitpunkt keine detailliertere Interpretation dieser Daten möglich.

Angesichts der steigenden Anzahl von Agranulozytose-Fällen mit teilweise tödlichem Ausgang scheint es uns gerechtfertigt, an dieser Stelle nochmals daran zu erinnern, dass Metamizol ausschliesslich für die offiziell von Swiss-

# Gemeldete hämatolog. Störungen



(Blaser LS et al. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 209-17)

# Metamizol

Analgetisch gut wirksame und sichere Therapie für kurzzeitige Anwendung, insbes. im Spital

# Nichtsteroidale Antirheumatika



# NSAR-induzierte GI-Läsionen

## Oberer GIT

- Petechien, Erosionen
- Ulzera  
(Magen > Duodenum)
- **Blutung**  
(Magen > > Duodenum)
- **Perforation**
- **Obstruktion**

## Dünndarm

- Ulzera
- Strikturen
- Diaphragmata
- Enteropathie

## Colon

- Colitis
- Ulzera
- Strikturen
- Divertikel-Blutung  
oder Perforation
- Kollagencolitis
- Rezidiv von IBD

# Obere GI-Toxizität der NSAR

Problem	Häufigkeit	Relevanz
---------	------------	----------

---

Petechien

++++

-

Erosionen

++++

-

Ulzera

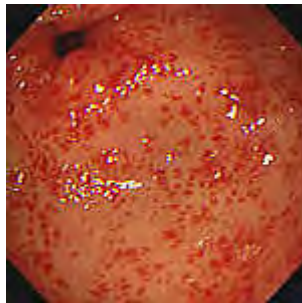
++

+

**Ulkuskomplikationen**

+

+++



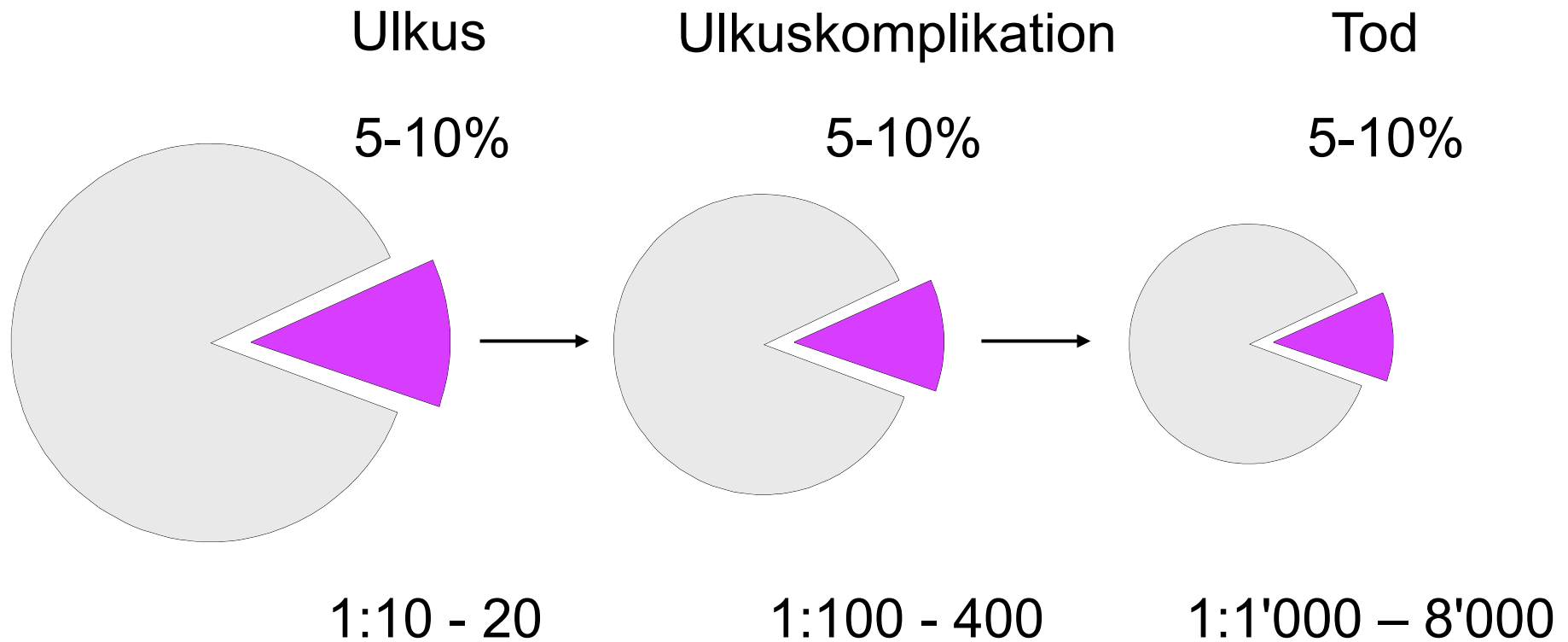
---

**Dyspepsie**

+++

++

# Ulkus-Risiko unter NSAR (ohne Prophylaxe)



NSAR für einige Monate bei "normalem" Risiko

# Risikofaktoren unter NSAR

- Frühere Komplikation
- Früheres Ulkus
- Beeinträchtigte Blutgerinnung\*

- H. pylori-Infekt\*
- Hohe NSAR-Dosis\*

- Schwere Begleiterkrankung
- Höheres Alter (> ~60 J.)
- Zusätzl. Corticosteroide\*

\*potentiell eliminierbar



# Extra-gastrointestinale NSAR- Nebenwirkungen

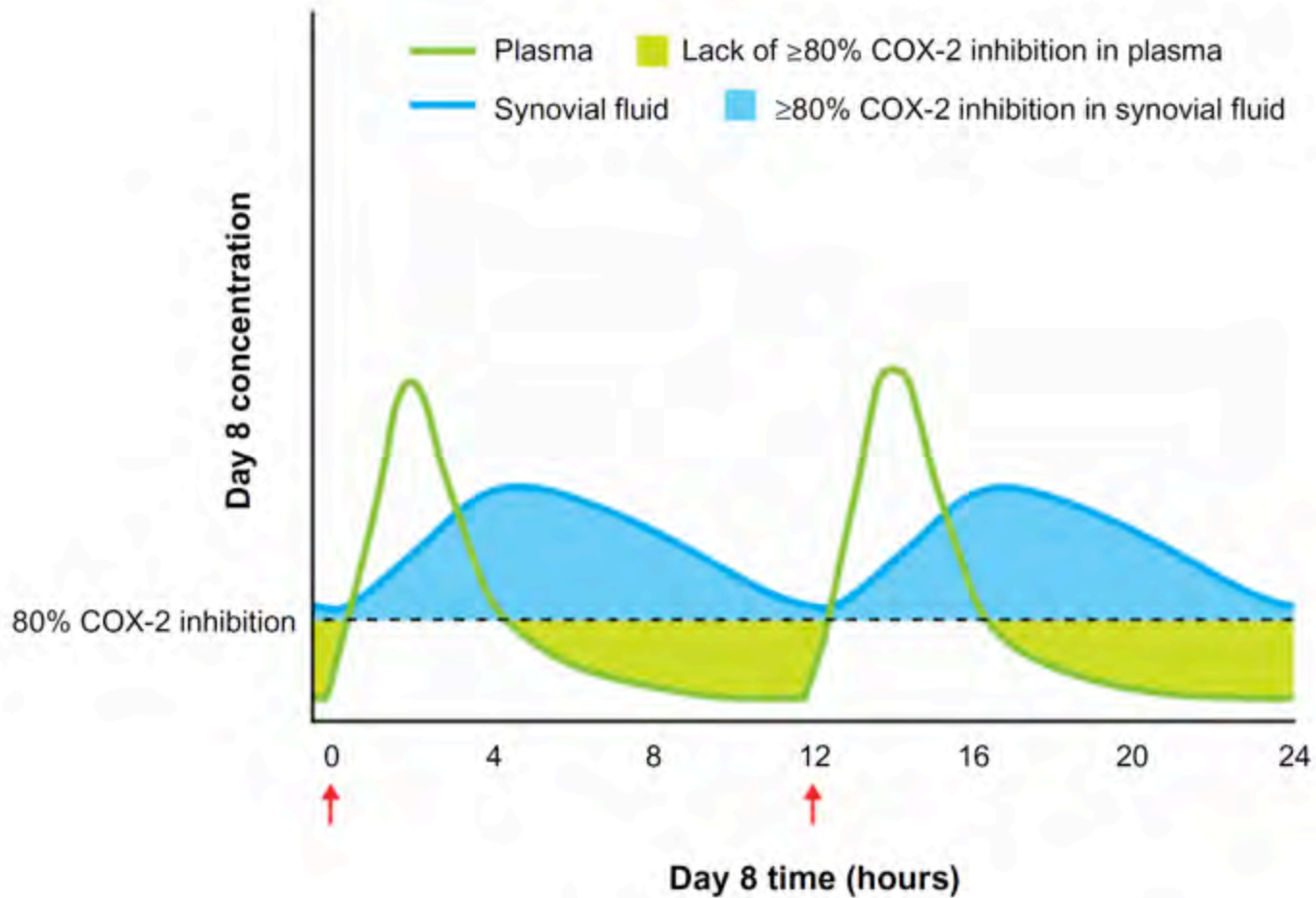
<b>Renale</b>	<b>Kardiovaskuläre</b>	<b>Andere</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akute Niereninsuffizienz</li><li>• Hypertonie</li><li>• Flüssigkeits- und Na-Retention, Ödeme</li></ul>	<p>(nicht nur bei Coxiben)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• KHK, Herzinfarkt</li><li>• Zerebrovask. Insult</li><li>• andere Thrombosen</li><li>• Embolien</li></ul>	<p>Je nach Substanz:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Allergien</li><li>- Transaminasen<sup>↑</sup>, Hepatitis</li><li>- Hautreaktionen</li><li>- Interaktionen mit anderen Medik.</li><li>- etc.</li></ul>

# Prävention GI-Komplikationen

	Kein/geringes GI-Risiko	Erhöhtes GI-Risiko
<b>Kein CV-Risiko</b> (kein Aspirin)	tNSAR (Kostenberücksichtigung)	Coxib oder tNSAR + PPI  Coxib + PPI bei St. n. GI-Blutung
<b>CV-Risiko</b> (Aspirin)	tNSAR (Naproxen) + PPI	Immer PPI  tNSAR (Naproxen), falls CV-Risiko > GI-Risiko  Coxib (Celecoxib) bei St. n. GI-Blutung

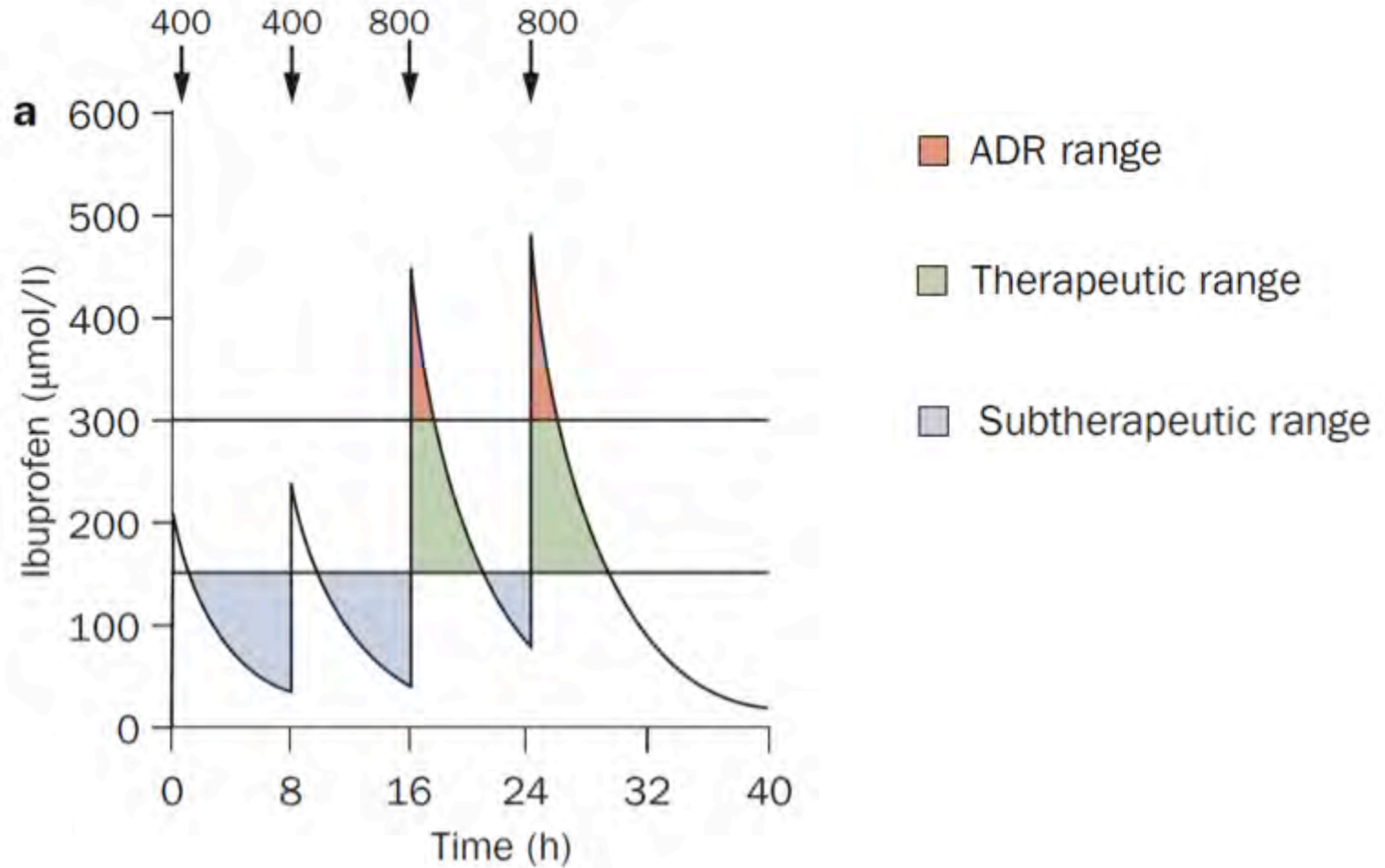
(Scarpignato C et al. BMC Medicine 2015; 13: 55  
Scheimann JM. Arthritis Res Ther 2013; 15, Suppl3)

# NSAR-Konzentration in Plasma und Synovialflüssigkeit



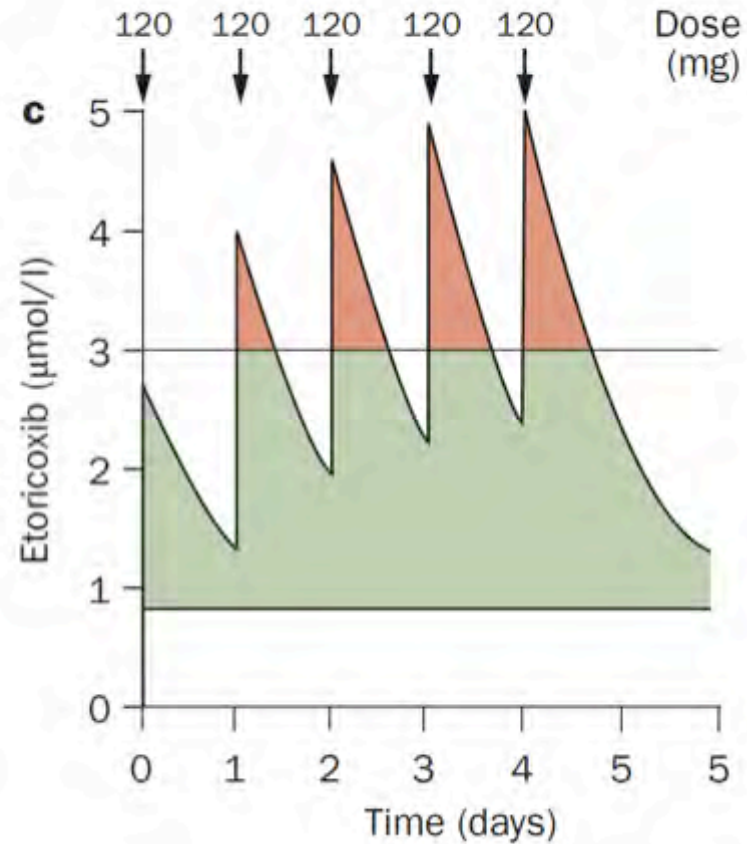
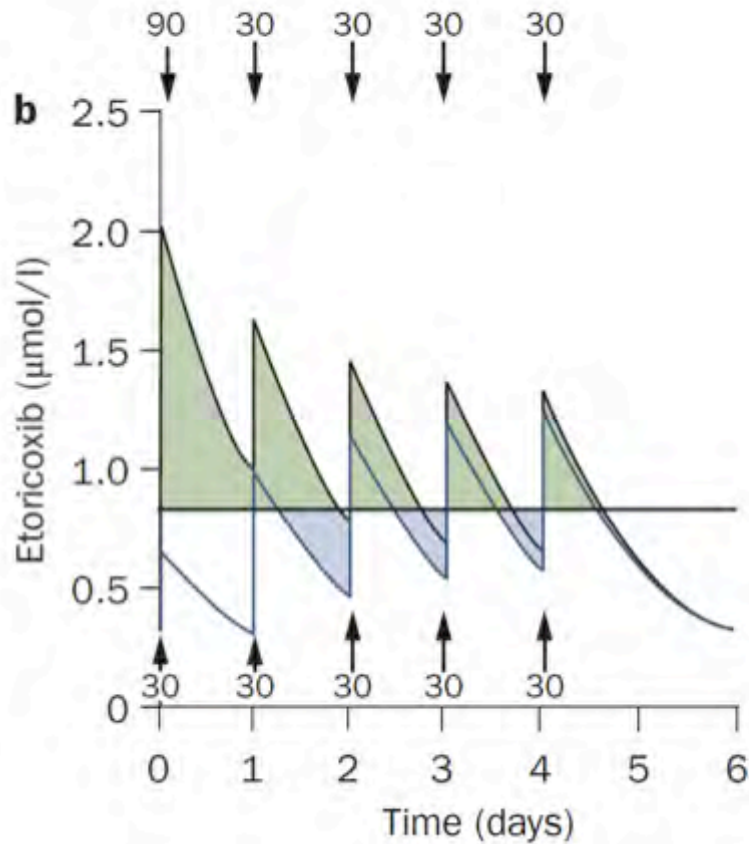
(Elmqvist WF et al. Pharm Res 1994; 11: 1689-97)

# Pharmakokinetik bei kurzer HWZ



(Laska EM et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 74: 130-37)

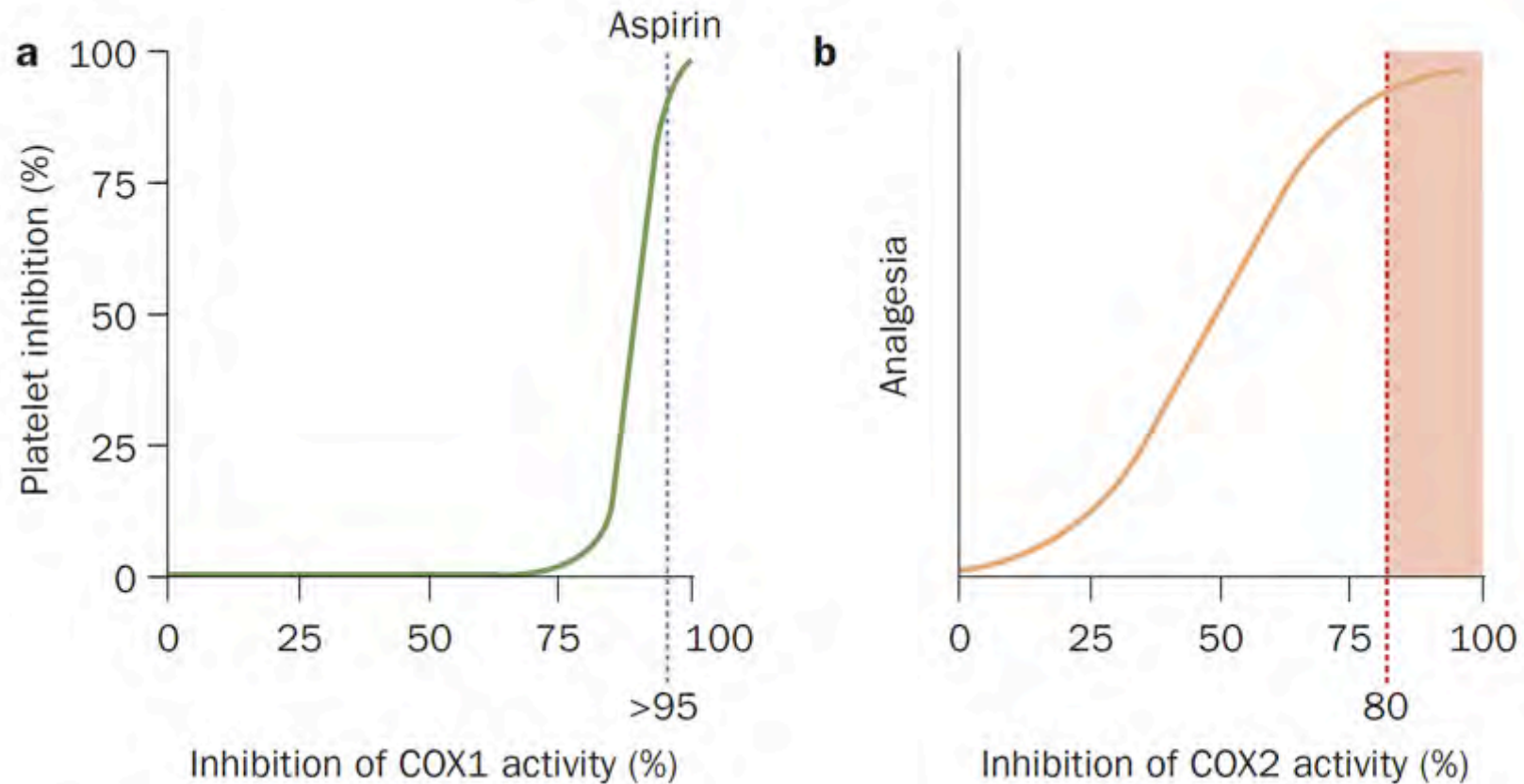
# Pharmakokinetik bei langer HWZ



ADR range    Subtherapeutic range    Therapeutic range

(Dallob A et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 573-85)

# Diskordanz der Plättchenhemmung und Analgesie

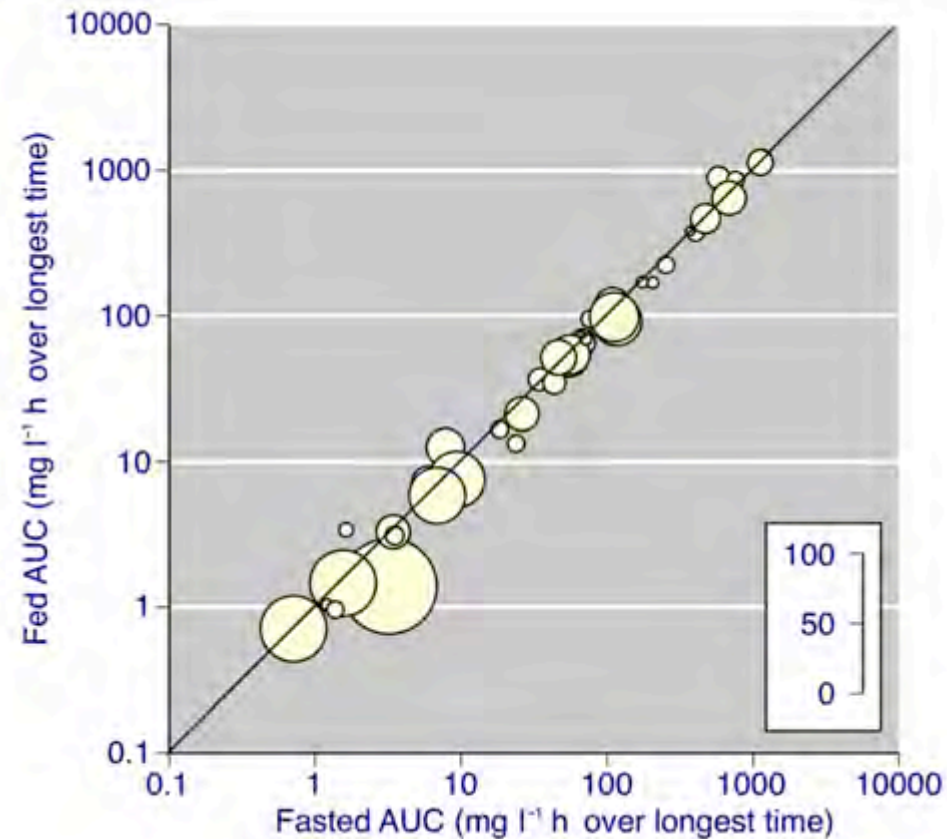


(Grosser T et al. J Clin Invest 2006; 116: 4-15)

**Mit dem Essen  
oder nüchtern?**



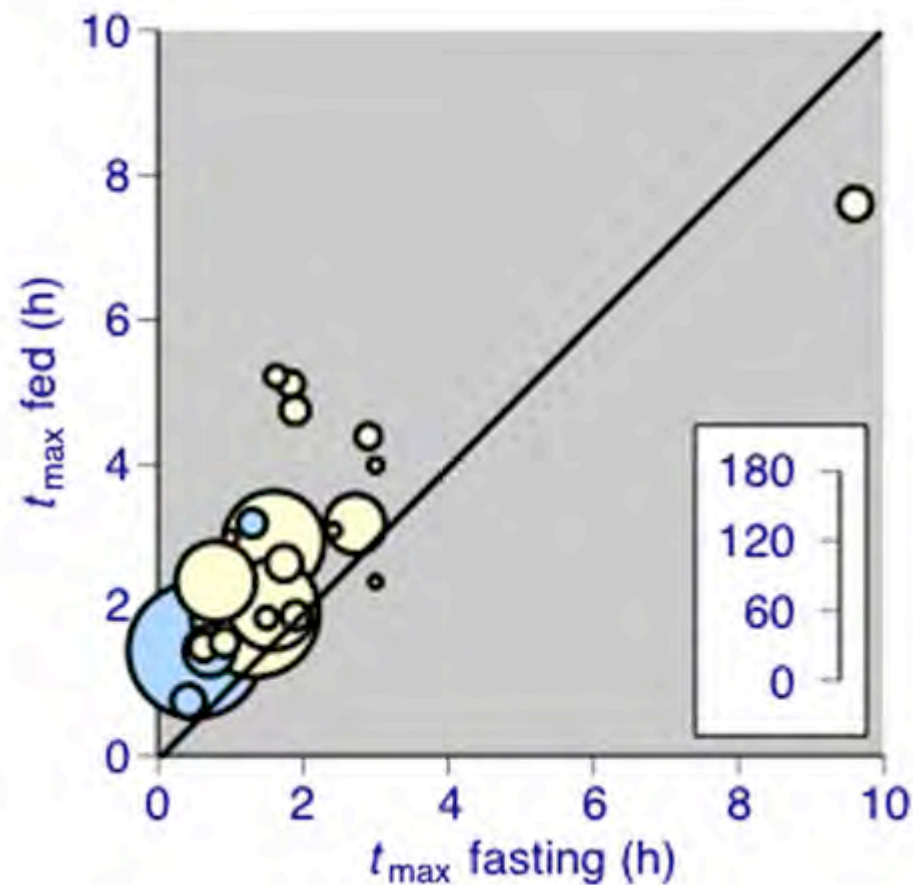
# Einfluss des Essens auf die Bioverfügbarkeit



(More RA et al. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 381-8)



# Einfluss des Essens auf die max. Plasmakonzentration



(More RA et al. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 381-8)

# Einfluss der Plasmakonzentration

Eine frühe hohe Plasmakonzentration führt zu

- rascherer Schmerzlinderung
- besserer analgetischer Gesamtwirkung
- länger anhaltender Schmerzlinderung
- weniger häufigen Wiedereinnahmen

# Einfluss des Essens

Bei «immediate release»-Präparaten von Paracetamol, Metimazol, Aspirin und NSAR führt die Einnahme mit dem Essen zu einer

- geringeren analgetischen Wirkung
- höheren Gesamtdosis

(Rainsford KD et al. J Pharm Pharmacol 2012; 64: 64: 65-9  
More RA et al. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 381-8)

# Einfluss des Essens

Die Einnahme mit dem Essen erhöht die Verträglichkeit wahrscheinlich nicht und bietet somit keine Vorteile.

(Rainsford KD et al. J Pharm Pharmacol 2012; 64: 64: 65-9  
More RA et al. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 381-8)



**Danke**