

# **Nicht-Opioid Analgetika für die postoperative Analgesie – Update 2010**

E. M. POGATZKI-ZAHN UND P. K. ZAHN

## **Nicht-Opioid Analgetika für die postoperative Analgesie – Update 2010**

Nicht-Opioid Analgetika (NOPA) werden im Rahmen der multimodalen postoperativen Analgesie in Kombination mit Opioiden und Regionalanästhesieverfahren eingesetzt oder zur Behandlung leichter postoperativer Schmerzen als alleiniges Analgetikum verwendet. Gute Dienste leisten NOPA auch zur Therapie operativ bedingter Begleitschmerzen, wie z.B. die durch Lagerung bedingten Schulterschmerzen bei thoraxchirurgischen Eingriffen.

In dem vorliegenden Übersichtsartikel sollen vor allem neue Informationen hinsichtlich der Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und klinischen Einsatzmöglichkeiten von NOPA im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie dargestellt werden.

### **Multimodale Analgesie und NOPA**

Der Einsatz von NOPA im Rahmen einer balancierten, multimodalen perioperativen Schmerztherapie (meist in Kombination mit einer patientenkontrollierten Analgesie mit i.v.-verabreichten Opioiden (PCIA)) ist wohl zum gängigsten Analgesiekonzept der letzten Jahre geworden. Durch eine Kombination verschiedener Analgetika soll zum einen deren analgetische Wirkung verbessert und zum anderen das Auftreten von Nebenwirkungen einzelner Analgetika (insbesondere Opioide) durch eine Dosisreduktion vermindert werden. Unselektive traditionelle nichtsteroidale Antirheumatika (tNSAR) verbessern im multimodalen Analgesiekonzept die postoperative Schmerztherapie und führen zu einer Reduktion von Opioidverbrauch und der Inzidenz opioid-induzierter Nebenwirkungen (1,2). Obwohl für selektive COX-2 Inhibitoren bisher nur einzelne Untersuchungen vorliegen, scheinen auch diese Substanzen eine sinnvolle Ergänzung im Rahmen der multimodalen Analgesie darzustellen (1,3,4). Der perioperative Einsatz von Paracetamol reduziert zwar moderat den Opioidverbrauch, bewirkt aber keine Verbesserung der Analgesie oder eine Reduktion opioid-bedingter Nebenwirkungen, sodass der klinische Nutzen von Paracetamol im multimodalen Analgesiekonzept perioperativ als gering eingeschätzt wird (5). Auch Metamizol scheint zu deutlichen Opioidesparungen besonders bei viszeral-chirurgischen Eingriffen zu führen (6), allerdings fehlen aufgrund des regional begrenzten Einsatzgebietes ausreichende Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens im Rahmen eines multimodalen Analgesiekonzeptes.

### **Paracetamol**

#### **Risiken und Nebenwirkungen**

Paracetamol erfreut sich als NOPA bei der Therapie postoperativer Schmerzen großer Beliebtheit und gilt als universal einsetzbares Basisanalgetikum für das gesamte operative Spektrum. Dies beruht trotz seiner schwachen analgetischen Wirksamkeit und geringen therapeutischen Breite nicht zuletzt auf den verschiedenen zur Verfügung stehenden Applikationsformen von Paracetamol sowie einem günstigen Nebenwirkungsprofil bei Einhaltung entsprechender Dosisgrenzen (7,8). Gerade über diese Dosisgrenzen und das

seit Jahren bekannte Risiko des akuten Paracetamol-induzierten akuten Leberversagens ist erneut eine Diskussion entbrannt. In den USA und in Großbritannien gehört die Paracetamolüberdosierung zu einem der führenden Ursachen für ein akutes Leberversagen und etwa 26.000 Patienten müssen in den USA jährlich aufgrund von Paracetamolüberdosierungen (50% davon sind akzidentell bedingt z.B. aufgrund der unwissentlichen Einnahme von Kombinationsmedikamenten die u.a. Paracetamol enthalten) stationär aufgenommen werden – davon versterben ca. 450 Patienten jährlich im akuten Leberversagen (9). Dabei kann schon eine regelmäßige tägliche Dosis von 7g/Tag Paracetamol zu einem akuten Leberversagen führen (10). Ob die bisher empfohlene Tageshöchstdosierung von 4g/Tag hinsichtlich einer Leberschädigung sicher ist, wurde durch eine neuere Studie von Watkins et al. angezweifelt (11). So konnten die Autoren bei der Verabreichung von 4g/Tag Paracetamol für 14 Tage bei 31-44% der Teilnehmer am Ende des Untersuchungszeitraums im Vergleich zu einer Placebogruppe einen deutlichen Anstieg der Leberwerte feststellen, der auf eine Leberzellschädigung hinweist. Die Ergebnisse von Watkins et al. sowie anderer Untersucher müssen dringend durch weitere kontrollierte Studien geprüft werden, um herauszufinden, ob unsere gegenwärtige Dosierungsvorgabe für Paracetamol zumindest hinsichtlich einer potentiellen Leberschädigung sicher ist. Ob Patienten, die zusätzlich Antikonvulsiva bzw. Tuberkulostatika einnehmen, sich in einem reduzierten Ernährungszustand befinden oder einen chronischen Alkoholabusus betreiben, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Paracetamol-induzierten akuten Leberversagens haben, ist bisher noch nicht sicher bewiesen (9).

Neben dem bekannten Paracetamol bedingten Leberversagen sind weitere potentielle klinisch relevante Nebenwirkungen beschrieben und durch aktuelle Studienergebnisse wieder in den Fokus gerückt worden. So wurden in den letzten 10 Jahren Ergebnisse unterschiedlicher Studien publiziert, die eine Verbindung zwischen einer erhöhten Inzidenz von Asthma sowie anderer allergischer Erkrankungen und der Einnahme von Paracetamol vor Geburt, im Kindes- und Erwachsenenalter zeigen konnten (12). Grundlage für Untersuchungen hinsichtlich einer Korrelation zwischen der Einnahme von Paracetamol und einer erhöhten Inzidenz von Asthma war die Beobachtung, dass in englischsprachigen Ländern neben dem höchsten Pro-Kopf-Verbrauch an Paracetamol auch gleichzeitig die höchste Prävalenz an Asthma weltweit beobachtet werden konnte (13). Gleichzeitig haben sowohl die Inzidenz an Asthma in den letzten 40-50 Jahren als auch die Häufigkeit des Paracetamolverbrauchs deutlich zugenommen – Paracetamol ist mittlerweile die am häufigsten verabreichte Substanz bei Kindern weltweit.

Etwa 6 Studien konnten zeigen, dass die Einnahme von Paracetamol während der Schwangerschaft zu einem leichten Anstieg von Ekzemen und Asthma bronchiale im Kindesalter (6.-7. Lebensjahr s.u.) führte. In einer großen multizentrischen Untersuchung (72 Zentren aus 31 Ländern) wurde ein etwa 40-50% erhöhtes Risiko für Asthma, Rhinokonjunktividen und Ekzemen bei 6-7 Jahre alten Kindern, die in früher Kindheit (1.-2. Lebensjahr) Paracetamol eingenommen hatten, beobachtet (14). In der gleichen Studie wurde ebenfalls berichtet, dass auch die Einnahme von Paracetamol bei 6-7 Jahre alten Kindern im Vergleich zu Kindern ohne Paracetamolmedikation dosisabhängig zu einer 1,6 bis 3,2fach erhöhten Inzidenz an moderatem bis schwerem Asthma zu erkranken führte (12,14).

Eine große Fallkontrollierte Studie in Großbritannien konnte auch bei Erwachsenen mit einer regelmäßigen Einnahme von Paracetamol eine erhöhte Inzidenz für die Erkrankung an Asthma feststellen (15). Diese Ergebnisse wurden durch die „Global Allergy and Asthma European Network case-control study“ an 12 europäischen Zentren bestätigt, die im Vergleich zur seltenen Einnahme von Paracetamol ein bis zu 3fach höheres Risiko für Asthma bei Patienten mit regelmäßiger Paracetamolapplikation beobachteten (16). Weitere Beobachtungsstudien in den USA (17) und Dänemark (18) zeigten eine dosisabhängige Verbindung zwischen der Paracetamoleinnahme und dem Risiko an Asthma oder Allergien wie Rhinitis oder Ekzemen zu erkranken.

Die zugrundeliegenden Mechanismen, die durch eine regelmäßige Einnahme von Paracetamol zu einem erhöhten Risiko für Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen führen könnten, sind bisher nicht endgültig geklärt. Die Einnahme von Paracetamol führt zu einer Verminderung von Glutathion, das eine wichtige Rolle als Schutzmechanismus gegen gefährliche Antioxidantien darstellt (19). Sauerstoffradikale führen zu einer gestörten Epithelschicht und Mukusproduktion in der Lunge, verursachen eine gesteigerte Kontraktion der glatten Muskulatur und erhöhen die Bronchialreaktivität sowie verändern die Beta-adrenerge Funktion – dies sind alles Effekte, die zur Pathogenese von Asthma gehören und durch ein gut funktionierendes System an Antioxidantien wie dem Glutathion vermieden werden könnten (12).

Natürlich müssen kontrollierte Studien die Ergebnisse dieser großen Beobachtungsstudien bestätigen und konkretisieren, welche Einnahmehäufigkeit oder Paracetamoldosierungen ein deutlich erhöhtes Risiko für Asthma oder andere allergische Erkrankungen darstellen könnten.

Zusammenfassend haben sich die entsprechenden Institutionen in Großbritannien und anderen europäischen Staaten dazu entschlossen, die rezeptfreie Abgabe von Paracetamol auf eine Höchstmenge von 15g pro Patient zu reduzieren. In Deutschland darf seit dem 1. April 2009 maximal 10g Paracetamol pro Patient rezeptfrei abgegeben werden. Akutelle Empfehlungen der FDA im Rahmen eines Expertenpanels (Juni 2009), die allerdings bisher noch nicht in eine entsprechende Richtlinie umgesetzt wurden, schlagen sogar vor, die zu empfehlende Tageshöchstdosierung bzw. die Einzeldosierung von Paracetamol auf 3,2 g/Tag bzw. 625 mg pro Gabe zu reduzieren (20). Die Arbeitsgruppe Kinderanästhesie empfiehlt im Rahmen einer Stellungnahme vom Januar 2009, dem effektiveren Ibuprofen bei Kindern – falls möglich (Ibuprofen ist ab dem 3. LM bzw. Paracetamol schon von der Geburt an zugelassen) - perioperativ den Vorzug vor Paracetamol zu geben (21).

### **Wirkmechanismen von Paracetamol und mögliche klinische Konsequenzen**

Paracetamol wird ähnlich wie das Metamizol seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung von leichten bis moderaten Schmerzen oder zur Fiebersenkung eingesetzt, ohne dass uns die genauen Wirkmechanismen bekannt sind. In den letzten Jahren setzte sich dabei die Überzeugung durch, dass Paracetamol vor allen Dingen im Bereich des zentralen Nervensystems u.a. an Neuronen des Rückenmarkshinterhorns und bestimmten Gehirnarealen seine analgetische Wirkung entfaltet (22,23).

Dafür sprechen eine gute Liquorgängigkeit des Paracetamols, hohe Paracetamolkonzentrationen im Liquor nach systemischer (oral, iv.) Applikation sowie ein schwacher peripher-antiinflammatorischer Effekt des Paracetamols (22-24).

Offenbar greift dabei das Paracetamol an verschiedenen Rezeptorsystemen an, um seine analgetische Wirkung umzusetzen.

Im einzelnen wird vermutet, dass Paracetamol:

- a. die serotonerge-deszendierende Hemmung an Interneuronen des dorsalen Rückenmarks steigert. Verschiedene tierexperimentelle Ergebnisse konnten zeigen, dass Paracetamol seinen zentralen analgetischen Effekt durch eine Interaktion mit spinalen 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren bewirkt (25). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigten Untersuchungen an Probanden, dass die i.v. Gabe spezifischer 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonisten, wie sie häufig zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen verwendet werden, zu einer Blockade der analgetischen Wirkung von Paracetamol führen (26). Hierbei handelt es sich um eine Beobachtung, deren klinische Relevanz noch bei Patienten im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie bewiesen werden muss.
- b. zur indirekten Aktivierung von Cannabinoid CB<sub>1</sub> Rezeptoren im dorsalen Rückenmark oder Gehirn führt (27)
- c. die spinale NO-Produktion hemmt oder indirekt spinale NMDA oder Substanz P Rezeptoren blockiert

- d. die Aktivität des COX-2 Enzyms im dorsalen Rückenmark hemmt. Dabei scheint das pharmakologische Profil des Paracetamols dem von selektiven COX-2 Hemmern wie Etoricoxib oder Celecoxib zu ähneln (geringe GI-Nebenwirkungen, keine direkte Hemmung der Thrombozytenfunktion)
- e. die Aktivität des COX-2 Enzyms im peripheren Nervensystem hemmt. Hinz et. al. (28) zeigten in Blutuntersuchungen bei gesunden Probanden eine deutliche permanente Hemmung der COX-2 Konzentration von 60-80% bei einer 4x1g/Tag Gabe von Paracetamol (Vergleich Celecoxib etwa 70% und Rofecoxib etwa 60% COX-2 Hemmung bei Einmalgabe). Diese wurde – im Gegensatz zur COX-1 Hemmung - in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen erreicht und weist auf eine selektive COX-2 Hemmung durch Paracetamol hin. Ob diese interessanten Ergebnisse auch bei postoperativen Patienten oder Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung zutreffen bzw. relevant für die Paracetamolwirkung sind, muss noch überprüft werden.

Ein möglicher analgetischer Effekt von Paracetamol durch die Hemmung einer weiteren COX-Isoform, dem sogenannten COX-3 Enzym (29), gilt mittlerweile als sehr unwahrscheinlich (24,30). Zunächst wurde COX-3 nur bei Nagetieren gefunden und mittlerweile gehen die meisten Untersucher davon aus, dass es sich dabei um eine Splice Variante von COX-1 handelt und nicht um ein neue COX-Isoform (27).

Aus diesen möglichen Wirkmechanismen von Paracetamol lassen sich zwei klinische relevante Ergebnisse hervorheben, die allerdings durch weitere kontrollierte randomisierte Untersuchungen belegt werden müssen. Erstens könnte die regelmäßige Gabe von HT3 Blockern zur Prophylaxe oder Therapie von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen (PONV) zu einer Verminderung oder Blockade der Wirkung von Paracetamol führen. Allerdings zeigten Jokela et. al. in einer Vorveröffentlichung, dass die antiemetische Gabe von Ondansetron direkt postoperativ den analgetischen Effekt von Perifalgan nicht beeinflusst hat. Zweitens besteht bei einer selektiven COX-2 Hemmung durch Paracetamol, die vergleichbar mit Celecoxib oder Rofecoxib zu sein scheint, die Möglichkeit, dass auch Paracetamol bei Risiko-Patienten zu kardiovaskulären Komplikationen führen könnte (28,31). Schon 1989 berichteten Green et al. (33) über eine Paracetamol-induzierte, COX-2 abhängige Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) Hemmung. Dubach et al. (34) berichteten, dass die Einnahme von Phenazetin, dem Ausgangsstoff von Paracetamol, zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse führte. Neuere Untersuchungen von Forman et al. (35) (männliche Patienten) und Chan et al. (36) (weibliche Patienten) beobachteten, dass die regelmäßige Einnahme (>22Tage/Monat) von Paracetamol ein vergleichbares Risiko für eine Blutdruckerhöhung wie bei der Einnahme von tNSAR beinhaltet. Zusätzlich zu einer COX-2 bedingten Hemmung von Prostazyklin könnte auch der relativ hohe Natriumgehalt in Paracetamol-Brausetabletten zu einer (möglichen, s.o.) Blutdruckerhöhung beitragen (37,38); 500 mg Paracetamol als Brausetablette enthalten 380-400 mg Natrium – das entspricht dem Äquivalent von 1g Kochsalz. Eine erhöhte Salzzufuhr steht nachweislich in Verbindung mit Hypertonie (39) und deshalb empfehlen verschiedene internationale Gesundheitsorganisationen und die WHO eine limitierte Salzzufuhr von höchstens 5g (entspricht 2g Natrium).

Eine weitere beachtenswerte Nebenwirkung von Paracetamol ist die Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung des Vitamin K-Antagonisten Warfarin (Coumadin). Dabei führt möglicherweise die therapeutische Dosis von 4x1g/Tag Paracetamol bereits nach 4-10 Tagen zu einer verstärkten Wirkung von Warfarin und zu einem signifikanten Anstieg des INR (International Normalized Ratio) um einem Punkt (40,41). Damit steigt bei 30-50% der Patienten unter einer gemeinsamen Therapie mit Warfarin und Paracetamol der INR über 3,5 und bedeutet ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Obwohl der Pathomechanismus dieser Interaktion noch nicht vollständig geklärt werden konnte wird

vermutet, dass entweder ein verminderter Metabolismus von Warfarin oder eine verminderte Produktion der Faktoren II, V, VII für die gesteigerte antikoagulatorische Wirkung von Warfarin verantwortlich ist. Weiterhin ist nicht geklärt, ob die Wirkung anderer Vitamin K-Antagonisten durch die gemeinsame Gabe von Paracetamol ebenfalls gesteigert wird – allerdings kann aufgrund der möglichen Pathomechanismen vermutet werden, dass eine Interaktion zwischen Paracetamol und auch anderen Vitamin K-Antagonisten vorhanden ist.

## Metamizol

### Risiken und Nebenwirkungen

In etwa 70% der deutschen Kliniken wird Metamizol alleine oder im Rahmen eines multimodalen Analgesiekonzeptes zur Behandlung postoperativer Schmerzen eingesetzt (42). Von Vorteil sind die fehlende hepatische und gastrointestinale Toxizität. Als Nebenwirkungen können Hypotonie, Überempfindlichkeitsreaktionen und die medikamenteninduzierte Agranulozytose auftreten (43).

Bei allergischen Ereignissen handelt es sich meist um eine IgE vermittelte anaphylaktische Reaktion vom Sofort-Typ mit einer Inzidenz von 1:5000 (i.v. Gabe) bis 1:150.000 (orale Gabe). Vereinzelt wurden auch verzögerte T-Zell vermittelte anaphylaktische Reaktionen beschrieben (43,44).

Eine ausgeprägte Hypotension tritt vor allem bei der parenteralen Applikation von Metamizol durch einen dosis- und applikationsgeschwindigkeitsabhängigen Widerstandsverlust der glatten Muskulatur auf. Ein negativ inotroper Effekt durch Metamizol wurde nicht beobachtet (Cardiac Index kann um ca. 10% bei parenteraler Metamizolgabe sinken). Vorsicht ist bei geriatrischen Patienten geboten, da durch eine höhere Bioverfügbarkeit von Metamizol auch die orale Gabe zu einer ausgeprägten Hypotension führen kann (43). Die Inzidenz für eine in der Regel leichte Hypotension nach Metamizolgabe liegt bei 1:5000 und für einen schweren behandlungswürdigen Blutdruckabfall bis hin zum vasodilatatorischen Schock bei 1:50.000. Daher ist bei der parenteralen Gabe von Metamizol auf die langsame kontinuierliche Applikation (> 1 ml/min; z.B. Kurzinfusion über 20-30 min) zu achten und auf Bolusinjektionen zu verzichten (7,45).

Eine gefürchtete Komplikation bei der Einnahme von Metamizol ist das Auftreten einer medikamenten-induzierten Agranulozytose. Dabei werden zwei Formen der Agranulozytose unterschieden (46-49).

*Typ I: zeit- und dosisunabhängig - allergisch-immunologisch vermittelt: Dabei kommt es zu einer Hemmung der Granulopoese oder der Zerstörung von neutrophilen Granulozyten (häufigste Ursache für arzneimittelinduzierte Agranulozytose)*

Bei der Agranulozytose handelt es sich um eine Störung der Anzahl neutrophiler Granulozyten. Die Pathogenese ist eine Bindung von Metamizol an die Membran von neutrophilen Granulozyten und nachfolgende Initialisierung einer Antigen-Antikörper Formation. Diese induzierte immunologische Antwort führt zur Zerstörung peripherer und im Knochenmark befindlicher Granulozyten

Eine Agranulozytose liegt per definitionem vor, wenn die Leukozytenzahl  $< 0,5 \times 10^9/l$  sinkt. Hinzu kommen Fieber oder andere Infektionszeichen.

*Typ II: zeit- und dosisabhängig – toxische Reaktion mit variablen Blutbildveränderungen*

*Diese eher seltene Ursache einer arzneimittelinduzierten Agranulozytose führt zu einer direkten graduellen Zerstörung des Knochenmarks und somit u.a. auch der Granulopoese. Eine Typ II Agranulozytose tritt deutlich später auf als bei Typ I.*

Eine medikamenten-induzierte Agranulozytose wird neben Metamizol auch durch andere Substanzen ausgelöst. Insgesamt besteht die jährliche Inzidenz einer Substanz-induzierten Agranulozytose in Europa zwischen 1,6 und 9,2 Fällen pro 1 Millionen Einwohner (USA: 2,4-15,4 / Millionen Einwohner). Die Inzidenz steigt mit dem Alter (mehr Substanzen werden eingenommen) und tritt bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern (längere Lebenserwartung).

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Häufigkeiten für die Metamizol-induzierte Agranulozytose beschrieben. Für diese unterschiedlichen Ergebnisse werden nicht zuletzt verschiedene Falldefinitionen in den Studien, ein möglicherweise lokal unterschiedliches Bevölkerungsrisiko sowie die Dauer der Therapie und die Art der Applikation verantwortlich gemacht (46-52). Insgesamt kann aber auch nach neueren epidemiologischen Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zwischen 0,5-1 / 1 Mio Einwohner und Jahr bestehen bleibt (Inzidenz an GI Blutungen durch NSAR: 160/1 Mio. Einwohner und Jahr). Eine Agranulozytose tritt besonders häufig bei langfristiger Applikation auf.

*Neben symptomatischer Therapie mit Glukokortikoiden und Antibiotika* führte die erfolgreiche Therapie mit Granulozyten stimulierendem Faktor (G-CSF) *und/oder Granulozytentransfusionen* zu einer reduzierten Mortalität bei Risikopatienten und Patienten mit Sepsis von 16% auf 8 %.

Neben den klinisch relevanten Nebenwirkungen sollten bei dem Einsatz von Metamizol die entsprechenden Kontraindikationen beachtet werden.

- Hepatische Porphyrie
- Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel
  - o Hämolytische Anämie mit renaler Dekompensation
  - o Prävalenz Deutschland: 0,14-037%
  - o Prävalenz Asien, Afrika, Südeuropa: 3-35%
- Säuglinge unter 3 Monaten
  - o Knochenmarkschäden
- Keine Applikation während Schwangerschaft und Stillzeit
  - o Hämolytische Anämie bei Säuglingen
  - o Nierenversagen und Polihydramnion

### **Wirkmechanismen von Metamizol und deren klinische Relevanz**

Vergleichbar mit Paracetamol wird Metamizol seit vielen Jahrzehnten im Bereich der postoperativen Schmerztherapie eingesetzt, ohne dass die genauen pathophysiologischen Wirkmechanismen endgültig geklärt wurden. Metamizol ist ein sogenanntes „Prodrug“, das nach oraler Einnahme durch den sauren Magensaft zu dem Hauptmetaboliten 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) hydrolysiert und absorbiert wird (53). Der analgetische Effekt von Metamizol erklärt sich wahrscheinlich sowohl aus der Beeinflussung des peripheren als auch des zentralen Nervensystems. Die wirksamen Metabolite des Metamizol sind gut liquorgängig, erreichen schnell hohe Konzentrationen im Liquor und könnten durch eine Modulation des endogenen Opioidsystems oder der Hemmung von NMDA-Rezeptoren oder COX-Enzymen im Gehirn oder dorsalen Rückenmark analgetische Effekte bewirken. Gleichzeitig haben verschiedene experimentelle Untersuchungen gezeigt, dass systemisch oder lokal appliziertes Metamizol über die Hemmung peripherer Kaliumkanäle oder der COX-Enzyme die Verarbeitung von Schmerzen auch im peripheren Nervensystem beeinflusst (54,55). Eine auch für das Metamizol diskutierte Hemmung eines spezifischen COX-3 Enzyms spielt für den analgetischen Wirkmechanismus beim Menschen keine Rolle.

Offensichtlich ist Metamizol auch in der Lage, die Thromboxankonzentration zu senken und somit zu einer 3-6 h anhaltenden Einschränkung der Thrombozytenfunktion zu füh-

ren – die klinische Relevanz dieser temporären Thrombozytenfunktionsstörung ist bisher nicht endgültig geklärt (56,57). In einer kürzlich erschienenen Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass es durch die Gabe von Metamizol und anderen Pyridinderivaten zu einer deutlichen Einschränkung der plättchenhemmenden protektiven Aspirinwirkung kommt, sodass eine gemeinsame Anwendung von Aspirin und Metamizol z.B. bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kritisch gesehen werden muss (58). Auch diese wichtigen Ergebnisse müssen durch weitere randomisierte-kontrollierte Studien auf ihre klinische Relevanz überprüft werden.

## **Selektive und nicht selektive NSAR**

Die Entwicklung spezifischer COX-2 Hemmer bewirkte zwar eine Reduktion GI-Nebenwirkungen, führte aber nicht zuletzt aufgrund kardiovaskulärer Risiken zu kritischen Diskussionen hinsichtlich des Einsatzes im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie. In diesem Zusammenhang wurden Rofecoxib (September 2004; kardiovaskuläre Komplikationen), Valdecoxib (April 2005, unklare Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen und lebensbedrohliche Hautreaktionen) sowie Lumiracoxib (November 2007; hepatotoxische Nebenwirkungen) vom Markt genommen.

Sowohl unselektive traditionelle NSAR (tNSAR) als auch selektive COX-2-Hemmer (Coxibe) werden für die Therapie leichter bis mittelstarker postoperativer Schmerzen eingesetzt. Alle NSAR haben eine ähnliche NNT („number needed to treat“) von 2–4 und weisen bei einer Erhöhung der Dosierung über die NNT-bezogene optimale Dosierung einen analgetischen „Ceiling-Effekt“ auf, sodass für NSAR wie auch für andere Nicht-Opioid Analgetika Höchstdosen empfohlen werden, die nicht überschritten werden sollten (59,60).

### **Risiken und Nebenwirkungen**

Im Vordergrund steht die Diskussion über kardiovaskuläre Nebenwirkungen von tNSAR und COX-2 Hemmern.

Mittlerweile muss davon ausgegangen werden, dass sowohl die chronische Einnahme von tNSAR als auch von selektiven COX-2 Hemmern mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert ist (61,62). Inwieweit auch eine kurzzeitige perioperative Einnahme von tNSAR oder COX-2 Hemmern dieses Risiko erhöht, ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Sowohl Ott et al. (63) als auch Nussmeier et al. (64) haben bei kardialen Hochrisikopatienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, zeigen können, dass COX-2 Hemmer auch das kurzfristige Auftreten thromboembolischer Komplikationen deutlich erhöht. Allerdings ist bei der Bewertung dieser Untersuchungen zu bedenken, dass eine gesteigerte Thrombozytenfunktion durch kardio-pulmonalen Bypass oder reduzierte Aspirin-Wirkung das Risiko für thromboembolische Ereignisse weiterhin erhöhen kann. Im Gegensatz hierzu fand die gleiche Arbeitsgruppe (65) in einer randomisierten Untersuchung, dass die kurzzeitige Einnahme von Parecoxib bei Patienten, die sich ausgedehnten nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen, nicht zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen führte. Dabei litt allerdings die Mehrzahl der untersuchten Patienten nicht unter kardiovaskulären Erkrankungen (<3% vorbestehender Myokardinfarkt, <7% bekannte koronare Herzkrankheit, <5% Angina pectoris). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse (66), die anhand der Auswertung von 17 Studien zeigte, dass die kurzzeitige perioperative Gabe von Parecoxib zu keinem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen führte. Auch hier war der Prozentsatz von Risikopatienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen gering.

Über das Risiko der kurzzeitigen Anwendung von tNSAR im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie und einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Komplikationen lie-

gen keine randomisierten Untersuchungen vor. Ursache für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch die Einnahme von Coxiben beruht u.a. auf einer gleichbleibenden Produktion von Thromboxan (COX-1 abhängig; Vasokonstriktion und Steigerung der Thrombozytenaggregation) und einer verminderten Produktion von Prostazyklin (COX-2 abhängig; Vasodilatator und Hemmung der Thrombozytenaggregation). Dementsprechend haben NSAR mit einer Senkung der COX-2 Aktivität < 90% ein geringeres Risiko für thromboembolische Komplikationen als NSAR mit einer deutlichen COX-2 Blockade (> 90%) (31). Allerdings gibt es verschiedene Gründe dafür, dass diese attraktive Theorie nur eine der möglichen Erklärungen für ein erhöhtes thromboembolisches Risiko durch die Einnahme von Coxiben darstellt:

- a. Patienten, die tNSAR einnehmen, haben auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- b. Experimentelle Untersuchungen konnten nur eine geringe Steigerung der Thrombozytenaggregation durch COX-2 Hemmer zeigen
- c. Die zusätzliche Applikation von Aspirin als Thrombozytenaggregationshemmer zu Rofecoxib führte nicht zu einer Risikoreduktion
- d. Obwohl es sich bei der Gabe von NSAR hinsichtlich des erhöhten kardiovaskulären Risiko um einen Gruppeneffekt handelt ist die Ausprägung der Risikoinzidenz innerhalb der Gruppe der NSAR heterogen (s.u.)

Aus diesen Ergebnissen muss geschlossen werden, dass auch andere Eigenschaften der NSAR (einschließlich Coxibe) zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten führen können.

Interessanterweise führt die Gabe von Ibuprofen zu einer deutlichen Herabsetzung der thrombozytenaggregationshemmenden Aktivität von Aspirin und damit zu einer klinisch relevanten Reduktion des protektiven Effektes von Aspirin bei kardiovaskulären Risikopatienten (67,68). Aspirin acetyliert irreversibel die Aminosäure Serin 529 im Reaktionszentrum des Enzyms COX-2 von Thrombozyten und verhindert dadurch die Bildung von Thromboxan A2, einem potenten Vasokonstriktor und Stimulator der Thrombozytenaggregation. Ibuprofen hemmt nicht nur reversibel die COX-1 Enzymaktivität und damit die Thromboxan A2 Produktion, sondern verhindert auch den Angriff von Aspirin an Serin 529 und damit eine irreversible Hemmung von COX-1. Die temporäre COX-1 Blockade durch Ibuprofen bleibt solange bestehen bis Aspirin metabolisiert (2-4h) ist und erlaubt danach wieder eine normale Thrombozytenaggregation. Dieser Effekt scheint bei tNSAR mit hoher COX-1 Selektivität wie Ibuprofen oder Naproxen aber nicht bei Diclofenac aufzutreten. Daher wurde von der FDA empfohlen, bei Patienten, die regelmäßig Aspirin zur Thrombozytenaggregationshemmung einnehmen, entweder auf Ibuprofen oder Naproxen zu verzichten oder Ibuprofen mindestens 30 min nach oder 8h vor der Aspiringabe einzunehmen (69). Bei Coxiben ist ein derartiger Zusammenhang untersucht worden und es wurde keine entsprechende Beeinflussung der Aspirinwirkung beobachtet (70,71).

COX-2 Hemmer und tNSAR führen zu einer systolischen Blutdruckerhöhung von 5-6 mmHg und/oder vermindern die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Diuretika oder Betablockern (72). Diese Blutdruckerhöhung beruht wahrscheinlich auf einer COX-2 abhängigen Hemmung der Prostazyklinsynthese und führt damit zu einer erhöhten renalen Vasokonstriktion und Hypertonie. Folgen sind eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate und daraus folgend eine vermehrte Natrium- und Wasserretention. Offensichtlich kann auch die kurzfristige Einnahme von tNSAR oder COX-2 Hemmern zu einer Destabilisierung des Blutdrucks führen (73). Daher ist der Einsatz bei Patienten, die unter einer antihypertensiven Therapie mit Betablockern, ACE-Hemmern oder Schleifendiuretika stehen, auch bei einer nur kurzzeitigen perioperativen Einnahme dieser Substanzen im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie kritische zu sehen (74). Aber auch hier ist die Gruppe der NSAR heterogen. Die größten Blutdruckerhöhungen wurden



durch die Gabe von Rofecoxib und Etoricoxib (COX-2 Hemmer) bzw. Naproxen (tNSAR) beobachtet (72). Andere tNSAR und Celecoxib zeigten keine klinisch signifikanten Blutdruckanstiege. Interessant ist dabei auch der stärkere Anstieg des systolischen gegenüber dem diastolischen Blutdruck und damit einer deutlichen Vergrößerung der Blutdruckamplitude. Im Rahmen der Framingham Studie wurde beobachtet, dass ein niedriger diastolischer Blutdruck in Verbindung mit einer systolischen Blutdruckerhöhung über 120 mmHg das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht. Gleichzeitig vermindert auch eine geringe Senkung des systolischen Blutdrucks um 2 mmHg die kardiovaskuläre Mortalität um 7-10% (75,76).

In diesem Zusammenhang könnte auch ein weiterer interessanter Pathomechanismus für die unterschiedlichen Blutdruckanstiege und die möglicherweise damit verbundenen substanz-abhängigen Risiken kardiovaskulärer Komplikationen verantwortlich sein. Spannungsabhängige Kaliumkanäle der KCNQ Gruppe und L-Typ Calciumkanäle sind in Zellen der glatten Muskelzellen lokalisiert und spielen eine wichtige Rolle für den Tonus der Gefäßmuskulatur. Celecoxib aber nicht Rofecoxib oder Diclofenac aktivieren KCNQ Kaliumkanäle bzw. hemmen L-Typ Calciumkanäle und führen so zu einer Vasodilatation und damit zu einer Reduktion des systemischen Blutdrucks (77).

Aufgrund der unterschiedlichen substanzabhängigen kardiovaskulären Risiken werden die Ergebnisse für die wichtigsten Coxibe und tNSAR zusammengefasst:

### **tNSAR:**

#### **Naproxen:**

- geringstes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu anderen tNSAR und Coxiben
- signifikante systolische Blutdruckerhöhung
- Interaktion mit der thrombozytenaggregationshemmenden, kardioprotektiven Wirkung von Aspirin

#### **Ibuprofen:**

- kardiovaskuläres Risiko ist leicht erhöht
- Aber: Interaktion mit der thrombozytenaggregationshemmenden, kardioprotektiven Wirkung von Aspirin; daher wurde von der FDA eine zusätzliche Warnung auf dem Medikamentenbegleitzettel eingeführt und die gemeinsame Applikation von Aspirin und Ibuprofen nicht empfohlen.

#### **Diclofenac:**

- höchstes kardiovaskuläres Risiko unter den tNSAR – vergleichbar mit Rofecoxib
- keine Interaktion mit der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Aspirin

### **COX-2 Hemmer**

#### **Celecoxib:**

- das einzige in den USA verwendete Coxib
- bei der einmaligen Gabe von 200 mg sind die kardiovaskulären Risiken sehr gering
- bei zweimaliger Gabe von 200 mg bzw. 400 mg wurde eine deutlich gestiegene Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen beobachtet.
- keine Interaktion mit der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Aspirin

Rofecoxib:

- hohes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse
- seit September 2004 vom Markt genommen

Lumiracoxib:

- geringes bis fehlendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- November 2007 aufgrund von Leberschädigungen vom Markt genommen

Valdecoxib:

- vergleichbar mit Rofecoxib besteht ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse
- April 2005 aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen und Hautreaktionen vom Markt genommen

Etoricoxib:

- Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ist mit der von Diclofenac vergleichbar (es fehlt ein Vergleich mit einer Placebo Gruppe)

### ***Nierenfunktionsstörung***

Offensichtlich scheint schon die kurzfristige Einnahme (7–10 Tage) von tNSAR oder selektiven COX-2-Inhibitoren bei Risikopatienten mit Herzinsuffizienz, renalen oder hepatischen Erkrankungen oder vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion in 0,5–1% zu einem akuten Nierenversagen zu führen. Das akute Nierenversagen ist nach Absetzen der tNSAR innerhalb von 2–7 Tagen meistens voll reversibel (73). Bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion bestehen keine Kontraindikationen für den perioperativen Einsatz von tNSAR oder Coxiben (78).

### ***Gastrointestinale Risiken***

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Einnahme von tNSAR zu einem 3 bis 5fach erhöhten Risiko für Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt führt (79). Das Risiko ist abhängig von den verwendeten NSAR und steigt mit Dosis sowie Dauer der Einnahme, bei Patienten >75 Jahre, bei positiver Ulkusanamnese, Helicobacter-pylori-Infektion, der gleichzeitigen Einnahme oraler Glukokortikoide, Antikoagulanzen oder anderer NSAR sowie schweren Begleiterkrankungen (74,80). Allerdings beruhen die Ergebnisse zu gastrointestinalen Komplikationen durch tNSAR fast ausschließlich auf einer mehrmonatigen Dauertherapie, sodass über das gastrointestinale Risikoprofil dieser Substanzen bei der kurzfristigen perioperativen Applikation im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie wenig bekannt ist. Laine (81) zeigte, dass nach einer 7-tägigen Behandlung mit tNSAR eine Inzidenz endoskopisch gesicherter Ulzera von 7% bei gesunden jungen Probanden und von 23% bei älteren Probanden beobachtet wurde. Ulkuskomplikationen wie Blutung oder Perforation scheinen allerdings erst nach einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Tagen aufzutreten (82).

Aufgrund der fehlenden Studien hinsichtlich des gastrointestinalen Risikoprofils im Rahmen der kurzfristigen Einnahme von tNSAR sollte auf die Verwendung bei Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen (Alter >75 Jahre, Ulkusanamnese, Einnahme oraler Glukokortikoide oder Antikoagulantien) verzichtet werden. Selektive COX-2 Hemmer haben ein besseres Risikoprofil für gastrointestinale Nebenwirkungen, sollten aber bei vorbestehender Magenschädigung und Magenulzera aufgrund der Induktion von Wundheilungsstörungen nicht verwendet werden (74). Im Gegensatz zu den Ergebnissen älterer Untersuchungen konnten große epidemiologische

Übersichtsarbeiten zeigen, dass die Einnahme von niedrig dosierter Aspirin den Vorteil von COX-2 Hemmern gegenüber tNSAR hinsichtlich einer geringeren Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen nicht aufhebt (62).

### ***Wund und Frakturheilung***

Prostaglandine (besonders PGE2 und PGE4) spielen eine wichtige Rolle bei Knochenheilung durch die Aktivierung von Osteoblasten und der Stimulierung bzw. Migration von neutrophilen Granulozyten sowie einer gesteigerten Angiogenese im Frakturbereich (83,84).

Unterschiedliche tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die kurz- und besonders die langfristige Gabe sowohl von tNSAR wie Indometacin, Ibuprofen, Ketorolac oder Tenoxicam als auch von selektiven COX-2 Hemmern zu einer deutlichen Behinderung der Knochenheilung nach einer Fraktur führen (85,86). Allerdings scheint eine kurzfristige Gabe von NSAR nach dem Absetzen der Substanz nur eine reversible Knochenheilungsstörung darzustellen. Außerdem scheinen die durch tNSAR und COX-2 Hemmer ausgelösten Frakturheilungsstörungen sowohl von der Dosis als auch der Applikationsdauer der entsprechenden Substanzen abhängig zu sein. Eine kurzfristige Gabe, wie sie für die postoperative Analgesie angewendet wird, scheint im Tierexperiment zu einer deutlich geringeren bzw. keinen Beeinflussung der Knochenheilung zu führen (86).

Leider liegen bisher nur wenige Ergebnisse über die Wirkung von tNSAR und COX-2 Hemmern auf die Frakturheilung bei Patienten vor. Im Rahmen der Applikation von tNSAR wie Ibuprofen, Diclofenac oder Indometacin wurden bei Patienten nach Wirbelsäulenoperationen (87,88), Femurschaftfrakturen (89) oder Acetabulumfrakturen nachhaltige Störungen der Knochenheilung beobachtet (90).

Sculean et al. (91) zeigten, dass die 14-tägige Gabe von Rofecoxib (25 mg/d) bei einer kieferchirurgischen Operation zu keinen Knochenheilungsstörungen führte. Meunier et al. (92) fanden bei Patienten nach Knieendoprothetik keine Störung der Prothesenfestigkeit unter einer dreiwöchigen Gabe von 2x200 mg Celecoxib. Hinsichtlich der Sicherheit von COX-2 Hemmern sind aber noch weitere und größere prospektive Untersuchungen notwendig um den Einfluss auf die Knochenheilung beurteilen zu können.

Im Gegensatz zu den unerwünschten Störungen der Knochenheilung werden tNSAR seit längerer Zeit zur Prophylaxe heterotoper Ossifikationen bei Beckenfrakturen eingesetzt. Dieses Dilemma zwischen erwünschter Knochenheilung und gleichzeitiger Vermeidung heterotoper Ossifikationen beobachteten Burd et al. (90) bei Patienten mit kombinierter Acetabulum- und Femurschaftfraktur. Sie berichteten in dieser retrospektiven Untersuchung sowohl über eine erwartete gute Ossifikationsprophylaxe aber gleichzeitig auch eine gestörte Knochenheilung der Femurschaftfrakturen durch die Gabe von tNSAR. Ob bei der Verwendung von COX-2 Hemmern, die ebenfalls eine gut Ossifikationsprophylaxe gewährleisten (93), die gleichen Probleme auftreten, muss wie oben schon erwähnt in prospektiven Studien untersucht werden.

### **Zusammenfassung**

Aus den vorliegenden Ergebnissen scheint die Verwendung von Paracetamol als „first line“ NOPA für die postoperative Schmerztherapie bei geringer Effektivität im Einsatz der balancierten multimodalen Analgesie und der geringen therapeutischen Breite nicht mehr gerechtfertigt zu sein. Besonders aber die erneute Diskussion über die geeignete Dosierung und die verschiedenen neueren Nebenwirkungen wie der möglichen erhöhten Inzidenz von Asthma bei Kindern und Erwachsenen, dem erhöhten Risiko für Hypertonie

oder kardiovaskulärer Komplikationen durch eine mögliche selektive COX-2 Hemmung müssen unbedingt durch kontrollierte randomisierte Untersuchungen geprüft werden.

Bei der Verwendung von Metamizol stehen mittlerweile nicht die Agranulozytose, sondern die besonders durch die systemische Gabe von Metamizol induzierte Hypotension und allergische Reaktionen als Nebenwirkungen im Vordergrund. Mögliche Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion und Aspirinwirkung spielen möglicherweise bei der Entscheidung über den Einsatz von Metamizol eine Rolle.

Traditionelle NSAR und Coxibe scheinen als Bestandteil der balancierten-multimodalen postoperativen Schmerztherapie sowohl die Analgesie zu verbessern als auch opioidbedingte Nebenwirkungen zu reduzieren. Sie sind hier dem Paracetamol deutlich überlegen. Allerdings müssen im Rahmen des Einsatzes für die postoperative Schmerztherapie besonders die bekannten kardiovaskulären (tNSAR und Coxibe) und gastrointestinalen Nebenwirkungen (tNSAR) sowie mögliche neue Komplikationen wie Frakturheilungsstörungen (tNSAR, ggf. Coxibe) beachtet werden. Bei gleicher analgetischer Wirkstärke sollte im Rahmen einer Risiko-Nutzenabwägung selektiven COX-2 Inhibitoren der Vorzug vor tNSAID für den Einsatz in der multimodalen postoperativen Schmerztherapie gegeben werden (94,95).

	Erwachsene	Kinder	Max. Tagesdosis	Dosis	Max. Tagesdosis	Zu- gelassen	Kontraindikationen (KI)
Parace- tamol	i.v. 1g alle 6 Stun- den	>10 kgKG: 15 mg/kg (1,5 ml/kg) alle 6 Stunden reife Neugeborene und Säuglinge < 10 kg KG: 5 mg/kg (0,5 ml) alle 6 Stun- den	4 g	15-25 mg/kg alle 6 Stunden	60 mg/kg	ab Geburt	bekannte Unverträglichkeit gegen Paracetamol Schwere Leberinsuffizienz Schwere Niereninsuffizienz (rel. KI) Alkoholabusus und chronische Mangelernährung (rel. KI)
Metamizol	oral/ rektal <sup>1</sup> i.v. <sup>3</sup>	1g alle 6 Stun- den	4 g	10-15 mg/kg	Klein- und Schulkinder: 90 mg/kg (max. 4 x 1000 mg) Säuglinge: 75 mg/kg Reife NG: 60 mg/kg FG>34 SSW: 45 mg/kg FG< 34 bis 30 SSW: 25 mg/kg	Ab Geburt	Hämatoepoesestörungen (Leukopenie, Granu- lozytopenie) Asthma Multiple Allergien (Pyrazolo- nallergie) Porphyrie Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel Kinder vor dem 3. Lebensmonat Schwangerschaft und Stillzeit (mögliche Störung der Hämatoepoese, Vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli)
Diclofenac (Voltaren®)	oral/ rektal Nichtretardierte Galenik: 3x50 mg/d Retardierte Galenik: 2 x 75 mg/d	2 mg/kg/d	2 mg/kg/d		1 mg/kg/d	oral 6 LJ rektal >15 LJ	Ulzera im Magen-Darm-Trakt/Anamnese chronischer Magen-Darm-Beschwerden Schwere Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz Schwere Herzinsuffizienz Volumenmangel/Schock Asthma/COPD Alter > 65 Jahre Akute hepatische Porphyrie Schwangerschaft und Stillzeit

Tabelle: Fortsetzung auf Seite 14

Tabelle: Fortsetzung von Seite 13

	oral	200-800 mg Alle 6-8 Stunden	2400 mg	5-10 mg/kg alle 8 Stunden	40 mg/kg/d	oral > 3LM rektal >6LJ	
Ibuprofen (z.B. Nur- ofen® Saft für Kinder)	oral	200-800 mg Alle 6-8 Stunden	2400 mg	5-10 mg/kg alle 8 Stunden	40 mg/kg/d	oral > 3LM rektal >6LJ	
Paracetamol (Dynastat®)	i.v.	20-40 mg i.v. 12 stdl.	80 mg/d			ab 18 LJ	Aktives peptisches Ulkus oder akute gastrointestinale Blutung Koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) Akute und chronische Niereninsuffizienz (Krea Clearance < 30 ml/min) Schwere Leberfunktionsstörung (Albumin < 25 g/l)
Etoricoxib (Arcoxia®)	oral	90 (-120) mg alle 24 Stunden	120 mg			ab 18 LJ	
Celecoxib 4(Celebrex®)	oral	100-200 mg alle 12 Stunden	400 mg			ab 18 LJ	Schwangerschaft und Stillzeit Rel. KI: nicht-eingestellter Hypertonus, Kinder und Jugendliche (keine Zulassung)

<sup>1</sup>Bei der rektalen Gabe muß zum Erreichen eines ausreichenden Wirkspiegels eine initiale (einmalige!) höhere Dosis von 35-40 mg/kg gegeben werden (**Cave: Max. Tagesdosis beachten!**). Die orale oder intravenöse Gabe ist einer rektalen Gabe vorzuziehen. Bei Kindern, die über längere Zeit fasten oder parenteral ernährt werden, sollte eine verminderte Dosis angewendet oder ganz auf die Gabe von Paracetamol verzichtet werden.

<sup>2</sup>Ohne Kontrolle der Leberwerte sollte Paracetamol bei Kindern höchstens 3 Tage in Folge angewendet werden

<sup>3</sup>Kurzinfusion über 20-30 min alle 6h (nicht zu schnell infundieren aufgrund von Vasodilatation mit Hypotonie-Gefahr)

## Literaturverzeichnis:

1. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-304.
2. Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1360-6.
3. Romsing J, Moïnich S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:525-46.
4. Romsing J, Moïnich S, Mathiesen O, Dahl JB. Reduction of opioid-related adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:133-42.
5. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-13.
6. Tempel G, Hundelshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine in a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med* 1996;22:1043-7.
7. Jage J, Laufenberg-Feldmann R, Heid F. [Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects. Part 1: non-opioids]. *Anaesthesist* 2008;57:382-90.
8. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009;75:644-53.
9. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:342-9.
10. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiodt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-72.
11. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;296:87-93.
12. Farquhar H, Crane J, Mitchell EA, Evers S, Beasley R. The acetaminophen and asthma hypothesis 10 years on: A case to answer. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:649-51.
13. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000;16:817-23.
14. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
15. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000;55:266-70.
16. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Makowska J, Kowalski ML, Joos G, van Zele T, van Durme Y, De Rudder I, Wohrl S, Godnic-Cvar J, Skadhauge L, Thomsen G, Zuberbier T, Bergmann KC, Heinzerling L, Gjornakaj M, Bruno A, Pace E, Bonini S, Fokkens W, Weersink EJ, Loureiro C, Todo-Bom A, Villanueva CM, Sanjuas C, Zock JP, Janson C, Burney P. The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008;32:1231-6.
17. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, Somers SC, Stampfer MJ, Schwartz J, Speizer FE, Camargo CA, Jr. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:836-41.
18. Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhauge L, Steffensen I, Backer V. Intake of paracetamol and risk of asthma in adults. *J Asthma* 2008;45:675-6.
19. Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1727-37.
20. Woodcock J. A difficult balance--pain management, drug safety, and the FDA. *N Engl J Med* 2009;361:2105-7.
21. Giest J. Paracetamol für die perioperative Schmerztherapie im Kindesalter - Ende einer Ära? *Anästhesie und Intensivmedizin* 2009;50:57-9.
22. Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009;75:644-53.
23. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008;18:915-21.
24. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005;12:46-55.
25. Girard P, Pansart Y, Coppe MC, Niedergang B, Gillardin JM. Modulation of paracetamol and nefopam antinociception by serotonin 5-HT3 receptor antagonists in mice. *Pharmacology* 2009;83:243-6.
26. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:371-8.

27. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250-75.
28. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008;22:383-90.
29. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926-31.
30. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1-7.
31. Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:503-8.
32. Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010 (Epub ahead of print)
33. Green K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins* 1989;37:311-5.
34. Dubach UC, Rosner B, Sturmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med* 1991;324:155-60.
35. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005;46:500-7.
36. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578-87.
37. Douglas L, Akil M. Sodium in soluble paracetamol may be linked to raised blood pressure. *Bmj* 2006;332:1133.
38. Jarrett DR. Paracetamol and hypertension: Time to label sodium in drug treatments? *Bmj* 2008;336:1324.
39. Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:417-9.
40. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006;91:1621-7.
41. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, Caulin C, Bergmann JF. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:371-4.
42. Reichl S, Pogatzki-Zahn E. [Concepts for perioperative pain therapy. A critical stocktaking]. *Anaesthesist* 2009;58:914-6, 8-20, 22-6 passim.
43. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1357-65.
44. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax* 2000;55:S72-S4.
45. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuest FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:85-90.
46. Montane E, Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Puig R, Garcia N, Laporte JR. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 2008;93:518-23.
47. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
48. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-9.
49. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15:15-21.
50. van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHC. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *American Journal of Hematology* 1998;57:206-11.
51. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-74.
52. Brack A, Rittner H, Schäfer M. Nichtopioidanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie. *Anästhesie* 2004;53:263-80.
53. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007;21:2343-51.
54. Beirith A, Santos AR, Rodrigues AL, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1998;345:233-45.
55. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *Br J Pharmacol* 2007;151:494-503.



56. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, Sittl R, Levy M, Brune K. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyron. *Thromb Haemost* 1996;76:592-7.
57. Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S. Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 2007;29:438-47.
58. Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, Jessen G, Weber H, Schror K, Holtje HD, Ebel R. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;6:166-73.
59. Brack A, Bottiger BW, Schafer M. [New aspects in postoperative pain therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41:184-92.
60. Schäfer M. Postoperative Schmerztherapie - Behandlungsgrundsätze systemischer Schmerztherapie. In: E. M. Pogatzki-Zahn HVA, P. K. Zahn, ed. *Postoperative Schmerztherapie - Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie* Stuttgart: Thieme, 2008.
61. Hennekens CH, Borzak S. Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Most Traditional Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Cause Similar Moderately Increased Risks of Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:41-50.
62. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008;371:270-3.
63. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1481-92.
64. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-91.
65. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;104:518-26.
66. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth Analg* 2009;108:299-307.
67. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 2009;157:931-4.
68. Gaziano JM, Gibson CM. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *Am J Cardiol* 2006;97:23-9.
69. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:117-22.
70. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295-301.
71. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijter N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008;101:1060-3.
72. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-41.
73. Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3E-9E.
74. Nau C, Schüttler J. Klinische Pharmakologie analgetischer Substanzen. In: E. M. Pogatzki-Zahn HVA, P. K. Zahn, ed. *Postoperative Schmerztherapie - Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie* Stuttgart: Thieme, 2008:42-69.
75. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:243-50.
76. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354-60.
77. Shapiro MS. An ion channel hypothesis to explain divergent cardiovascular safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: the answer to a hotly debated puzzle? *Mol Pharmacol* 2009;76:942-5.
78. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
79. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAID and Coxibs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:790-4.
80. Peura DA, Goldkind L. Balancing the gastrointestinal benefits and risks of nonselective NSAID. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:7-13.

81. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
82. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624.
83. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:10-4.
84. Boursinos LA, Karachalios T, Poultides L, Malizos KN. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2009;9:44-52.
85. Gerstenfeld LC, Al-Ghawas M, Alkhiary YM, Cullinane DM, Krall EA, Fitch JL, Webb EG, Thiede MA, Einhorn TA. Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:114-25.
86. Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:500-11.
87. Glassman SD, Rose SM, Dimar JR, Puno RM, Campbell MJ, Johnson JR. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:834-8.
88. Deguchi M, Rapoff AJ, Zdeblick TA. Posterolateral fusion for isthmic spondylolisthesis in adults: analysis of fusion rate and clinical results. *J Spinal Disord* 1998;11:459-64.
89. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:655-8.
90. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:700-5.
91. Sculean A, Berakdar M, Donos N, Auschill TM, Arweiler NB. The effect of postsurgical administration of a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *Clin Oral Investig* 2003;7:108-12.
92. Meunier A, Aspenberg P, Good L. Celecoxib does not appear to affect prosthesis fixation in total knee replacement: A randomized study using radiostereometry in 50 patients. *Acta Orthop* 2009;80:46-50.
93. Xue D, Zheng Q, Li H, Qian S, Zhang B, Pan Z. Selective COX-2 inhibitor versus nonselective COX-1 and COX-2 inhibitor in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials. *Int Orthop* 2009.
94. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:73.
95. Schug SA. Postoperative Schmerztherapie. Der Einsatz von COX-2 Inhibitoren. *AINS* 2010;45:56-60.