

Indikationen und Kontraindikationen von Nicht-Opioid-Analgetika*



Non-opioid analgesics – indications and contraindications

M. Schäfer und A. Brack

Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. C. Stein)

Die Zertifizierung der 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 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. 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.

► **Zusammenfassung:** Im Rahmen des multimodalen Konzeptes postoperativer Schmerztherapie haben Nicht-Opioid-Analgetika zusätzlich zu den Opioiden ihren festen Platz. Die Klasse der Nicht-Opioid-Analgetika hat gerade in der letzten Zeit eine enorme Erweiterung ihres Angebotes durch die Entwicklung zahlreicher neuer Schmerzmedikamente – vor allem vom Typ der COX-2-Inhibitoren – erfahren. Hauptanreiz dieser Entwicklung war die gezielte, pharmakologisch basierte Vermeidung von ernsthaften Nebenwirkungen wie den gastrointestinalen Komplikationen. Jedoch stellte sich kürzlich heraus, dass diese Medikamente andere, jedoch ebenso ernstzunehmende Nebenwirkungen aufweisen. Der vorliegende Beitrag fokussiert sich ausschließlich auf die unmittelbar perioperative Phase und versucht, unter Berücksichtigung der bekannten Wirkungen und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen eine klinisch orientierte Vorgehensweise zur optimierten postoperativen Schmerztherapie zu geben.

► **Schlüsselwörter:** Postoperative Schmerztherapie – Nicht-Opioid-Analgetika – Pharmakodynamik – Pharmakokinetik – Kombinationstherapie – Indikationen – Kontraindikationen.

► **Summary:** Within the framework of the multimodal concept of postoperative pain therapy, not only the opioids, but also non-opioid analgesic agents play an important role. Recently, this latter class of analgesics has been enormously expanded through the development of numerous new pain-killing drugs, in particular those of the COX-2 inhibitors. A major incentive for this development was to avoid serious side effects, such as gastrointestinal complications, through the application of specific pharmacological measures. However, these new drugs, too, have proved to have side effects that are just as serious. The present article focuses exclusively on the imme-

diately postoperative period, and attempts to provide a clinically oriented approach to optimized postoperative pain therapy, with appropriate consideration being given to the known effects and side effects of the individual substances.

► **Keywords:** Postoperative Pain – Drug Therapy – Non-Opioid Analgesics – Pharmacodynamics – Pharmacokinetics – Combination Drug Therapy – Indications – Contraindications.

Allgemeiner Überblick

Klassifikation der Nicht-Opioid-Analgetika

Als Hauptvertreter der Nicht-Opioid-Analgetika gibt es die sauren und nicht-sauren antipyretischen Analgetika [1]. Die Einteilung erfolgt nach dem jeweiligen pKa Wert (d.h. demjenigen pH-Wert, bei dem 50 % der Substanz in dissoziierter Form vorliegt). Liegt der pKa-Wert niedrig (pH 3 – 5,5), handelt es sich um saure antipyretische Analgetika. Typische Vertreter sind Acetylsalicylsäure (ASS), Diclofenac und Ibuprofen; nicht saure antipyretische Analgetika sind Metamizol, Paracetamol und die neuen COX-2-Inhibitoren.

Ein weiterer wichtiger Begriff sind die Nicht-steroidalen Antiphlogistika („nonsteroidal anti-inflammatory drugs“ NSAID). Historisch ist dieser Begriff entstanden, um entzündungshemmende („antiphlogistische“) Substanzen von Steroiden abzugrenzen. Kriterium ist dabei der Steroidring, den die NSAID nicht besitzen. Klassischerweise umfassen also die NSAID die sauren antipyretischen Analgetika, nicht aber Substanzen wie Metamizol, Paracetamol und COX-2-Inhibitoren. Von den genannten Substanzen sind die NSAID sowie die neuen COX-2-Inhibitoren, nicht aber Metamizol und Paracetamol antiphlogistisch wirksam.

* Rechte vorbehalten

► Vertreter der COX-2-Inhibitoren sind Rofecoxib, Celecoxib, Valdecoxib, Parecoxib und das Etoricoxib [2]. Zur postoperativen Schmerztherapie ist zur Zeit nur das Parecoxib zugelassen. Parecoxib kann intravenös verabreicht werden und wird im Organismus zu Valdecoxib metabolisiert. Parecoxib ist dabei eine inaktive, aber lösliche Vorform (Prodrug), die in die aktive Form Valdecoxib umgewandelt wird. Die anderen COX-2-Inhibitoren werden oral eingenommen.

Prostaglandine und Cyclooxygenasen

Arachidonsäure wird unter Einwirkung von Cyclooxygenase in Prostaglandine gespalten (Abb. 1). Die Cyclooxygenase (COX) besteht aus den Isoformen COX-1 und COX-2, die in verschiedenen Organen in unterschiedlichem Maße vorkommen (Abb. 2). COX-1 wird vornehmlich konstitutiv exprimiert, während die COX-2-Produktion unter Entzündungsbedingungen durch Lipopolysaccharide und proinflammatorische Cytokine (TNF- α , IL-1 und IL-6) induziert wird. COX-1 findet sich unter anderem in der Mukosa des Magen-Darmtraktes, in der Niere, in den Thrombozyten und im Gefäßendothel. Da die wesentlichen Nebenwirkungen der NSAID überwiegend in diesen Organen auftreten, wurden selektive Inhibitoren der COX-2 entwickelt. Dadurch erhoffte man sich, analgetisch wirksame NSAID ohne Nebenwirkungen schaffen zu können. Einige dieser Inhibitoren sind mittlerweile klinisch verfügbar; allerdings haben sich die in sie gesetzten Hoffnungen nur teilweise erfüllt (siehe Abschnitt „Spezielle Indika-

tionen“). Erste Hinweise gegen die Hypothese, dass COX-1-Inhibition allein die Nebenwirkungen vermittelt und COX-2-Inhibition Schmerz und Entzündung hemmt, fanden sich bereits in Studien an Mäusen mit einem experimentell induzierten Gendefekt („knock-out“): Überraschenderweise zeigten COX-1-Knock-out-Mäuse nur geringe Veränderungen und vor allem keine spontan auftretenden Magenulzera. Hingegen entwickelten COX-2-Knock-out-Mäuse schwere Mißbildungen (schwere, häufig perinatal letale Nephropathien, kardiale Fibrose) [3]. Neben dem Abbauweg der Arachidonsäure zu Prostaglandinen über die Cyclooxygenase gibt es einen alternativen Weg: Hier wird die Arachidonsäure durch Lipoxygenasen zu Leukotrienen abgebaut (Abb. 1). Leukotriene spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung des Asthmas.

Pharmakodynamik und -kinetik

Rolle der Prostaglandine bei der Schmerzentstehung und der Schmerz inhibition durch Nicht-Opioide-Analgetika

Prostaglandine tragen entscheidend zur Schmerzentstehung bei: Sie wirken sowohl im peripheren Gewebe – am Orte einer Schädigung – als auch im ZNS (insbesondere auf spinaler Ebene). Im peripheren Gewebe senken Prostaglandine die Erregungsschwelle der polymodalen Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren). Dies beruht höchstwahrscheinlich auf einer Prostaglandinrezeptorvermit-

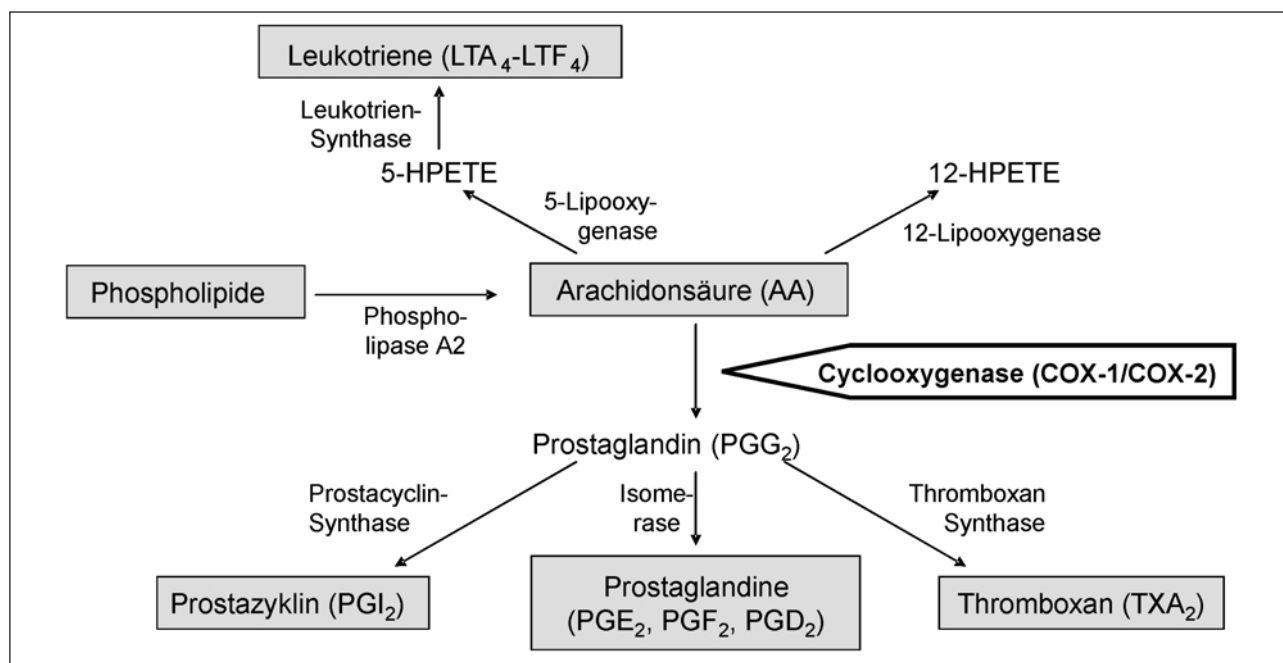


Abb. 1: Arachidonsäurestoffwechsel.

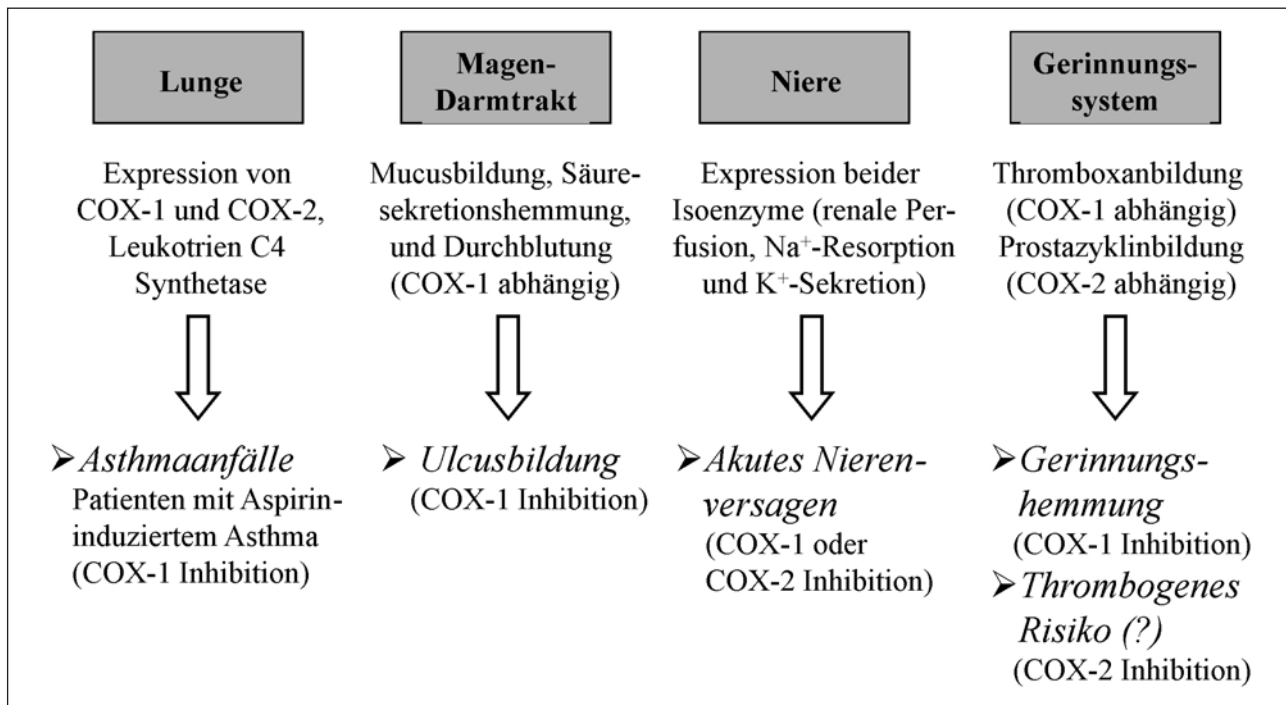


Abb. 2: Die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 im Gewebe Expressionsmuster und klinische Konsequenz.

▶ telten Aktivierung intrazellulärer Proteinkinasen, die zum einen Spannungsabhängige Na⁺-Ionenkanäle (TTX-resistente Na⁺-Kanäle) als auch Vanilloidrezeptoren (Na⁺/Ca²⁺-Kanäle) sensorischer Nervenfasern phosphorylieren [4]. Die dadurch hervorgerufene Senkung der Erregungsschwelle resultiert in einer erleichterten Aktivierbarkeit der Nozizeptoren: d.h. nicht schmerzhafte Reize werden als schmerzhaft (Allodynie) bzw. schmerzhafte Reize werden als stärker schmerzhaft empfunden (Hyperalgesie). Weitere Hinweise für einen peripheren Wirkort liefert eine Studie, in der mit Hilfe von Microdialyseskathetern nach Zahnextraktionen die Gewebekonzentration von Prostaglandinen und dem NSAID Flurbiprofen gemessen wurden. Ein direkter zeitlicher Zusammenhang konnte hier zwischen dem Anstieg der Gewebespiegel des NSAID und dem Absinken des Prostaglandin gehaltes gemessen werden. Parallel zum Abfall des Prostaglandin gehaltes ließ auch der Wundschmerz nach [5]. Der vermehrten Prostaglandinbildung liegt eine erhöhte lokale COX-2-Produktion im Gewebe zugrunde. Mit Hilfe von selektiven Inhibitoren lässt sich zeigen, dass der Schmerz COX-2-, nicht aber COX-1-vermittelt ist [6]. Neben diesen Effekten im peripheren Gewebe kommt es zu Veränderung auf spinaler und supraspinaler Ebene: Unter Entzündungsbedingungen wird Interleukin (IL-)1 β gebildet. Dieses führt im Rückenmark, aber auch in anderen Bereichen des ZNS zur Induktion von COX-2 [7]. Die intrathekale Blockade von COX-2 wirkt ebenfalls analgetisch und unter-

bricht dadurch einen wesentlichen Mechanismus der Chronifizierung. Einige Studien weisen darauf hin, dass der wesentliche Wirkort der NSAID die COX-2-Inhibition auf spinaler Ebene ist: So können sowohl COX-1- als auch COX-2-Inhibitoren die lokale Prostaglandinproduktion im peripheren Gewebe hemmen. Allerdings sind nur die COX-2-Inhibitoren analgetisch wirksam. COX-2-Inhibitoren können im Gegensatz zu den COX-1-Inhibitoren außerdem noch die Prostaglandinproduktion auf spinaler Ebene blockieren [8].

Die NSAID unterscheiden sich von den neueren COX-2-Inhibitoren durch eine relativ unselektive Blockade beider Isoformen der Cyclooxygenase (siehe Diskussion der Nebenwirkungen der Medikamente).

Metamizol wirkt vermutlich sowohl durch Blockade der spinalen COX-2 als auch durch direkte Aktivierung schmerzhemmender Areale im Gehirn (Nucleus Raphé, periaquäduktal Grau) [9].

Paracetamol blockiert die Cyclooxygenase. Dies geschieht durch eine Reduktion des oxidativen Zustandes dieses Enzyms [10]. Dadurch ist seine Wirksamkeit in Gegenwart von Peroxiden, wie sie unter Entzündungsbedingungen entstehen, erheblich reduziert. Paracetamol verhindert daher die Prostaglandinfreisetzung wirksamer im zentralen Nervensystem als in peripheren Geweben. Zusätzliche Mechanismen wie z.B. eine Stimulation absteigender serotoninerger (5-HT) hemmender Nervenbahnen wird diskutiert. ▶

► Pharmakokinetische Aspekte

a) Allgemeine Aspekte:

Wesentliche Daten der Pharmakokinetik sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Bioverfügbarkeit: Diese liegt bei oraler Gabe bei allen Nicht-Opioid-Analgetika bei mindestens 50%. Allerdings werden die Plasmaspitzenpiegel zu sehr unterschiedlichen Zeiten erreicht. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Diclofenac geboten, da hier die Zeit bis zur analgetischen Wirkung entscheidend von der Galenik abhängig ist.

Verteilung: Die Verteilung im Organismus unterscheidet sich bei sauren und nicht-sauren Analgetika. Saure Analgetika verteilen sich vorwiegend an Orten mit niedrigem pH-Wert (oberer Gastrointestinaltrakt, Sammelrohre der Niere, entzündetes Gewebe, Blut, Leber, Milz). Nicht-saure Analgetika hingegen verteilen sich ubiquitär im Organismus und passieren auch gut die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus: Die Metabilisierung erfolgt für alle Substanzen vorwiegend in der Leber, vielfach durch Glucuronidierung.

Elimination: Überwiegend erfolgt die Ausscheidung bei allen Nicht-Opioid-Analgetika renal. Geringere Anteile werden hepatisch eliminiert.

b) Pharmakokinetik und -dynamik von Paracetamol bei rektaler Gabe

In den vergangenen Jahren gab es eine ausgiebige Diskussion, ob die traditionell übliche Verabreichung von 10-20 mg/kg Körpergewicht Paracetamol rektal überhaupt analgetisch wirksam ist. Studien an Erwachsenen und Kindern zeigen, dass bei dieser Dosierung keine Plasmaspiegel von > 10 µg/ml erreicht werden [11]. Ein Plasmaspiegel von 10-20 µg/ml ist antipyretisch wirksam. Eine höhere Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht Paracetamol rektal führt zwar zu Plasmaspiegeln von 10-20 µg/ml, aber dennoch ist diese Dosis in einigen Studien nicht analgetisch wirksam. Weiter kompliziert wird die Fragestellung durch die Beobachtung, dass die Clearance und das

Verteilungsvolumen bei Kindern in Abhängigkeit vom Lebensalter erheblich variiert.

Der direkte Vergleich von Paracetamol bei rektaler und oraler Gabe zeigt, dass die rektale Applikation eine um 50% niedrigere Bioverfügbarkeit hat. Zudem sind die Resorption und die Anschlagszeit erheblich verlängert [11].

Empfehlung für die Klinik: Bei rektaler Gabe sollte eine Initialosis von 40 mg/kg Körpergewicht Paracetamol gegeben werden; weitere Dosen sollten 20 mg/kg betragen. Dabei sind die altersabhängigen Angaben zu den maximalen Tagesdosen zu beachten.

c) Intravenöse Verabreichung

Die zeitabhängigen Veränderungen der Konzentrationen von Metamizol und seiner Metabolite im Plasma und Liquor korrelieren eng mit dem Zeitverlauf der analgetischen und antipyretischen Wirkung [12]. Metamizol sollte intravenös nicht als Bolus, sondern als Kurzinfusion über mindestens 15-30 min verabreicht werden, um eine zum Teil sehr ausgeprägte Hypotension zu vermeiden, die u.a. durch die myotrope spasmolytische Wirkung hervorgerufen wird. Dies ist nicht mit einem anaphylaktischen Herz-Kreislauf-Versagen zu verwechseln, welches nach Sensibilisierung durch eine wiederholte orale Einnahme von Metamizol mit einer Häufigkeit von 1:5.000 bei i.v. Gabe auftreten kann. Die kontinuierliche Gabe von Metamizol, allein oder z.B. im Rahmen des in Deutschland verwendeten „Würzburger Schmerztopfs (WST)“ hat ohne eine vorherige Aufsättigung durch eine initiale Kurzinfusion einen deutlich verzögerten Wirkungseintritt [13]. In jedem Fall ist auf die Einhaltung der Tageshöchst Dosen zu achten. Paracetamol liegt in einer neuen galenischen Aufbereitung – die die Löslichkeit der hydrophoben Substanz und die Anfälligkeit gegenüber Hydrolyse und Oxydation deutlich verbessert – zur direkten i.v. Applikation vor. Die zeitabhängigen Veränderungen der Konzentrationen von Paracetamol im Plasma ►

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten von Nicht-Opiatanalgetika nach oraler Gabe.

Medikament	Bioverfügbarkeit		Elimination		
	Bioverfügbarkeit [%]	Plasmaspitzenpiegel [min]	Halbwertszeit [min]	Renal [%]	Hepatisch/biliär [%]
Acetylsalizylsäure (ASS)	50*	15 – 60	15 – 20* (120 – 180)	85	15
Diclofenac	50	15 – 270 [▲]	60 – 120	50 – 70	35
Metamizol	85	30 – 90	120 – 600*	90	10
Paracetamol	70 – 100	30 – 90	90 – 150	90	10

* Erhebliche dosisabhängige Unterschiede

• ASS wird zu Salizylaten metabolisiert. Diese sind analgetisch wirksam und ihre Halbwertszeit ist in Klammern angegeben.

▲ Erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit von der galenischen Zubereitung, z.B. gepufferte Diclofenac-Lösung 15 min, Diclofenac Colestyramin (kommerziell „Resinat“) 60 min, magensaftresistente Tabletten 150 min, retardiertes Diclofenac 270 min

• Erhebliche Unterschiede der Eliminationshalbwertszeit der einzelnen Metaboliten.

► und Liquor korrelieren eng mit dem Zeitverlauf der analgetischen Wirkung [14]. Auch Paracetamol sollte nicht als Bolus, sondern als Kurzinfusion über 15 min verabreicht werden, um ausgeprägte Hypotensionen zu vermeiden. Eine zu langsame i.v. Infusion andererseits verhindert das Erreichen von suffizienten Liquorkonzentrationen und damit eine analgetische Wirksamkeit. In jedem Fall ist auf die Einhaltung der Tageshöchst Dosen zu achten.

Klinischer Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika

Effektivität verschiedener Nicht-Opioid-Analgetika im Vergleich

Die NNT (number needed to treat) stellt ein Maß dar, um die Effektivität verschiedener therapeutischer Interventionen miteinander zu vergleichen. Um die analgetische Wirksamkeit unterschiedlicher Medikamente und Dosierungen zu bestimmen, wird aus bereits publizierten Studien die Anzahl der Patienten berechnet, die behandelt werden müssen, damit ein Patient eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion erfährt (Tab. 2). Bei postoperativen Patienten zeigen alle Nicht-Opioid-Analgetika einen ähnlichen analgetischen Effekt, der dem von niedrigpotenten Opiaten wie Pethidin und Tramadol entspricht [15]. Lediglich Paracetamol hat etwas höhere NNT-Werte als andere Nicht-Opioid-Analgetika. Allerdings liegen der NNT-Berechnung Studien zugrunde, die Paracetamol in niedriger Dosierung verwendeten und sich in den

meisten Fällen auf kleine bis mittelgroße chirurgische Eingriffe beziehen.

Alle Nicht-Opioid-Analgetika weisen vermutlich einen Ceiling-Effekt auf. Dieser besagt, dass die analgetische Wirksamkeit nicht beliebig dosisabhängig steigerbar ist. Nicht-Opiatanalgetika unterscheiden sich damit grundlegend von den hochpotenten Opiaten (Morphin, Fentanyl). Aufgrund des Ceiling-Effektes können für NSAID und Metamizol Höchstdosen empfohlen werden, bei deren Überschreiten eher die Nebenwirkungen zunehmen, nicht jedoch die analgetische Wirkung.

Wichtig für die optimale Dosierung ist außerdem die Dosisabhängigkeit von Nebenwirkungen: Das postoperative Ulcusrisiko von Ketorolac steigt dosisabhängig an [16].

Empfehlung für die Klinik: Alle Nicht-Opioid-Analgetika einschließlich der neuen COX-2-Inhibitoren zeigen eine vergleichbare analgetische Wirksamkeit. Auf eine ausreichende Dosierung sollte geachtet werden, da die Analgesie dosisabhängig steigt. Höchstdosen sollten nicht überschritten werden, da die Nebenwirkungen ebenfalls dosisabhängig zunehmen. Bei einer Therapie von mehr als 5 Tagen steigt das Risiko für Komplikationen durch NSAID signifikant.

Kombinierter Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika und Opioiden

Der Gesamtbedarf an Opiaten wird bei Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika um 30-40% reduziert („opioid-sparing“ effect). Zudem konnte sowohl für Metamizol als auch für Ketorolac eine synergistische Wirkung beim kombinierten Einsatz mit Opioiden nachgewiesen werden. Eine synergistische Wirkung liegt vor, wenn die kombinierte Gabe (in halber Dosierung) eine signifikant bessere Analgesie erzielt als die reine Summe der analgetischen Effekte nach Gabe der halben Dosierung der Einzelsubstanzen [17].

Paracetamol sowie NSAID führen zur Abnahme des Opioidverbrauches bei einer gleichzeitig durchgeführten patientenkontrollierten, intravenösen Opioidanalgesie (PCIA). Da der Opioidverbrauch per se jedoch ein für die Patientenversorgung irrelevanter Parameter ist, wurde in zwei Metaanalysen der Einfluss einer solchen Komedikation auf Opioid-induzierte Nebenwirkungen untersucht. Die Studie von Marret et al. [18] umfasste 2.300 Patienten. Es zeigte sich, dass die zusätzliche Gabe von NSAID zu einer signifikanten Reduktion von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) und von Sedierung führte (Abnahme jeweils um 30%). Die von Remy et al. [19] durchgeführte Metaanalyse an insgesamt 500 Patienten ergab hingegen, dass die Komedikation ►

Tab. 2: Effektivität von Nicht-Opioid-Analgetika und Opioiden im Vergleich (NNT).

	Dosis	NNT *	Range
Acetylsalicylsäure (ASS)	600 mg	4,4	4,0 – 4,9
	1.000 mg	4,0	3,2 – 5,4
	1.200 mg	2,4	1,9 – 3,2
Diclofenac	50 mg	2,3	2,0 – 2,7
	100 mg	1,8	1,5 – 2,1
Ketorolac	10 mg	2,6	2,3 – 3,1
Metamizol (Dipyrone)	500 mg	2,4	1,9 – 3,2
	1.000 mg	1,9	1,5 – 2,7
Paracetamol (Acetaminophen)	600 mg	5,0	4,1 – 6,0
	1.000 mg	3,8	3,4 – 4,4
Parecoxib	20 mg	3,0	2,3 – 4,1
	40 mg	2,2	1,8 – 2,7
Opioide	Morphin 10 mg i.m.	2,9	2,6 – 3,6
	Tramadol 50 mg	7,1	4,6 – 18
	100 mg	4,8	3,4 – 8,2
	150 mg	2,4	2,0 – 3,1
	Pethidin 100 mg i.m.	2,9	2,3 – 3,9

* NNT= number needed to treat (Anzahl der Patienten, die behandelt werden muss, damit ein Patient eine 50%ige Schmerzreduktion erfährt).

► mit Paracetamol zu einer signifikanten, aber nur moderaten Reduktion des Morphinverbrauches (- 20%), nicht jedoch zu einer Abnahme Opioid-induzierter Nebenwirkungen führte. Die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Studien (6 von 7) untersuchte das intravenös verabreichbare Propacetamol, so dass eine unzureichende Resorption nicht als Ursache in Betracht kommt.

Empfehlung für die Klinik: Die Kombination von Nicht-Opioid-Analgetika und Opiaten ist klinisch sinnvoll, da beide Medikamentengruppen synergistisch wirken und durch Nicht-Opioid-Analgetika opioidsparende Effekte erzielt werden. Die bisherige Studienlage konnte eine signifikante Reduktion Opioid-assoziiierter Nebenwirkung bisher nur für NSAID zeigen.

Kombinierter Einsatz verschiedener Nicht-Opioid-Analgetika

Dies ist eine zur Zeit noch andauernde kontroverse Diskussion. In einer kürzlichen Meta-Analyse von Rømsing et al. sprechen sich die Autoren bei nur knapper Mehrheit von 4 zu 3 positive versus negative Studien für einen geringfügigen Vorteil der Kombination gegenüber der Einzeltherapie aus [20]. In einer weiteren Übersichtsarbeit [21] zu diesem Thema stellen die Autoren fest, dass die Kombination von Paracetamol und NSAID möglicherweise eine zusätzliche Steigerung der analgetischen Wirksamkeit bewirkt. Jedoch ist unklar, ob es sich um einen echten additiven Effekt oder um eine Reflektion der Tatsache handelt, dass NSAID effektiver als Paracetamol sind. In kontrollierten, klinischen Studien sollte die Kombination mit der jeweiligen Einzelsubstanz (vor allem der NSAID) verglichen werden, was häufig nicht der Fall ist. Eine Kombination zweier Nicht-Opioid-Analgetika mit unterschiedlichem Wirkort bzw. Wirkmechanismus würde möglicherweise Sinn machen.

Empfehlung für die Klinik: Eine bessere analgetische Wirksamkeit durch eine Kombinationsbehandlung mit zwei verschiedenen Nicht-Opioid-Analgetika ist bisher nicht ausreichend belegt.

Spezielle Indikationen und Kontraindikationen

• Asthma und Allergien

a) Pathophysiologie:

Die Blockade der Cyclooxygenase führt zu einer gesteigerten Bildung von Leukotrienen (Abb. 1). Diese Leukotriene waren früher unter dem Namen „slow reacting substance of anaphylaxis“ bekannt und können bei prädisponierten Individuen zu Asthmaattacken führen. Das entscheidende Enzym

in der Bildung der Leukotriene ist die Leukotrien-C4-Synthetase. Dieses Enzym ist bei Patienten mit Aspirininduziertem Asthma vermehrt im Lungengewebe aktiv [22]. Normalerweise supprimieren Prostaglandine die Bildung von Leukotrienen und diese Blockade wird durch NSAID aufgehoben.

b) Asthma – Beurteilung der Studienlage:

Die Gabe von ASS oder NSAID führt bei 10-20% der erwachsenen Asthmatiker zu Asthmaanfällen (sog. Aspirininduziertes Asthma) [14]. Während aufgrund von rein anamnestischen Angaben des Patienten die Prävalenz zwischen 5-10% schwankt, kann durch einen oralen Provokationstest die Sensitivität bis auf eine Prävalenz von 20% erhöht werden [23]. In einer Schweizer Untersuchung wurden medikamenten-induzierte Bronchospasmen näher untersucht: Von 187 Episoden traten 24% nach Behandlung mit NSAID und Metamizol auf. Alle drei in der Studie beobachteten tödlichen Zwischenfälle wurden durch intravenöse Gabe von Metamizol verursacht [24]. Interessanterweise lassen sich die bronchospastischen Anfälle, die durch Metamizol verursacht werden, durch die prophylaktische Gabe von Leukotrienrezeptorantagonisten fast vollständig blockieren. Ob diese Therapie allerdings auch perioperativ effektiv ist, ist bisher nicht untersucht. Die Inzidenz und der Schweregrad bronchospastischer Reaktionen nach Gabe von Paracetamol ist hingegen deutlich geringer, und diese sind meist gut medikamentös zu beherrschen. Die Häufigkeit nimmt jedoch dosisabhängig zu. Eine wesentliche Ausnahme unter den Nicht-Opioid-Analgetika schienen bis vor kurzem die COX-2-Inhibitoren zu sein, die höchstwahrscheinlich zu keinen Anfällen bei Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma führen. Jedoch wurden kürzlich in Fallberichten drei Zwischenfälle von Bronchiospasmen nach Gabe von COX-2-Inhibitoren berichtet [25].

c) Allergien:

Bei Metamizol sind Allergien gegen Pyrazolone und Pyrazolidine von Bedeutung.

d) Empfehlung für die Klinik:

Bei bekannter Allergie gegen einzelne Nicht-Opioid-Analgetika ist deren Einsatz selbstverständlich kontraindiziert. Bei erwachsenen Asthmatikern können bevorzugt NSAID und Metamizol schwere bronchospastische Reaktionen auslösen und sollten daher nicht eingesetzt werden. Paracetamol verursacht selten Bronchospasmen, und die induzierten Asthmaanfälle sind in der Regel medikamentös gut beherrschbar. Ebenso scheinen COX-2-Inhibitoren ein ►

- ▶ wesentlich geringeres Risiko zu haben. Erste berichtete Zwischenfälle raten jedoch auch hier zur Vorsicht.

• Herz-Kreislaufsystem

a) Pathophysiologie:

In den Thrombozyten des Menschen wird nur das Enzym COX-1, nicht aber COX-2 produziert. Prostaglandine werden in den Thrombozyten zu Thromboxan verstoffwechselt. Dieses wirkt vasokonstriktorisches und fördert die Thrombozytenaggregation. Im Gegensatz dazu ist im Gefäßendothel vornehmlich COX-2 enthalten. Prostaglandine werden hier zu Prostazyklin verstoffwechselt, das vasodilatierend und hemmend auf die Thrombozytenaggregation wirkt. Interessanterweise zeigen Tiere mit einem experimentell induzierten Gendefekt im Prostazyklinrezeptor keine erhöhte Rate spontaner Thrombosen, allerdings reagieren sie auf thrombogene Stimuli mit einer Thrombenbildung.

b) Kardiovaskuläres Risiko der COX-2-Inhibitoren:

Aus den experimentellen Studien ergibt sich die Frage, ob COX-2-Inhibitoren ein erhöhtes thrombogenes Risiko verursachen. In einer Multicenterstudie (VIGOR) stieg die Myokardinfarktrate unter Rofecoxibtherapie signifikant an [26]. Es wurde diskutiert, dass dies daran gelegen haben könnte, dass im Studienprotokoll jegliche Einnahme von ASS ausgeschlossen war. Die erst kürzlich veröffentlichte APPROVE-Studie zeigt jedoch eindeutig ein signifikant erhöhtes (mehr als verdoppeltes) Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (wie Herzinfarkt, Schlaganfall, etc.) bei Patienten mit einer mehr als 18 monatigen Einnahme von Rofecoxib [27]. Dies hat zum weltweiten Rückruf von Rofecoxib geführt. Eine gleichzeitig mit demselben Ziel durchgeführte Studie mit Celecoxib führte zu ähnlichen Ergebnissen (APC-Studie) [28]. Ob diese Erkenntnis auch im unmittelbar perioperativen Zeitraum von Bedeutung ist, wurde bisher nur in zwei ausreichend großen Studien untersucht. In beiden Fällen wurden ausschließlich kardiochirurgische Patienten eingeschlossen und die Medikamentenkombination Parecoxib/Valdocoxib verwandt. In der Studie von Ott et al. (n=462) fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für „severe adverse events“ bei Gabe von Cox-2-Inhibitoren, wobei in der Subgruppenanalyse nur eine signifikant erhöhte Rate von sternalen Wundinfektionen nachweisbar war [29]. Todesfälle, Myokardinfarkte und Apoplexe wurden getrennt analysiert und wiesen einen Trend in Richtung eines erhöhten Risikos auf. In der wesentlich größeren Studie von Nussmeier et al. (n=1.671) wurden die „cardiovascular events“ zusammengefasst (i.e. Myokardinfarkte, Herzstill-

stände, Todesfälle, Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken und Lungenembolien) und diese traten signifikant häufiger nach Gabe von Cox-2-Inhibitoren auf (2% vs. 0,5%; relatives Risiko 3,7; 95% CI: 1,0-13,5) [30]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bereits eine perioperative Therapie mit einem COX-2-Inhibitor bei kardialen Risikopatienten das Risiko für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen signifikant erhöht.

c) Hypotension bei Metamizolgabe:

Metamizol kann bei schneller intravenöser Gabe zu Hypotensionen führen. Bei langsamer Applikation ist die Rate von Hypotensionen auch bei herzchirurgischen Patienten < 1%.

d) Empfehlung für die Klinik:

Besondere Vorsicht ist bei einer intravenösen Bolusinjektion von Metamizol bei Patienten mit Hypovolämie oder Aortenstenose geboten. Derzeit dürfen die Cox-2-Inhibitoren auf Anordnung der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency – EMA) bei einer nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankung nicht eingesetzt werden. Haben Patienten Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, dürfen sie nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu nimmt die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) keine Unterscheidung zwischen selektiven (d.h. COX-2-Inhibitoren) und nicht-selektiven NSAID vor. Sowohl NSAID wie Coxibe führen im Gegensatz zur Langzeiteinnahme bei kurzzeitigem Einsatz innerhalb der ersten postoperativen Tage nicht zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und können somit weiterhin eingesetzt werden. Lediglich im Bereich der Koronarchirurgie sind alle NSAID kontraindiziert.

• Magen / Darmulzera

a) Pathophysiologie:

Prostaglandine sind von entscheidender Bedeutung für die Durchblutung der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes, für die Mucusproduktion und für die Hemmung der Säuresekretion. Für die Produktion der Prostaglandine im Gastrointestinaltrakt ist ausschließlich COX-1 verantwortlich (Abb. 1).

b) Beurteilung der Studienlage:

In geblindeten, plazebokontrollierten Studien wurden gesunde Probanden eingeschlossen, die endoskopisch kein gastrointestinales Ulcus aufwiesen. ▶

► Nach einer einwöchigen Behandlung mit NSAID liegt die Inzidenz endoskopisch nachweisbarer Ulzera bei gesunden jungen Probanden bei 7%, bei älteren (65-75 Jahre) hingegen bei 23% [31]. Auch Metamizol führt bei jungen Probanden (3g für 14 Tage) zur Entstehung von Ulzera (2 von 12 Probanden). In der CLASS-Studie betrug die Gesamtzahl der Ulzera und Ulkuskomplikationen für Celecoxib 2,08 %, in der VIGOR-Studie für Rofecoxib 2,1 %. Lediglich nach Gabe von Paracetamol entstehen keine Ulzera. Übereinstimmend senken NSAID, aber nicht COX-2-Inhibitoren die Prostaglandinproduktion im Magen gesunder Probanden nach einer Therapie von 5 Tagen.

Obwohl endoskopisch nachweisbare Ulzera bedeutsam sind, ist ein klinisch wesentlich wichtiger Outcomeparameter die Ulcuskomplika-tion (Blutung, Perforation). Zur Ausbildung von Ulcuskomplika-tionen ist jedoch bei fast allen Patienten ein Therapieintervall von mehr als einer Woche notwendig: Praktisch alle Klinikeinweisungen aufgrund von Ulcuskomplika-tionen von Patienten, die eine Therapie mit NSAID oder COX-2-Inhibitoren begannen, treten nach mehr als 10 Tagen auf [32]. Übereinstimmend läßt sich in einer der wenigen Studien von NSAID (Ketorolac) bei postoperativen Patienten ein erhöhtes Risiko für Ulcuskomplika-tionen erst bei einer Therapie von mehr als 5 Tagen und einem Lebensalter > 75 Jahre nachweisen [17]. Strittig ist, inwieweit Patienten mit einer langfristigen NSAID-Begleitmedika-tion aus anderer Indikation (z.B. Osteoarthritis) ein erhöhtes Ulcusrisiko haben, wenn sie eine Schmerztherapie mit NSAID erhalten: Obwohl die Datenlage widersprüchlich ist, sollte bei diesen Patienten möglichst auf NSAID verzichtet werden, da mehrere prospektive Studien eine lineare Zunahme der Ulcusinzidenz mit der Dauer der Therapie zeigen [32].

Bei einer mehrmonatiger Dauertherapie mit NSAID beträgt das Ulcusrisiko 15-30%, und die Inzidenz von Hämoglobinabfällen um mehr als 20 g/l liegt bei 3-4%. Risikofaktoren für die Ulcusentstehung sind Magen-Darmulzera in der Anamnese, höheres Lebensalter (>60 Jahre, eventuell bereits > 50 Jahre), die Dosierung sowie Dauer der NSAID-Einnahme und eine Begleitmedikation von Kortikosteroiden bzw. oralen Antikoagulantien [31]. In Case-Control-Studien ergibt sich ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko bei langfristiger Einnahme für Aspirin und Diclofenac, nicht aber für Paracetamol oder Metamizol. Auch ist das Ulcusrisiko bei langfristiger Einnahme von COX-2-Inhibitoren signifikant geringer als bei NSAID.

c) Empfehlung für die Klinik:

Bisherige Studien konnten keine erhöhte Inzidenz von Ulcuskomplika-tionen bei Gabe von NSAID zur

postoperativen Schmerztherapie (< 5 Tage) nachweisen. Dennoch können NSAID innerhalb von nur 7 Tagen zur Entstehung von Ulzera bei gesunden Probanden führen. Daher sollte perioperativ bei Risikopatienten (erhöhtes Lebensalter > 75 Jahre, Therapie > 5 Tage, Ulzera in der Anamnese, vorbestehende Langzeittherapie mit NSAID) auf NSAID verzichtet werden. Paracetamol und mit geringen Einschränkungen auch Metamizol und COX-2-Inhibitoren können gegeben werden.

• Niereninsuffizienz

a) Pathophysiologie:

Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle in der renalen Homöostase: Prostaglandin E₂ ist an der Natriumrückresorption beteiligt. Prostazyklin I₂ trägt durch Aktivierung des Renin-Angiotensinsystems zur Kaliumsekretion bei und wirkt vasodilatierend, so dass die renale Perfusion aufrechterhalten wird, insbesondere wenn das zirkulierende Blutvolumen vermindert ist. Im Gegensatz zur Mukosa des Magen-Darmtraktes wird in der Niere sowohl COX-1 als auch COX-2 konstitutiv exprimiert (Abb. 2).

b) Beurteilung der Studienlage:

NSAID oder COX-2-Inhibitoren führen bei Patienten mit normaler präoperativer Nierenfunktion zu keiner klinisch relevanten Veränderung der Kreatinin-clearance (Abnahme um 10%). Ebenso unbedenklich sind die NSAID-Gabe bei älteren Patienten und die kombinierte Gabe von NSAID und Sevofluran.

Dennoch sind NSAID und auch die COX-2-Inhibitoren mit einer erhöhten Inzidenz von akutem Nierenversagen assoziiert. In einer retrospektiven Kohortenstudie an 10.000 Krankenhauspatienten wurde die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei Schmerztherapie mit Ketorolac mit der unter Opiattherapie verglichen: Nur bei einer Therapie von > 5 Tagen war die Inzidenz eines akuten Nierenversagens bei Ketorolac gegenüber Opiaten erhöht (relatives Risiko: 2,08) [33]. Prädisponierende Faktoren in beiden Gruppen waren chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Hypertonus und Therapie mit Aminoglykosiden. In einer europäischen Multizenterstudie von mehr als 10.000 Patienten mit unterschiedlichen operativen Eingriffen betrug die Inzidenz eines akuten Nierenversagens 0,1% [34]. Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens bei Einsatz von drei verschiedenen NSAID war identisch.

In einer tierexperimentellen Studie ließ sich nachweisen, dass Diclofenac und Gentamycin, nicht aber Diclofenac allein zu einer erheblichen Verminderung der Nierenfunktion an anästhesierten und operierten Ratten führen (Abnahme der Kreatinin-clearance um 40%).

Welche Vorteile bringt die balancierte Volumentherapie dem Risiko-Patienten?

Anhand der internationalen Literatur wird ersichtlich, dass hochmolekulare HES-Lösungen in balancierter Elektrolytlösung gegenüber den Spezifikationen in isotoner Kochsalzlösung physiologische und klinische Vorteile aufweisen.

Durch die Anwendung niedersubstituierter HES-Präparate konnten bereits der Volumeneffekt besser gesteuert und die Blutverluste verringert werden.

Die Tendenz zur Speicherung von HES wurde reduziert.

Durch die Kombination einer HES 130/0,42/6:1 mit einer balancierten Trägerlösung sollten sich weitere Vorteile besonders für den Risiko-Patienten ergeben.

Prof. Dr. Gernot Marx, Jena, zeigte bereits in tierexperimentellen Untersuchungen im Schockmodell, dass durch den Volumenersatz mit HES 130/0,42 (HES 130) im Vergleich zur kristalloiden Ringerlösung Plasmavolumen und kolloidosmotischer Druck signifikant besser aufrechterhalten werden können. Ebenso konnte mit HES 130 eine signifikant bessere Hämodynamik und Oxygenierung erzielt werden.

Jüngst zeigte Marx die Auswirkungen der Volumenersatzlösungen 6 % HES 130/0,42 und 6 % HES 200/0,5 (HES 200) auf die Erhaltung des zirkulierenden Plasmavolumens und die Albuminextravasation im Sepsismodell am Schwein mit systemisch erhöhter Gefäßpermeabilität. Alle Tiere überlebten den sechsstündigen Untersuchungszeitraum. Die hämodynamischen Messungen ergaben, dass durch die Applikation von HES 130 der mittlere arterielle Druck 6 Stunden nach Sepsisinduktion signifikant höher war im Vergleich zu HES 200. Bei beiden Gruppen konnte 6 Stunden nach Sepsisinduktion eine Zunahme der Albuminverluste aus dem Intravasalraum gezeigt werden, diese war in der HES-200-Gruppe signifikant höher als in der HES-130-Gruppe (+45 % vs. +38 %). Beide Lösungen konnten das Plasmavolumen und die systemische Oxygenierung aufrechterhalten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, so Marx, dass durch die Infusion von HES 130/0,42 die

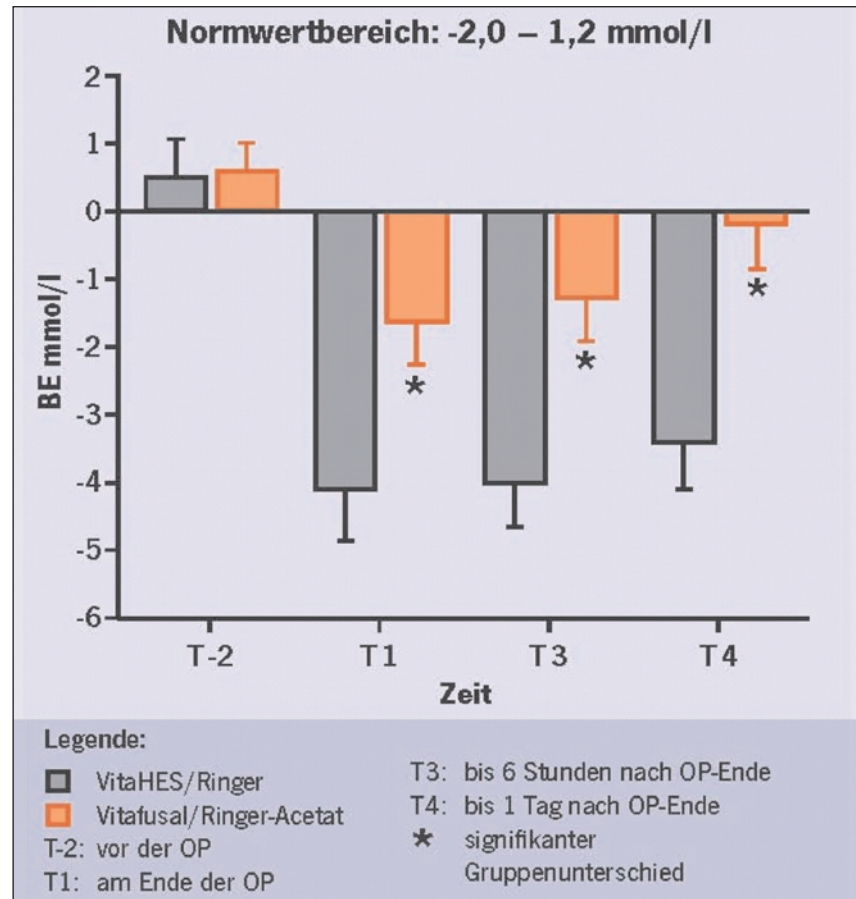


Abb. 1: Einfluss des Infusionsregimes auf den Base Excess (BE). Quelle: Workshop am 23. Februar 2006, unterstützt durch die Serumwerk Bernburg AG anlässlich des 16. Internationalen Symposiums Intensivmedizin und Intensivpflege in Bremen.

endotheliale Dysfunktion reduziert werden konnte.

Eine randomisierte doppelblinde Parallelgruppen-Studie mit je 30 Patienten von Prof. Dr. Lorenz Lampl, Ulm, verglich nun zwei neue niedersubstituierte HES-Lösungen (HES130/0,42) mit unterschiedlicher Elektrolytkomponente (isotone Kochsalzlösung, VitaHES® vs. balancierte Ringer-Acetat-Lösung, Vitafusal®) hinsichtlich der Erhaltung der hämodynamischen Stabilität im perioperativen Einsatz. Besonders Interesse galt dabei dem Einfluss der kolloidalen Volumenersatzmittel auf die Blutgerinnung und dem Säure-Basen-Haushalt. Beide Therapiekonzepte zeigten eine effektive Volumenwirksamkeit. Hinsichtlich der Hämodilution waren keine Unterschiede erkennbar. Der Mangel an

metabolisierbaren Anionen führte in der Kochsalzgruppe erwartungsgemäß zu einem Abfall des Basenüberschusses und damit zu einer leichten Verdünnungsazidose (Abb. 1). Bei den Gerinnungsfaktoren Faktor VIII, von Willebrand-Faktor und Ristocetin-Co-Faktor ließ sich am Ende der Operation ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen beiden Therapiearmen nachweisen. Die balancierte Infusionstherapie scheint die überschießende Gerinnungsaktivierung zu reduzieren, erklärte Lampl. Bei keinem Parameter der Gerinnung konnten Hinweise auf eine erhöhte Blutungsneigung gefunden werden. In keiner Gruppe gab es signifikante Veränderungen von Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, was für die sehr gute Nieren- und Leberverträglichkeit von HES 130/0,42 spricht.

► **c) Empfehlung für die Klinik:**

Bei Risikopatienten sollte die Indikation für den Einsatz von NSAID und COX-2-Inhibitoren streng gestellt werden. Risikofaktoren sind eine chronische Niereninsuffizienz, erwarteter großer Volumenumsatz, eine Leberzirrhose und die Gabe nephrotoxischer Medikamente (z.B. Aminoglykoside). Bei terminal geschädigter Niere mit begleitender Dialysepflichtigkeit können NSAID jedoch eingesetzt werden.

• **Hepatotoxizität**

a) Intoxikation mit Paracetamol:

Paracetamol führt in toxischen Dosierungen zu einer akuten hepatischen Dysfunktion. Normalerweise wird Paracetamol in der Leber durch Glutathion inaktiviert. Sind die Glutathionvorräte erschöpft, entsteht stattdessen der reaktive Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin, der direkt hepatotoxisch wirkt. Allgemein treten Intoxikationen bei einer Einnahme von mehr als 140 mg/kg KG auf (ca. 10g). Jedoch besteht ein erheblich erhöhtes Risiko bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus, so dass auch therapeutische Dosierungen zur Hepatotoxizität führen können. Bei einer fraglichen Intoxikation sollten Paracetamolplasmaspiegel bestimmt werden und eine Behandlung mit Acetylcystein erfolgen. Daten der U.S. Acute Liver Failure Study Group zeigen, dass eine Paracetamol-Überdosis immer noch der häufigste Grund für Telefonanrufe bei der nationalen Giftzentrale sind und dass ca. 458 Todesfälle pro Jahr in den U.S.A. aufgrund von Paracetamolinduziertem Leberversagen auftreten [35].

b) Hepatotoxizität von NSAID:

Diclofenac kann in sehr seltenen Fällen hepatotoxisch wirken. Nach Schätzungen tritt 1 Fall pro 10.000 Patientenjahre auf.

c) Reye-Syndrom und ASS-Gabe im Kindesalter:

Bei Gabe von ASS an Kinder mit einer begleitenden viralen Infektion kann es selten zur Entwicklung eines Reye-Syndroms kommen (Enzephalopathie und Hepatotoxizität).

d) Empfehlung für die Klinik:

Bei Einhaltung vorgeschriebener Dosierungen ist das Risiko einer Hepatotoxizität für alle Nicht-Opioid-Analgetika gering. Zwei klinisch wichtige Ausnahmen stellen die Hepatotoxizität von Paracetamol bei chronischen Alkoholikern und die Entwicklung eines Reye-Syndroms bei Kindern mit einem viralen Infekt und Einnahme von ASS dar.

• **Hämatopoetisches System und Gerinnung**

a) Metamizol und Agranulozytose:

Aufgrund einer großen epidemiologischen Studie wird die Inzidenz einer Agranulozytose nach Gabe von Metamizol bei einwöchiger Therapie mit 1,1 pro 1 Million Patienten angegeben [36]. Andere Studien errechneten Inzidenzen in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv zwischen 4 und 0,02 pro 1 Million Patienten. Im Gegensatz zu diesen sehr niedrigen Inzidenzen fand eine neuere schwedische Studie eine Inzidenz von 1 pro 1.439 Patienten: Fast alle Fälle traten bei einer Einnahme von mehr als 13 Tagen auf. Bei 80% der Patienten kam es zur Agranulozytose, bei den restlichen 20% waren alle hämatopoetischen Zellreihen betroffen (Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie) [37]. Über eine erfolgreiche Behandlung der Agranulozytose durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF) wurde in Einzelfällen berichtet.

Empfehlung für die Klinik: Aufgrund der widersprüchlichen Daten zur Inzidenz der Agranulozytose ist eine Beurteilung derzeit schwierig. Die Mehrzahl aller Studien weist allerdings auf ein sehr geringes Agranulozytoserisiko hin, welches durch Gabe von G-CSF therapierbar ist.

b) NSAID und Gerinnung:

Die physiologischen Aspekte der Prostaglandine sind im Abschnitt „Herz-Kreislauf-System“ dargestellt. ASS führt zu einer irreversiblen und damit andauernden Inaktivierung der Cyclooxygenase durch Acetylierung des Enzyms. Thrombozyten enthalten nur COX-1 und sind nicht in der Lage, Cyclooxygenase zu synthetisieren. Daher bleibt die Wirkung von ASS bis zur Neusynthese der Thrombozyten im Knochenmark bestehen: Pro Tag werden ca. 10% der Thrombozyten neu synthetisiert, so dass der Gesunde 3 (-5) Tage nach Absetzen von ASS eine ausreichenden Anzahl funktionsfähiger Thrombozyten neu produziert hat. Im Gegensatz zu ASS ist die Wirkung der anderen Nicht-Opioid-Analgetika vorübergehend, und die Hemmung der Thrombozyten hängt von der Verweildauer der jeweiligen Substanz im Organismus ab. Laborchemisch führen NSAID zu einer mäßigen, Metamizol und Paracetamol zu einer geringen und COX-2-Inhibitoren zu keiner Hemmung der collagen- bzw. adrenalininduzierten Thrombozytenaggregation. Die Effekte halten außer bei langwirksamen NSAID weniger als 24 Stunden an.

Kleinere prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass bei Tonsillektomien die Gabe von NSAID gegenüber Paracetamol oder Morphin zu einer ver-

- mehrten Blutungsneigung führt. Allerdings ist die Inzidenz von Nachblutungen nicht bei allen Untersuchungen erhöht [38]. In einer grossangelegten retrospektiven Case-Control-Studie zeigt sich nur eine geringgradig erhöhte Inzidenz von postoperativen Blutungen, nicht aber von schwerwiegenden Blutungskomplikationen bei Gabe von Ketorolac gegenüber Opiaten. Das Risiko ist allerdings nur bei hohen Dosen und älteren Patienten (> 75 Jahre) statistisch signifikant erhöht [17]. Neben diesen dosisabhängigen Effekten der Nicht-Opioid-Analgetika kommt es nach Gabe von Paracetamol sehr selten zur einer Immunthrombozytopenie.

Empfehlung für die Klinik: NSAID führen wahrscheinlich zu einer geringgradigen Zunahme der Inzidenz von postoperativen Blutungen. Ihr Einsatz sollte bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko oder bei schweren Folgen einer Nachblutung (neurochirurgische Eingriffe, Tonsillektomien) möglichst unterbleiben. Paracetamol und Metamizol verursachen geringe, COX-2-Inhibitoren keine laborchemisch nachweisbaren Veränderungen der Gerinnung (COX-2-Inhibitoren und thrombogenes Risiko siehe Abschnitt „Herz-Kreislauf-System“).

• Schwangerschaft und Stillzeit

a) Schwangerschaft:

Die möglichen Risiken von Nicht-Opioid-Analgetika unterscheiden sich in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft. Allerdings existieren insgesamt wenig verlässliche Daten. In der Frühschwangerschaft (erstes Trimenon) sind zwei Fragen von wesentlicher Bedeutung: Teratogenität und Abortrisiko. NSAID sind vermutlich nicht oder allenfalls sehr geringgradig teratogen. Dabei werden Paracetamol und Ibuprofen (FDA Pregnancy Risk Classification Category B) mit einem etwas geringeren Risiko als Aspirin (FDA Pregnancy Risk Classification Category C) angegeben. Allerdings gibt es vereinzelte Hinweise, dass NSAID das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen können [39]. Da NSAID meist bei einer mütterlichen Erkrankung eingenommen werden, könnte jedoch auch die zugrundeliegende Erkrankung und nicht die NSAID-Einnahme für das erhöhte Abortrisiko verantwortlich sein. Da eine teratogene Wirkung von Metamizol nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ist diese Substanz im ersten Trimenon kontraindiziert.

b) Einsatz bei stillenden Müttern:

NSAID (bevorzugt: Ibuprofen) und Paracetamol treten nur in geringer Konzentration in die Muttermilch über und gelten als empfehlenswert [40]. Im Ge-

gensatz dazu ist ASS wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms kontraindiziert. Metamizol tritt in signifikanter Menge in die Muttermilch über. Eine sichere Alternative stellt außerdem eine patientenkontrollierte Analgesie mit Morphin dar, denn nur geringe Mengen von Morphin oder Morphin-6-Glucuronid werden in die Muttermilch sezerniert. Erfahrungen zum Einsatz von COX-2-Inhibitoren bei Stillenden sind bisher nicht publiziert und daher kann ihr Einsatz derzeit aus Sicherheitsgründen nicht empfohlen werden.

Empfehlung für die Klinik: NSAID und Paracetamol können bei stillenden Müttern sicher eingesetzt werden. ASS ist wegen des Reye-Syndroms kontraindiziert.

• Seltene Stoffwechselerkrankungen:

a) Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel:
Kein Einsatz von Metamizol.


b) Akute hepatische Porphyrie:

Metamizol kann bei diesen Patienten einen akuten Schub auslösen, so dass Metamizol bei dieser Patientengruppe absolut kontraindiziert ist.

Literatur

1. White P.F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(3):577-85
2. Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(1):1-6
3. Langenbach R, Loftin C, Lee C, et al. Cyclooxygenase knockout mice: models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(8):1237-46
4. Woolf C.J. and Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472):1765-9
5. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain* 1997; 73(3):339-45
6. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(22):13313-8
7. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410(6827):471-5
8. Zeilhofer HU. Synaptic modulation in pain pathways. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2005; Jul 30 [Epub ahead of print]
9. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. *Agents Actions* 1994; 41(3-4):188-92
10. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, et al. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclooxygenase. *FASEB J* 2005; 19(6):635-7
11. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 1999; 90(2):411-21
12. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3):216-34
13. Stamer UM, Hothker F, Lehnen K, et al. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion versus patient controlled analgesia. *Anaesthesist* 2003; 52(1):33-41 ►

14. 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(1):79-81
15. Moore A, Collins S, Carroll D, et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70(2-3):193-201
16. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A post-marketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275(5):376-82
17. Picard P, Bazin JE, Conio N, et al. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73(3):401-6
18. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102(6):1249-60
19. 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(4):505-13
20. Rømsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for post-operative analgesia. *Br J Anaesth*. 2002; 88(2):215-26
21. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88(2):199-214
22. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101(4):834-46
23. Jenkins CR, Thompson PJ, Gibson PG, et al. Distinguishing asthma and chronic obstructive pulmonary disease: why, why not and how? *Med J Aust* 2005; 183(1 Suppl):S35-7
24. Leuppi JD, Schnyder P, Hartmann K, et al. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001; 68(4):345-51
25. Looney Y, O'Shea A, O'Dwyer R. Severe bronchospasm after parenteral parecoxib: cyclooxygenase-2 inhibitors: not the answer yet. *Anesthesiology* 2005; 102(2):473-5
26. Mukherjee D., S.E. Nissen, and E.J. Topol. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8):954-9
27. Bresalier RS, et al. and the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1092-102
28. Solomon SD, et al. and Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1071-80
29. Ott E, et al. and Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6):1481-92
30. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352(11):1081-91
31. Laine, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120(3):594-606
32. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. 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(7365):624



ANTWORTEN CME

12 | 05

HEFT 12/2005

Frage 1: c	Frage 6: c
Frage 2: d	Frage 7: d
Frage 3: b	Frage 8: c
Frage 4: g	Frage 9: d
Frage 5: f	Frage 10: d

33. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997; 126(3):193-9
34. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88(2):227-33
35. Larson AM, et al. and Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6):1364-72
36. International Agranulocytosis Study Group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986; 256(13):1749-57
37. Hedenmalm K. and Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(4):265-74
38. Gunter JB, Varughese AM, Harrington JF, et al. Recovery and complications after tonsillectomy in children: a comparison of ketorolac and morphine. *Anesth Analg* 1995; 81(6):1136-41
39. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322(7281):266-70
40. Ito, S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343(2):118-26

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael Schäfer
 Klinik für Anaesthesiologie und
 operative Intensivmedizin
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Campus Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30
 D-12200 Berlin
 E-Mail: micha.schaefer@charite.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 4/2006)

1. **Alle Nicht-Opioid-Analgetika wirken**
 - a. analgetisch
 - b. analgetisch + antipyretisch
 - c. analgetisch + antiphlogistisch
 - d. alle genannten Antworten sind richtig.
2. **Im Unterschied zu den NSAID wirken Coxibe**
 - a. nur in peripheren Geweben
 - b. nur in Geweben des zentralen Nervensystems
 - c. sowohl in peripheren Geweben als auch in Geweben des zentralen Nervensystems
 - d. keine der genannten Antworten ist richtig.
3. **Da infolge einer Gewebeverletzung die hochregulierte COX-2 Produktion zu erhöhten Prostaglandinkonzentrationen im peripheren Gewebe führt, kommt es zu einer direkten Erregung schmerzleitender Nervenfasern und letztlich einer vermehrten Schmerzhaftigkeit.**
 - 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 falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - d. Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - e. Aussagen 1 und 2 sind falsch.
4. **Bei rektaler Initialgabe von Paracetamol**
 - a. ist eine Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht ausreichend wirksam
 - b. ist eine Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht ausreichend wirksam
 - c. ist die Bioverfügbarkeit gleich der bei oraler Gabe
 - d. sollten möglichst gleiche Dosierungen alle 6 Stunden verabreicht werden
 - e. ist die Einzeldosis nicht relevant, solange die Tageshöchstdosis von 100 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten wird.
5. **Paracetamol ist auch bei kontinuierlicher Infusionsanwendung wirksam, während Metamizol wegen des erhöhten Agranulozytoserisikos möglichst nur als Kurzinfusion gegeben werden sollte.**
 - a. Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist richtig,
 - b. Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch,
 - c. Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig,
 - d. Aussagen 1 und 2 sind falsch.
6. **Die „Number-Needed-To-Treat (NNT)“**
 - a. kennzeichnet die Schmerzmittel, die eine 50% Schmerzreduktion erzielen
 - b. zeigt, dass Nicht-Opiode und schwach wirksame Opiode unterschiedliche Wirksamkeit haben
 - c. ist von der Dosis und der Art und Größe der Operation abhängig
 - d. liegt für Opiode unter 4 und für Nicht-Opiode über 4
 - e. zeigt, dass Nicht-Opiode keinen „Ceiling“-Effekt haben.
7. **Da die Gabe von Paracetamol zusätzlich zu einem NSAID keinen synergistischen analgetischen Effekt bewirkt, ist die Kombination im Vergleich zur alleinigen Gabe eines NSAID nicht sinnvoll.**
 - 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 falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch
 - d. Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch
 - e. Aussagen 1 und 2 sind falsch.
8. **Im Unterschied zu den Warnhinweisen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), die keine Unterschiede zwischen Coxiben und NSAID machen, empfiehlt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ausschließlich für die Anwendung von Coxiben:**
 - a. dass es sich bezüglich des erhöhten Risikos kardiovaskulärer Komplikationen um einen Klasseneffekt aller COX-2 Inhibitoren handelt.
 - b. die Gabe von COX-2 Inhibitoren in möglichst niedriger Dosierung und für eine möglichst kurze Zeitdauer.
 - c. dass der Einsatz von COX-2 Inhibitoren bei nachgewiesener koronarer Herzkrankheit bzw. zerebrovaskulärer Erkrankung untersagt ist.
 - d. eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit.
 - e. alle Antworten sind richtig.
9. **Für den postoperativen Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika gilt:**
 - a. Bei einer Anwendung von < 5 Tagen ist die Inzidenz von Magen-Darm-Ulzera nicht erhöht.
 - b. Erhöhte Risikofaktoren zur Entstehung von Magen-Darm-Ulzera sind: Alter, Geschlecht, vorherige Langzeiteinnahme von Schmerzmitteln, Stress, u.a.
 - c. Die Agranulozytose nach Metamizol ist eine ernst zu nehmende Komplikation, die jedoch mittels hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF) behandelbar ist.
 - d. Bei floridem Magenulkus ist der Einsatz von NSAID + Protonenpumpenblockern bzw. Coxiben durchaus möglich.
 - e. Antworten a und c sind richtig.
10. **Welche Antwort ist falsch? NSAID sollten wegen einer drohenden postoperativen Niereninsuffizienz nicht gegeben werden:**
 - a. bei erhöhtem Patientenalter
 - b. bei großem intraoperativem Volumenumsatz
 - c. bei Dialyse
 - d. bei perioperativer Anwendung von Aminoglykosiden
 - e. bei vorbeschestehender eingeschränkter Nierenfunktion.

AUSWERTUNGSBOGEN

(CME 4/2006)

▼ An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen.

Name:	
PLZ, Ort:	

▼ Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei Angabe der Mitgliedsnummer möglich.

Tragen Sie hier Ihre Mitgliedsnummer ein:

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

▼ Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile. Hier eine Beispielsabbildung des Aufklebers:

DIOMed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B2330	Entgeld bezahlt
01 /02	▶ 012345 ◀	000

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert.

Tragen Sie hier Ihre Lösung ein:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a										
b										
c										
d										
e										

Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

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>

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

Einsendeschluss: 31.05.2006



Bitte senden Sie uns den Fragebogen online <http://cme.anaesthesisten.de> oder per Fax 0911 3938195 zurück.

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780
Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel	0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A.	0911 9337812
Klaudija Lazovska	0911 9337821
E-Mail: dgai@dgai-ev.de	
E-Mail: bda@dgai-ev.de	

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorn (L - Z)	0911 9337817
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)	0911 9337827
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de	

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian	0911 9337816
Karin Rauscher	0911 9337815
E-Mail: DGAi.Mitgliederverw@dgai-ev.de	
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de	

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)