

# Fallstricke in der Schmerztherapie bei nicht-onkologischen Patienten

02/2024

Dr. Thomas Günnewig

## Pathophysiologische Klassifikation von Schmerzursachen



#### Nozizeptiv

z. B. Arthrose, Osteoporose

#### Nozizeptiv / entzündlich

z. B. aktivierte Arthrose

#### Neuropathisch

Postzoster Neuralgie Diabetische Neuropathie

#### **Dysfunktional**

Chronic wide spreat pain (CWP)

z. B. Fibromyalgie Syndrom

#### Mixed pain

Unspezifischer Rückenschmerz Spinale Stenose



## **Gliederung**

- NSAR
- Metamizol
- Niere, Tripple whammy
- Gewicht
- Demenz
- Opiate
- Komedikation



### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

Rang	Wirkstoff	Häufigkeit bei den Versicherten 12 Monate	Veränderung zum Vorjahr	Risiko Magen- ulcera
1	Ibuprofen	16,7%	+11,0%	2fach
2	Metamizol	14,2%	+ 7,2%	
17	Diclofenac	4,8%	- 5,7%	4fach
?	Indometacin			11fach
?	Piroxicam			14fach



#### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

#### NSAR Wirkung

- Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Prostatglandine
- Begünstigende UAW
  - Geschwüre und Blutungen obere GI
  - Verschlechterung Nierenfunktion
  - Begünstigung Blutungen durch Thrombozytenfunktionshemmung



#### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

- NSAR Wirkung und Herzinsuffizienz
  - UAW Flüssigkeitsretention, somit auch Blutdruckanstieg
  - Leitlinien raten von NSAR bei Herzinsuffizienz ab
  - Risikoerhöhung ist dosisabhängig
    - Dicofenac 100 mg TD OR 14,6
    - Iboprofen > 1200 mg OR 6,4
  - Kardiovasculäres Risiko durch NSAR in den ersten 30 Tagen am höchsten
  - Ibuprofen und Naproxen mit dem geringsten kardiovasculären Risiko aller NSAR
  - Ibuprofen bis 400 mg nicht rezeptpflichtig und daher ggf. nicht auf dem bundeseinheitlichen Medikamentenplan verzeichnet



#### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

- NSAR plus Antikoagulantien
  - N = 114.835
    - Rel. Risiko obere GI 8,6
    - PPIs reduzieren Risiko um 45%, Leitlinienempfehlung
    - In 40% über alle Altersgruppen keine PPIs verordnet



#### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

- NSAR plus Glucocorticoide
  - N = 114.835
    - Rel. Risiko peptisches Ulcus 12,8
    - PPIs nach Leitlinien empfohlen
    - In 40% über alle Altersgruppen keine PPIs verordnet



#### **Barmer Arzneimittelreport 2023**

- NSAR Wirkung und Niereninsuffizienz
  - Absolutes Risiko von NSAR Gabe und Niereninsuffizienz ist bei 80 Jährigen 30 x höher als bei 65 Jährigen

## Barmer Arzneimittelreport 2020, S. 138

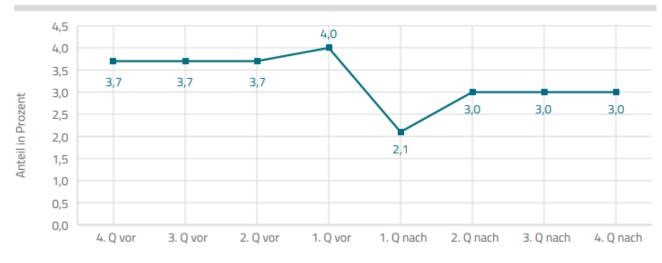


## Tripple whammy vor & nach stat. Therapie

- ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist/Renin-Inhibitor und Diuretikum und nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) =
- Triple Whammy = ein dreifacher Angriff auf die Nierenfunktion
- Kombination bedeutet hohes Risiko für ein akuten Nierenversagen

80% der mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens verbundenen Verordnungen dieser ungünstigen Arzneimittelkombination persistieren auch nach dem Krankenhausaufenthalt.

Abbildung 2.38: Zeitlicher Verlauf des Anteils der Krankenhauspatienten mit Triple Whammy vor bis nach Krankenhausaufenthalt



91-Tage-Quartale vor und nach Krankenhausaufenthalt

## Barmer Arzneimittelreport 2023, S. 87f



### Tripple whammy vor & nach stat. Therapie

- ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist/Renin-Inhibitor und Diuretikum und nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) =
- Triple Whammy = ein dreifacher Angriff auf die Nierenfunktion
- > Kombination bedeutet hohes Risiko für ein akutes Nierenversagen
- > Risiko Nierenversagen
  - > V. a. bei den über 75 Jährigen
  - > V.a. bei vorbestehender Niereninsuffizienz (Diabetes mell.)
  - > V.a. in den ersten 30 Tagen der NSR Therapie
  - Cave: niedriges Körpergewicht
  - > Die Dreifachkombination soll bei Multimorbidität nicht eingesetzt werden. S2k-Leitlinie AMT u. Multimorbidität 2023

#### Niere und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)



GFR mittels MDRD oder CKDEpi ist genauer, aber Cockcroft-Gault zeigt bei Untergewicht am besten eine bedeutsame Clearance-Einschränkung

Standard-Labor mit GFR Schätzung genügt bei Normalgewicht um 75 Kg/KG



## BfArM und PEI Bullettin zur Arzneimittelsicherheit 4/2022



## **Agranulozytose unter Metamizol**

#### Jährlich 120 Fälle und 10 Todesfälle in der BRD

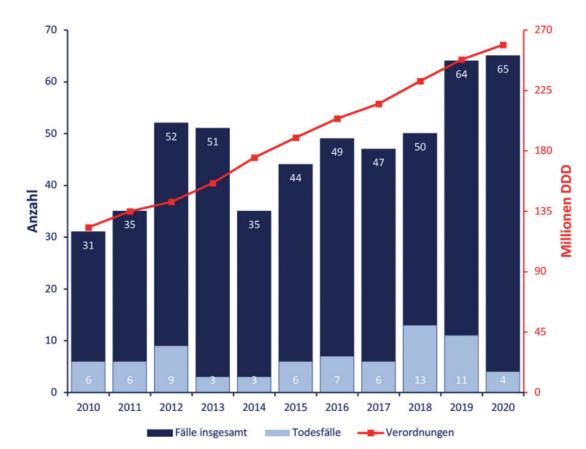


Abbildung 1:
Metamizol in Deutschland –
Fallberichte über Agranulozytose, einschließlich Todesfälle; ambulant verordnete
Tagesdosen (DDD) auf Basis
von Daten aus dem
Arzneiverordnungs-Report
(Ausgaben 2011 bis 2021)

## Agranulozytose unter Metamizol



- Auftreten innerhalb von 7 Tagen der Exposition in 32 52%
- Manifestation auch nach mehreren Monaten noch möglich
- Risiko steigt mit Expositionsdauer an
- Cave: Kombination Metamizol und Methotrexat (real in 1,1%)
  - Risiko Agranulozytose 4,5-fach
    - Bei über 80 Jährigen 8,1-fach

**Barmer Arzneimittelreport 2023** 

Mögliche Symptome einer Agranulozytose (mod. nach [19])

	Symptome		
Unspezifische Symptome	Fieber, ggf. als einziges Symptom!  Abgeschlagenheit, (schweres) Krankheitsgefühl Schüttelfrost, Halsschmerzen, Angina tonsillaris Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken) Myalgien und Arthralgien	DD: grippaler Infekt!	
Spezifischere Symptome	Symptomtrias: Fieber + Halsschmerzen + entzündliche Schlei Ulzerierende Angina tonsillaris, Stomatitis, Pharyngitis, Proktitis Infektionen → Nekrosen der Haut und der tiefen Gewebe Lymphadenitis → nekrotisierende Lymphome	mhautläsionen	
Systemische Inflammation	ystemische Pneumonie; Sepsis/septischer Schock; Organversagen		

## BfArM und PEI Bullettin zur Arzneimittelsicherheit 4/2022



#### **DILI unter Metamizol**

- Drug induced liver injury (DILI)
  - Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn
  - 15% aller DILIs durch Metamizol
  - Symptome
    - Leberwerterhöhung
    - Icterus, ggf. Autoimminhepatitis
    - Fieber, Blutbildveränderung, Eosinophilie

## Risiko Untergewicht bei Schmerztherapie



- Unterschätzte GFR
- Maximaldosis bei niedrigem Körpergewicht
  - Paracetamol oral Dosis max. 3 g/d bei KG < 50 kg</li>
  - Paracetamol intravenös (Perfalgan) Dosis b. KG < 50 kg</li>
     1,5 ml / kg KG Infusionslösung als Einzeldosis (Rote Hand Brief 03/2012)
  - Novaminsulfon
    - unterhalb 53 kg/KG max. 875 mg/Dosis
    - unterhalb 46 kg/KG max. 750 mg/Dosis

#### Schmerz und Demenz



Nach Schenkelhalsfraktur erhalten nicht demente Senioren 3mal soviel Morphium-Äquivalent wie Demente

Morrison et al.; J Pain Sympt. M. 2000; 19: 240-48

Patienten ohne kognitive Schwäche erhalten3mal mehr Analgetika als Demente

Cohen-Mansfield 2002, Research Institute on Aging at the Hebrew Home of Greater Washington

Cognitive Impairment and dementia increase the risk of under-report and under-treatment in pain



Wang et al., J Pain Symptom Manage. 2022; 63(5): 654-664

Defizite in der Schmerztherapie bei Dementen

#### Schmerz und Demenz



"Postoperative Pain Treatment in Patients with Dementi: A Retrospective Observational Study"



- N = 32,379 Patienten, davon N = 4828 (14.9%) mit Demenz
  - Opiattherapie bei Dementen 14% kürzer nach Rectum CA OP
  - Opiattherapie bei Dementen 20% kürzer nach Lungen CA OP
  - Opiattherapie bei Dementen nach Hüftfraktur OP kürzer, aber nicht signifikant

Sakata et al., Drugs Aging. 2022 Apr;39(4):305-311

Defizite in der Schmerztherapie bei Dementen

## Hinweise auf Schmerz bei Dementen



- Vegetative Zeichen
- Verbale Äußerungen
- Gesichtsausdruck
- Spontane Ruhehaltung
- Reaktionen während der Pflege
- Schlafveränderungen
- Appetitveränderungen
- Ängstliche Abwehr
- Reaktionen bei Mobilisation

Klinische Beobachtung am Krankenbett systematisieren

# BEurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)



Atmung (unabhängig von Lautäußerung)		ja	Punkt- wert	
normal			0	
gelegentlich angestrengt atmen				
kurze Phasen von Hyperventilation (schnelle und tiefe Atemzüge)			1	
lautstark angestrengt atmen				
lange Phasen von Hyperventilation (schnelle und tiefe Atemzüge)			2	
Cheyne Stoke Atmung (tiefer werdende und wieder abflachende Atemzüge mit Atempausen)				
Negative Lautäußerung				
keine			0	
gelegentlich stöhnen oder ächzen			1	
sich leise negativ oder missbilligend äußern			1	
wiederholt beunruhigt rufen				
laut stöhnen oder ächzen			2	
weinen				

# **BE**urteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)



Gesichtsausdruck	nein	ja	Punktwert			
lächelnd oder nichts sagend			0			
trauriger Gesichtsausdruck						
ängstlicher Gesichtsausdruck			1			
sorgenvoller Blick						
grimassieren			2			
Körpersprache						
entspannt			0			
angespannte Körperhaltung						
nervös hin und her gehen			1			
nesteln						
Körpersprache starr						
geballte Fäuste						
angezogene Knie			2			
sich entziehen oder wegstoßen						
schlagen						
Trost						
trösten nicht notwendig			0			
Stimmt es, dass bei oben genanntem Verhalten ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung möglich ist?			1			
Stimmt es , dass bei oben genanntem Verhalten trösten, ablenken, beruhigen nicht möglich ist?			2			
TOTAL / von max.			/10			

### Schmerzabklärung <u>bei nicht-</u> <u>kommunikativen</u> Demenzpatienten



- > Blutdruckmessung Ausschluss hypertensiv bedingte Kopfschmerzen
- Zahnstatus Drückende Prothese, eitriger Zahnprozess. Dauerschmerzen oder
   Schmerzen während der Mahlzeit mit Appetitmangel und Gewichtsabnahme
- Zunge und Rachen Mundsoor. Refluxösophagitis bedenken, ggf. Gastroskopie
- Oberbauch Palpation zur Frage Gastritis, Ulkuskrankheit
   DD: Gastroskopie zur Frage Helicobacter oder Bezoar
- Unterbauch DD: Koprostase und Sigmadiverticulitis bedenken, Rektalpalpation, Harnverhalt
- Osteoporose oder Wirbelkörper-, Beckenring-, Gang stabile eingestauchte
   Oberschenkelhalsfraktur (spontan / unbeobachteter Sturz), erneut Rö, ggf. CT
- Hautstatus Erysipel, Dekubitus, berührungsempfindliche Beinödeme

selfmade/experience based

### S3 - Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS, Stand 2020, gültig bis 03/2025



➤ Langzeitanwendung = Therapiedauer > 3 Monate!

Meine pers. Hitliste: Geriatrie relevant

- Es gibt keine bevorzugte Substanz!
- B. älteren Pat. mit 25-50% Dosisreduktion im Vergleich zu Jüngeren beginnen!
- Retardierte Galenik, lange Wirkdauer bevorzugen!
- Fester Zeitplan erforderlich!
- >120 mg Morphinäquivalent nur in Ausnahme überschreiten!
- Antiemese nur für 2-4 Wochen! (Dimenhydrinat, MCP, Setrone)
- Laxantien prophylaktisch geben! häufige Unterversorgung
- Therapie > 3 Monate nur bei Respons
- Nach 6 Monaten Reduktionsversuch oder Therapiepause anstreben!
- KFZ-Verzicht dokument. Aufklärung (Auftitration u. Dosisänderung)!
- Keine Tranquilizer kombinieren potentielle Ateminsuffizienz
- Pharmakotherapie mit anderen Maßnahmen kombinieren!

## Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft



- Lt. FDA Fentanylpflaster nur bei *opioidtoleranten* Pat. einsetzen
  - Def. Opioidtoleranz: 60 mg Morphinäquivalent über mind. 7 Tage
- Hinweise der AkdÄ zur Anwendung von Fentanylpflastern
  - Fentanyl bei chron. Schmerzen und stabilem Opioidbedarf
  - Wirklatenz 12-24 Std., bei Akutschmerz Pflaster nicht sinnvoll
  - Nach Entfernen des Pflasters noch Wirkstofffreigabe über Std.
  - Info an Patient: cave Wärme Fieber, Wärmflasche etc.
  - Aufklärung Pat. über Überdosierungszeichen

**Deutsches Ärzteblatt, Jg. 109, Heft 14, 06.04.2012** 

- Geriatrie
  - Bezugsperson aufklären
  - Kontrollierte Anwendung Pflasterwechsel vergessen b. Demenz

## **Barmer Arzneimittelreport 2023**



- Opiate und 3 vermeidbare Risikokonstellationen
  - 1. Kombination mit Tranquilizern
    - Benzodiazepine und Z-Substanzen (Zopiclon etc.)
    - Mortalität 10 mal höher in der Kombination als bei der Opiatmonotherapie
    - S2k LL "Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität"
      - Benzos vor Opiatbeginn reduzieren oder absetzen
      - Ausgenommen Intensivstation und palliative Anwendung

## **Barmer Arzneimittelreport 2023**



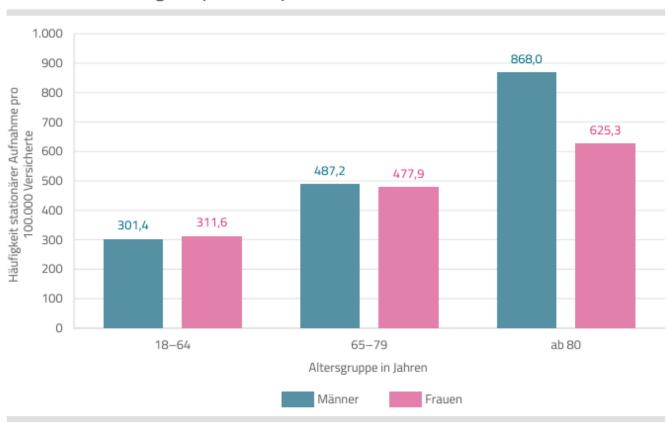
### Opiate und 3 vermeidbare Risikokonstellationen

- 2. Stuhlverhalt und Ileus
- 50% nicht-onkolog. Pat. ändern die Therapie wegen Obstipation
- Laxantien gemäß Leitlinie indiziert
- Untertherapie in 53%
  - 28% keine Laxantien
  - 25% zu wenig Laxantien
  - Alternativ µ-Opiod-Rezeptor-Antagonisten (PAMORAs)
    - Z. B. Naloxegol (Moventig®)
  - Ärzte unterschätzen die opiodinduzierte Obstipation häufig
  - Barmer Report 2023 in 30% keine Laxantien
  - Ileusrisiko 5-fach erhöht (4-fach mit Laxans)

# Barmer Arzneimittelreport 2023 Opiate und Ileushäufigkeit



Abbildung 2.17: Häufigkeit stationärer Aufnahme wegen Ileus pro 100.000 Versicherte mit Langzeitopioidtherapie im Jahr 2021



Quelle: BARMER-Daten 2020–2021; stationärer Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose ICD-Kodes K56.0, K56.4, K56.6, K56.7 im Jahr 2021. BARMER-Versicherte 2021 ohne Tumordiagnose ab 18 Jahre mit Langzeitopioidtherapie (ohne [Dihydro-]Codein) in 2021, gesamt n = 125.315, Männer n = 34.642, Frauen n = 90.673

## **Barmer Arzneimittelreport 2023**



- Opiate und 3 vermeidbare Risikokonstellationen
  - 3. Antiemese
  - Nur 5% aller Barmer Opiatpatienten bekamen ein Antiemetikum

## **Barmer Arzneimittelreport 2023**



- Opiate und Gabapentin oder Pregabalin
  - Mortalität erhöht OR 1,99
  - Risiko der Atemdepression
    - Sensibilisierung der Opiatwirkung

## Janssen PHARMACEUTEAL COMPANIES OF Schuron-Schwon



## Bfarm 03/2013 - Fentanylpflaster

#### WICHTIGE ARZNEIMITTELINFORMATION

11. März 2013

Neuer Warnhinweis zu Durogesic<sup>®</sup> SMAT (12; 25; 50; 75; 100 µg/h), transdermales Pflaster: Mögliches Auftreten eines Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Verabreichung serotonerg wirkender Arzneimittel

- Cave Serotonin Syndrom
- Bewußtsein ↓ (Agitation, Halluzination, Koma)



- Autonome Instabilität (Tachycardie, RR, Hyperthermie)
- GI-Trakt (Emesis, Diarrhoe)
- Neuromuskulär (Hyperreflexie, Rigidität, Koordinationsstörung)
- Beginn bei 60% innerhalb 6 Std. nach Therapiebeginn

Boyer EW, Shannon M, N Engl J Med, 2005; 352: 1112-20

- Relevante Ko-Medikation
  - SSRI, SNRI, MAO-Hemmer
- Fentanylplasmaspiegel steigen durch CYP3A4-Inhibitoren
  - Clarithromycin, Verapramil, Diltiazem, Amiodaron

## Schmerztherapie bei Demenz



#### Bettlägerig, kontrakt und Schmerzen bei der Körperpflege

- > Therapieoption Schmerz bei Pflege / Lagerung
  - Zunächst konventionell nach WHO Schema
  - Bei hypersensitivem Schmerz Buprenorphinpflaster
  - Bei Schluckunfähigkeit z. B. vor erneuter Lagerung und wenn die Dauertherapie Nebenwirkungen (Delir) bedingt
    - Novaminsulfon 2,5 gr in 500ml Sterofundin / 24 h s.c.
    - Morphin 2,5-10mg sc. vor der Pflege / Lagerung
    - Buprenorphin sublingual, Off-Label (Subsitutionstherapie)
    - Fentanyl Nasenspray 100 ugr, Off-Label (Tumor-Therapie)

## Neuropathische Schmerzen



## Schmerzphänotypen

- Hyperpathie
  - Verstärkte Reaktion auf Reize mit zunehmender Schwellenerniedrigung
- Opiat induzierte Hyperpathie bzw. Hyperalgesie
  - Diffuse Schmerzausbreitung in bislang schmerzfreie Areale
  - An allen K\u00f6rperstellen auf leichte taktile Ber\u00fchrungsreize Schmerz
  - DD Schmerz bei Opiatwirkverlust oder Opiatentzug
  - Signifikante Besserung nach Dosisreduktion

Lee et al., A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. Pain Physician 2011; 14:145-161 (Übersichtsliteratur)

## **Neuropathischer Schmerz**

T

S2k-Leitlinie Stand 2019, gültig bis 04/2024

- Charakteristisch sind
  - Minussymptome mit sensiblen Defiziten und
  - Plussymptome mit Brennschmerzen v.a. in Ruhe, einschießende Schmerzattacken, Allodynie, Hyperalgesie
- Realistische Therapieziele
  - Schmerzreduktion um ≥ 30% = wirksam
  - Verbesserung der Lebens- und Schlafqualität
  - Verbesserung der Funktionalität
    - Daher Therapieziele realistisch erörtern
    - Vor Therapie über UAW aufklären, da bessere Adhärenz
- > Fallstrick: zu hohe Erwartung und frühzeitiges Therapieende

#### Rückenschmerz und Pharmakotherapie im Senium



- MEDLINE Recherche Januar 2008 bis November 2016
  - Pat. mit akuten / chronischen non-radiculären / radikulären lumbalen Rückenschmerzen (RS)
    - Paracetamol ineffektiv bei akuten RS
    - + NSAR nur kleinerer Effekt als früher gedacht, cave: Niere und OAK
    - + Duloxetin wirksam bei chron. RS
    - Benzodiazepine ineffektiv bei Radiculopathie, cave



- + Opioide wenig Evidenz, moderat wirksam bei chron. RS
- + Muskelrelaxantien sedieren, kurzfristige Schmerzlinderung
- Syst. Kortikosteroide ohne Effekt
- + Interventionelle Verfahren gering bis moderat kurzfristig wirksam
- Evidenz für Antikonvulsiva insuffizient
- Fazit: +++Nicht-pharmakologische Verfahren wichtig

Chou R et al., Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2017 Apr 4;166(7):480-492

## Akuter und chronischer Rückenschmerz und Pregabalin



- > RCT, N = 209
  - > Pregabalin 150 600 mg TD gegen Placebo über 8 Wochen
  - Schmerzintensität in der 8. und 52. Woche in der Pregabalingruppe jeweils schlechter
  - > UAW Schwindel häufiger in der Verumgruppe

Mathieson S et al., Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1111-1120

## Schmerzmodulation durch den Ehepartner?





- Interview von 71 Patienten mit chron. Rückenschmerzen und deren Ehepartner
  - Kritik und Feinseligkeit von Ehepartnern führen zur Schmerzverstärkung
  - Effekt bei Frauen und Patienten mit depressiven Symptomen besonders ausgeprägt

#### > Fazit

- Hausärztliche Kenntnis der Familienstruktur wertvoll
- Schmerzpsychologische / psychotherapeutische Intervention ggf. sinnvoll

Burns JW et al., Spouse criticism and hostility during marital interaction: effects on pain intensity and behaviors among individuals with chronic low back pain. Pain. 2017 Oct 30. doi: 10.1097 [Epub ahead of print]

## **Barmer Arzneimittelreport 2023**



- Vermeidbare Risiken medikamentöser Schmerztherapie
  - Verordnung von NSAR trotz Herzinsuffizienz
  - Verordnung von NSAR trotz Niereninsuffizienz
  - Verordnung von NSAR in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika
  - Verordnung von Metamizol und Methotrexat
  - Verordnung von Opioiden und Laxantien
  - Verordnung von Opioiden in Kombination mit Tranquilizern
  - Verordnung von NSAR und
    - OAK / TFH / Kortikoide ohne PPI