

Analgetika - Nichtopioid

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg

Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

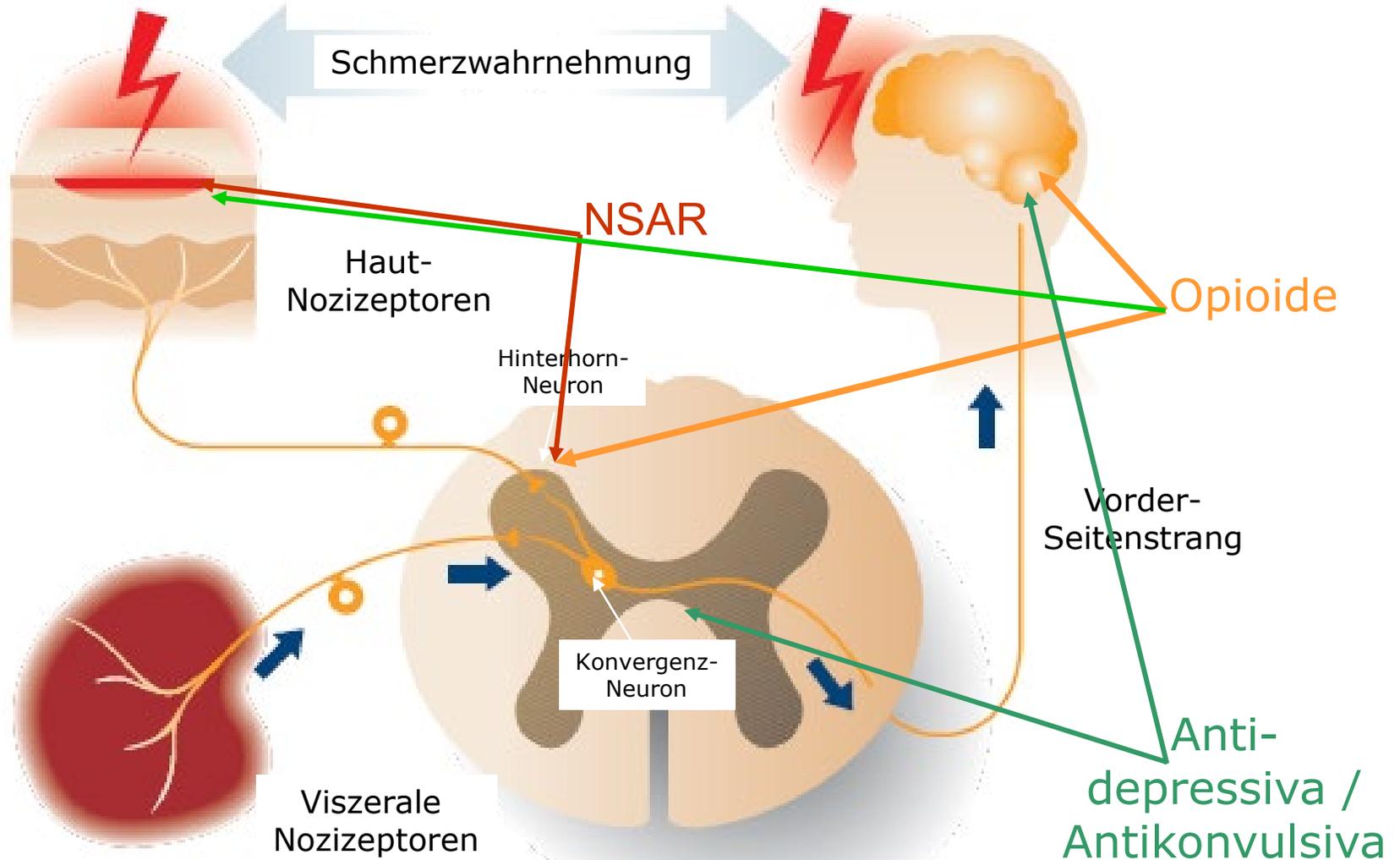
 Fakultät für
Medizin

KABEG
KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERRSEE

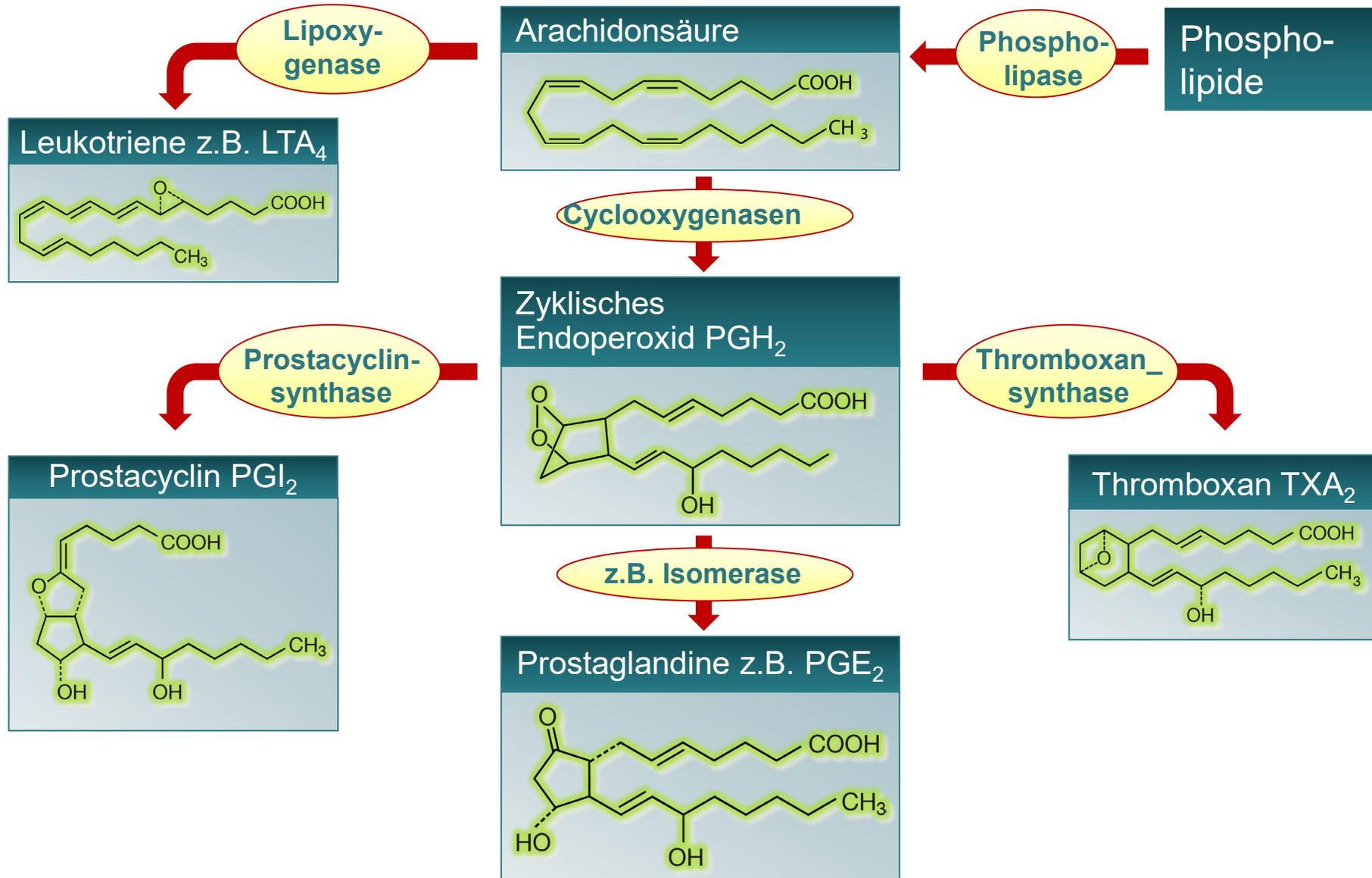
Nicht Opioidanalgetika

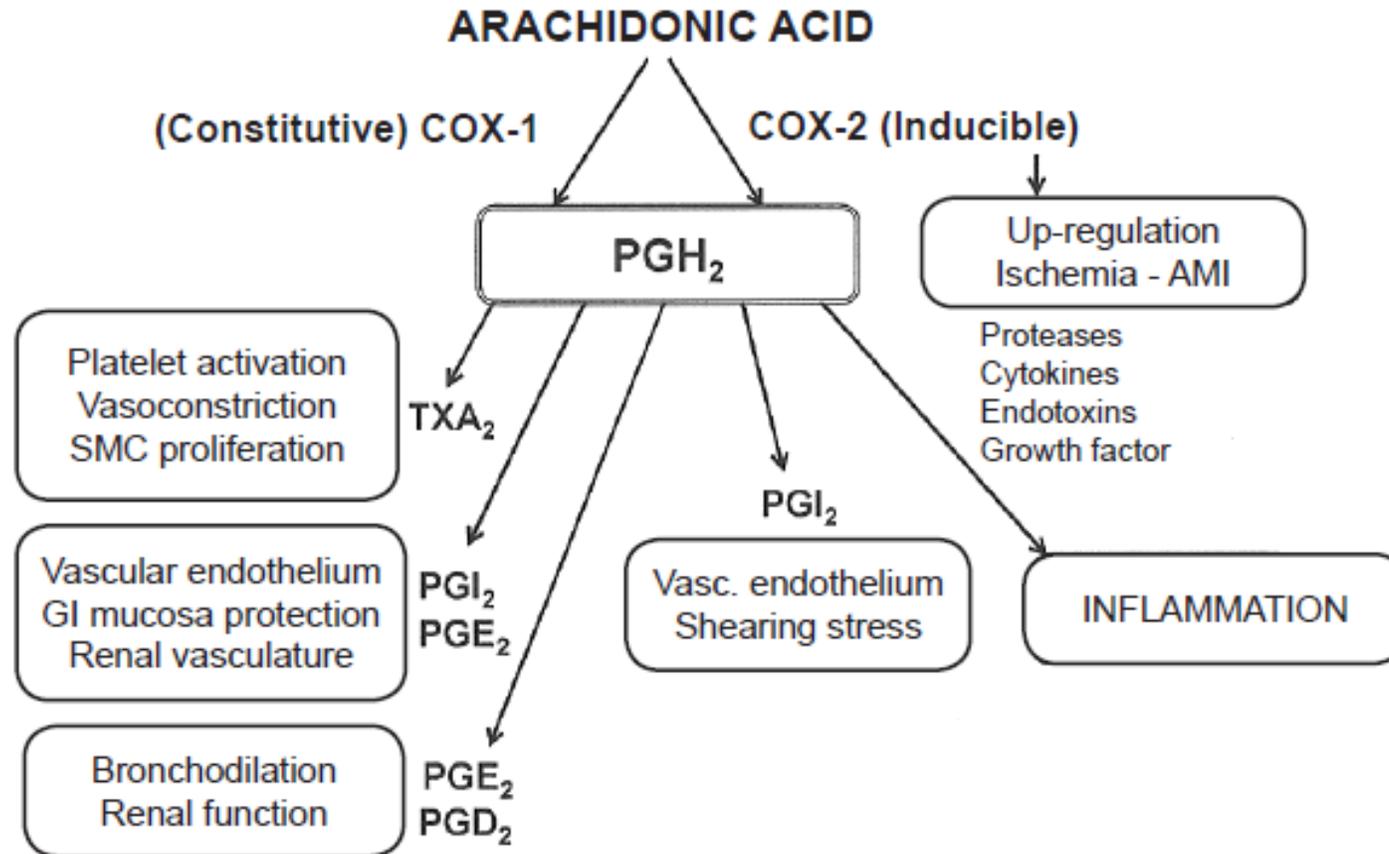
- **Nichtsteroidale Antiphlogistika**
- **Anilinderivate**
- **Pyrazolderivat**

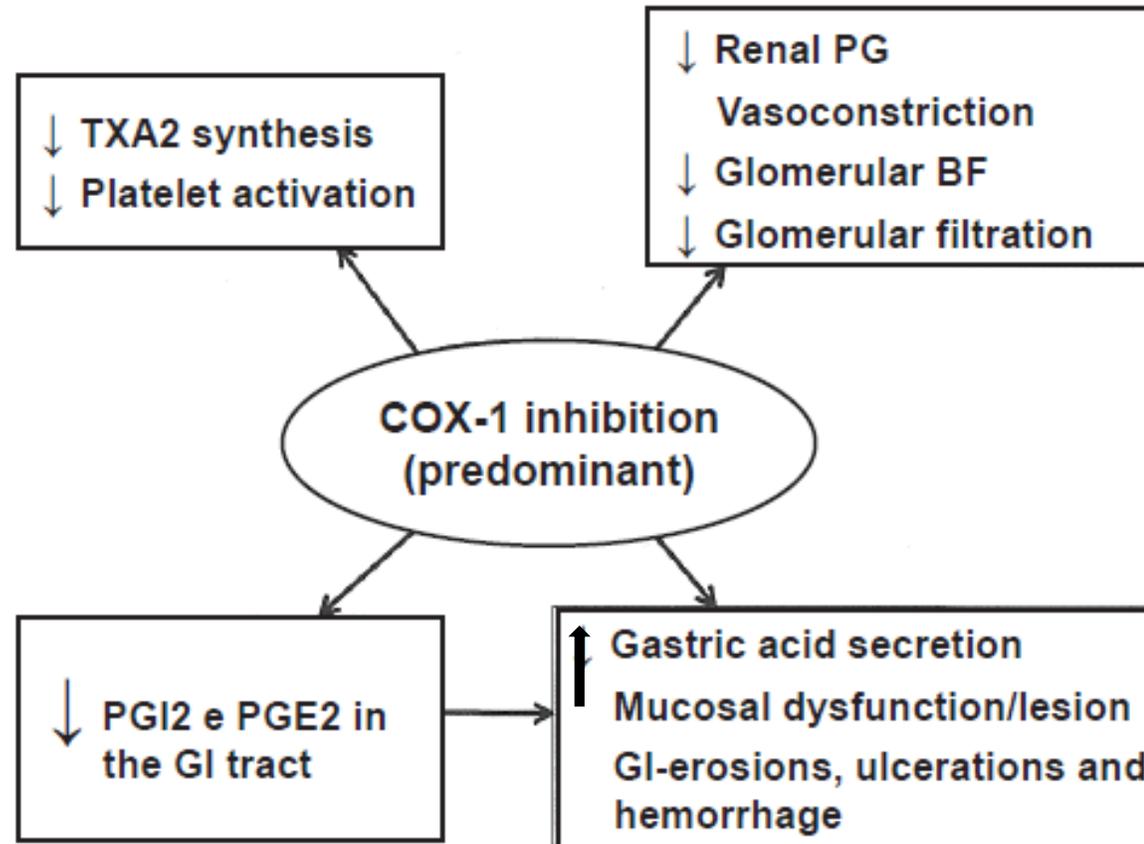
Hauptwirkorte der Analgetika

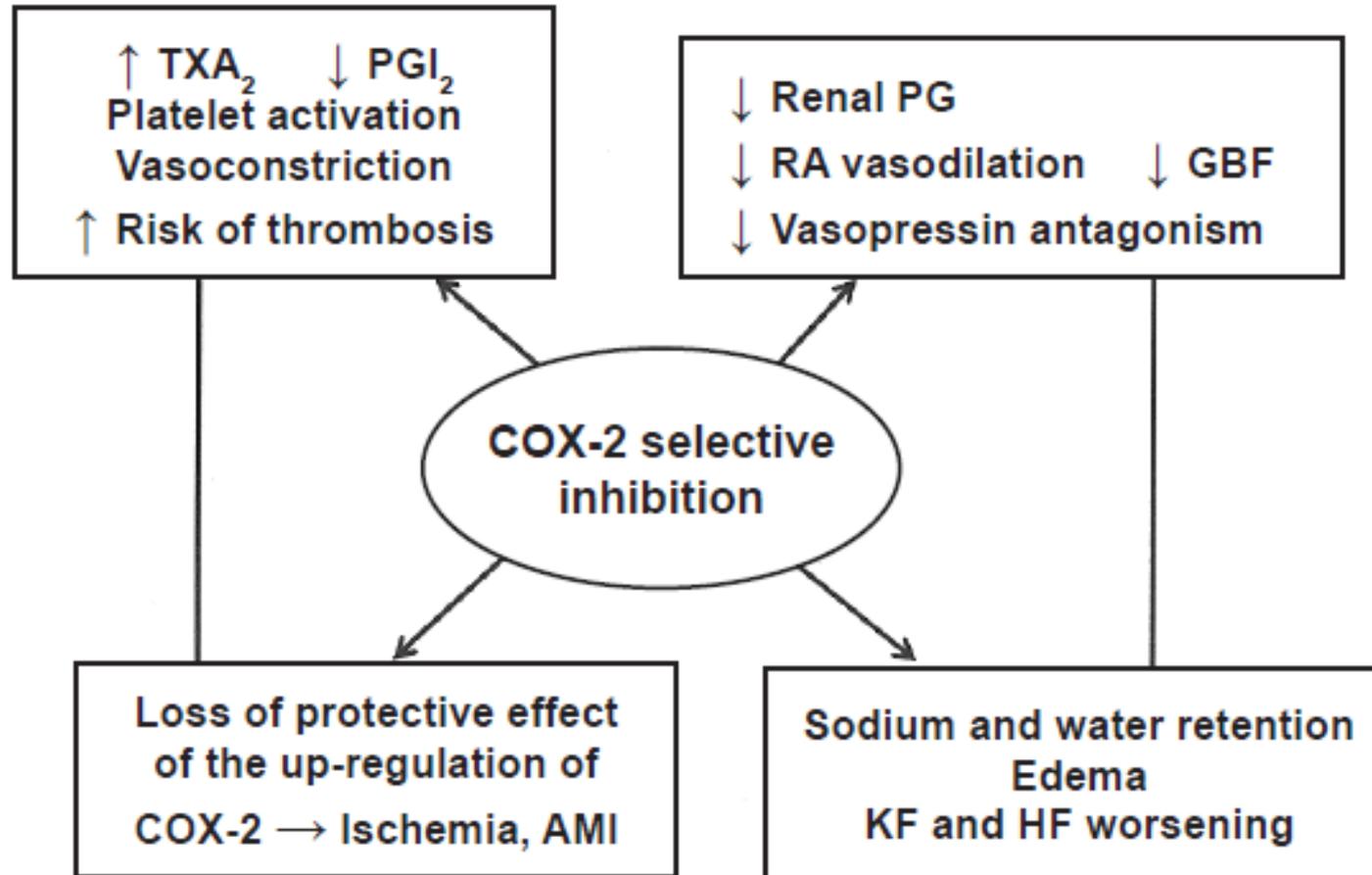


Arachidonsäure – das Substrat der COX









Wirkmechanismen: COX1/COX2-Hemmer

Arachidonsäure

COX-1
(konstitutiv)



z.B.
Magenschutz
Nierendurchblutung
Thrombozyten-
aggregation

COX-2
(konstitutiv)



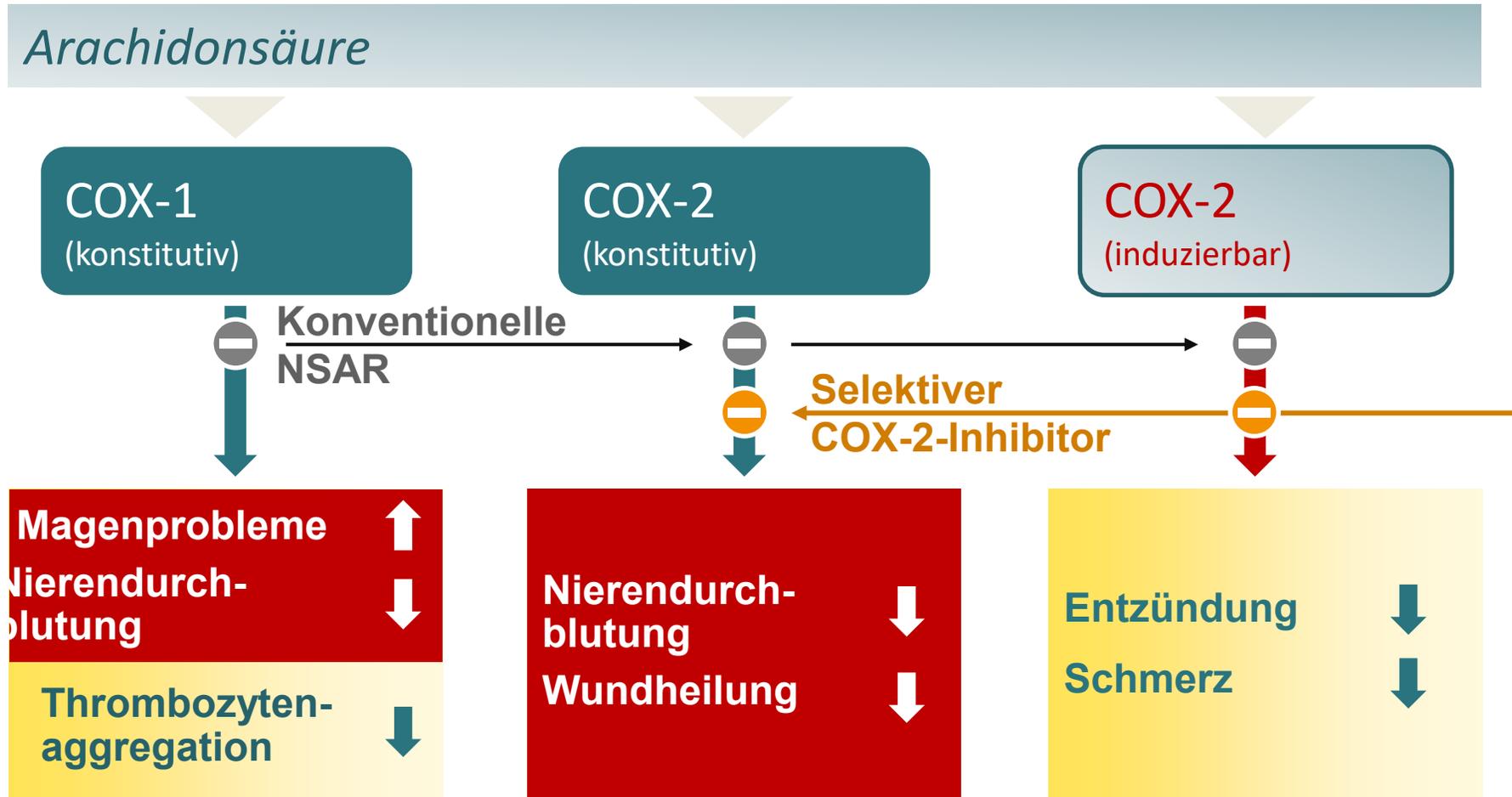
z.B.
Nierendurchblutung
Wundheilung

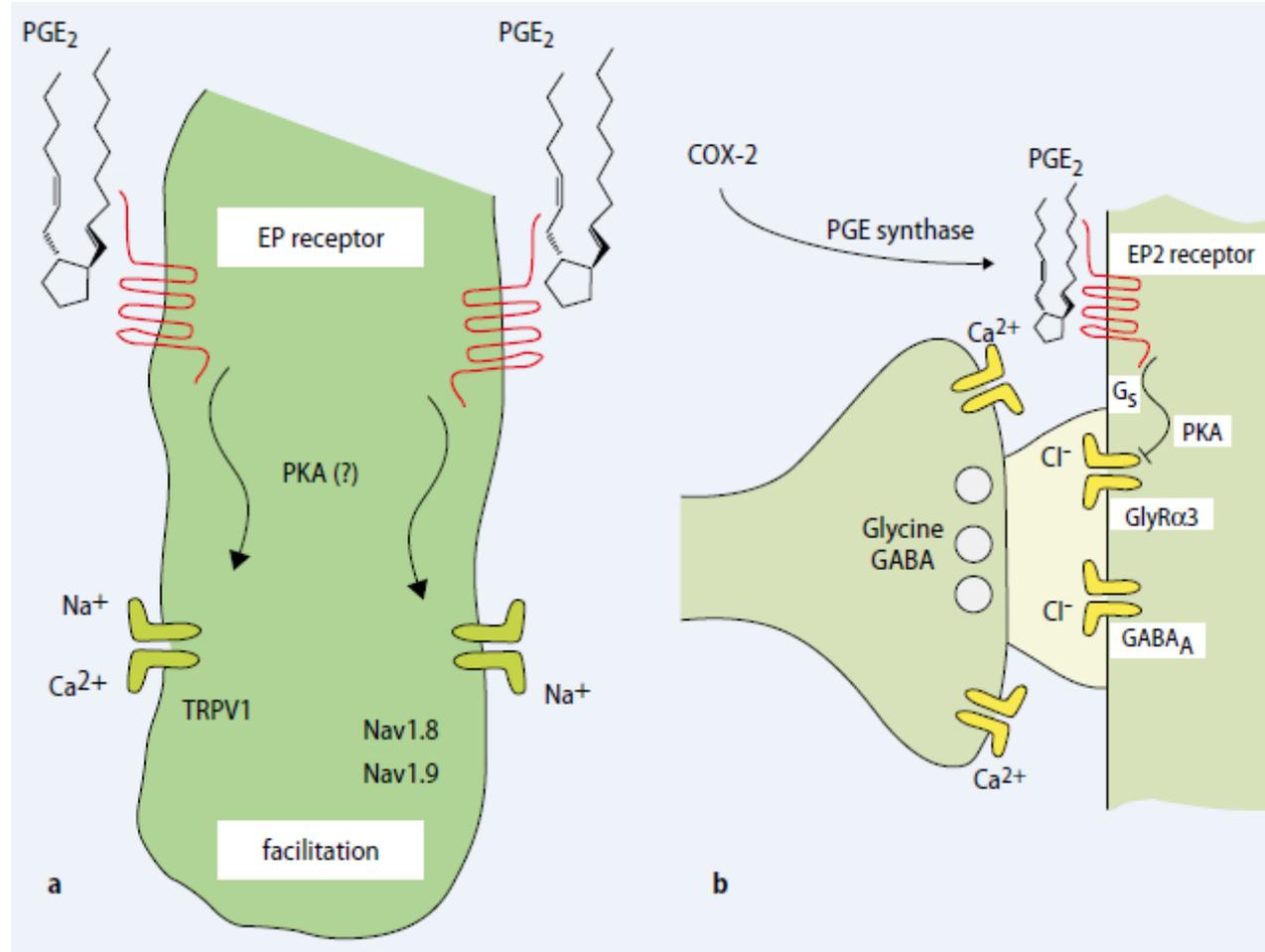
COX-2
(induzierbar)



Entzündung
Schmerz

Wirkmechanismen: COX1/COX2-Hemmer

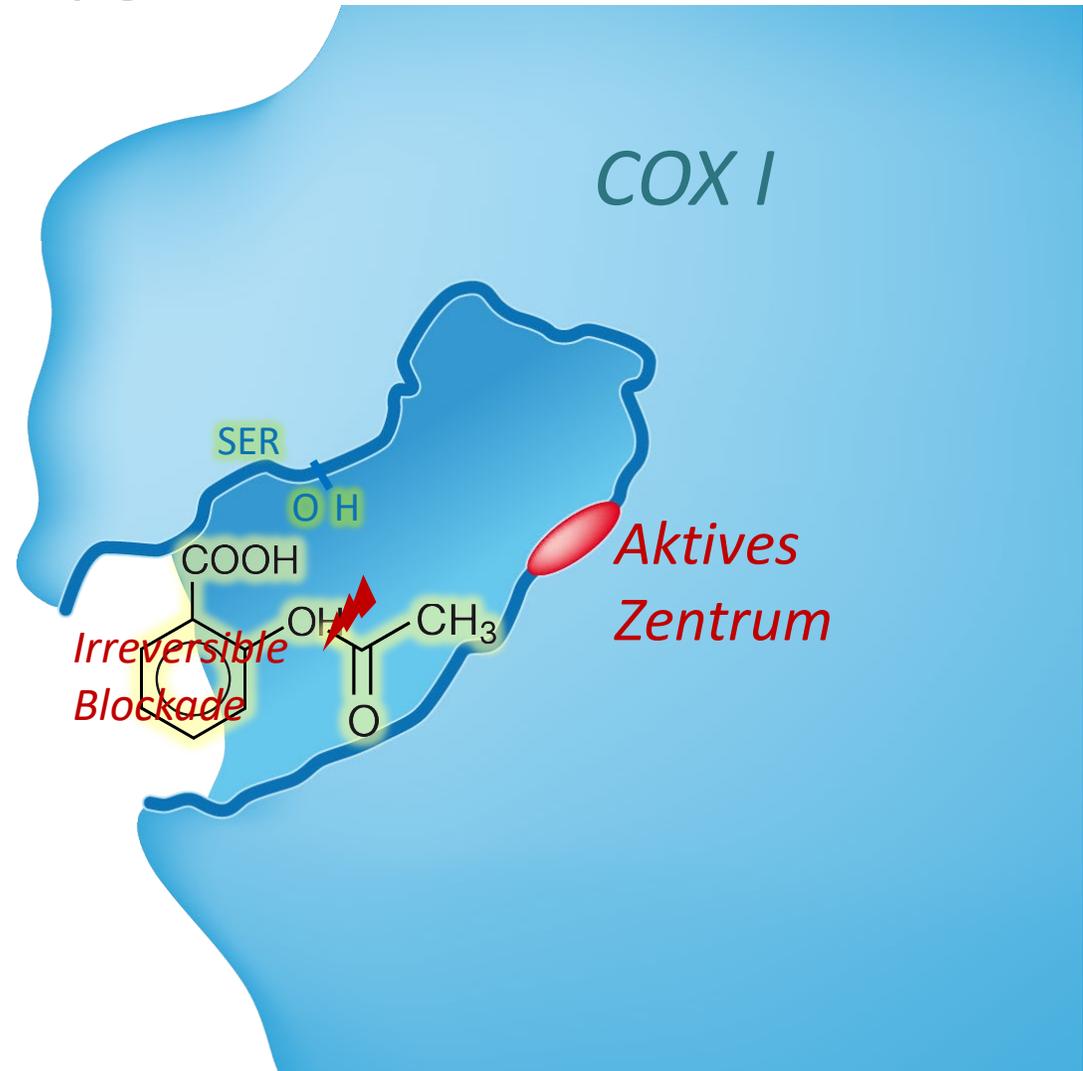
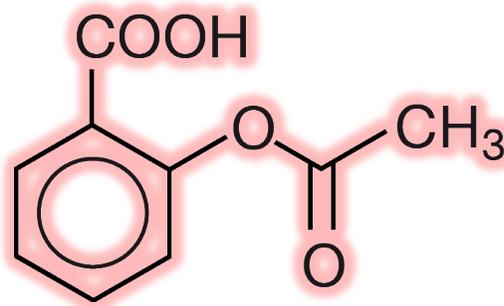




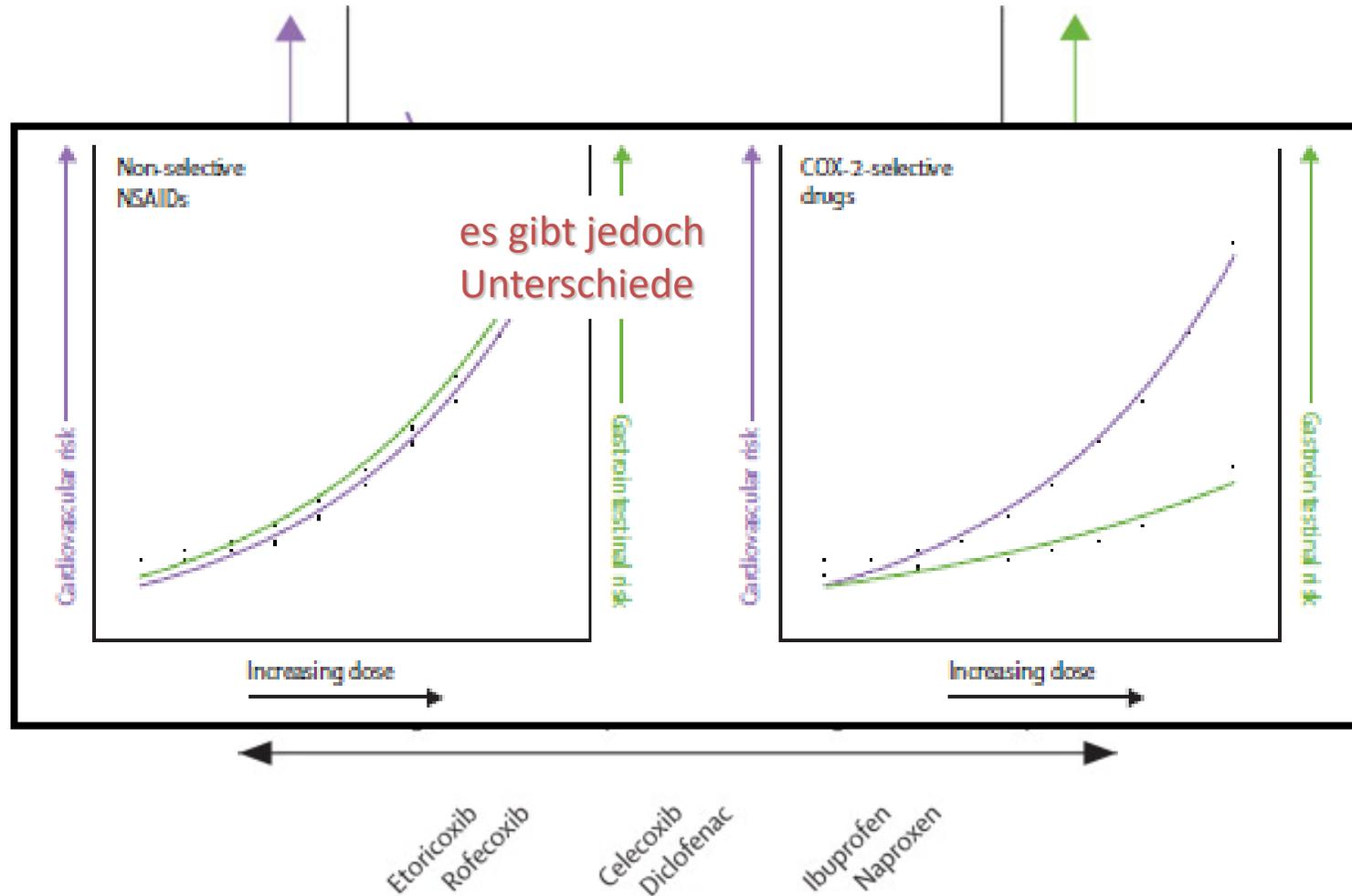
Brune K, Zeilhofer HU (2005); Antipyretic analgesics: basic aspects. In: Mc Mahon SB, Koltzenberg M (eds) Wall and Melzack's textbook of pain; Elsevier, Amsterdam, pp 459-469

Acetylsalicylsäure blockiert die COX irreversibel

Acetylsalicylsäure

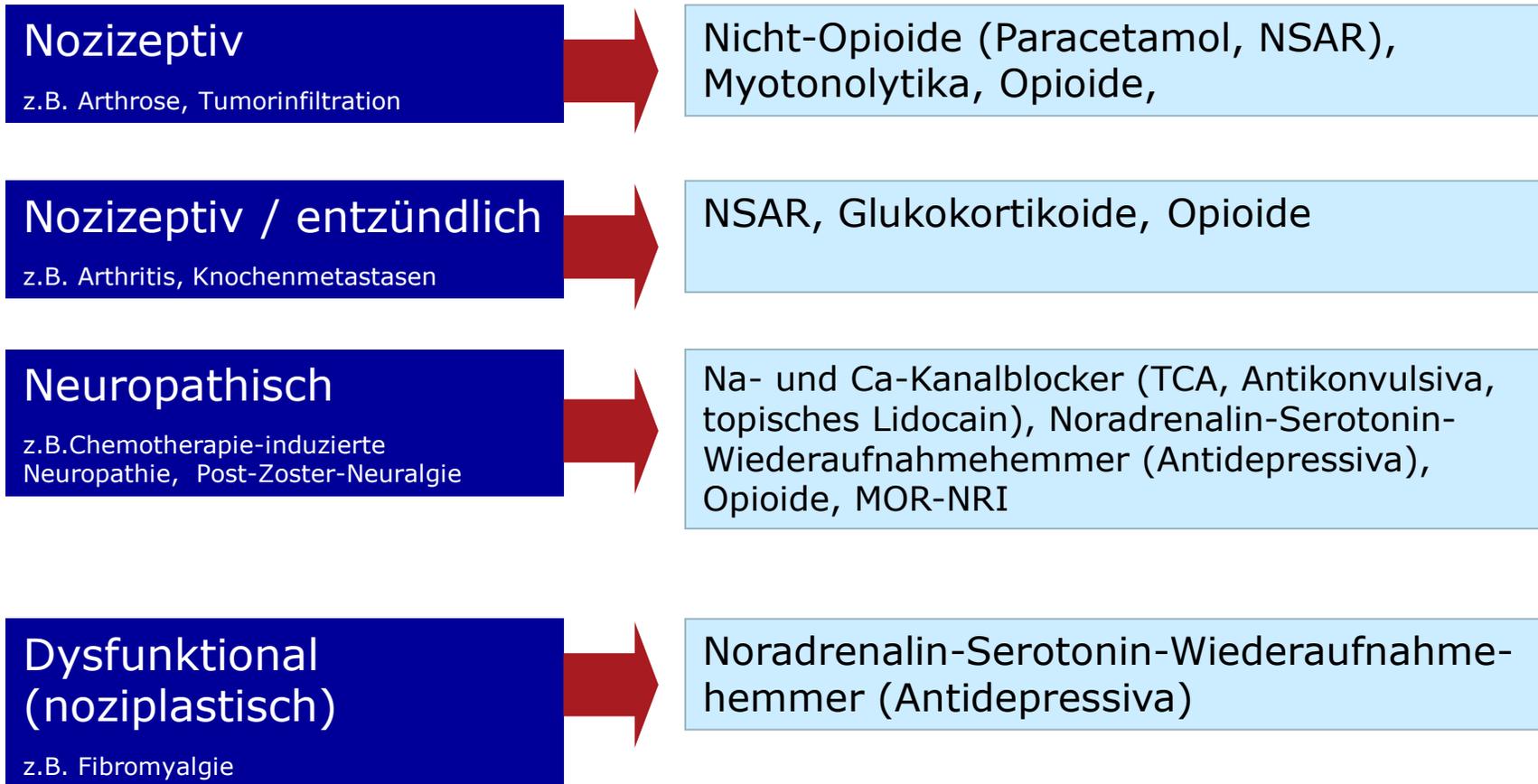


COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs

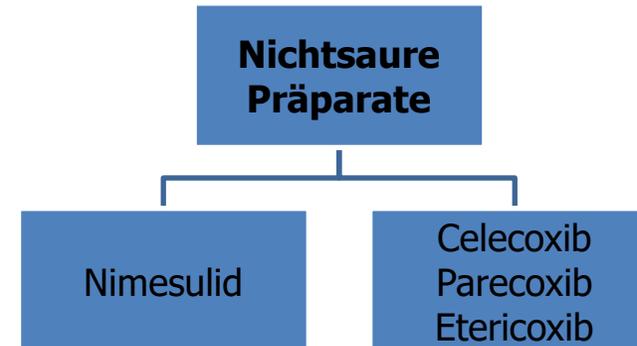
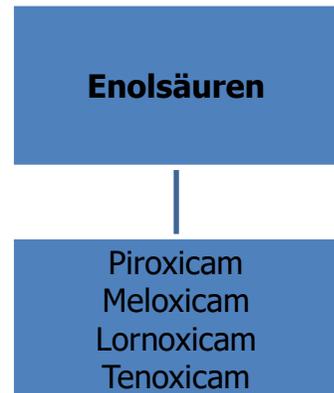
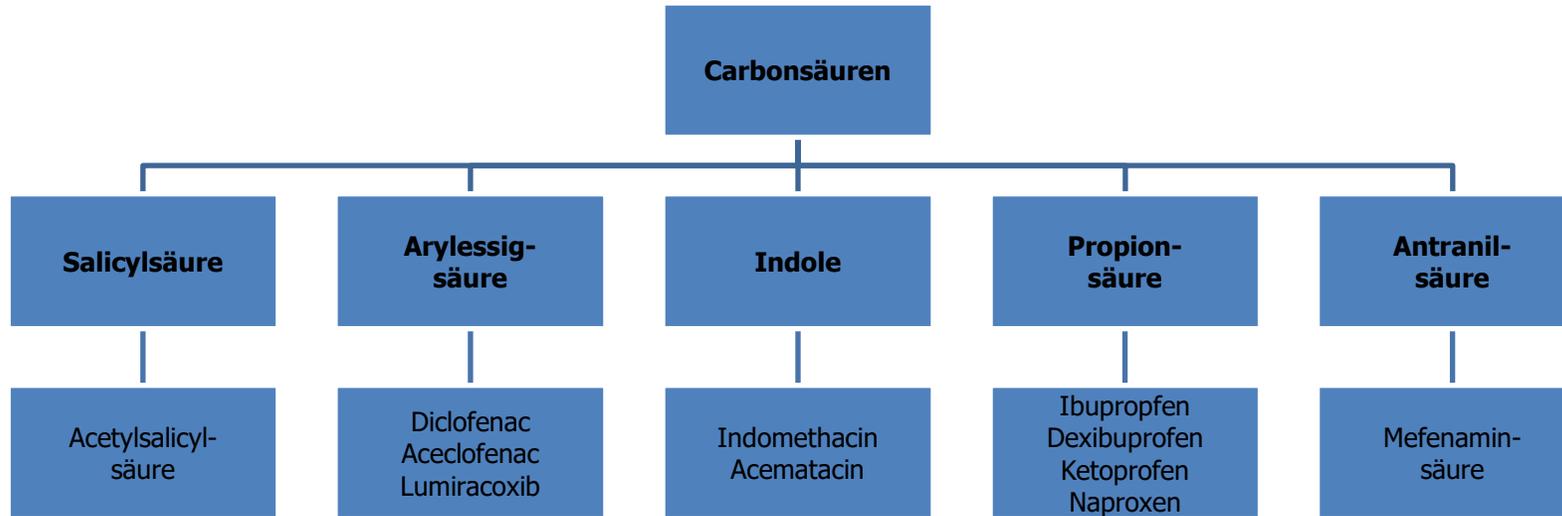


Medikamentöse Schmerztherapie

Auswahl nach pathophysiologischer Schmerzursache und -stärke:



Bei Beteiligung verschiedener Mechanismen spricht man von „Mixed Pain.“



Nichtopioid Einteilung

Prostaglandinsynthesehemmung

*Vorwiegend
peripher*

z. B.
ASS
NSAR
Dexibuprofen
Coxibe

*Vorwiegend
zentral*

Paracetamol
Metamizol

*Keine PG
Hemmung*

Flupirtin
Ketamin

COX-2 Hemmer

COXIBE

Generation

		Tagesdosen	COX-1/COX-2
Rofecoxib	Vioxx [®]	25-50mg p.o.	35
Celecoxib	Celebrex [®]	200-400mg p.o.	7,6

2. Generation

Valdecoxib	Bextra [®]	10-40mg p.o.	30
Parecoxib	Dynastat [®]	40-80mg i.v.	30
Etoricoxib	Arcoxia [®]	60-120mg p.o.	106
Lumiracoxib	Prexige [®]	100-400mg p.o.	>200

Postoperative Schmerztherapie

Nicht-Opioidanalgetika Bolusintervall

Maximaldosis pro Tag pro 70 kgKG i.v.

– Diclofenac	75 mg	6–12 h	200 mg
– Ketoprofen	100 mg	6–8 h	300 mg
– Lornoxicam	8 mg	6–8 h	24 mg
– Dexketoprofen	50mg	6-8 h	150 mg
– Ibuprofen	400/600mg	8-12h	1200 mg
– Parecoxib	40 mg	12 h	80 mg
– Diclofenac - Orphenadrin	(75/30)mg	12h	
– Metamizol	1000 mg	4-6 h	6000 mg
– Paracetamol	1000 mg	6 h	4000 mg

NSAIDs in Österreich

neo Dolpasse®

- ▶ Diclofenac Orphenadrin (75/30) neo Dolpasse®

NSAR plus Myotonolytikum

250 ml , Infusionsdauer 1.5 bis 2 h

Dosierung 1-2 x 250 ml

- Lornoxicam
- Mefenaminsäure



Schlussfolgerung

Als Schlussfolgerung kann festgestellt werden, dass Orphenadrin-Citrat eine analgetisch/antihyperalgetische Wirkung in einer Niedrig-Dosis-Anwendung von 30 mg entfaltet, die im vorliegenden Capsaicin-Modell überwiegend durch zentrale/spinale Mechanismen bedingt ist.

Orphenadrin ist ein Medikament, welches an multiplen Rezeptoren angreift, einschließlich muskarinerg, histaminerg und am MND A Rezeptor.

In einer Studie wurde die Hypothese getestet, dass Orphenadrin die „voltage gated – Natriumkanäle“ blockt. Die Resultate zeigen, dass Orphenadrin die Natriumkanäle konzentrations-, ladungs- und frequenzabhängig inhibiert.

Die Orphenadrin-Affinität war für die inaktivierten und die Natriumkanäle in Ruhe höher verglichen mit anderen Natriumkanalblockern wie Mexiletin und Flecainid.

Niedrige, klinisch relevante Orphenadrin-Konzentration bewirkt einen signifikanten Block des Natriumkanals 1.7, 1.8 und 1.9, welche für die Schmerzempfindungen verantwortlich sind.

Parecoxib

Wasserlösliche Prodrug Parecoxib

Rasche Hydrolyse <30 Min zu Valdecoxib
(aktive Substanz)

Analgetisch, antiinflammatorisch, antipyretisch

Applikation: i.v. oder i.m.

erster parenteraler hochselektiver Cox2 Hemmer

Schlussfolgerung

- **Eine Single Dosis von Parecoxib 20 oder 40 mg bewirkt eine effektive Analgesie für 50 – 60% der Patienten.**

- COX-2 selektive Hemmer sind sicher und effektiv bei prä- und perioperativer Anwendung
- Valdecoxib beeinflusst nicht die Thrombozytenfunktion
- Verbessern Outcome (postoperative Schmerzen)
- Basis multimodaler Analgesie

R Sinatra, Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management, J Pain Symptom Manage 2002;24:828-827
PT Leese, S Talwalker et al. Valdecoxib does not impair platelet function. Am J Emerg Med 2002;20:275-281.

Nicht-Steroidale Antirheumatika

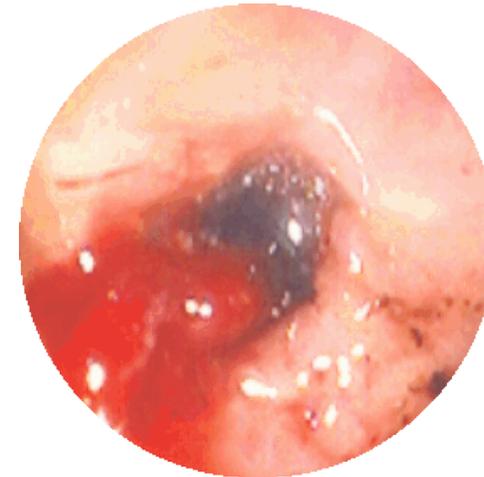
Pharmakokinetik

- gute enterale Resorption
- hohe Eiweißbindung
- Eliminationshalbwertszeiten zwischen 1-2 und 50 Stunden
- Akkumulation in Kompartimenten mit saurem pH-Wert

Nicht-Opioid-Analgetika

NSAR/Coxibe – häufige Nebenwirkungen

- **Gastrointestinale Störungen**
(Blutungen, Ulzera, Unverträglichkeitsreaktionen)
- **Kardiovaskuläre Nebenwirkungen**
- **Nierenfunktionsstörungen**
- **Allergische / pseudoallergische Reaktionen**
- **Thrombozyten – Aggregationshemmung**



Nicht-Opioid-Analgetika

NSAR – Wechselwirkungen

Medikamente

Glucocorticoide

Diuretika

Orale Antidiabetika

Cumarin-Derivate

ACE-Hemmer

Auswirkungen

Gastrointestinale Kompl.

Diurese

Blutzuckersenkende Wirkung

Gerinnungshemmung

Blutdrucksenkung



Nicht-Steroidale Antirheumatika

Acetylsalicylsäure – Reye-Syndrom

Kinder mit fieberhaftem viralem Infekt

- Erbrechen
- progressive zerebrale Störung (Stupor, Krampfanfälle, Koma)
- Zeichen einer Leberfunktionsstörung (Hepatomegalie, erhöhte Serumtransaminasen, erhöhtes Ammonium)
- Hypoglykämie

Nicht-Opioid-Analgetika

NSAR – Letalität

**1/1200 Patienten wegen gastroduodenaler
Komplikationen bei NSAR-Einnahme zwei
Monate und länger**

**(in England 2000 Patienten/Jahr – in
Deutschland nach stat. Bundesamt
vergleichbare Größenordnung)**

Nicht-Opioid-Analgetika

NSAR – ältere Patienten

- 4 – fach erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Ulcera

(M.R. Griffin et al: Ann Intern Med 114: 257-263)

- Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz verdoppelt

(J. Page et al: Arch Intern Med 160 (2000): 777-784)

Differenzierte Schmerztherapie mit NSAR / Coxiben nach Risikofaktoren (EMA)

Organ-system	Risikofaktoren	NSAR	Coxibe
GI	NSAR-bedingte gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese		
	Rezidivierende peptische Ulzera und Blutungen in der Anamnese		
	Aktive peptische Ulzera und Blutungen		
CV	Schwere Herzinsuffizienz		
	Herzinsuffizienz		
	Bluthochdruck und / oder Herzinsuffizienz in der Anamnese		

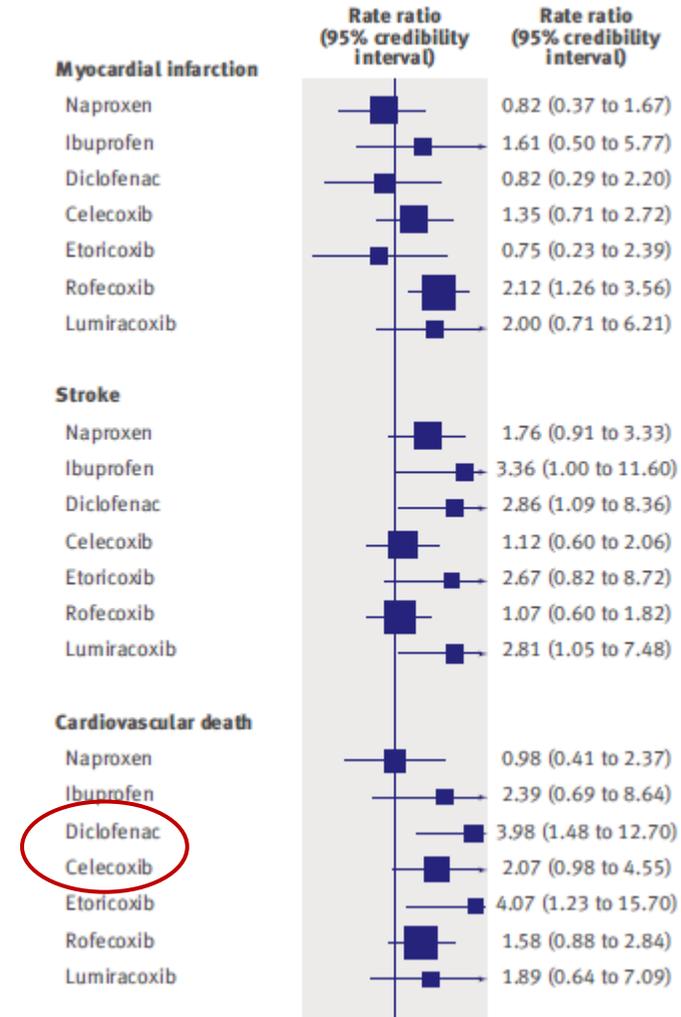
**Allgemeine Anwendungsregel:
Möglichst niedrige Dosierung und kurze Behandlungszeit**

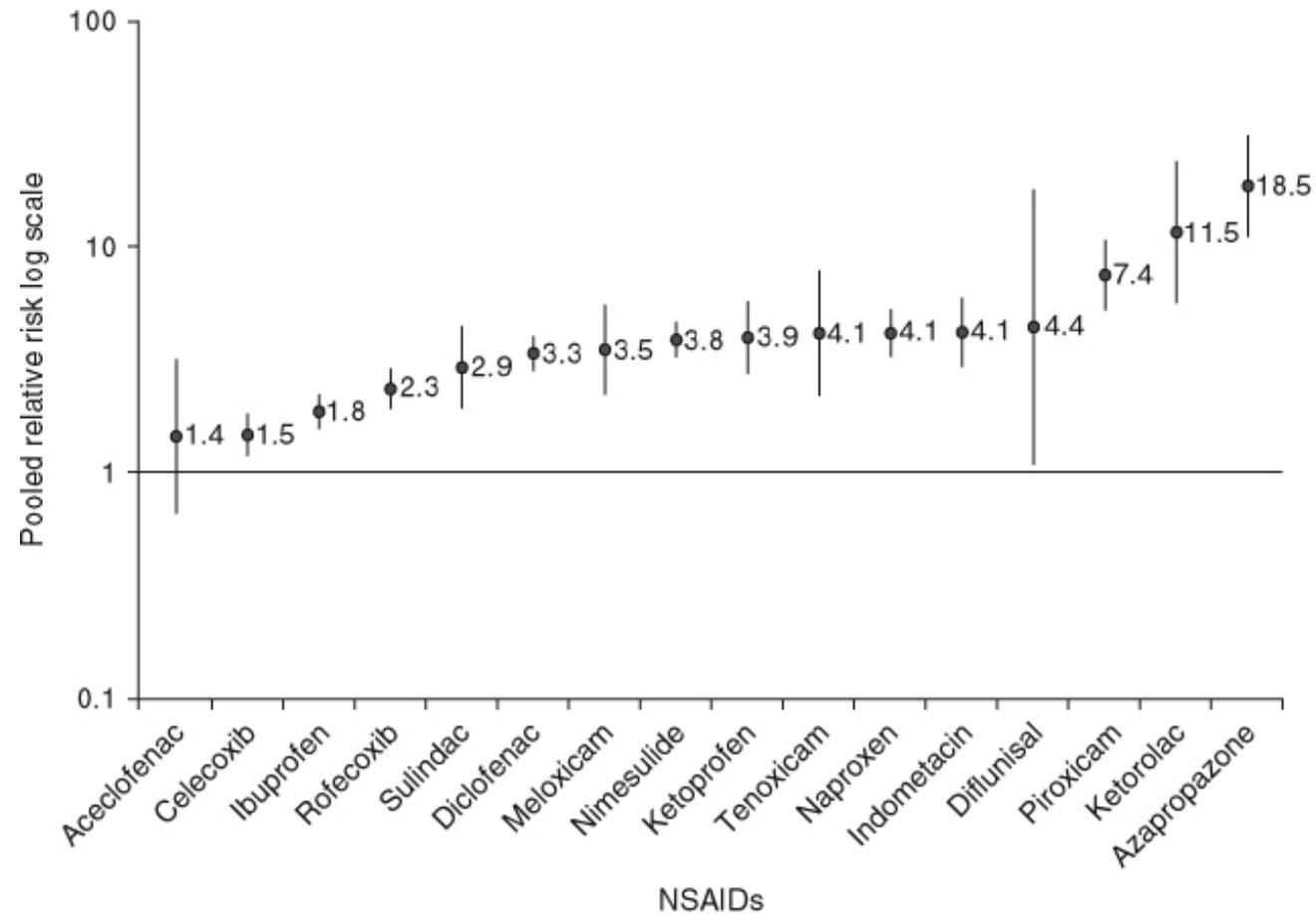
- 31 Studien mit 115.000 Patienten

Höchstes Risiko für

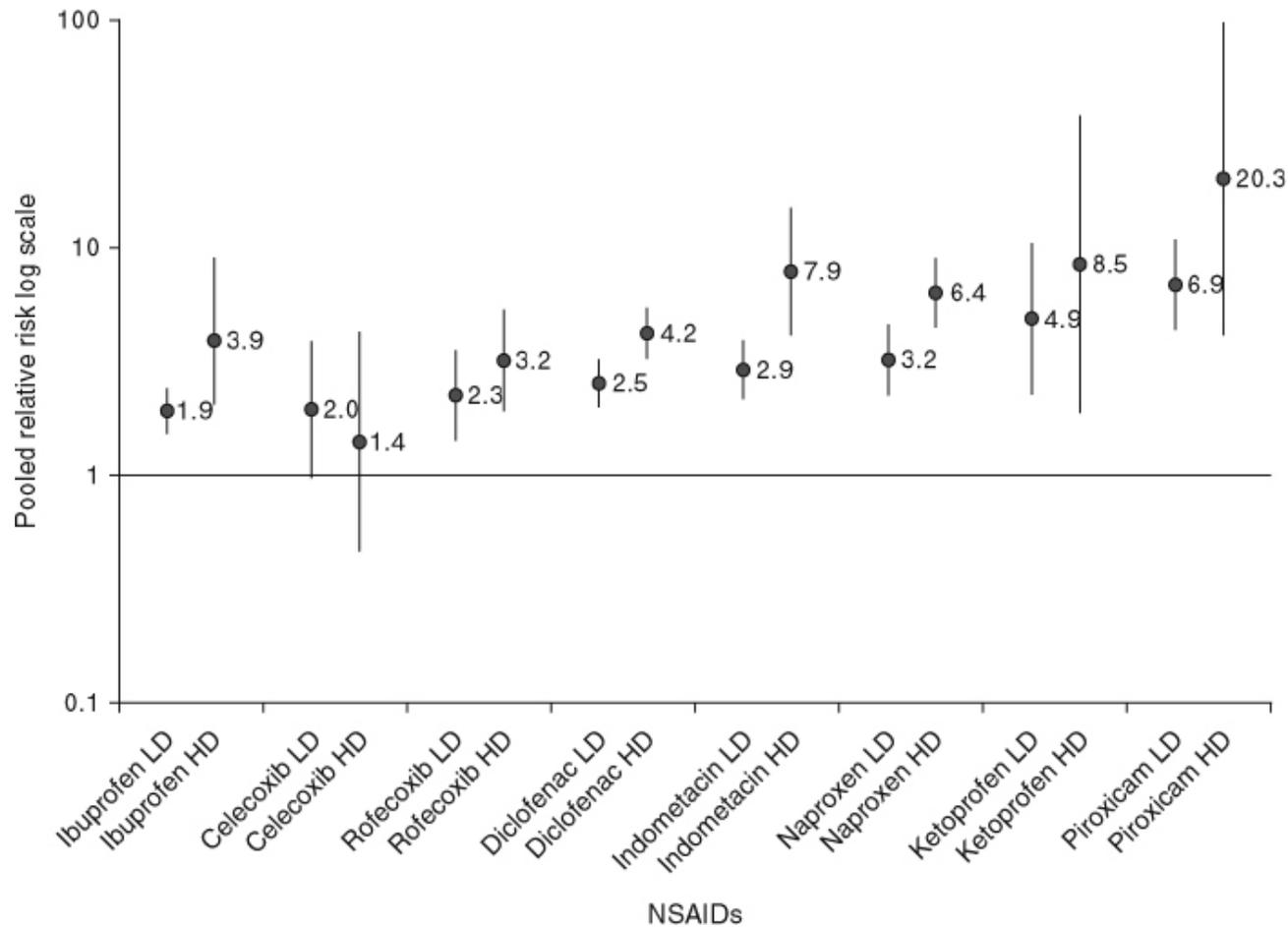
- Myokardinfarkt – Rofecoxib
- Schlaganfall – Ibuprofen
- Kardiovaskulärer Tod – Etericoxib

Direkte und indirekte Meta-Analyse Techniken
zur Analyse der vorhandenen Studien



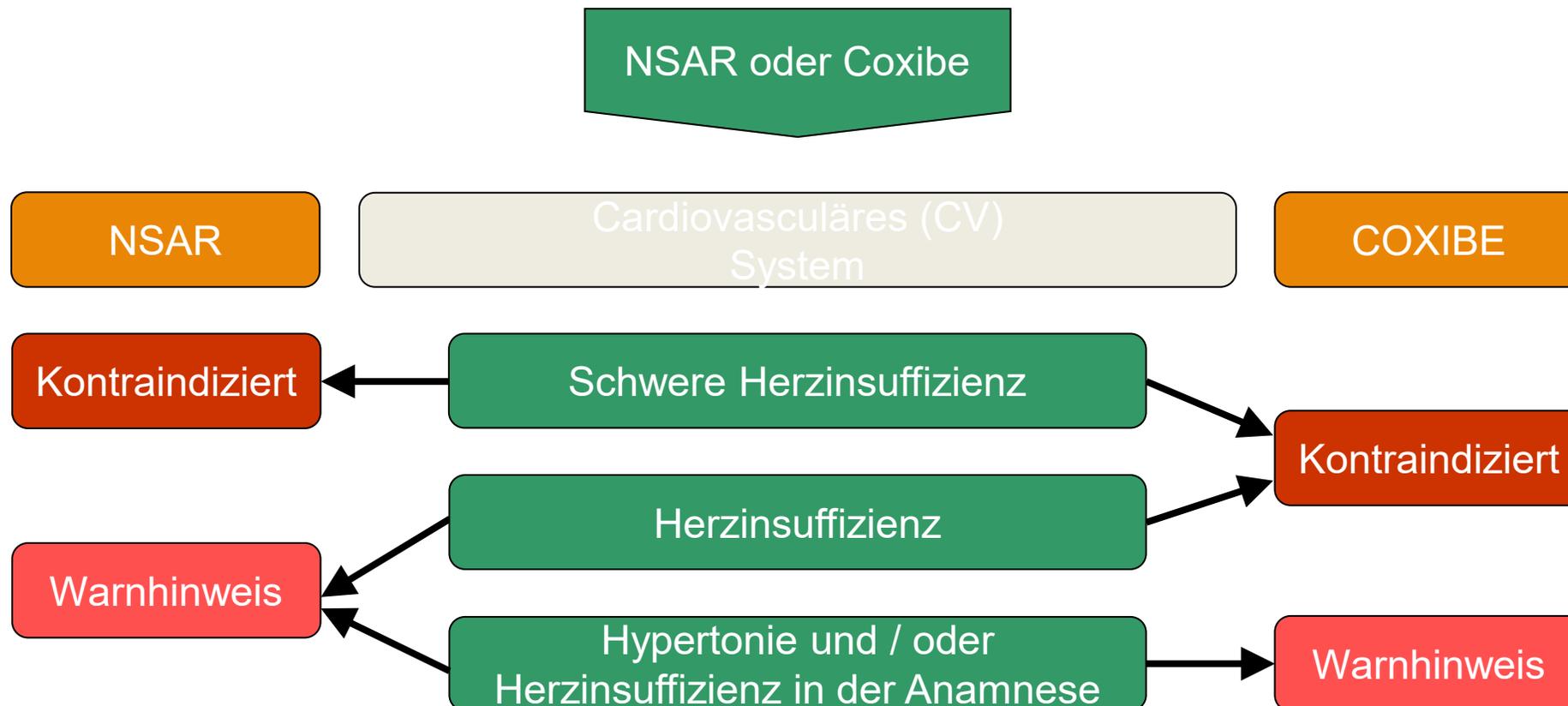


Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Vertical bars denote 95% CIs.



Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the daily dose of individual NSAIDs. See table IV for cut-off values used in each study to define high dose and low-medium dose. Vertical bars denote 95% CIs. HD = high dose; LD = low-medium dose.

Empfehlung zur medikamentösen Schmerztherapie mit NSAR / Coxiben unter Berücksichtigung des CV-Systems



Kontraindikation:

Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankungen, periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen.

PatientInnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Diabetes und Rauchen) sollten Diclofenac nur nach sorgfältiger Überlegung erhalten.

Für alle NSAR gilt eine Kontraindikation im 3. Trimenon der Schwangerschaft.

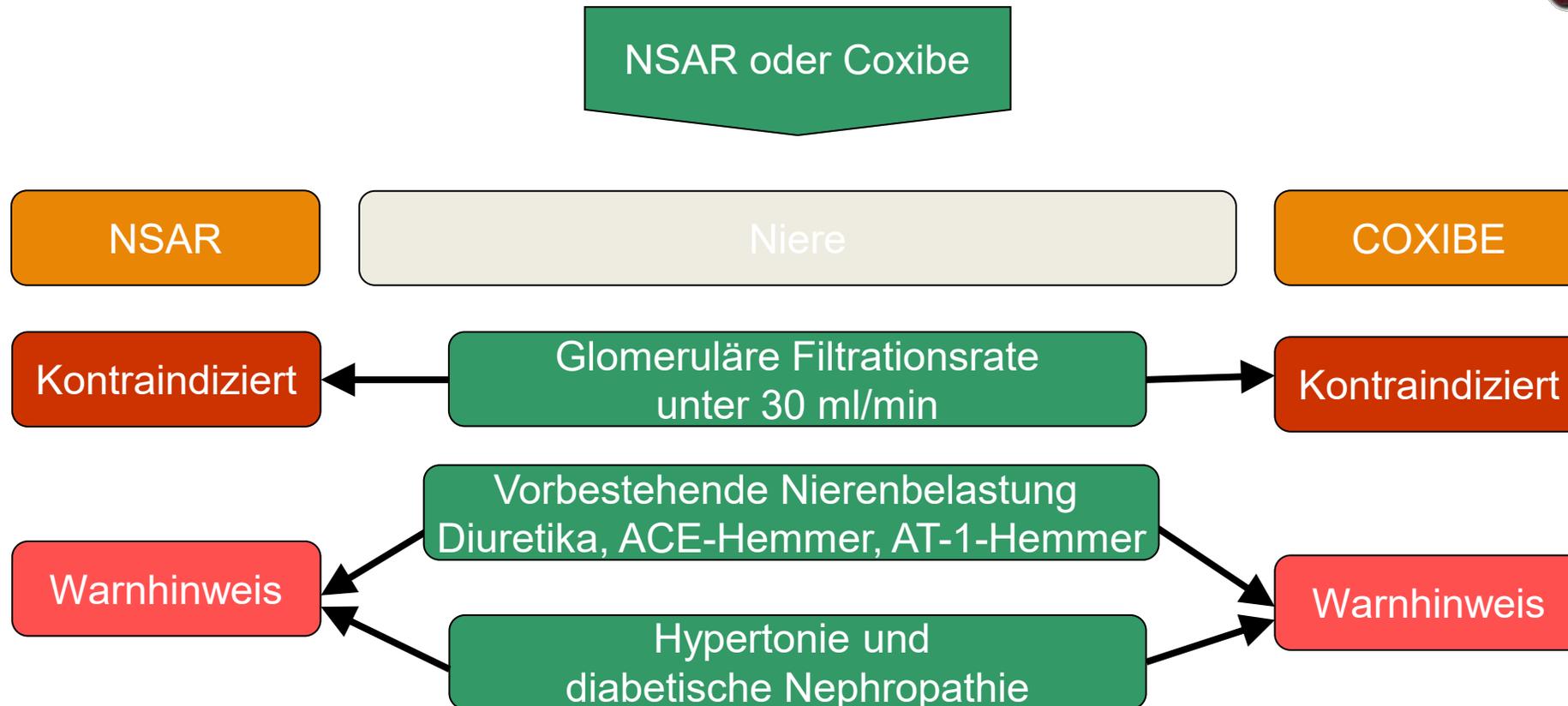
Lancet 382, 769, 2013

PLoS Medicine 8, e1001098, 2011 EMA 2013

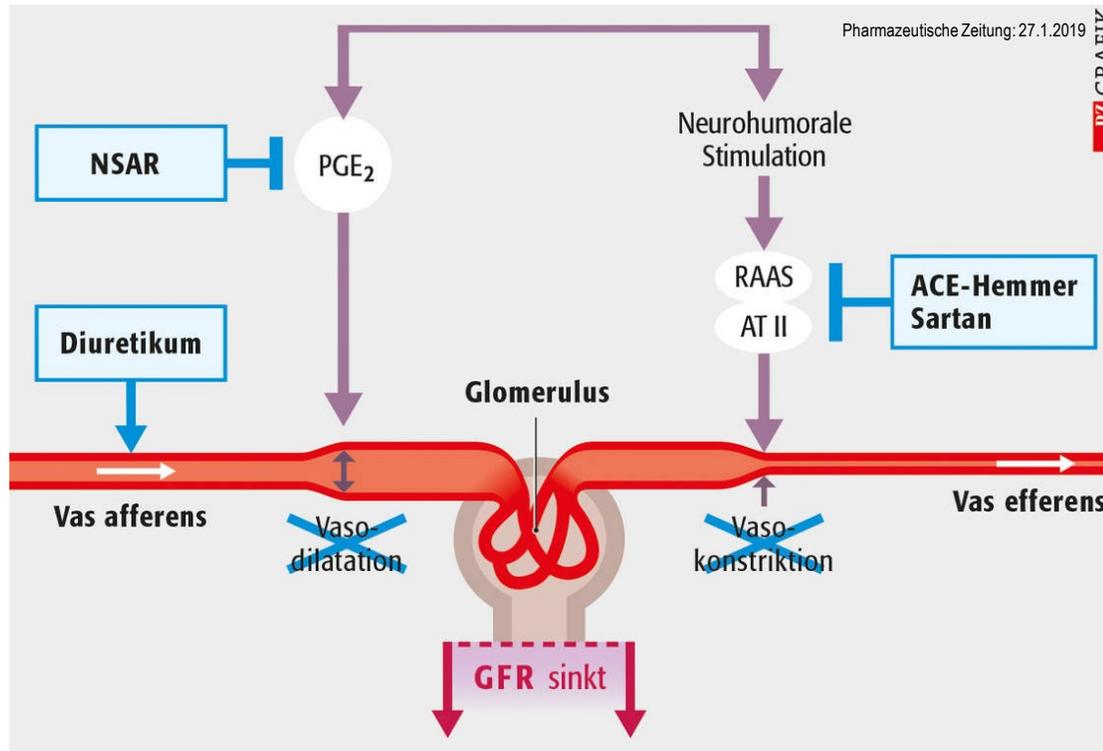
Rheumatology 51, 1416, 2012 PHARMAINFOMATION 2013 28/3 NSAR

Animiert!

Empfehlung zur medikamentösen Schmerztherapie mit NSAR / Coxiben unter Berücksichtigung der Nierenfunktion



Cave „Triple Whammy“:
NSAID plus ACE-Hemmer plus Diuretikum



- **NSAIDs** führen zu einer Vasokonstriktion des Vas afferens
- **ACE-Hemmer und Sartane** führen zu einer Vasodilatation des Vas efferens.
- → Durch diese Effekte sinkt die GFR.
- **Diuretika** lösen zusätzlich eine Hypovolämie aus.

Drug Interactions Affecting Kidney Function: Beware of Health Threats from Triple Whammy.
Haręźlak T, Religioni U, Szymański FM, Hering D, Barańska A, Neumann-Podczaska A, Allan M, Merks P.
Adv Ther. 2022 Jan;39(1):140-147.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Prophylaxe von Nebenwirkungen

- **Kontraindikationen** beachten!
- Gabe eines Magenschutzes

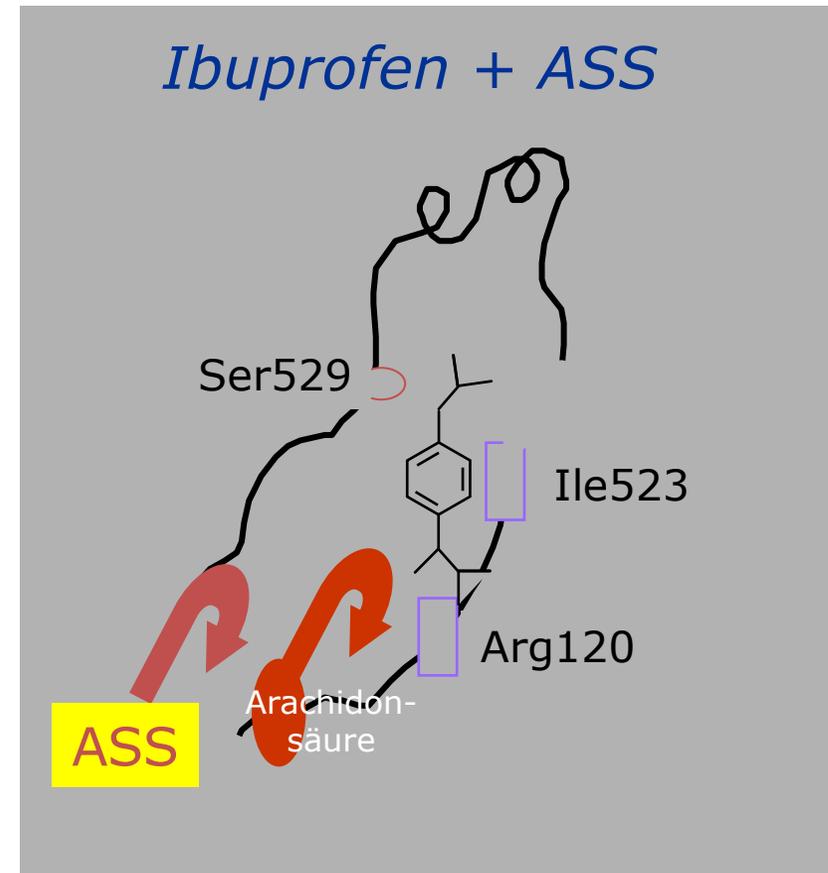
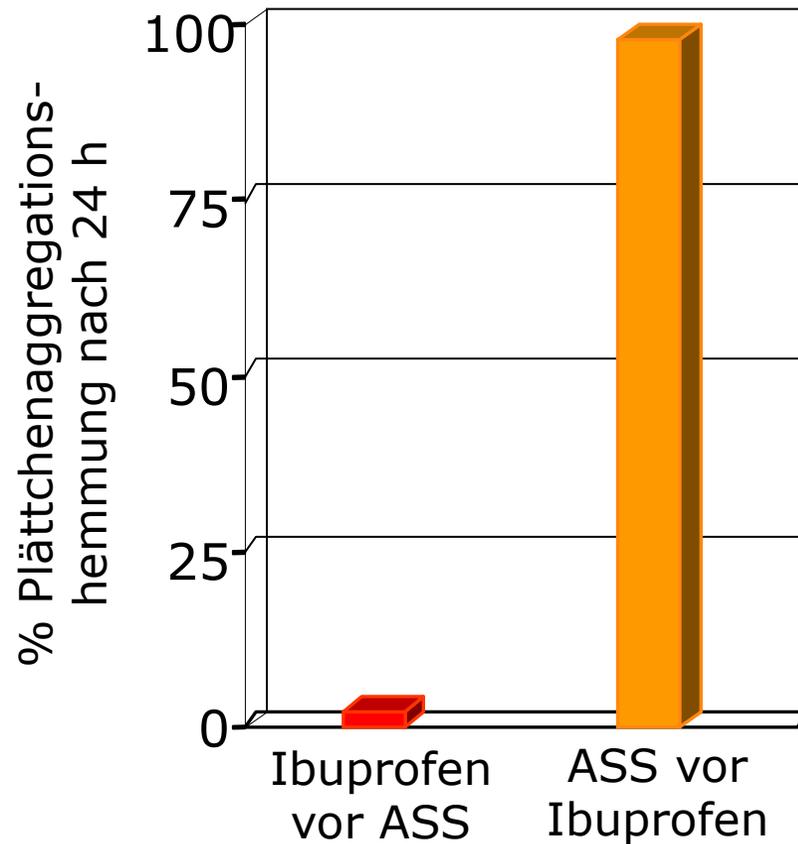
Protonenpumpenblocker, z.B. Omeprazol

Prostaglandinanalogen: Misoprostol

COX-1-Interaktion

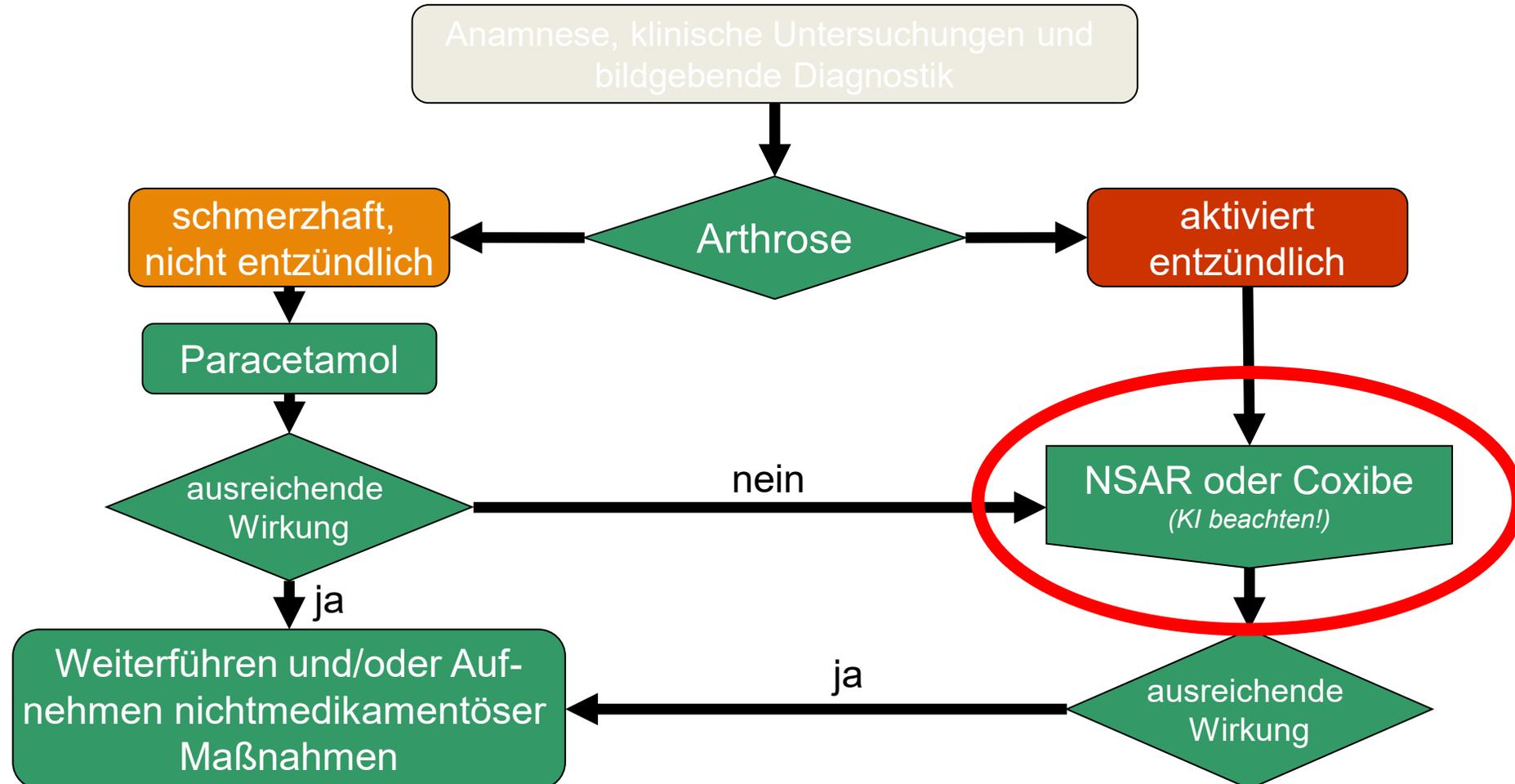
Ibuprofen + Low-dose ASS

Catella-Lawson et al. N Engl J Med 2001;345:1809-17



Hemmung der antithrombozytären Wirkung von ASS durch Ibuprofen
(nicht durch Rofecoxib und Diclofenac)

Empfehlung zur medikamentösen Schmerztherapie mit Nicht-Opioiden



Schlussfolgerung NSAR und Coxibs

NSAID und Coxibs sind sinnvolle Nicht-Opioid Analgetika speziell bei akuten und chronischen schmerzhaften Situationen mit einer inflammatorischen Komponente. Das Nebenwirkungsprofil begrenzt deren Einsatz. Sie sollten benützt werden mit Vorsicht, speziell

- bei älteren Patienten mit einer Anamnese von gastrointestinalen Ulcera bzw. mit kardiovaskulären Risikofaktoren**
- Patienten mit renalen Risikofaktoren**
- und wenn die Anwendung für eine längere Zeit vorgesehen ist**

Kontraindikationen

Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankungen, periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen.

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie mit NSAR und Coxiben

- Wenn möglich keine Dauerbehandlung mit lang wirksamen Substanzen
- Einzeldosis so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig
- Keine Kombination von NSAR/Coxiben untereinander
- Anpassung der Dosierung an den tageszeitlichen Schmerzrhythmus
- Bei Patienten im höheren Lebensalter (> 65/70 J.)
 - bevorzugt NSAR/Coxibe mit kurzer HWZ – geringere Kumulation
 - ggf. Vorgehen wie bei Pat. mit hohem GI-Risiko
 - regelmäßige Überwachung von GI-Trakt, Nierenfunktion und Herz-Kreislauf

Überblick über Dosierung und pharmakokinetische Parameter gängiger NSAR nach oraler Gabe

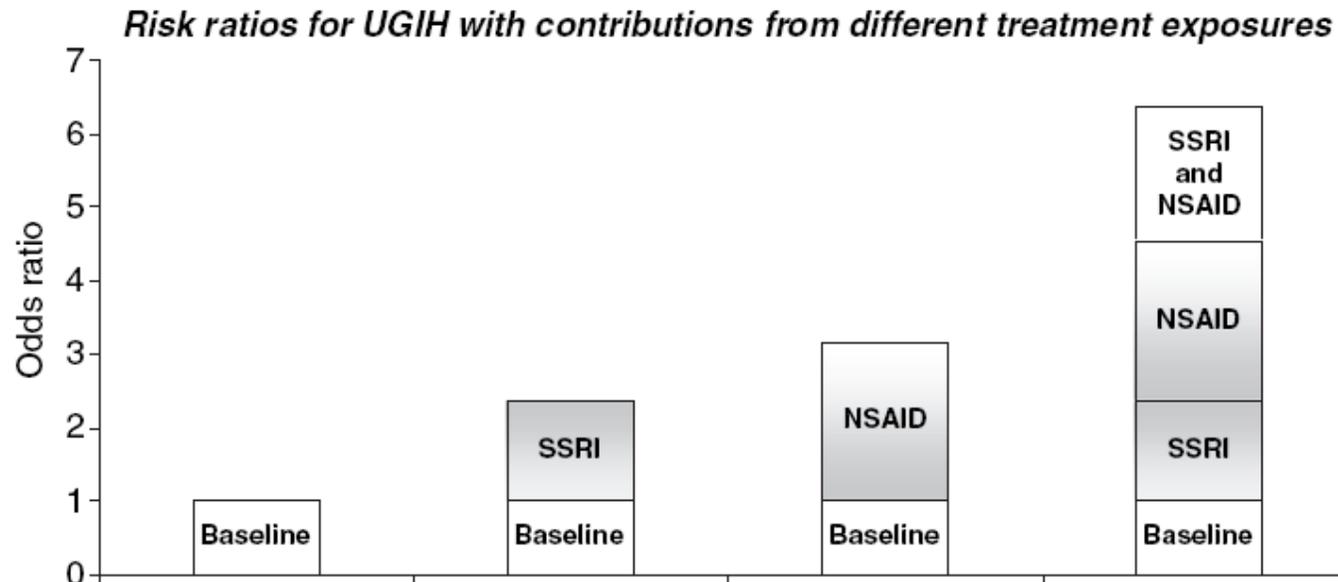
Freiname	Einzeldosis	Bioverfügbarkeit (%)	Plasma HWZ (h)	Maximale Spiegel nach Oralgabe (h)	Wirkdauer
Acetylsalicylsäure	500 - 1000 mg	30	2 – 3 (Salicylsäure)	1	4 – 6 h
Diclofenac	50 - 100 mg	50	1 – 2	2 – 3	8 – 12 h
Ibuprofen/Dexibuprofen	400 - 600 mg/200 – 400 mg	90 - 100	2 – 4	1,5 – 3	6 – 8 h
Naproxen	250 – 500 mg	90 - 100	14	1	12 h
Ketoprofen	50 – 100 mg	90 - 100	1 – 3	1 – 2	8 – 12 h
Mefenaminsäure	250 – 500 mg	70	2	1 – 4	6 – 8 h
Meloxicam	7,5 – 15 mg	90	15 – 20	5 – 10	24 h
Lornoxicam	4 – 8 mg	95	3 – 5	1 - 2	8 – 12 h
Piroxicam	20 mg	> 90	45 – 50	3 – 5	24 h
Indometacin/Acemetacin	25 – 50 mg/ 60 mg	100	2 – 4,5	2	8 h / 8 – 12 h
Celecoxib	100 – 200 mg	70	6 – 12	2 – 4	12 h
Etoricoxib	60 – 120 mg	80 - 90	22	1	24 h

**Chemische und pharmazeutische Modifikation beeinflussen
Pharmakokinetik-Parameter der NSAR nach oraler Gabe**

Freiname	Bioverfügbarkeit (%)	Maximale Plasmaspiegel in (Min.)
Acetylsalicylsäure	30	< 30 Min. (ASS); 20 – 120 Min. (Salicylsäure)
Acetylsalicylsäure Mikonisiert + Natriumcarbonat	Um den Faktor 1,4 verbessert	17,5 Min. (ASS); 45 Min. (Salicylsäure)
Diclofenac- Natrium	50	120 – 180 Min.
Diclofenac-Kalium	50	20 – 60 Min.
Diclofenac freie Säure	82	60 Min.
Ibuprofen	100	60 – 180 Min.
Ibuprofen-Natrium-Dihydrat	100	60 – 120 Min.
Ibuprofen solubisiert in Gelatinekapsel	100	35 – 70 Min.
Ibuprofen-Lyse	100	30 – 45 Min.

Magenblutung unter SSRI

SSRI alleine	NNH 411	OR 2,36
SSRI und NSAR	NNH 106	OR 6,33

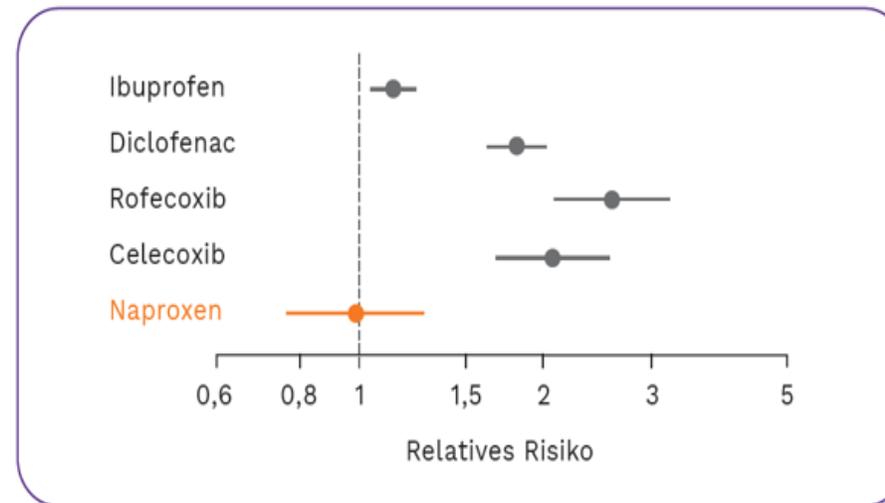


Results

A total of 24,081 patients were randomly assigned to the celecoxib group (mean [\pm SD] daily dose, 209 \pm 37 mg), the naproxen group (852 \pm 103 mg), or the ibuprofen group (2045 \pm 246 mg) for a mean treatment duration of 20.3 \pm 16.0 months and a mean follow-up period of 34.1 \pm 13.4 months. During the trial, 68.8% of the patients stopped taking the study drug, and 27.4% of the patients discontinued follow-up. In the intention-to-treat analyses, a primary outcome event occurred in 188 patients in the celecoxib group (2.3%), 201 patients in the naproxen group (2.5%), and 218 patients in the ibuprofen group (2.7%) (hazard ratio for celecoxib vs. naproxen, 0.93; 95% confidence interval [CI], 0.76 to 1.13; hazard ratio for celecoxib vs. ibuprofen, 0.85; 95% CI, 0.70 to 1.04; $P < 0.001$ for noninferiority in both comparisons). In the on-treatment analysis, a primary outcome event occurred in 134 patients in the celecoxib group (1.7%), 144 patients in the naproxen group (1.8%), and 155 patients in the ibuprofen group (1.9%) (hazard ratio for celecoxib vs. naproxen, 0.90; 95% CI, 0.71 to 1.15; hazard ratio for celecoxib vs. ibuprofen, 0.81; 95% CI, 0.65 to 1.02; $P < 0.001$ for noninferiority in both comparisons). **The risk of gastrointestinal events was significantly lower with celecoxib than with naproxen ($P = 0.01$) or ibuprofen ($P = 0.002$); the risk of renal events was significantly lower with celecoxib than with ibuprofen ($P = 0.004$) but was not significantly lower with celecoxib than with naproxen ($P = 0.19$).**

Kardiovaskuläres Risiko der NSAR

Bei allen NSAR kann ein erhöhtes CV-Risiko nicht ausgeschlossen werden. Naproxen zeigt in klinischen Studien ein vorteilhafteres kardiovaskuläres Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen NSAR.^{4,5}



Odds ratios and 95 % confidence intervals for cardiovascular death based on non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) dose. Odds ratios for cardiovascular death (composite endpoint of death or myocardial infarction) in association with NSAID exposure Data from Fosbøl et al. Adaptiert nach Angiolillo et al.

Conclusions

At moderate doses, celecoxib was found to be noninferior to ibuprofen or naproxen with regard to cardiovascular safety.

(Funded by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, T00346216.)

Oft werden Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) von orthopädischen Chirurgen als Schmerzmedikation vermieden mit dem Hintergrund, dass diese die Knochenheilung beeinflussen könnten. Die meisten Studien die eine Beeinflussung bzw. eine verzögerte Knochenheilung durch NSAR beschreiben sind tierische Studien, die nicht eins zu eins auf den Menschen übertragbar sind.

In einem sehr aktuellen Review wurde die publizierte Literatur, die einen Einfluss von NSAR auf die Knochenheilung analysiert hat, kritisch unter Zuhilfenahme des „Coleman Methodology Scores“ untersucht. Marquez et al konnten zeigen, dass der Coleman Score signifikant niedriger war in klinischen Studien die einen negativen Effekt von NSAR auf die Knochenheilung zeigten, verglichen mit Studien die NSAR als sicher beschrieben. Besonders heben sie die große Variabilität in der Interpretation der Literatur bezogen auf den Einfluss von NSAR auf die Knochenheilung hervor.

Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien, in denen die Effekte von NSAR auf die Knochenheilung untersucht werden, sind noch ausständig.

Klinische Relevanz: Studien die eine Wirkung von NSAR auf die Knochenheilung zeigen fehlen schlichtweg. Durch ein Vorenthalten von NSAR tut man dem Patienten nichts Gutes, im Gegenteil, da diese Substanzen derzeit in der Schmerzbehandlung nicht wegzudenken sind. Wichtig für die Risikoeinschätzung sind klinische Studien die das Nutzen-Risiko-Potential von postoperativ-verabreichten, entzündungshemmenden Medikationen untersuchen.

NSAR und Heterotope Ossifikation (HO)

Bei den heterotopen Ossifikationen handelt es sich um Ossifikationen, die an verschiedenen Stellen im menschlichen Körper auftreten. Man vermutet, dass lokale Entzündungen beispielsweise durch ein Knochentrauma verursacht werden und es dadurch zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren kommen könnte. Diese Wachstumsfaktoren verursachen zusammen mit undifferenzierten Stammzellen eine Aktivierung von Osteoblasten. Vor allem nach der Implantation einer Hüft-Totalendoprothese (Hüft-TEP), aber auch nach Acetabulumfraktur, beim Morbus Paget und beim Morbus Bechterew werden HO beobachtet.

Kan et al haben aus 1856 Publikationen 21 Studien (5995 Patienten) in deren Evaluierung inkludiert. In der NSAR- versus Plazebo- Analyse reduzierten NSARs das Auftreten von HO. Vergleich man selektive NSAR mit nichtselektiven NSAR war kein signifikanter Unterschied in der Prävention von HO zu beobachten.

Klinische Relevanz: **NSARs können das Auftreten von HO signifikant vermindern. Es war kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von HO nach selektiver oder nichtselektiver NSAR-Gabe nach Hüft-TEP zu beobachten.**

Kan SL, Yang B, Ning GZ et al., Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Prophylaxis for Ossification after Total Hip Arthroplasty. Medicine (Baltimore). 2015 May;94(18):e828.

NSAR und Anastomoseninsuffizienz

Häufig hört man, dass die NSAR-Gabe, speziell nach Darmoperationen, die Konzentration von Prostaglandinen, die für die Wundheilung benötigt werden, im Gewebe senken. Die Therapie mit NSARs nach elektiven Darmoperationen soll das Risiko erhöhen, dass Anastomosen nicht dicht halten.

Die Literatur zu diesem Thema ist heterogen. Alle Studien beinhalten größere und kleinere Bias und sind daher äußerst schwierig zu bewerten.

Prinzipiell muss gesagt werden, dass eine Langzeit-Gabe von NSAR von einer kurzzeitigen peri/postoperativen NSAR-Gabe unterschieden werden muss.

Leider geht in den meisten Publikation nicht hervor, wie lange vor den Eingriffen bereits NSAR von den Patienten genommen worden sind und wie lange nach den Eingriffen orale NSAR von den Patienten weitergenommen wurden. Hakkarainen et al. zeigten, dass Patienten, die postoperativ nach einem gastrointestinalen Eingriff NSAR erhielten, ein um 24 % erhöhtes Risiko eines anastomotischen Lecks innerhalb 90 Tage postoperativ hatten. Die Subgruppenanalyse hat wiederum ergeben, dass dieses Risiko nur signifikant für nicht-geplante Eingriffe war und nicht signifikant für geplante, kolorektale Darmresektionen und bariatrische Eingriffe war. Die 90-Tage-Mortalität zwischen NSAR Gabe und Nicht-NSAR-Gabe ergab keinen Unterschied. Vasiliu et al zeigten, dass es keine signifikanten Hinweise gibt, dass die kurzzeitige, perioperative Gabe von NSAR in Assoziation mit gehäuftem Auftreten von Leaks in Anastomosen steht. **Slim et al zeigten in einer Nutzen/Risiko-Abschätzung (analgetischer Effekt versus anastomotische Leaks), dass die Gabe von NSAR für 48 h nach dem Eingriff empfohlen werden kann, speziell für "elective colon surgery".**

Klein et al. konnten in einer experimentellen Studie in 60 männlichen Ratten zeigen, dass die postoperative Behandlung mit Diclofenac (4 mg/kg/Tag) versus Placebo keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf anastomotischer Brüche oder Wundheilung ergeben hat.

Klinische Relevanz: Eine kurzfristige, postoperative Gabe von NSAR kann nach Nutzen-Risiko-Abschätzung (und Ausschluss von Kontraindikationen) empfohlen werden.

Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). JAMA Surg. 2015 Mar 1;150(3):223-8.

Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. Chirurgia (Bucur). 2015 Jul-Aug;110(4):319-26.

Slim K1, Joris J2, Beloeil H3; Groupe Francophone de Réhabilitation Améliorée après Chirurgie (GRACE). Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Visc Surg. 2016 Aug;153(4):269-75.

Klein, M, Krarup PM, Kongsbak MB et al. Effect of postoperative diclofenac on anastomotic healing, skin wounds and subcutaneous collagen accumulation: a randomized, blinded, placebo-controlled, experimental study. Epub 2012 Feb 152012;48(2):73-8.

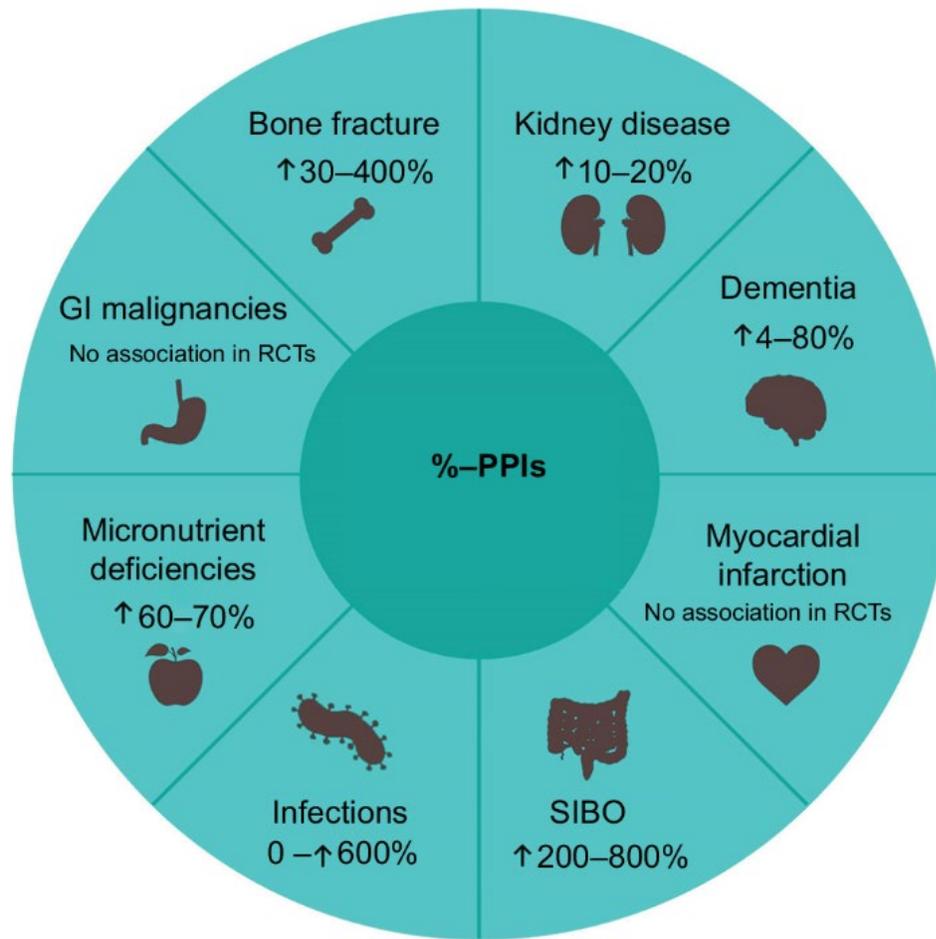


Figure 4 Potential adverse effects of PPIs and their relative risks.
 Notes: Data collated from Freedberg et al.⁶⁸ Overall quality of evidence low/very low.
 Abbreviations: SIBO, small-intestine bacterial overgrowth; GI, gastrointestinal; PPIs, proton-pump inhibitors; RCT, randomized controlled trial.

68. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706–715.

Gwee K. A. et al.; Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits; Journal of Pain Research. 2018.

Patientinnen und Patienten, bei denen wegen erhöhten gastrointestinalen Risiken PPI-Prophylaxe unter NSAR-Therapie empfohlen ist

- Therapeutisch notwendige hohe NSAR-Dosierung
- Lange Behandlungsdauer
- Alter über 65 Jahre
- Gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, niedrig dosiertem ASS, Kortikosteroiden, SSRI
- Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese
- Ulcus mit oder ohne Komplikation in der Anamnese



Podcast – DFP Audiofortbildung: NSAR und Magenschutz – Stand der aktuellen Empfehlungen, www.pains.at im Bereich Audio / Video

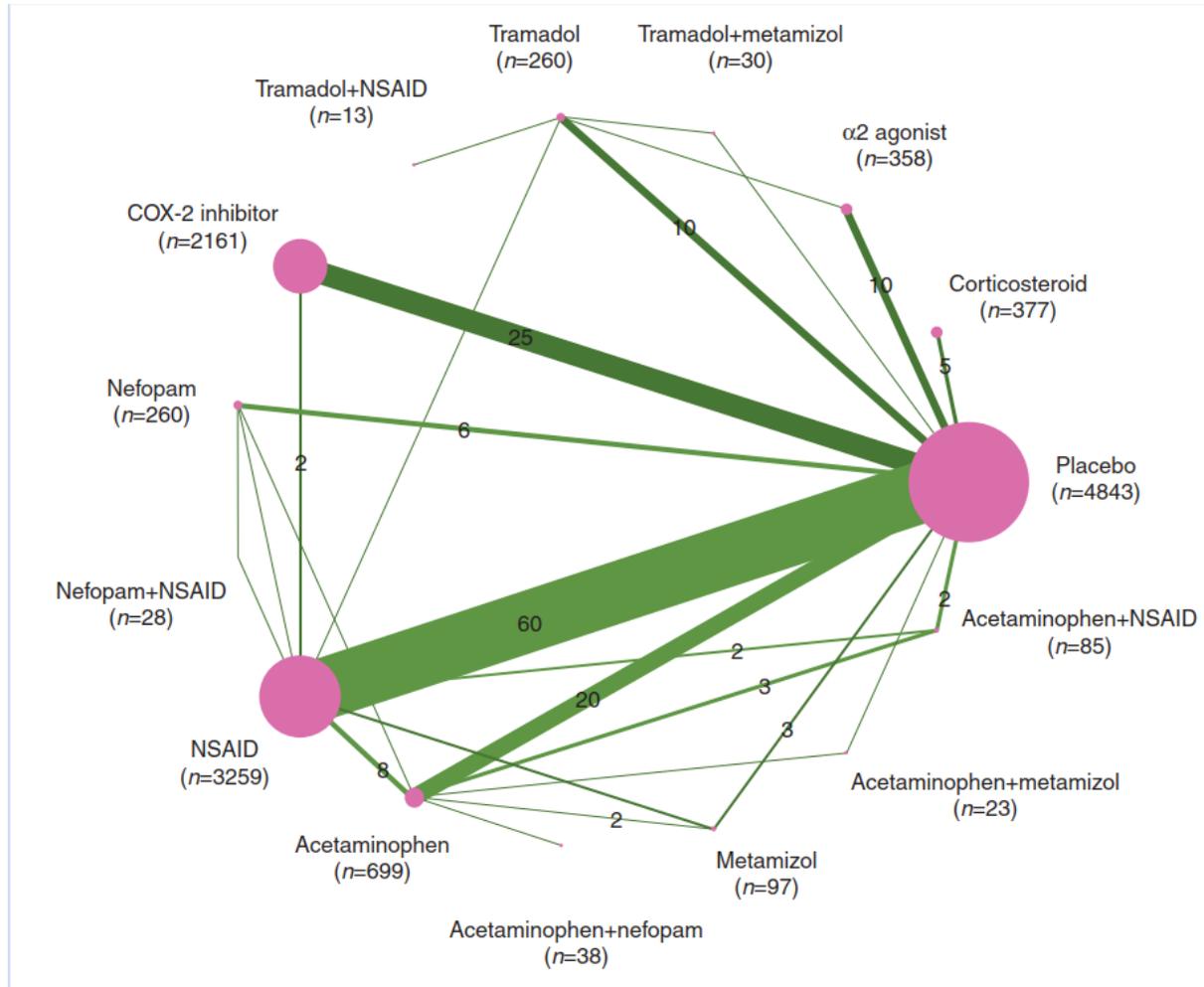


Fig 1 Network geometry for trials reporting treatment effect for morphine consumption.

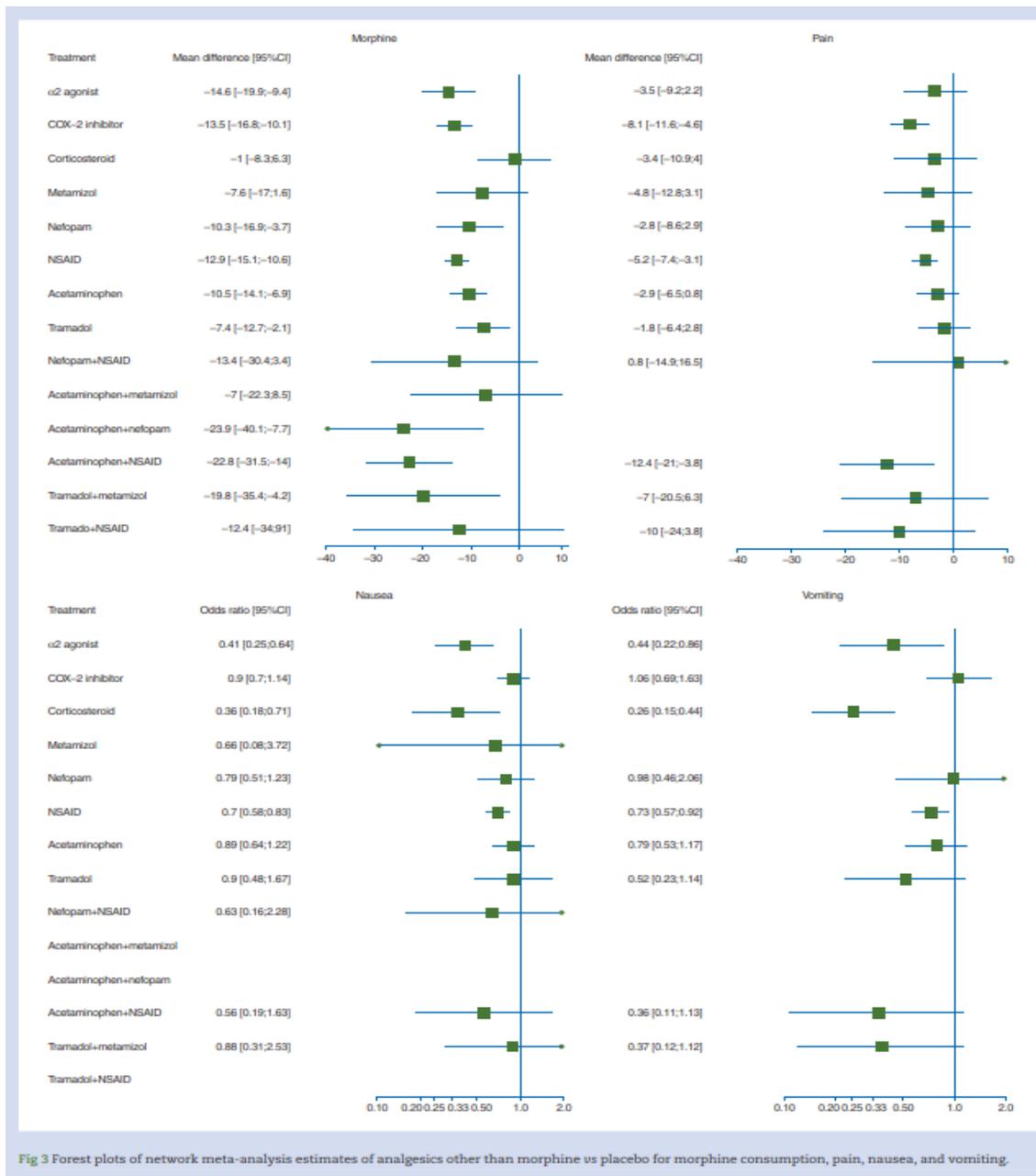
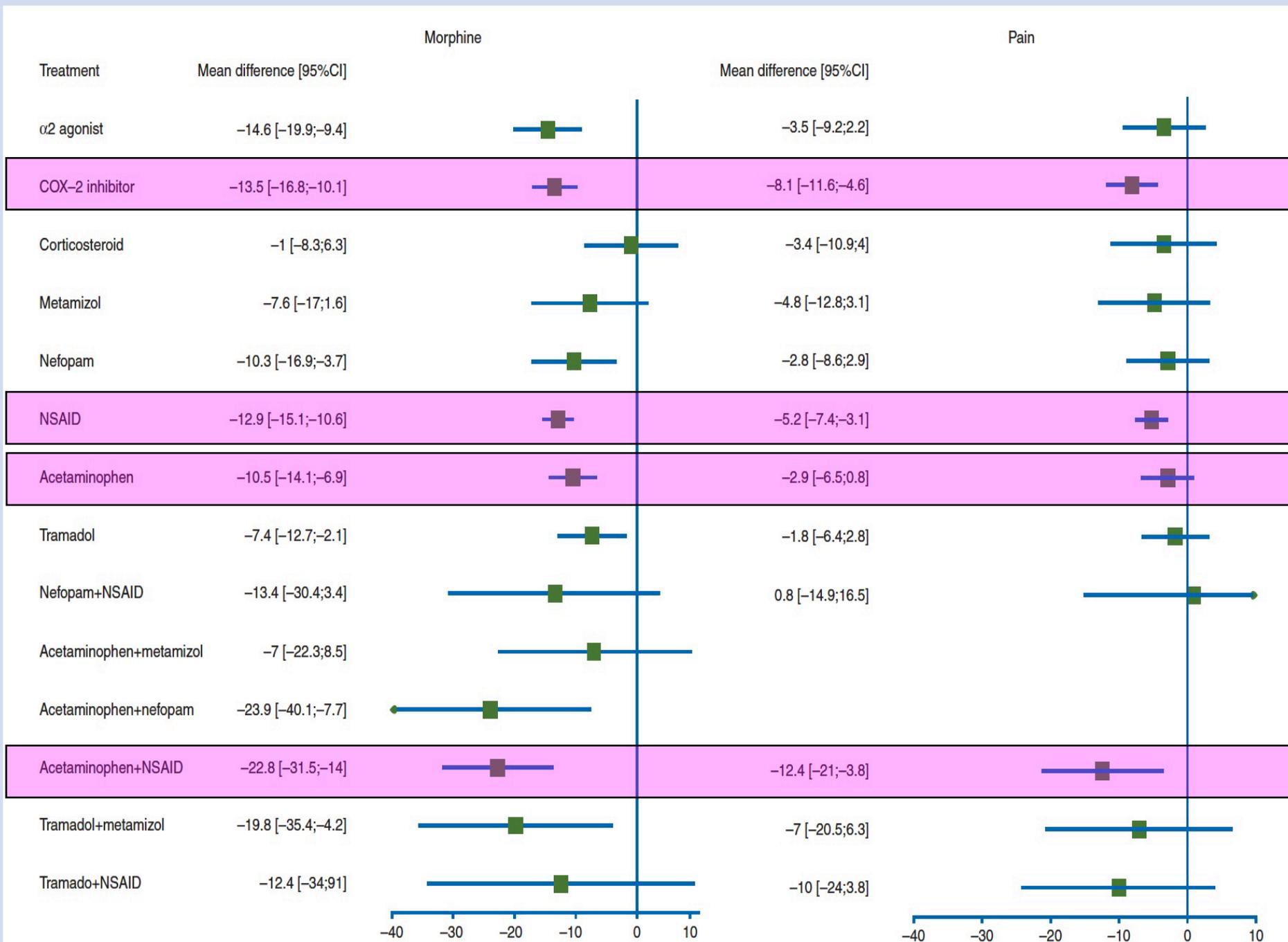


Fig 3 Forest plots of network meta-analysis estimates of analgesics other than morphine vs placebo for morphine consumption, pain, nausea, and vomiting.

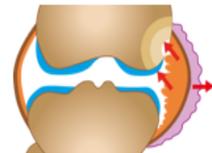


Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Effektive Schmerztherapie mit bewährten Magenschutz als Fixkombination: Naproxen / Esomeprazol (Vimovo®)



Arthrose



Rheumatoide
Arthritis



Ankylosierender
Spondylitis (M.
Bechterew)

2x tgl. Naproxen 500mg/ Esomeprazol 20mg
unzerkaut schlucken,
min. 30 Minuten vor der Mahlzeit

Bei Patienten:

- mit Ulkusrisiko in Zusammenhang mit NSAR
- bei welchen eine Behandlung mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird

Nicht Opioidanalgetika

- **Nichtsteroidale Antiphlogistika**
- **Anilinderivate**
- **Pyrazolderivate**
- **Triptane**

Paracetamol

Vermutete Wirkmechanismen

- Hemmung der zentralen Prostaglandin-H₂-Synthase
- Interaktion mit der enzymatischen NO-Synthese
- Beeinflussung des serotoninergeren inhibitorischen Systems (keine Rezeptor-Bindung)

Orale Dosierung: 60 mg/kg/d, max: 4 g/d

Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen

Auch das noch: Paracetamol ein COX-2 Hemmer

Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man.

Burkhard Hinz,^{*} Olga Cheremina,[†] and Kay Brunet[†]
The FASEB Journal Research Communication Vol. 22 February 2008

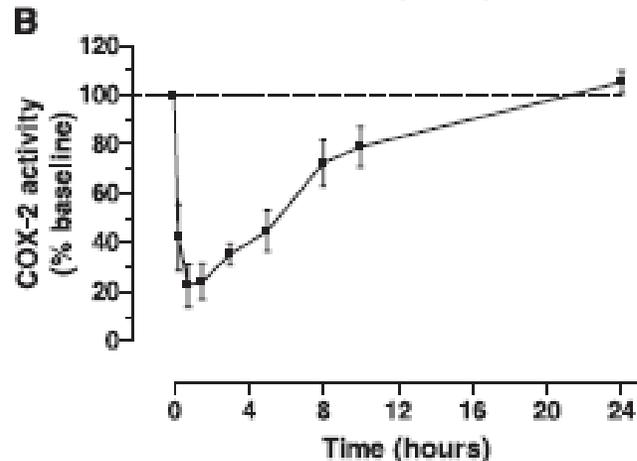


Figure 2. Time-dependent *ex vivo* inhibition of COX-2 activity (B) following oral administration of 1000mg acetaminophen to 5 volunteers. Values are means \pm se.

4g/d Paracetamol führen zu einer 60 – 80%igen Hemmung der COX-2

Coagulation-induced thromboxane B2 and lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 were measured *ex vivo* and *in vitro* in human whole blood as indices of COX-1 and COX-2 activity.

Paracetamol und 5-HT-3 Antagonisten

Ergebnisse:

- elektrisches Schmerzmodell beim Menschen
- Gabe von Paracetamol 1g
- Zusätzliche Gabe von **5-HT-3 Antagonisten**
(z.B. Granisetron / Tropisetron)

Reduktion der analgetischen Wirkung

Fazit für die Praxis:
Kombination von Paracetamol und
5-HT-3 Antagonisten ist problematisch!

Schmerztherapie mit Paracetamol

Paracetamol (Perfalgan[®]) intravenös verfügbar

- Stabile Lösung zur Kurzinfusion
50/100 ml Glasflasche, Paracetamol
500/1g
2 Jahre Haltbarkeit, pH 5.5, Osmol: 275

- Hydrophob
- Schwer
wasserlöslich



Bristol-Myers Squibb

$$15\text{mg/kg} = 1.5\text{ml/kg}$$



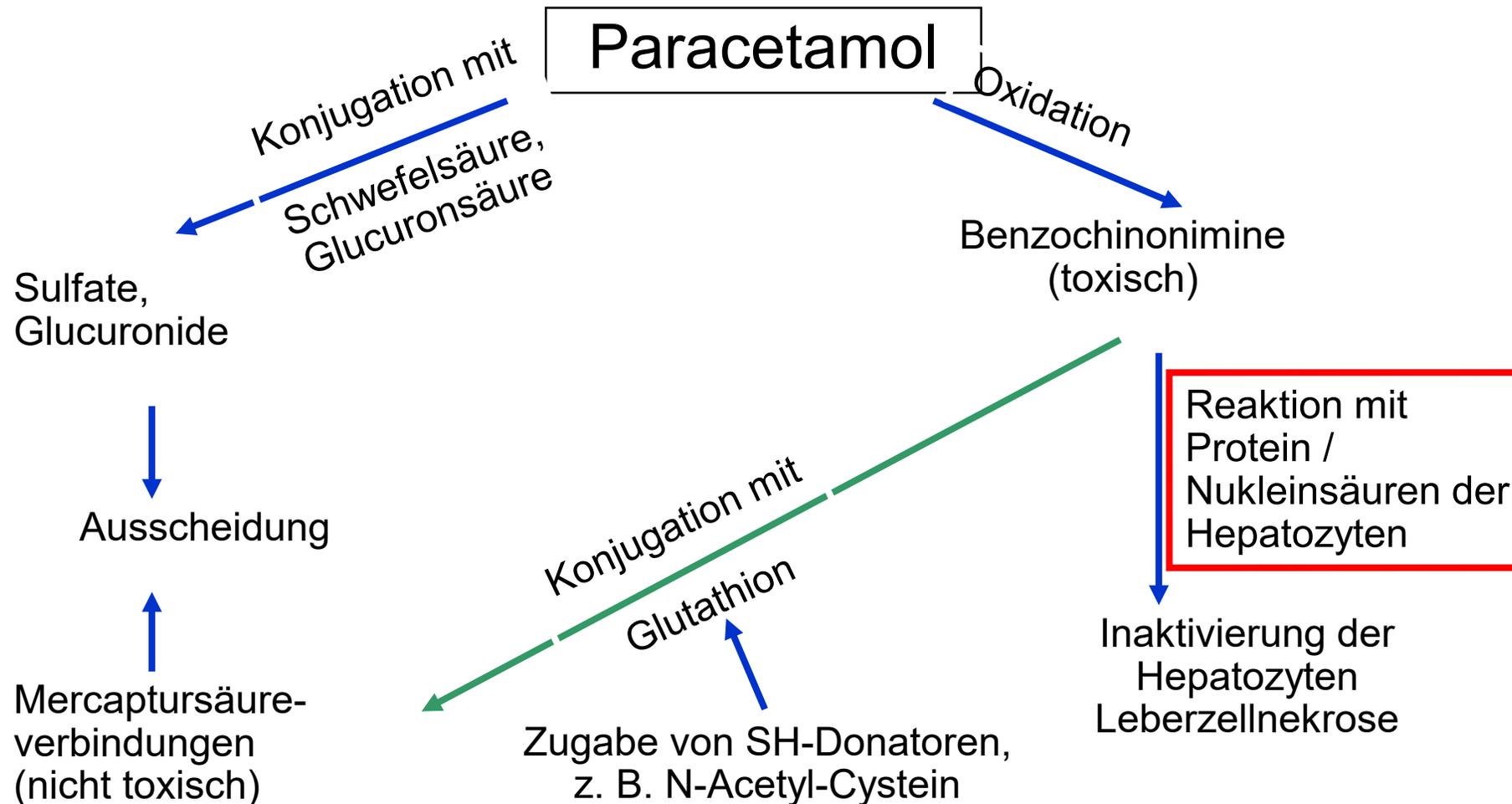
Paracetamol – Maximaldosis 100mg/kg/KG/Tag (kurzfristig)

	Orale Initialdosis (mg/kg)	Rectale Initialdosis (mg/kg)	Orale/ Rectale Erhaltungs- dosis (mg/kg)	Dosis- intervall	Maximale Tagesdosis (mg/kg/d)	Dauer bei max. Dosis (h)
Früh- geborene 0-3 Monate	20	20	15	12	60	48
0-3 Monate	20	20	15	8	60	48
> 3Monate	20	40	15	4-6	90	72

Empfehlungen von

NS Morton et al., Paediatric Anaesthesia 9: 463-465 (1999)

Pathogenese der Lebertoxizität von Paracetamol



Paracetamol and Asthma

- There is a need to do randomised controlled trials to assess the role of paracetamol and NSAIDs in the causation of allergic diseases.
- In the meantime, paracetamol should continue to be used as first-choice medicine for the treatment of fever and pain in children because of its efficacy and safety profile spanning 50 years.

[Paracetamol as a risk factor for allergic disorders](#)

The Lancet, Volume 373, Issue 9658, 10 January 2009-16 January 2009, Page 120
Adrian Lowe, Michael Abramson, Shyamali Dharmage, Katrina Allen

Paracetamol and Asthma

- Studies from the UK and USA suggest that frequent use of paracetamol (acetaminophen) may increase the risk of asthma
- In a random effects meta-analysis, weekly use of paracetamol, compared with less frequent use, was **strongly positively associated with asthma** after controlling for confounders

Paracetamol beeinflusst Tumorthherapie

- **Paracetamol hemmt die Antitumor-Aktivität von Immuncheckpoint-Inhibitoren**
- Die Einnahme von Paracetamol ist bei Krebspatienten, die mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab etc.) behandelt werden, mit einem schlechteren Ansprechen, kürzerem progressionsfreien und Gesamt-Überleben assoziiert.
- Paracetamol sollte bei Patienten, die mit **Immuncheckpoint-Inhibitoren** behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden.“
- „Insgesamt stützen die Daten die Schlussfolgerungen, dass Paracetamol die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren verringern kann, und zwar möglicherweise durch die Aktivierung von Tregs (regulatorischen T-Zellen).“

[Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients.](#) Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, Danlos FX, Cousin S, Peyraud F, Chaput N, Spalato M, Roubaud G, Cabart M, Khettab M, Chaibi A, Rey C, Nafia I, Mahon FX, Soria JC, Italiano A. **Ann Oncol.** 2022 May 30:S0923-

7534(22)01208-X •

Nebenwirkungen von Paracetamol im Vergleich zu nicht-steroidalen Antiphlogistika

Paracetamol bei Kindern ist die häufigste Ursache des akuten Leberversagens ist und dass bei Anwendung in dieser Altersgruppe immerhin eine Verdreifachung der Asthmarate bei Kindern wird ebenfalls bereits für die Schwangerschaft beschrieben.

Murray KF, Hadzic N, Wirth S et al (2008) Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 47:395-405

Gietst J, Strauß J, Jöhr M, Becke K (2009) Paracetamol für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter – Ende einer Ära? Stellungnahme des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI. Anästh Intensivmed 50:57-59

Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ (2010) Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. Int J Epidemiol 39:790-794

Prospektive, doppelblinde, cross-over, plazebo-kontrollierte

Methode

Studie

11 Patienten mit stabiler Warfarin – Therapie erhielten randomisiert 14 Tage Paracetamol 4 g pro Tag oder ein Placebo für 14 Tage mit einer 14-Tage wash-out-Periode.

Resultate

Bei Patienten mit Paracetamol wurde ein mittleres Maximum des Ansteigens der International Normalized Ratio (INR) beobachtet von 1.04 ± 0.55 vs. 0.20 ± 0.32 bei Placebo – Patienten. Das mittlere Maximum der INR war mit Paracetamol signifikant höher als mit Placebo.

Besonderheiten des Einsatzes von Paracetamol bei älteren Patienten

Bei Patienten > 75 Jahren sollte die Höchstdosis also auf 3 g/Tag begrenzt werden, auch wenn es keine eindeutigen Studiendaten hierfür gibt. Die obigen Überlegungen geben jedoch Anlass zu größerer Vorsicht.

Andererseits ist Paracetamol bei Älteren sicher.

Auch die mit dem Alter stark zunehmende Auslösung von Magen-Darm-Ulzera durch NSAID wird für Paracetamol nicht beobachtet.

Paracetamol

Indikationen

- Leichte bis mittelstarke Schmerzen
- Allergie auf NSAR
- Fieber

Kontraindikationen

- Leberschädigung
- Alkoholismus
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Nicht Opioidanalgetika

- **Nichtsteroidale Antiphlogistika**
- **Anilinderivate**
- **Pyrazolderivate**
- **Triptane**

Metamizol

Nebenwirkungen

Blutdruckabfall bei schneller i.v.-Gabe:



**ausschließlich als Kurzinfusion bzw. über
Perfusor applizieren !**

Agranulozytose
(Warnzeichen: Fieber, Nekrosen und
Geschwüre)

2007 Aug;21(10):2343-51

The FASEB Journal • Research Communication

Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic

Burkhard Hinz,¹ Olga Cheremina, Jouri Bachmakov, Bertold Renner, Oliver Zolk, Martin F. Fromm, and Kay Brune

Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

- Dipyrrone (metamizol) elicits a substantial and virtually equipotent inhibition of COX isoforms via MAA
- COX-2 suppression by dipyrrone was considerably above COX-2 inhibition by single analgesic doses of celecoxib and rofecoxib
- a significant portion of its analgesic action may be ascribed to peripheral mechanism

In view of the observed COX-1 suppression, physicochemical factors (lack of acidity) rather than differential COX-1 inhibition may be responsible for dipyrrone's favorable gastrointestinal tolerability compared with acidic COX inhibitors

Metamizol besitzt starke analgetische Effekte, deren Wirkmechanismen nicht geklärt sind. Angenommen wird, dass es sowohl zentral als auch peripher analgetisch wirkt. Eine Bindung an Opioid-Rezeptoren wird als unwahrscheinlich angesehen.

Die sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile von Metamizol und Acetylsalicylsäure lassen auch einen Angriff des 4-Methylaminoantipyridins am peripheren Cyclooxygenasesystem zweifelhaft erscheinen. **Eine zentrale Hemmung der Cyclooxygenase beziehungsweise der Prostaglandinsynthese wird dagegen in Betracht gezogen.** Es war aber bislang nicht klar, ob diese Hemmung auch bei therapeutischen Dosen zum Tragen kommt.

Campos, C. et al., Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur. J. Pharmacol. 378 (1999) 339-347.

Generika.cc, Fachinformation zu Novalgin®. Stand März 2000 (www.oddb.org).

Vor kurzem wurde nunmehr festgestellt, dass das Amid von 4-MAA als Cyclooxygenase-Hemmstoff und Cannabis-Rezeptorligand im ZNS wirkt. **Metamizol ist also unter anderem ein zentrales Analgetikum und Antipyretikum. Damit scheint der molekulare Wirkungsmechanismus von Metamizol zumindest teilweise aufgeklärt.**

Aufgrund der nur sehr schwach basischen Eigenschaften von 4-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin findet eine Anreicherung im leicht sauren, entzündeten Gewebe wohl kaum statt. Daher kann man lediglich bei Dosierungen, die oberhalb des therapeutischen Bereichs liegen, eine antiphlogistische Wirkung beobachten. **Die spasmolytischen Effekte sind wahrscheinlich durch eine myotrope Herabsetzung der Erregbarkeit der glatten Muskulatur begründet.**

Rogosch, T. et al. Mechanism of action of dipyrone (metamizol). Zur Publikation eingereicht (2006).

Pesak, M. et al., Ionization constants of antipyrine and its derivatives. Coll. Czech. Chem. Commun. 32 (1967) 2031-2035.

Brune, K., Schmidt, N., Nichtsteroidale Antiphlogistika: Neue Einsichten zu Wirkort und Wirkmechanismus. Dt. Apoth. Ztg. 40 (1994) 31-35.

Forth, W., Metamizol: ein untragbares Risiko? Dtsch. Apoth. Ztg. 121 (1981) 1865-1867.

Metamizol und Agranulozytose

- **Immunologische Reaktion**
- **Risikofaktoren**
 - **Polyallergie**
 - **Allergie auf andere Pyrazolonderivate**
 - **Asthma bronchiale**
- **Klinik**
 - **Frühsymptome: Fieber, Pharyngitis**
- **Genetische Disposition ?**

*„Boston Studie“, JAMA 256 (1986),
Hedenmalm et al. Eur J Clin Pharmacol (2002),
Vlahov, V et al. Pharmacogenetics (1996)*

Agranulozytose - Metamizol

- **Genese:**
 - Metabolite des Metamizols binden an Granulozyten
 - gegen diesen Komplex werden Antikörper gebildet
 - bei Reexposition kommt es zur Antigen-Antikörper Reaktion
- **Klinik:**
 - Grippeähnliche Symptome, Angina, Soor, Sepsis
- **Therapie:**
 - Antibiose, symptomatische (Intensiv-) Therapie
 - Letalität bei uns ca. 0-10% in der 3. Welt ca. 100%
 - Leukozytenstimulierende Faktoren

Agranulozytose assoziiert mit Metamizol

▶ 1 : 1 000 000 pro Million Anwender innerhalb 1 Woche pro Jahr

▶ 1 : 1431 pro Verschreibung

Kaufman et al. 1986

▶ 0,56 : 1 000 000 pro Million Einwohner pro Jahr

Hedenmalm et al. 2002

*Ibanez L et al., Eur J Clin Pharmacol.
Jan 2005, 821-829*

Aplastische Anämie - Metamizol

Prospektive Studie zur Erfassung der Inzidenz der Agranulozytose bei oraler Einnahme in Polen.

- 15 Millionen Einwohner
- Beobachtungszeitraum: 12 Monate
- Verbrauch: 112.300.094 Tabletten
- 16 Fälle von Agranulozytosen (alle metamizolunabhängig)
- 27 Fälle aplastischer Anämien (2 x metamizolbedingt)

Schlussfolgerung:

- Inzidenz der aplastischen Anämie = 0,25 pro 1 Million
Personen pro Behandlungstag

Ch. Lampl, R. Likar Der Schmerz 2014

Metamizol und andere Schmerzmittel im Profil

Quelle: Andrade et al. 1998, Andrès & Maloisel 2008

	Metamizol	Diclofenac	ASS	Paracetamol	Tramadol
Wirksamkeit					
Analgetisch	+++	++	++	+	+++
Antiphlogistisch	+	+++	++	-	-
Antipyretisch	+++	+(-)	+(-)	++	-
Spasmolytisch	+++	-	-	-	-
Nebenwirkungen					
Agranulozytose	Sehr selten	Sehr selten	Selten	Selten	-
Anaphylaxie	Sehr selten	Selten	-	-	Selten
Gastrointestinale Komplikationen	-	Häufig	Häufig	Risiko bei Nieren-/Leber- insuffizienz	Sehr häufig
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung*					
Total	25	592	185	20	k.A.
Davon Agranulozytose	31%	1%	1%	k.A.	k.A.
Davon Gastrointestinale Komplikationen	69%	99%	99%	k.A.	k.A.
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung* Ohne Personen mit peptischem Ulkus in Vorgeschichte					
Total	5,4	138	79	3,6	k.A.

* Todesursachen: Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts

Tab. 3 Auswahl von Arzneimitteln, die mit hohem Evidenzgrad eine nichtchemotherapieassoziierte Agranulozytose auslösen können. (Mod. nach [10])

Medikamentengruppe	Arzneimittel
Analgetika/NSAR	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Metamizol , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	Carbamazepin , Phenytoin, Lamotrigin
Antiinfektiva	Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Atovaquon, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefalexin, Clarithromycin, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin, Rifampicin, Roxithromycin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol , Vancomycin
Antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	Chlorpromazin, Clozapin, Levomepromazin, Olanzapin, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, Sulfasalazin
Thyreostatika	Carbimazol , Thiamazol, Propylthiouracil
Kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyldopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, Spirolacton
Gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, Deferipron, pegyliertes IFN- α 2a, Prednison , Promethazin, Riluzol

Medikamente mit einem hohen Risiko in epidemiologischen Studien sind fett gedruckt [10, 15].

	Symptome
Unspezifische Symptome^a	Fieber, ggf. als einziges Symptom Abgeschlagenheit, (schweres) Krankheitsgefühl Schüttelfrost Halsschmerzen, Angina tonsillaris Stomatitis aphtosa Schmerzhaftige Schluckstörung (Odynophagie) [25] Myalgien und Arthralgien
Lokale Infektionen	Typische Symptomtrias: Fieber + Halsschmerzen + entzündliche Schleimhautläsionen ulzerierende Angina tonsillaris ulzeröse Stomatitis, Pharyngitis, Proktitis Infektionen → Nekrosen der Haut und der tiefen Gewebe Lymphadenitis → nekrotisierende Lymphome Pneumonie
Systemische Inflammation	Sepsis septischer Schock septisches Organversagen

^aDifferenzialdiagnose: Grippaler Infekt

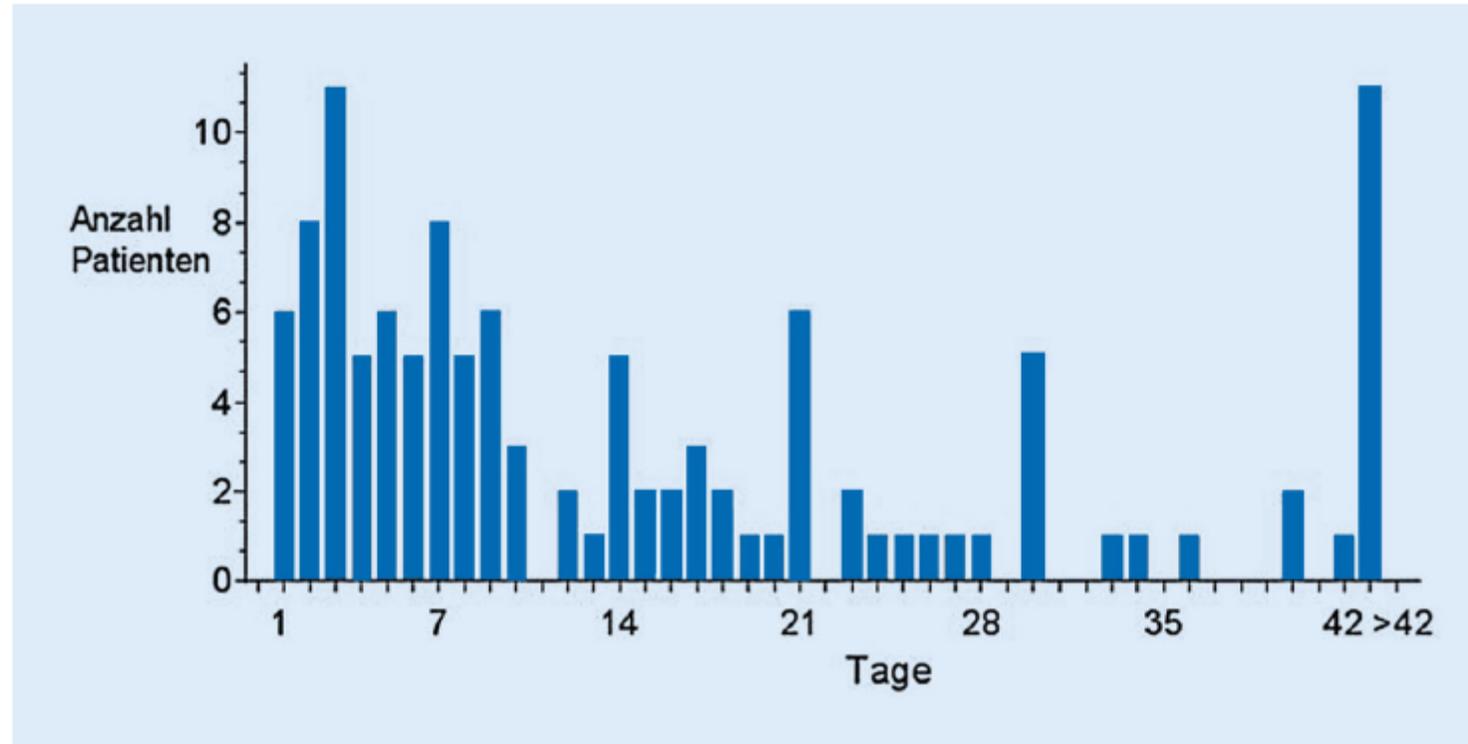


Abb. 2 ▲ Zeitintervall in Tagen vom Beginn der Metamizoltherapie bis zur Diagnose/dem Auftreten einer Agranulozytose. Die Daten basieren auf 117 Fällen, die im Zeitraum 1990–2012 an die AkdÄ gemeldet wurden. (Mod. nach [27])

Eine metamizolinduzierte Agranulozytose ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die sich in einem variablen Zeitraum nach Therapiebeginn entwickeln kann: bereits nach erster Gabe bis hin zu Monaten nach Therapiebeginn, in einigen Fällen auch erst kurz nach Absetzen von Metamizol.

Die Empfehlung einer Routinekontrolle des Differenzialblutbilds zu einem bestimmten Zeitpunkt ist daher problematisch, denn in vielen Fällen würde sie zu früh oder zu spät erfolgen.

Im Vordergrund steht, dass beim Auftreten verdächtiger Symptome Metamizol sowie alle weiteren Medikamente, die eine Agranulozytose auslösen können, pausiert werden und umgehend das Differenzialblutbild kontrolliert wird.

Nicht-Opioide

Metamizol - Indikationen

- Krampfartige Schmerzen bei Erkrankungen der Gallen- und Harnwege
- Postoperative Schmerztherapie
- Tumorschmerzen
- Fieber

Nicht-Opioide

Zusammenfassung

- Auswahl der Nichtopioide nach pathophysiologischer Schmerzursache
- Beachtung der Warnhinweise und Kontraindikationen
- Dosierungen: so hoch wie nötig, so niedrig wie möglich und Therapie so kurz wie möglich

Nicht-Steroidale Antirheumatika

Indikationen

- akut- und chronisch-entzündliche Schmerzen
- Spannungskopfschmerzen
- Migräneanfälle
- postoperative Schmerzen