

Injizierbare Nicht-Opioid-Analgetika in der Anästhesie (CME 4/03)

Die Rolle von Paracetamol (Perfalgan®), Metamizol (Novalgin®), Tenoxicam (Tilcotil®) und Parecoxib (Dynastat®) in der perioperativen Akut-Schmerztherapie

Intravenous non-opioid analgesics in anaesthesia – the role of paracetamol, metamizol, tenoxicam and parecoxib in the perioperative treatment of acute pain

H. Bürkle, W. Gogarten und H. Van Aken

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. H. Van Aken)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Die Behandlung von Akut-schmerzen stellt eine der wichtigsten Aufgaben in der perioperativen Anästhesie dar. Dabei wird die medikamentöse Schmerztherapie nach dem Konzept der balancierten Analgesie mit synergistisch oder additiv wirkenden Analgetikakombinationen durchgeführt. Neben den kontrovers diskutierten, präemptiven Analgesietechniken werden hierzu mehrere analgetische Substanzklassen (Opioide, α_2 -Agonisten, N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten, Lokalanästhetika und Nicht-Opioid-Analgetika) zur optimierten Analgesie verwendet. Langwirkende Nicht-Opioid-Analgetika werden häufig schon direkt bei Narkoseeinleitung gegeben und anschließend mit Opioiden kombiniert.

Bei rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren sollten aufgrund des erhöhten spinalen oder epiduralen Blutungsrisikos keine unselektiven Cyclooxygenasehemmer wie Diclofenac (Voltaren®), Ibuprofen (Imbun®), Tenoxicam (Tilcotil®), Acetylsalicylsäure (Aspirin®) verabreicht werden, sondern bevorzugt Paracetamol (Ben-u-ron®, Perfalgan®), Metamizol (Novalgin®) oder neuerdings Cyclooxygenase-Hemmer vom Typ 2 (Celecoxib (Celebrex®); Rofecoxib (Vioxx®); Valdecoxib (Dynastat®)).

Die vorliegende Übersicht stellt die parenteralen Applikationsformen von Nicht-Opioid-Analgetika zur perioperativen Akutschmerztherapie vor.

Summary: Treatment of acute pain is one of the most important tasks of perioperative anaesthesia. The

administration of pain-relieving drugs is usually performed according to the concept of balanced analgesia, which involves the combination of analgesics with either synergistic or additive effects. Besides the controversially disputed pre-emptive analgesic techniques, it is the combination of particular types of pain medication such as opioids, local anaesthetics, NMDA antagonists and non-opioid analgesics that is used to achieve optimum analgesia. Non-opioid analgesics are frequently administered right at the induction of anaesthesia because of their long-term effects, and then combined with opioids. For neuroaxial regional anaesthetic techniques, it is recommended to use non-opioid analgesics like paracetamol, metamizol or, recently, selective cyclooxygenase-2 inhibitors and to refrain from the administration of unselective cyclooxygenase inhibitors such as diclofenac, ibuprofen, tenoxicam or acetylsalicylic acid in order to minimize the risk of spinal or epidural bleeding. The present review focuses on non-opioid analgesics that can be administered intravenously for the perioperative treatment of acute pain.

Schlüsselwörter: Analgesie – Nicht-Opioid-Analgetika – Cyclooxygenase – Paracetamol – Metamizol – Tenoxicam – Multimodale Behandlung

Key words: Analgesia – Non-Opioid Analgesics – Cyclooxygenase – Paracetamol – Metamizol – Tenoxicam – Combined Modality Therapy .

Einleitung

Vor ungefähr 180 Jahren wurde zum ersten Mal einer der heilenden Inhaltsstoffe der Weidenrinde, das Salicylat, wieder entdeckt und circa 80 Jahre später, 1897, durch den Chemiker Dr. *Felix Hoffmann* über die Synthesisierung des Salicylates mit Essigsäure und der daraus entstandenen Acetylsalicylsäure zur industriellen Anwendung gebracht (65). Seitdem haben Nicht-Opioid-Analgetika einen nicht mehr zu negierenden Platz in der Behandlung von Schmerzen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Schmerztherapie (Abb. 1).

Eine Klassifikation der Nicht-Opioid-Analgetika unterscheidet sog. saure (Salizylate, 2-Arylpropionsäuren, Oxicame, Arylessigsäuren, Anthranilsäuren und Heteroarylessigsäuren) und nichtsaure Analgetika (Paracetamol, Pyrazolone). Die sauren Analgetika werden auch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) genannt da sie neben der antipyretischen auch eine antiinflammatorische Wirkung haben. Zusammengefaßt werden in dieser Übersicht diese Substanzen als Nicht-Opioid-Analgetika, entsprechend einer neueren Sprachregelung für diese Analgetika.

Durch die Arbeiten von *John Vane und Mitarbeitern* gelang es nachfolgend, die Wirkmechanismen der NSAID aufzuklären. Dabei konnte diese Arbeitsgruppe die Cyclooxygenase als das Schlüsselenzym in der Schmerzhemmung durch NSAID darstellen (66 - 69).

Die Hemmung der Synthese von Prostaglandinen aus ungesättigten Fettsäuren wie der Arachidonsäure durch Hemmung der Cyclooxygenase ist der Hauptwirkmechanismus der NSAID. Die Existenz der Isoformen der Cyclooxygenase wurde 1990 aufgezeigt (42). Das Enzym Cyclooxygenase (COX) besitzt zwei Isoformen, die sog. COX1- und die sog. COX2-Synthetase (70). Verschiedene Nicht-Opioid-Analgetika haben eine unterschiedliche Supprimierung der Aktivitäten von Cyclooxygenase 1 und Cyclooxygenase 2 zur Folge. So gingen bis vor mehreren Jahren alle erhältlichen NSAID mit einer mehr oder minder gleichzeitigen Hemmung beider COX-Isoformen einher. Mit der Einführung neuer, mit Schwefelrestgruppen versehener 1, 2-Diarylheterocyclen wie Celecoxib oder Rofecoxib konnten selektive Hemmungen der COX2-Isoform dargestellt werden (16, 59). Dies kann bei der Expression von Prostaglandin E₂ aus aktiven Monozyten gemessen werden, während die Hemmung der COX1 mit einer Erniedrigung der Thromboxan-Freisetzung durch Thrombozyten einhergeht. Es läßt sich heute folgende Verteilung in der Selektivität für die COX1- und COX2-Hemmung finden (Abb. 3).

COX1 schützt vornehmlich die Magen- und Darm-schleimhaut durch einen erhöhten Mukosablutfluß, Mukusstimulation und erhöhte Bikarbonatsekretion. Die Wirkungen der Hemmung der COX1 können fast alle durch die physiologische Rolle der COX1 in den

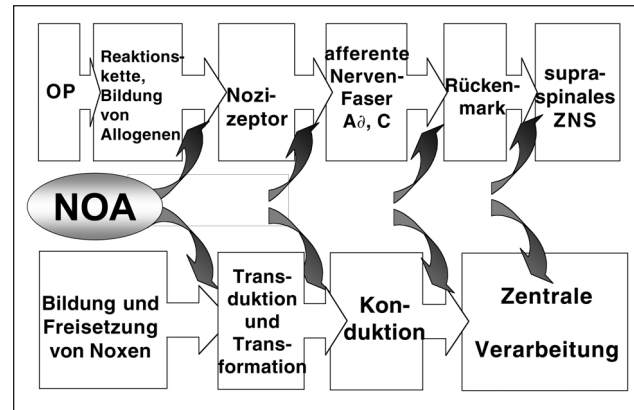


Abbildung 1: Wirkorte von NSAID in der Schmerzkaskade

Postoperativer Schmerz in einer schematisierten Darstellung zum Entstehungsweg (oben) und seinen neurologischen Verarbeitungäquivalenten. Nicht-Opioid-Analgetika setzen nicht nur im peripheren Bereich (Nozizeptor; Transduktion und Transformation), sondern ebenfalls im ZNS bei der Supprimierung der Konduktion und zentralen Verarbeitung ihrer Wirkung über Transmitter-Inhibition (Prostaglandine) ein.

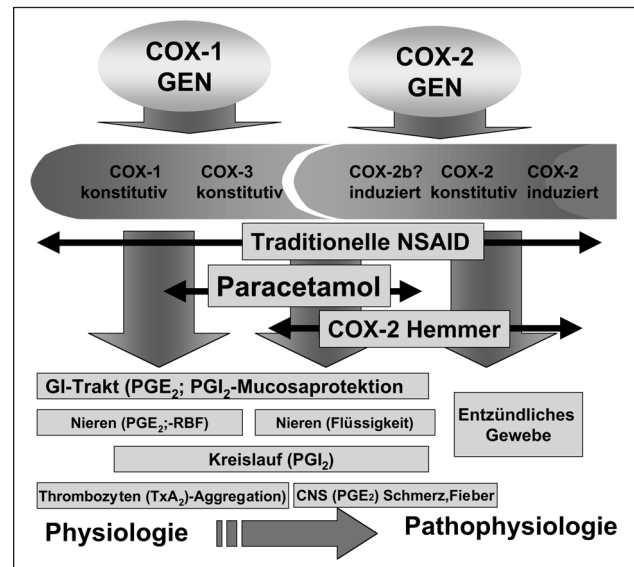


Abbildung 2: COX 1 und COX 2 Physiologie-Pathophysiologie modifiziert nach (72).

Potentielle Wirkmechanismen in physiologischen und unphysiologischen Aktivierungen von Cyclooxygenasen. Als Wirkmechanismus für Paracetamol wird neuerdings eine weitere Unterform der COX2, die sog. COX3-Inhibition diskutiert.

verschiedenen Gewebeformen erklärt werden. COX1 ist in vielen Geweben vorhanden: neben dem GI-Trakt in den Nieren, Blutplättchen und in dem Gehirn (33). In diesen unterschiedlichen Organsystemen werden vor allem die Nebenwirkungen der COX-Hemmung vorgefunden(1).

Tabelle 1: Nicht-Opioid verursachte Todesfälle und Krankenhauseinweisungen.

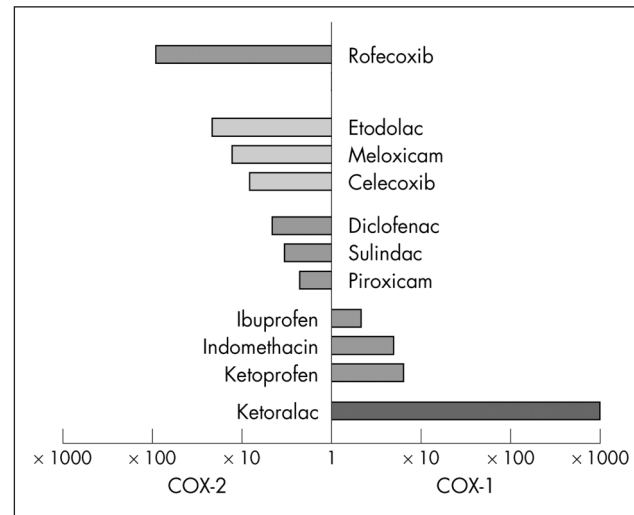
	UK	USA	Canada
Jährliche NSAID-Verordnungen	20 Mill.	70 Mill.	10 Mill.
NSAID-bezogene Todesfälle	7.600	365	
NSAID-bezogene Krhs.-Einweisungen	3.500 - 12.000	76.000	3.900

Quelle: Bandolier 1998; 52 Focus NSAID.

Die Anzahl von Patienten, die durch die Einnahme von NSAID an einer Ulkuserkrankung oder einer gastrointestinalen Blutung versterben, wird auf circa 2000 pro Jahr geschätzt (25). Als besondere Risikofaktoren für eine obere GI-Trakt-Blutung gelten: vorherige Ulkusanamnese, und hohes Alter sowie eine Einnahme > 5 Tage. Neben diesen bekannten Nebenwirkungen kann es bei der Einnahme von NSAID vom Typ COX1-Hemmer zu Dyspepsie, Flüssigkeitsretention, Hypertension und Nierenversagen kommen (Tab. 1).

COX2 kann in vielen unterschiedlichen Zellarten nach Aktivierung durch Reize wie z.B. eine Entzündung, induziert werden. In Makrophagen, Fibroblasten, Chondrocyten, epithelialen und endothelialen Zellverbänden werden dann bis zu 80-fach höhere Konzentrationen der COX2 gefunden. Deshalb ist die Inhibition von COX2 bei Arthritis und anderen entzündlichen Schmerzen entscheidend. Dennoch weiß man heute, daß die Präsenz von COX2 nicht ausschließlich an Entzündungsvorgänge gebunden ist. Vielmehr konnte dieses Isoenzym konstitutiv in den Bereichen des Rückenmarks, der Niere und des supraspinalen ZNS nachgewiesen werden (33). Hinweise auf die Existenz von weiteren COX-Isoformen (COX3) wurden ebenfalls in letzter Zeit gegeben. Diese Isoform konnte bislang jedoch nicht mittels genetischer Methoden nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch tierexperimentell, daß die COX2 unter unterschiedlichen Entzündungszuständen ihre Aktivität hin zu einem pro-inflammatorischen Enzym verändert (74) (Abb. 2).

Allen NSAID ist gemein, unabhängig von ihrer Cyclooxygenase (COX)-Selektivität (1), daß sie die Prostaglandinsynthese in der Niere reversibel hemmen und so Einfluß auf die Autoregulation der Nierengefäße nehmen können (73). Prädisponierende Faktoren sind hierfür Alter, eingeschränkte Nierenfunktion und Volumendepletion. Damit ist die Gefahr einer iatrogen durch NSAID-Verordnung induzierten Nierenschädigung gerade in der perioperativen Phase mit eventuell noch bestehenden Hypovolämien oder nicht vorhersehbaren Volumenverlusten größer. Gleichfalls gelten ältere Patienten oder Patienten mit einer Sepsis als besonders gefährdet für eine durch NSAID induzierte akute Nierenschädigung. Deshalb sollte die Verordnung von perioperativen NSAID hinsichtlich einer möglichen akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion genauestens einer Risiko-Benefit-

**Abbildung 3:** Selektivität der COX Inhibitoren (31).

Abwägung unterzogen werden. Als weitere Risikofaktoren für NSAID induziertes Nierenversagen gelten die Herzinsuffizienz, die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern oder eine vorbestehende Leberinsuffizienz (15).

Nomenklatur der Nicht-Opioid-Analgetika

Saure und nichtsaure antipyretische Analgetika werden über ihre verschiedenen physikochemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften unterteilt. Früher bezeichnete man diese Analgetika auch als "kleine Analgetika" oder "periphere Analgetika". Begrifflichkeiten, die heute nicht mehr verwendet werden sollten, da diese Substanzen teilweise eine den Opioiden ähnliche Wirkstärke besitzen und zum anderen ihre antinozizeptiven Wirkorte sowohl im Bereich des peripheren als auch des zentralen Nervensystems sind. Schwache Säuren (pKa-Werte von 3 - 5,5) wie die Salicylate (Acetylsalicylsäure), 2-Arylpropionsäuren (Ibuprofen; Noprexen; Ketoprofen), Arylessigsäuren (Diclofenac) und Heteroarylessigsäuren (Indometazin) werden zu den sauren Analgetika gezählt (Tab. 2). Die sauren antipyretischen Analgetika reichern sich vornehmlich bei einer hohen Plasmaproteinbindung um 90% in der Leber, Niere, Milz und Knochenmark neben dem GI-Trakt an. Für die nichtsauren Anal-

Fort- und Weiterbildung

Tabelle 2: Intravenöse Nicht-Opioid Analgetika.

Nichtsaure Nicht-Opioid-Analgetika	Saure Nicht-Opioid-Analgetika
Pyrazolone: Metamizol (Novalgin®)	Aniline: Paracetamol (Perfalgan®)
Salicylate: Acetylsalicylsäure (Aspisol®)	Oxicame: Tenoxicam (Tilcotil®)
	Coxibe: Parecoxib (Dynastat®)

getika wird hingegen eine gleichförmige Verteilung im Organismus beschrieben.

Saure Nicht-Opioid-Analgetika für die intravenöse Applikation sind:

- Acetylsalicylsäure = Aspisol®
- Tenoxicam = Tilcotil®
- Parecoxib = Dynastat®.

Paracetamol sowie die Pyrazolone werden den nicht-sauren Analgetika der Nicht-Opioid-Analgetika zugeteilt. Für eine sichere Resorption werden die angegebenen Analgetika möglichst intravenös gegeben.

Nichtsaure Nicht-Opioid-Analgetika für die intravenöse Applikation sind:

- Paracetamol = Perfalgan®
- Metamizol = Novalgin®.

Intravenöses Paracetamol

Paracetamol wird sehr häufig als Nicht-Opioid-Analgetikum in der perioperativen Schmerztherapie eingesetzt (45). Es gilt zur Zeit als das sicherste Nicht-Opioid-Analgetika um mit einem sehr guten Risiko-Nutzen-Profil. Paracetamol verursacht im Gegensatz zu den meisten NSAID keine relevanten gastrointestinalen Nebenwirkungen (55). Paracetamol ist nachgewiesen analgetisch effizient (2, 17, 35, 48, 57). Der Wirkmechanismus dieser Substanz gilt jedoch bis heute als nicht eindeutig geklärt. Es wird jedoch ähnlich wie für andere Nicht-Opioid-Analgetika ein zentralnervöser Wirkort postuliert (27). Weitere molekularbiologische Studien fügten in den letzten Jahren einen zusätzlichen Baustein in das Puzzle um die Wirkweise und dem Wirkort von Paracetamol ein. So formulierten *Chandrakharan et al.* aus ihren Studien, daß eine neue Isoform der COX2, die COX3, als primärer Angriffspunkt für Paracetamol zu finden sei (13).

In einer Metaanalyse unter Einschluß von 40 Studien mit insgesamt 4.171 Patienten wurde die analgetische Effektivität von Paracetamol untersucht (48): Hier zeigte die Gabe von 1000 mg Paracetamol eine deutliche analgetische Aktivität mit einer kalkulierten "number to treat" für eine 50%ige Schmerzreduktion von 4.6 (3.8 - 5.4). Das heißt, die Anzahl von Patienten,

die im Vergleich zu Placebo behandelt werden müssen um eine Schmerzreduktion zu erfahren, beträgt nach Angaben der Metaanalyse 4.6. Die Autoren dieser und einer weiteren Metaanalyse (35) (36 Studien; 3.362 Patienten) kommen deshalb zu dem Schluß, daß Paracetamol eine sehr gute analgetische Potenz besitzt, begleitet mit einer minimalen Rate an Nebenwirkungen. Viele der zitierten Untersuchungen in der Metaanalyse betrachteten die Gabe von Paracetamol bei Zahnschmerzen, so daß die erwiesene klinische Effektivität nicht ohne weiteres auf andere operative Schmerzen, wie z. B. nach urologischen, unfallchirurgischen oder allgemeinchirurgischen Eingriffen, übertragen werden kann. Es konnte aber in zwei von drei qualitativ durch die Autoren der Metaanalyse hoch bewerteten Studien mit einer Patientenklientel aus der Abdominalchirurgie / Gynäkologie ebenfalls gezeigt werden, daß in der Schmerzreduktion kein Unterschied zwischen Paracetamol und anderen Nicht-Opioid-Analgetika besteht (71). Paracetamol führt bei gleichzeitiger Opioidapplikation zu einer Reduktion des benötigten Opioids. Der häufig zu beobachtende Opioid-einsparende Effekt von Paracetamol mag bezüglich des Morphins etwas irreführend sein (50), da Paracetamol die Ausscheidung des aktiven Morphin-Metaboliten Morphin-6-Glucuronid beeinträchtigen kann. Paracetamol ist ohne erhebliche Nebenwirkungen, solange die Grenzdosierungen von 4 Gramm / Tag, verteilt auf 4 x 1 Gramm alle 6 Stunden, nicht überschritten werden. Bei Paracetamolüberdosierungen kann es jedoch zu Leberzellnekrosen und Leberkoma kommen. Die Einzeldosis des Erwachsenen für eine Leberschädigung beträgt circa 150 - 250 Milligramm / kg KG, dies entspricht einer Plasmakonzentration von mehr als 200 Milligramm / Liter (54). Durch die Interaktionen im Metabolismus mit dem P-450 Cytochromsystem der Leber kann es bei bestimmten Vorerkrankungen (Alkoholismus, Hepatitis) oder Medikamenteninteraktionen (Barbiturate etc.) auch in geringeren Dosierungen zu schweren Leberfunktionsstörungen kommen (60).

Die gleichzeitige Applikation von Paracetamol mit anderen Nicht-Opioid-Analgetika kann in einer verbesserten Analgesie durch synergistische Effekte für die Medikamentenkombination resultieren. Eine Metaanalyse hierzu wurde von einer dänischen Arbeitsgruppe publiziert, die neun Studien zur gleich-

Tabelle 3: Zusammenfassung-Charakteristika der Nicht-Opioid-Analgetika.**Paracetamol = Perfalgan®**

Dosierung:

- Initialdosis: *Erwachsene: 1g
bei Kindern > 33 kg und Erwachsenen <50 kg: 15mg/kgKg*
- Tageshöchstdosis: 4 x 1g i.v. (Erwachsene)
- Dosierungsabstand: 6 Stunden

Kontraindikationen:

- Allergie gegen Paracetamol oder Phenacetin
- Leberfunktionsstörung
- Unterschreiten der Altersgrenze: Kinder im Alter unter 4 Jahren werden mit Ben-u-ron® behandelt

Nebenwirkungen

- Hautreizungen, Urticaria
- Lebertoxizität
- Nausea und Übelkeit in den ersten 60 Minuten nach der Injektion

Interaktionen:

- Blutzuckerbestimmungen mit der Glucoseoxidationsreaktion können verfälscht werden.

Metamizol = Novalgin®

Dosierung:

- Einzeldosis: *Erwachsene
0,5 - 1 g i.v.
0,5 - 1 g p.o. (1 - 2 Tabl., 20 - 40 Tropfen)*
- Tageshöchstdosis: 4 x 1g i.v.
- Dosierungsabstand: 4 - 6 Stunden

Kinder > 3 Monate und > 8 kg KG

- Einzeldosis: 20 mg/kg i.v./i.m.

- Dosierungsabstand: 4 - 6 Stunden

- Dauerinfusion: 75 mg/kg/die

Kontraindikationen:

- Pyrazolonallergie
- Allergische Rhinitis, Urticaria
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Hepatische Porphyrrie
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Hypovolämie; instabile Kreislaufverhältnisse
- Störungen der Blutbildung (z.B.: Zytostatikabehandlung)
- Schwangerschaft und Stillzeit

Nebenwirkungen:

- Hautreizungen, Urticaria
- Schock
- Agranulozytose
- Schmerzen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Interaktionen:

- Cyclosporin

Tenoxicam = Tilcotil®

Tenoxicam ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, das wegen seiner langen Halbwertszeit einmal täglich als Kurzinfusion gegeben wird.

Dosierung:

- nur für Erwachsene*
- 20 - 40 mg/Tag

Kontraindikationen:

- Allergie gegen Salicylate oder andere Antiphlogistika
- Allergische Rhinitis, Urticaria
- Asthma bronchiale
- Gastroduodenale Ulcera
- Eingeschränkte Nierenfunktion
- Alter > 70 Jahre
- Gerinnungsstörungen (Thrombozytenfunktionsstörung durch Tilcotil).

Fort- und Weiterbildung

Tabelle 3: Fortsetzung.

Kombinationen mit folgenden Medikamenten sind zu vermeiden:

- orale Antidiabetika
- Antikoagulantien

1. Salicylate, andere Antiphlogistika

Parecoxib = Dynastat®

Parecoxib ist ein injizierbarer COX2-Hemmer, eine Vorstufe (Prodrug) von Valdecoxib

Dosierung: *nur für Erwachsene:* 20 - 40 - 80 mg
 - Tageshöchstdosis: 80 mg
 - Dosierungsabstand: 12 Stunden
 bei Leberinsuffizienz 40 mg /die Höchstdosis

Kontraindikationen:
 - Allergie gegen Sulfate
 - letztes Trimenon der Schwangerschaft

Cave bei:
 - Eingeschränkter Nierenfunktion (Flüssigkeitsretention)
 - Alter > 70 Jahre (Dosisreduktion)
 - erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Tabelle 4: Vergleich der COX2-Hemmer.

	Celecoxib	Rofecoxib	Valdecoxib / Parecoxib
COX2-Spezifität	+	++	+++
Dosis für Osteoarthritis	200 mg /die	12,5 - 25 mg/die	20 mg/die
Dosis für Akutschmerz	nicht zugelassen	50 mg/die	80 mg /die
Dosis für rheumatoide Arthritis	100 - 200 mg	12, 5 - 25 mg/die	
Sulfonamid-Allergie als Kontraindikation	JA	-	JA
Beeinträchtigt Plättchenfunktion	NEIN	NEIN	NEIN
Maximaldosis	800 mg /die	50 mg /die	80 mg /die
Zugelassen bei Kindern	NEIN	NEIN	NEIN
Zugelassen in der Schwangerschaft	NEIN	NEIN	NEIN

zeitigen Anwendung von rektalem, oralem oder parenteralem Paracetamol mit anderen Nicht-Opioid-Analgetika einschließen konnte (57). Sechs der neun Studien konnten dabei eine Verbesserung der Analgesie in der Kombination mit Paracetamol aufweisen (57).

Bei Neonaten und Säuglingen hat die rektale Applikation häufig keine ausreichenden therapeutischen Plasmaspiegel, ebenso fehlt hier eine gute Steuerbarkeit (30, 43). So lagen hier beobachtete Bioverfügbarkeiten zwischen 24 - 98%. Diese Altersgruppe liegt jedoch unter den 33 kg KG, der Zulassungsgrenze für intravenöses Paracetamol. Die Zulassung einer intravenös applizierbaren Formulierung für diese Altersgruppe wird für Ende 2002 in Deutschland erwartet.

Da Paracetamol das günstigste Nebenwirkungsprofil der Nicht-Opioid-Analgetika aufweist, jedoch keine 100%ige Bioverfügbarkeit in der oralen oder rektalen Form besitzt, wurde die Entwicklung von neuen intra-

venösen Applikationsformen von Paracetamol betrieben. Dies resultierte zunächst in der Entwicklung von einer intravenös applizierbaren, löslichen Vorstufe von Paracetamol-Propacetamol (Prodafalgan®).

Für Propacetamol 2 Gramm wurde eine überlegene Analgesie im Vergleich zu Placebo von der 1. bis zur 6. Stunde nach einem operativen Eingriff gezeigt; die Potenz entspricht der von intravenöser Acetylsalicylsäure 1,8 Gramm, 30 Milligramm Pentazocin oder 75 Milligramm Diclofenac (4, 5, 6, 7, 20, 63). Nach der Injektion von Propacetamol kommt es zu einem raschen Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke, es konnte hier ein zentraler Wirkeffekt von Paracetamol gezeigt werden (4, 52). Im Unterschied zur oralen Applikationsform von Paracetamol konnte für die intravenöse Applikation des Propacetamol in Dosen von 1, 2 und 4 Gramm kein Ceiling-effekt gefunden werden (51). Weitere pharmazeutische Entwicklung und Forschung erbrachte Mitte 2002 die Markteinführung der direkten intravenösen Applikationsform von Paracetamol (Perfalgan®). Die Lösbarkeit

der neuen galenischen Form des Paracetamol in Wasser wurde durch das Hinzufügen von Mannitol erreicht (pH = 5,5; Osmolarität 290 mOsm/l; Glasflaschen 100 ml = 1 Gramm Paracetamol). Die publizierten klinischen Daten zu intravenösem Paracetamol beziehen sich zur Zeit noch auf die precursor-Form. Für beide intravenöse Formulierungen des Paracetamol, Perfalgan® und Pro-Dafalgan®, konnten aber keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede in einer Phase I klinischen Studie evaluiert werden. Doch die Sulfit-haltige Vorläuferform des Paracetamols, das Propacetamol hat im Vergleich zu der "reinen" intravenösen Form des Paracetamols (Perfalgan®) das Risiko einer Induktion von allergischen Reaktionen sowohl beim Anwender (Kontaktdermatitis) als auch beim Patienten (6, 9, 12). Dies ist nicht der Fall für Perfalgan®. Darüber hinaus wird nach Injektion von Propacetamol relativ häufig das Auftreten von lokalen Hautreaktionen beobachtet. Auf Grund der plasmaähnlichen physikalischen Eigenschaften wird dies nach Gabe von Perfalgan® nicht beobachtet.

Für intravenöses Paracetamol konnte ein deutlicher opioideinsparender Effekt bei perioperativer Gabe beobachtet werden. Bei kardiochirurgischen Patienten war dieser Effekt für die ersten 24 Stunden signifikant (41). In ihrer Zusammenfassung berichten *Romsing et al.* (57) von einer verbesserten Schmerzfremheit nach intravenöser Paracetamol-Applikation beim Vergleich von 10 verschiedenen Untersuchungen bei unterschiedlichen Operationen (orthopädische Eingriffe, dentale Eingriffe, abdominalchirurgische Operationen). Dabei hatten die Untersuchungen, die einen Vergleich zwischen oraler Applikation und intravenöser Gabe von Paracetamol darstellten, eine bessere Effektivität für die intravenöse Gabe von Paracetamol beobachtet.

Zusammengefaßt kann für intravenöses Paracetamol festgehalten werden, daß Paracetamol bei korrekter Dosierung und Beachten der Kontraindikationen das sicherste Nicht-Opioid-Analgetikum darstellt (47, 48). Die neue intravenöse Applikationsform bietet dabei eine effektive Option zum perioperativen Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika. Schneller Wirkbeginn und eine längere Wirkdauer im Vergleich zur enteralen Form stellen einige der Vorteile der intravenösen Applikationsform dar.

Tenoxicam (TILCOTIL®)

Tenoxicam (Tilcotil®) gehört zu den Thienothiazinderivaten der Oxicame und wird häufig in der perioperativen Analgesie verwendet (64). Dabei stellt der verzögerte Wirkeintritt vielleicht eine Limitierung dar. Als saures Nicht-Opioid-Analgetikum hemmt es sowohl die COX1 und die COX2, die Halbwertszeit ist extrem variabel aber stets als sehr lang zu bezeichnen (12 - 30 Stunden $\beta/2$ Zeit) (19, 39). Die Wirkstärke von 20 Milligramm Tenoxicam kann mit der von 20 Milligramm des Piroxicam oder Indomethacin (50 Milligramm) verglichen werden. Zu der periopera-

tiven Applikation von Tenoxicam sind bislang mehrere Studien publiziert worden, die keine Beeinträchtigung der Blutungsneigung beschrieben haben, es gibt jedoch auch kontroverse Beobachtungen (18, 23, 24)

Metamizol (NOVALGIN®)

Metamizol gehört zu den nichtsauren Nicht-Opioid-Analgetika und ist ein Pyrazolonderivat, das zusätzlich zu seiner guten analgetischen Wirkung einen spasmolytischen Effekt aufweist. Die Substanz kann intravenös, p.o. oder rektal gegeben werden. Bei intravenöser Applikation wird wegen möglicher Kreislaufreaktionen eine verdünnte Lösung über mindestens 15 - 20 Minuten infundiert. Eine Agranulozytose ist selten und wurde bislang mit einer Inzidenz von 1 : 1.000.000 angegeben. Neuere Untersuchungen aus Schweden mit Inzidenzen von 1 : 1.439 (95% Konfidenzintervall 1 : 850, 1 : 4.684) (32) und 1 : 31.000 (3) führen zu einer neuen intensiven Kontroverse über die Sicherheit dieses Nicht-Opioid-Analgetikums (21). Sollte Metamizol eingesetzt werden, so ist bei mehrtägiger Applikation eine Kontrolle der Leukozyten sicher in Betracht zu ziehen. Kontraindikationen für Metamizol stellen Blutbildungsstörungen, hepatische Porphyrie, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel und Nierenfunktionsstörungen dar. Die perioperativen Indikationen für Metamizol liegen in der Behandlung von akuten Schmerzen im Bereich des Abdomens, Skelettsystems oder Weichteilschmerzen (11, 22, 46) (56, 58, 62). Dabei kann das wasserlösliche Metamizol in Kurzinfusionen bis zu 4 Gramm / Tag appliziert werden. In vielen Ländern stellt Metamizol das Nicht-Opioid-Analgetikum der Wahl dar. Hingegen in den USA oder England ist Metamizol aufgrund der Gefahr einer Agranulozytose nicht zugelassen (53). In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse zur Effektivität einer Einzeldosis von 500 Milligramm Metamizol konnte die analgetische Wirkung von Metamizol gut dokumentiert werden (22). Sie gleicht einer Dosis von ungefähr 400 Milligramm Ibuprofen, die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Somnolenz und Übelkeit. Für ambulante Operationen werden mit der Applikation von Metamizol alle 6 Stunden ähnlich gute analgetische Ergebnisse erzielt wie mit der Gabe von 1 Gramm Paracetamol alle 6 Stunden, oder im Vergleich mit Tramal. Der Vorteil gegenüber Tramal liegt jedoch in der deutlich geringeren subjektiven Beeinträchtigung der Patienten (56, 58). Die rechtliche Situation in Deutschland in bezug auf eine Aufklärungspflicht (Aufklärung über die Komplikation der Agranulozytose) ist beim Einsatz von Metamizol bislang noch nicht eindeutig geklärt, es wird jedoch teilweise davon ausgegangen, daß über diese Komplikation vor Applikation von Metamizol aufgeklärt werden muß.

COX2-Hemmer

Zu den bislang klinisch erhältlichen, oral applizierbaren COX2-Hemmern Celecoxib und Rofecoxib (7), neben dem relativ unselektiven COX2-Hemmer Meloxicam, kamen seit Mitte des Jahres 2002 die beiden neuen COX2-Hemmer Parecoxib (DYNASTAT) als erste intravenöse Darreichungsform und Valdecoxib (nur oral) auf den Markt (14, 28). Voraussichtlich größter Vorteil ist neben der noch größeren COX2-Selektivität im Vergleich mit den oben genannten Substanzen die intravenöse Applikationsform des Parecoxib. Dabei stellt das Parecoxib eine sog. Prodrug, d.h. Vorläuferform des Valdecoxib dar, die nach der intravenösen Injektion in der Leber zu Valdecoxib umgewandelt wird. Hierdurch ergibt sich die duale Applikationsform für Parecoxib/Valdecoxib, perioperative intravenöse Applikation und postoperativ die Möglichkeit zur frühen oralen Einnahme. In der Regel werden 20 oder 40 Milligramm von Parecoxib im Abstand von 12 Stunden / Tag verabreicht (14, 38). Bei einer Leberfunktionsstörung sollte die Höchstdosis von Parecoxib nicht 40 Milligramm / Tag überschreiten. Obwohl die Metabolisierung ebenfalls über P450 Cytochrome (wie für Propofol oder Midazolam beschrieben) geschieht, ist es bislang bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib zu keiner Veränderung des Metabolismus der unterschiedlichen Substanzen gekommen (36, 37). Die Peak-Plasmakonzentration von Parecoxib wird nach circa 30 Minuten erreicht, die analgetische Wirkung wird jedoch schon etwa 15 Minuten nach Injektion beobachtet. Wie für alle anderen Nicht-Opioid-Analgetika kommt es unter dem Einsatz von Parecoxib ebenfalls zu einer signifikanten Opioid-Einsparung in der postoperativen Schmerztherapie. Die analgetische Effizienz wird der von Ketorolac 30 mg oder der 4 mg Morphin gleichgesetzt (8).

Da gerade bei orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen häufig Regionalanästhesietechniken zur Anwendung kommen, haben die hier eingesetzten COX2-Hemmer einen deutlichen Vorteil gegenüber unselektiven NSAID, da sie nicht zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion führen und keine gesteigerte Blutungsneigung bislang zu beobachten war.

Aspirin oder Naproxen können zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko erniedrigen, dies hauptsächlich durch ihre Hemmung der Thrombozytenaggregation. Cyclooxygenase-Hemmer vom Typ 2 hemmen die Freisetzung eines potenten Vasodilatators und Thrombozytenaggregationshemmers, des Prostazyklins. Ob diese Hemmung bei Patienten mit einer erhöhten Neigung für prothrombotische Ereignisse oder bei kardiovaskulären Risikopatienten nun zu einer erhöhten Gefährdung führt, bleibt Gegenstand einer zur Zeit intensiv geführten Debatte (26, 40, 49, 76). Sowohl tierexperimentelle Befunde (75) als auch Untersuchungen an humanen Zellen lassen einen kardioprotektiven Mechanismus für die COX2 vermuten -

ihre Hemmung damit also als negativ bei Risikopatienten erscheinen. Hauptsächlich klinisch begründet wird diese Diskussion durch die Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie zur gastrointestinalen Sicherheit bei der Einnahme von Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen (10). In dieser sogenannten VIGOR-Studie war eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären thrombotischen Ereignissen bei Rofecoxib behandelten Patienten im Vergleich zu Naproxen gefunden worden (1,67 vs. 0,70 auf 100 Patientenjahre). In einer Langzeit-Beobachtung konnten für Celecoxib keine erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen erbracht werden (61). In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde Rofecoxib eine höhere Inzidenz und damit Kostensteigerung in der Entwicklung von Herzinsuffizienz nahegelegt (77). Es fehlen noch placebokontrollierte Vergleichsstudien mit Patienten mit einem hohen bzw. niedrigen Risiko für thrombembolische Ereignisse, um eine abschließende Bewertung durchzuführen (5, 29, 44, 34).

Alle Coxibe werden zur Zeit neben diesen Indikationen in der Therapie des Morbus Alzheimer und der familiären adenomatösen Polyposis sowie bei bestimmten Adenokarzinomen zur Therapie evaluiert. Indikationen für COX2-Hemmern sind vor allem anamnestische Blutungsstörungen, frühere Nicht-Opioid-Analgetika-bezogene Nebenwirkungen, gastrointestinale Refluxerkrankungen oder Dyspepsie.

Literatur

1. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A et al. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002;25:537-44
2. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:20-9
3. Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:239-45
4. Bannwarth B, Netter P, Lapicque F et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:79-81
5. Bannwarth B, Treves R, Euller-Ziegler L et al. Adverse events associated with rofecoxib therapy: results of a large study in community-derived osteoarthritic patients. *Drug Saf* 2003;26:49-54
6. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al. Occupational contact dermatitis to propacetamol. Allergological and chemical investigations in two new cases. *Dermatology* 1997;195:329-31
7. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2002;2:4
8. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306-14
9. Berl V, Barbaud A, Lepoittevin JP. Mechanism of allergic contact dermatitis from propacetamol: sensitization to activated N,N-diethylglycine. *Contact Dermatitis* 1998;38:185-8
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in

- patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8
11. *Bona L, Pollavini S, Monza G.* Controlled trial of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain relief: a 12-hour evaluation. *Clin Ther* 1985;7:474-9
 12. *Breuil K, Remblier C.* Propacetamol and new occupational contact dermatitis. *Allerg Immunol (Paris)* 1998;30:149-51
 13. *Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al.* 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
 14. *Cheer SM, Goa KL.* Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61:1133-41
 15. *Chioloro A, Wurzner G, Burnier M.* Selective inhibitors of type 2 cyclooxygenase: less renal effects than the classical non-steroidal anti-inflammatory agents. *Nephrologie* 2000;21:425-30
 16. *Clemett D, Goa KL.* Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000;59:957-80
 17. *Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ.* Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2
 18. *Danou F, Paraskeva A, Vassilakopoulos T, Fassoulaki A.* The analgesic efficacy of intravenous tenoxicam as an adjunct to patient-controlled analgesia in total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2000;90:672-6
 19. *De Decker K, Vercauteren M, Hoffmann V et al.* Piroxicam versus tenoxicam in spine surgery: a placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001;52:265-9
 20. *Delacroix P, Kenesi C, Stoppa R.* Evaluation de l'efficacité antalgique du propacétamol versus placebo chez des patients présentant une douleur post-opératoire. *Sem Hop Paris* 1985;61:2739-42
 21. *Edwards JE, McQuay HJ.* Dipyrrone and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2002;360:1438
 22. *Edwards JE, Meseguer F, Faura CC et al.* Single-dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3
 23. *Elhakim M, Fathy A, Amine H et al.* Effect of i.v. tenoxicam during caesarean delivery on platelet activity. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:555-9
 24. *Elhakim M, Nafie M.* I.v. tenoxicam for analgesia during caesarean section. *Br J Anaesth* 1995;74:643-6
 25. *Fendrick AM.* Developing an economic rationale for the use of selective COX-2 inhibitors for patients at risk for NSAID gastropathy. *Cleve Clin J Med* 2002;69:SI59-64
 26. *FitzGerald GA, Cheng Y, Austin S.* COX-2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19: S31-6
 27. *Flower RJ, Vane JR.* Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240:410-1
 28. *Gotta AW.* Valdecoxib (Pharmacia). *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:240-5
 29. *Graham GG, Graham RI, Day RO.* Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des* 2002;8: 1063-75
 30. *Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN.* Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:855-9
 31. *Hawkey CJ.* Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III25-30
 32. *Hedenmalm K, Spigset O.* Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-74
 33. *Hinz B, Brune K.* Specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Basis and options of a pharmacotherapeutic concept. *Anaesthesist* 2000;49:964-71
 34. *Howes LG, Krum H.* Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and myocardial infarction: how strong is the link? *Drug Saf* 2002;25:829-35
 35. *Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H.* Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214
 36. *Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch E.* The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg* 2002;95:667-73, table of contents
 37. *Ibrahim A, Park S, Feldman J et al.* Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology* 2002;96:88-95
 38. *Jain KK.* Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2717-23
 39. *Jones RD, Miles W, Prankerd R et al.* Tenoxicam i.v. in major gynaecological surgery-pharmacokinetic, pain relief and haematological effects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:491-500
 40. *Konstam MA, Weir MR.* Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002;69:SI47-52
 41. *Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H et al.* Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:813-9, table of contents
 42. *Lysz TW, Needleman P.* Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain. *J Neurochem* 1982;38:1111-7
 43. *Mantzke US, Brambrink AM.* Paracetamol in childhood. Current state of knowledge and indications for a rational approach to postoperative analgesia. *Anaesthesist* 2002;51: 735-46
 44. *McMurray RW, Hardy KJ.* Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* 2002;323:181-9
 45. *McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA.* Evaluating analgesia: the challenges. *Am J Ther* 2002;9:179-87
 46. *Monso A, Riudeubas J, Barbal F et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing pethidine to metamizol for treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:307-11
 47. *Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H.* Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70:193-201
 48. *Moore A, Collins S, Carroll D et al.* Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2
 49. *Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ.* Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9
 50. *Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S.* Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42: 293-8
 51. *Piguet V, Desmeules J, Dayer P.* Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:321-4
 52. *Piletta P, Porchet HC, Dayer P.* Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-4
 53. *Prieto Alvarez MP, Fuentes Bellido JG, Lopez Cebollada J et al.* Agranulocytosis caused by metamizol. Anesthetic attitude. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45:248-50

Fort- und Weiterbildung

54. *Rainsford KD, Roberts SC, Brown S.* Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345-76
55. *Rampal P, Moore N, Van Ganse E et al.* Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res* 2002;30:301-8
56. *Rawal N, Allvin R, Amilon A et al.* Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg* 2001;92: 347-51
57. *Romsing J, Moiniche S, Dahl JB.* Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-26
58. *Saray A, Buyukkocak U, Cinel I et al.* Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast* 2001;43:71-6
59. *Scott LJ, Lamb HM.* Rofecoxib. *Drugs* 1999;58:499-505
60. *Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al.* Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104:399-404
61. *Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55
62. *Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A et al.* Efficacy and safety of dipyrrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:118-24
63. *Van Aken H, Gerin M, Thijs J.* Comparative analgesic efficacy of repeated dosing of propacetamol and morphine on postoperative pain after oral surgery., 1996
64. *Vandermeulen EP, Van Aken H, Scholtes JL et al.* Intravenous administration of tenoxicam 40 mg for post-operative analgesia: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:250-7
65. *Vane JR.* The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000;51:573-86.
66. *Vane JR.* The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2000;31:1-23
67. *Vane JR.* Nobel lecture, 8th December 1982. Adventures and excursions in bioassay: the stepping stones to prostacyclin. *Br J Pharmacol* 1983;79:821-38
68. *Vane JR.* Prostacyclin. *J R Soc Med* 1983;76:245-9
69. *Vane JR, Botting RM.* The future of NSAID therapy: selective COX-2 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2000;54:7-9
70. *Vane JR, Warner TD.* Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet* 2000;356:1373-4
71. *Varrassi G, Marinangeli F, Agro F et al.* A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611-6
72. *Warner TD, Mitchell JA.* Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13371-3
73. *Weir MR.* Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002;69:S153-8
74. *Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR.* COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355:646-8
75. *Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P et al.* Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;98:100-3
76. *Wright JM.* The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002;167:1131-7
77. *Zhao SZ, Burke TA, Whelton A et al.* Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors. *Am J Manag Care* 2002;8:S414-27.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. *Hartmut Bürkle*
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
 operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48149 Münster.

Antworten CME 12/02 (Heft 12/2002)

Frage 1 : b	Frage 3 : d	Frage 5 : c	Frage 7 : b
Frage 2 : a	Frage 4 : d	Frage 6 : e	Frage 8 : c

Multiple-Choice-Fragen (CME 4/03)

1. **Welche Cyclooxygenase-Isoformen werden von Indomethazin und Ibuprofen gehemmt:**
 - a) Cyclooxygenase 1
 - b) Cyclooxygenase 2
 - c) Cyclooxygenase 1 + 2
 - d) Cyclooxygenase 3
 - e) Keine der aufgeführten, sondern Prostaglandin F

2. **Gastrointestinale Nebenwirkungen von NSAID können durch den Einsatz von Cyclooxygenase-Hemmern vom Typ 2 (COX2) deutlich reduziert werden, da Cyclooxygenase-Hemmer vom Typ 2 (COX2) die Thrombozytenaggregation steigern.**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

3. **Das nebenwirkungsärmste und sicherste Nicht-Opioid-Analgetikum oder NSAID ist**
 - a) Indomethacin
 - b) Parecoxib
 - c) Paracetamol
 - d) Metamizol
 - e) Diclofenac

4. **Welche Aussage ist falsch? Cyclooxygenase-Inhibition hat zur Folge, daß**
 - a) die Nierenfunktion eingeschränkt werden kann
 - b) prothrombotische Ereignisse häufiger werden
 - c) die Blutungsneigung zunimmt
 - d) der Ductus botalli verschlossen wird
 - e) die Nidation von Eizellen im Uterus gestört wird

5. **Paracetamol kann gefahrlos bei Patienten mit Leberinsuffizienz appliziert werden, da Paracetamol über die Nieren ausgeschieden wird**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch

(Mehrfach Aussagen möglich.)

6. **Welche Aussagen sind richtig? Nicht-Opioid-Analgetika wirken**
 - a) nur am peripheren Nervensystem (sog. Periphere Analgetika)
 - b) am peripheren und zentralen Nervensystem
 - c) synergistisch mit Opioiden in der Schmerzinhibition
 - d) nur wenn sie postoperativ appliziert werden
 - e) oral am besten

7. **COX2-Hemmer können bedenkenlos bei älteren Patienten eingesetzt werden, da sie mit einer deutlich niedrigeren Ulkusrate einhergehen als unselektive COX-Inhibitoren**
 - a) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - e) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 4/03) (aus Heft 4/2003)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:

<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **31.07.2003**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 3 93 81 95)** zurück.

Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					

MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	012345	000

↑
Mitgliedsnummer

