

Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika

Zusammenfassung

Nichtopioidanalgetika zählen zu den am häufigsten verschriebenen und eingenommenen Medikamenten überhaupt. In der vorliegenden selektiven Übersichtsarbeit werden mit Paracetamol, Metamizol und den NSAIDs alle gebräuchlichen Vertreter dieser Arzneimittelklasse hinsichtlich ihrer Wirkweise und Wirksamkeit bei akuten und chronischen Schmerzen besprochen. Zudem wird insbesondere auf klinisch relevante und aktuell in der Literatur diskutierte Neben- und Wechselwirkungen eingegangen. Abschließend werden praktische Hilfestellungen zur Anwendung der jeweiligen Substanzen im Allgemeinen und bei relevanten Begleiterkrankungen und Co-Medikationen gegeben.

Summary

Non-opioid analgesics are among the most frequently prescribed and used medications. This selective review focuses on acetaminophen, dipyrrone and NSAIDs considering their mode of action and efficacy in acute and chronic pain. Additionally relevant and recently discussed side effects as well as known interactions will be discussed. Finally, recommendations for the clinical use of these substances in general and especially in patients with relevant concomitant diseases and co-medications will be given.

Pain Therapy

Pain therapy with non-opioid analgesics

R. Thomas¹ · M. Schuster² · R. Laufenberg-Feldmann³

► **Zitierweise:** Thomas R, Schuster M, Laufenberg-Feldmann R: Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika. *Anästh Intensivmed* 2021;62:538–550. DOI: 10.19224/ai2021.538

Einleitung

Nichtopioidanalgetika gehören zu den am häufigsten eingenommenen Arzneimitteln in Deutschland. Allein 2016 wurden über eine Milliarde definierter Tagesdosen (DDD) an nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und über 200 Millionen DDD an Metamizol verordnet. Analgetika machen etwa 15 % des Gesamtumsatzes an frei verkäuflichen Medikamenten in Deutschland aus und liegen damit auf Platz zwei [1,2]. In einer jüngst veröffentlichten Übersichtsarbeit zur Sucht-Prävalenz lag die Gebrauchshäufigkeit von nichtverordneten Analgetika mit 31,4 % deutlich über der von ärztlich verordneten Präparaten (17,5 %)[3].

Grundlegende Wirkweise der Nichtopioidanalgetika ist die Hemmung der beiden Isoformen Typ I und II der Cyclooxygenase (COX). Durch die COX werden Prostaglandine gebildet, welche periphere Nozizeptoren sensibilisieren und für eine verstärkte Fortleitung von Schmerzreizen an das zentrale Nervensystem (ZNS) sorgen. Eine Inhibition der COX und damit der Prostaglandinproduktion führt somit zu einer geringeren Reizfortleitung und einer Analgesie. Aus der Tatsache, dass Prostaglandine und weitere Produkte der COX auch diverse andere Aufgaben im Körper übernehmen, erklären sich viele der bei den einzelnen Medikamententypen besprochenen Nebenwirkungen.

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Marienhaus Klinikum Mainz (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. M. David)
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Mainz (Direktor: Prof. Dr. C. Werner)
- 3 DRK Schmerz-Zentrum Mainz (Chefarzt: Prof. Dr. H.-R. Casser)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Paracetamol – Metamizol – NSAIDs – Analgetika

Keywords

Acetaminophen – Dipyrrone – NSAIDs – Analgesics

Paracetamol

Wirkweise

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist nicht umfassend geklärt. Gesichert ist, dass Paracetamol als ein Inhibitor der COX fungiert und antipyretisch wirkt. Diskutiert werden zudem Wirkungen an Opioid-, Cannabinoid- und Serotoninrezeptoren sowie ein indirekter inhibitorischer Effekt auf die Stickstoff-Monoxid-Synthase [4].

Wirksamkeit bei akuten Schmerzen

Zwei Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit von Paracetamol zur postoperativen Schmerztherapie errechneten eine „number needed to treat“ (NNT) von 5 für den intravenösen [5], respektive von 3,6 für den oralen Verabreichungsweg [6]. NNT bezeichnet die Anzahl an Patienten, die mit einer Einzelgabe von Paracetamol behandelt werden müssen, damit ein Patient eine mindestens 50-prozentige Schmerzreduktion erfährt. Damit zeigte Paracetamol eine geringere analgetische Potenz als andere Nichtopioidanalgetika.

Die Kombination von Paracetamol mit NSAIDs führt zu einer effektiveren Analgesie als die jeweiligen Einzelsubstanzen. Illustriert wird dies durch eine Cochrane-Analyse mit einer NNT von 1,6 für die Kombination aus 200 mg Ibuprofen und 500 mg Paracetamol [6].

Trotz eingeschränkter analgetischer Wirksamkeit ist in einer Metaanalyse kleinerer Arbeiten zum perioperativen Einsatz von Paracetamol ein opioidsparender Effekt beschrieben [7], welchen eine große aktuelle Arbeit hingegen für Paracetamol nach Wirbelsäuleingriffen nicht nachweisen konnte [8].

Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen

Eine große Metaanalyse randomisierter Arbeiten konnte keinen signifikanten Nutzen von Paracetamol zur Therapie chronischer Schmerzen bei Knie- und/oder Hüftarthrose nachweisen [9]. Eine Cochrane-Analyse zur Wirksamkeit von Paracetamol bei Tumorschmerzen ergab,

dass kein signifikanter analgetischer Nutzen zu erwarten ist [10]. Eine Einzelarbeit konnte bei Patienten mit chronischen Knieschmerzen in der Langzeitbehandlung für die Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen eine signifikant bessere Schmerzlinderung als für beide Einzelsubstanzen demonstrieren [11]. Allerdings zeigte sich auch, dass es hierbei signifikant häufiger zu einem Abfall des Hämoglobin-Spiegels kam, welcher den Autoren zufolge mutmaßlich auf okkulte gastrointestinale Blutungen zurückging. Diesen Daten zufolge könnten NSAIDs und Paracetamol additive Effekte bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen besitzen.

Nebenwirkungen

Hepatotoxizität

Paracetamol wird über die Leber metabolisiert. Hierbei entsteht das hepatotoxische N-acetyl-p-Benzochinonimin (NAPQI), welches an Glutathion gebunden und renal ausgeschieden wird. Sind die Glutathionreserven des Körpers erschöpft, kann freies NAPQI zur Leberschädigung führen [12]. Aufgrund im Alter nachlassender Glutathion-Syntheseleistung der Leber empfehlen manche Autoren eine Dosisreduktion auf 3 g/d bei Patienten über 75 Jahren [13]. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg werden Einzeldosen von 15 mg/kg, respektive Tagesdosen von 60 mg/kg empfohlen. Bedacht werden sollten zudem chronische Glutathionmangelzustände, wie sie beispielsweise bei Mangelernährung, Alkoholismus, Diabetes mellitus oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten können.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Paracetamol gilt bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen als sichere Alternative zu den klassischen NSAIDs, jedoch stellen dies neuere Publikationen infrage. So zeigte ein systematisches Review ein signifikant erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen bei Einnahme von mehr als 2 g Paracetamol pro Tag [14]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die oben erwähnte Studie an Patienten mit Gonarthrose [11]. Hier

war das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Komplikationen unter Paracetamol mit einer Tagesdosis von 3 g vergleichbar mit dem unter einer Therapie mit Ibuprofen in einer täglichen Dosierung von 1.200 mg. Hinzu kommt der beschriebene additive Effekt beider Substanzen.

Asthma bronchiale

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Studien publiziert, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol im Kindesalter und der Entstehung eines Asthma bronchiale nahelegen [15,16]. Diese zeigen zwar tatsächlich Koinzidenzen, ob jedoch eine Kausalität resultiert, lässt sich ob des zumeist retrospektiven Studiendesigns kaum feststellen. So wird Paracetamol häufig zur Symptomlinderung bei Atemwegsinfekten eingenommen. Rezidivierende Atemwegsinfekte beim Kind [17] oder bei Schwangeren [18] sind jedoch selbst mögliche Wegbereiter eines Asthmas im späteren Lebensalter. Tatsächlich verlieren einige der Studien ihren signifikanten Zusammenhang zwischen Paracetamoleinnahme und Asthma, wenn die Häufigkeit von Atemwegsinfekten im Kindesalter mitberücksichtigt wird [19]. Eine Ausnahme hiervon bilden möglicherweise Kinder mit Glutathion-S-Transferasemangel. So fand eine aktuelle Arbeit zwar ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Asthmas und der Einnahme von Paracetamol, wenn dies nicht aufgrund von Atemwegsinfekten eingenommen wurde; bei Kindern mit Glutathion-S-Transferase-Polymorphismus konnte jedoch hier ein signifikanter Zusammenhang demonstriert werden [20].

Verhaltensauffälligkeiten

Einige Arbeiten berichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft und der Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sowie autistischer Störungen [21]. Diese Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert

werden, da es sich bei den genannten Arbeiten um epidemiologisch-retrospektive Studien handelt, von denen die meisten lediglich auf ICD-Verschleusungen oder elterliche Erinnerungen zurückgreifen.

Auswirkungen auf Stimmung und Psyche

Aktuelle Einzelarbeiten konnten mehrfach zeigen, dass die Einnahme von Paracetamol zu einer reduzierten Stressantwort auf Ereignisse sozialer Zurückweisung oder zur Reduktion von Empathie führt [22]. Da bislang lediglich Daten kleinerer Studien vorliegen, ist schwierig einzuschätzen, inwieweit die geschilderten Beobachtungen klinisch relevant sind.

Wechselwirkungen

Carbamazepin

Carbamazepin führt zu einer Induktion des Cytochroms CYP3A4, welches unter anderem Paracetamol zu NAPQI abbaut. Folglich fällt bei vermehrtem Vorliegen von CYP3A4 verstärkt hepatotoxisches NAPQI an, wodurch eine Komedikation zu Leberschädigungen führen kann [23].

Cumarine

Seit Längerem wird eine Wechselwirkung zwischen Vitamin-K-Antagonisten und Paracetamol im Sinne einer Wirkverstärkung diskutiert. In einer randomisiert-kontrollierten Studie zeigte die Gruppe unter Warfarin und Paracetamol eine signifikant erhöhte „international normalized ratio“ (INR) verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Paracetamol [24]. Gestützt wird dieses Ergebnis durch eine Post-mortem-Analyse [25].

Zu einer Interaktion von Paracetamol und Phenprocoumon existiert eine kleine kontrollierte Arbeit, in der Paracetamol in verschiedenen Dosierungen über einen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nicht zu einer Wirkverstärkung des Antikoagulans führte [26].

Setrone

Einzelne Arbeiten zeigen eine mögliche Wirkabschwächung von Paracetamol durch Setrone, große kontrollierte Studien existieren hierzu jedoch nicht [27].

Fazit

Die analgetische Potenz von Paracetamol ist begrenzt. Sinnhaft kann sein Einsatz bei stärkeren Schmerzen als Kombinationspartner zu NSAIDs sein, allerdings sollte eine längerfristige Komedikation aufgrund des möglicherweise erhöhten gastrointestinalen Risikos kritisch hinterfragt werden. Wichtigste Nebenwirkung ist die potenzielle Hepatotoxizität, weshalb der Einsatz bei Patienten mit Leberschädigungen zurückhaltend erfolgen sollte. Bei Patienten über 75 Jahren kann eine Reduktion der Tagesdosis auf 3 g erwogen werden, bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg werden Dosen von 15 mg/kg als Einzeldosis und 60 mg/kg als Tagesdosis empfohlen. Hinsichtlich kontrovers diskutierter Nebenwirkungen wie der Begünstigung einer Asthmaentstehung oder von Verhaltensauffälligkeiten ist angesichts der widersprüchlichen Datenlage bei behandlungsbedürftigen Schmerzen in der Schwangerschaft respektive bei Kindern ein kompletter Verzicht auf Paracetamol ebenso wenig angezeigt wie seine unkritische Verwendung.

Metamizol

Wirkweise

Der Wirkmechanismus von Metamizol ist nicht gänzlich verstanden. Unstrittig ist, dass eine Inhibition von COX-I und COX-II [28] bei seiner Wirkung eine Rolle spielt. Ferner finden sich Berichte über Wirkungen an Kalium-Kanälen [29], auf die Freisetzung endogener Opioide [30] und im glutamergen sowie im Endocannabinoid-System [30]. Auch Metamizol hat eine antipyretische Wirkung. Zudem ist ein spasmolytischer Effekt durch eine relaxierende Wirkung auf glatte Muskelzellen beschrieben [31].

Wirksamkeit bei akuten Schmerzen

Ein Cochrane-Review errechnete eine NNT von 2,4 für die Behandlung postoperativer Schmerzen nach einmaliger oraler Gabe von 500 mg Metamizol [32]. Daneben ist für Metamizol ein opi-

oidsparender Effekt in der postoperativen Schmerztherapie nach abdominalchirurgischen und urologischen Operationen beschrieben [33].

Aufgrund seiner spasmolytischen Wirkung ist Metamizol bei der Behandlung von Kolikschmerzen wirksam, wenngleich die systematische Evidenz hierzu gering ist.

Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen

Obgleich es sich bei Metamizol laut einer Umfrage um das in Deutschland bevorzugt eingesetzte Nichtopioidanalgetikum bei chronischen Schmerzen handelt [34], liegen zu seiner Wirksamkeit in diesem Zusammenhang nur wenige Daten vor. In einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit verschiedener Nichtopioid-Analgetika bei der Behandlung von Palliativpatienten verglichen [35]. Hier zeigte sich Metamizol wirksam als Therapieoption allein oder in Kombination mit stark wirksamen Opioiden. Ein systematisches Review zur Behandlung von Tumorschmerzen mit Metamizol zeigte ebenso eine klare Wirksamkeit [36] und kommt zur Schlussfolgerung, dass Metamizol aufgrund geringerer Nebenwirkungen in der Langfristtherapie bevorzugt gegenüber NSAIDs zum Einsatz kommen sollte.

Nebenwirkungen

Wirkung auf die Hämodynamik

Metamizol kann, besonders wenn zügig parenteral verabreicht, zu einem Blutdruckabfall führen. Ursächlich hierfür könnte eine Vasodilatation durch die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur sein. Die Häufigkeit ausgeprägter Hypotensionen wird auf eine von 300 intravenösen Anwendungen geschätzt [37], wobei Patienten mit vorbestehendem Volumenmangel besonders gefährdet und Todesfälle beschrieben sind. Deshalb gilt Metamizol hier als kontraindiziert [38]. Empfohlen wird die Gabe von maximal 0,5 g/min als Kurzinfusion unter Monitorkontrolle [39].

Allergische Reaktionen

Schwere allergische Reaktionen nach Verabreichung von Metamizol wurden

wiederholt dokumentiert [40]. Eine aktuelle Arbeit gibt eine Häufigkeit für allergische Reaktionen von 1:3.159 an [41]. Es handelt sich um eine Reaktion auf Basis vorheriger Sensibilisierung, betroffene Patienten können also zuvor Metamizol erhalten und gut vertragen haben [42].

Agranulozytose

Eine seltene, jedoch potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung ist die Metamizol-induzierte Agranulozytose (MIA). Obgleich sich hierzu in der Literatur viele Fallberichte finden, besteht über ihre tatsächliche Häufigkeit aufgrund heterogener Daten Unklarheit. Die große Streubreite der Datenlage illustriert ein Review, das in 22 eingeschlossenen Arbeiten eine Risikoerhöhung für die Entwicklung einer MIA um das 1,5-Fache bis hin zum 40,2-Fachen fand [43]. Was den Zeitpunkt des Auftretens einer MIA angeht, scheint das Risiko für ihr Entstehen in der ersten Behandlungswoche am höchsten zu sein und etwa zehn Tage nach dem Absetzen wieder auf Ausgangsniveau zu liegen [44]. Bei dauerhafter Einnahme soll es nach 30 bis 60 Behandlungstagen wieder absinken [45], jedoch liegen Fallberichte vor, in denen von der Entstehung einer MIA nach mehrjähriger Metamizol-Einnahme berichtet wird. Besonders ungünstig wird der Verlauf einer MIA durch Komedikation mit Methotrexat beeinflusst [46].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die MIA ein sehr seltenes Ereignis ist, das bei einer Therapie mit Metamizol nichtsdestotrotz stets bedacht werden sollte. Nach Ansicht mehrerer Fachgesellschaften sollte eine Aufklärung über die mögliche Nebenwirkung erfolgen und für ihre Symptome sensibilisiert werden [47]. Im Verdachtsfall ist die Therapie mit Metamizol umgehend zu beenden und es muss eine Blutbildkontrolle erfolgen.

Nephrotoxizität

Obwohl die Metabolite von Metamizol über die Niere ausgeschieden werden, sind für das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz keine Einschränkungen der Exkretion beschrieben [30]. Weltweit ist bislang nur sehr selten in

Fallberichten über ein akutes Nierenversagen nach Metamizol-Einnahme berichtet worden, wobei diese Fälle meist milde verliefen. Als möglicher Mechanismus wird eine reduzierte Nierenperfusion durch bei COX-Hemmung reduzierte Serumspiegel von renal vasodilatierenden Prostaglandinen mit konsekutiv gesteigertem Tonus der Vasa afferentia der Nierenglomeruli diskutiert. Einen weiteren möglichen Pathomechanismus stellen immuno-allergische Reaktionen im Sinne einer akuten interstitiellen Nephritis dar [48].

Metamizol sollte bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung vorsichtig eingesetzt werden, einige Autoren plädieren für eine reduzierte Tagesmaximaldosis von 3 g [49].

Hepatotoxizität

Aktive Metabolite von Metamizol werden hepatisch in weitere Zwischenprodukte umgewandelt, weshalb eine Akkumulation von Metamizol bei eingeschränkter Leberfunktion denkbar ist und auch in der Fachinformation für Metamizol aufgeführt wird. In einer älteren Arbeit konnten die Autoren zeigen, dass der Metabolismus von Metamizol bei Patienten mit Leberzirrhose verglichen mit gesunden Probanden signifikant reduziert ist [50]. Eine Dosisreduktion wird bei kurzfristiger Anwendung nicht empfohlen, zur langfristigen Anwendung liegen keine Daten vor. In einer aktuellen monozentrisch-retrospektiven Arbeit war Metamizol am zweithäufigsten das ursächliche Medikament unter 154 Fällen akuter arzneimittelinduzierter Leberschädigung [51]. Die Autoren beobachteten eine mittlere Latenz von vier Wochen nach Therapiebeginn, bis Leberenzym erhöhungen messbar waren, machen jedoch keine Angaben zu den jeweils verwendeten Dosierungen.

Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure

In den letzten Jahren wird eine mögliche Abschwächung des plättchenhemmenden Effektes von Acetylsalicylsäure (ASS) bei gleichzeitiger Einnahme von Metamizol diskutiert. Zugrunde liegt diesem Effekt vermutlich folgender Mechanismus: Metamizol konkurriert bei gleich-

zeitiger Einnahme mit ASS um dieselbe Bindungsstelle der COX-1 an Thrombozyten. Da die Halbwertszeit von ASS mit wenigen Minuten kurz ist, kommt es – wenn die Bindungsstelle reversibel mit Metamizol besetzt ist – nicht zu einer irreversiblen Hemmung der COX-1 durch ASS und der blutgerinnungshemmende Effekt bleibt aus. Diese Wechselwirkung konnte mehrfach in vitro und in vivo demonstriert werden [52]. Demgegenüber existieren Arbeiten, die in vivo keine signifikante Einschränkung des plättchenhemmenden Effektes von ASS nachweisen konnten [53].

Trotzdem äußert sich diese Wechselwirkung in Risikokollektiven nach ischämischem Insult oder bei koronarer Herzerkrankung klinisch in Form von verschlechtertem neurologischem Outcome oder gesteigerter Häufigkeit von Myokardinfarkten und erhöhter Letalität, wie entsprechende retrospektive Arbeiten zeigen [54,55]. Die Arzneimittelkommission der Bundesärzteschaft empfiehlt bis zum Vorliegen belastbarer Ergebnisse aus kontrollierten Studien die Indikation zum Einsatz von Metamizol bei Patienten, die protektiv ASS einnehmen, streng zu stellen und die Therapie auf die geringste wirksame Dosis und den kürzest möglichen Zeitraum zu begrenzen. Es wird empfohlen, ASS mindestens 30 Minuten vor Metamizol einzunehmen. Ob diese Maßnahme zuverlässig eine Interaktion verhindert, ist bislang jedoch unklar [56].

Immunsuppressiva

Metamizol und das Immunsuppressivum Tacrolimus besitzen Interaktionspotenzial [57]. Hintergrund ist die Induktion von Enzymen durch Metamizol, die den Abbau von Tacrolimus katalysieren und somit dessen Wirkspiegel senken [58]. Ein ähnlicher Effekt wurde auch für Ciclosporin beschrieben [59]. Deshalb sollte bei einem zunächst nicht erklärbaren Absinken des Spiegels dieser Medikamente stets auch an Metamizol als verursachendes Agens gedacht, respektive sollten bei Neubeginn einer Metamizol-Therapie bei entsprechenden Patienten die Wirkstoff-Spiegel engmaschig kontrolliert werden.

Fazit

Metamizol ist ein potentes Analgetikum und besitzt spasmolytische und antipyretische Eigenschaften. Aufgrund seiner geringen Nephrotoxizität eignet es sich vorsichtig eingesetzt auch für Patienten mit Niereninsuffizienz. Ungeachtet ihrer Schwere ist die Agranulozytose eine sehr seltene Nebenwirkung, über die Patienten zu ihrem Schutz und aus medicolegalen Gründen aufgeklärt werden sollten. Zudem ist das Interaktionspotenzial mit ASS zu bedenken und die Indikation für eine Metamizol-Therapie bei Patienten mit ASS-Einnahme streng zu stellen, respektive ein Einnahme-Abstand von mindestens 30 Minuten zwischen beiden Medikamenten einzuhalten. Ebenso sollten bei Begleitmedikation mit Ciclosporin oder Tacrolimus die mögliche wirkabschwächende Interaktion berücksichtigt und entsprechende Wirkstoff-Spiegelbestimmungen durchgeführt werden. Eine intravenöse Gabe sollte langsam (maximal 0,5 g/min) und nicht bei Kreislaufinstabilität erfolgen. Insgesamt betrachtet erscheint Metamizol im Vergleich mit den ähnlich wirksamen NSAIDs als das sicherere Medikament.

NSAID

Wirkweise

Alle NSAIDs besitzen eine analgetische und antiphlogistische Wirkung, die sich aus dem gemeinsamen Wirkmechanismus der Inhibition der COX heraus erklärt [60]. Die Coxibe werden als selektive COX-2-Hemmer von den unselektiven traditionellen NSAIDs (tNSAIDs) unterschieden, welche beide COX-Isoformen inhibieren. Hinsichtlich des Ausmaßes der Inhibition beider COX-Unterformen bestehen zwischen den einzelnen Wirkstoffen zum Teil beträchtliche Unterschiede. So hemmt beispielsweise das tNSAID Diclofenac stärker die COX-2, während Ibuprofen und Naproxen stärker die COX-1 inhibieren [61]. Ähnliche Unterschiede bestehen bei COX-2-Hemmern [62]. Während Celecoxib die COX-2 etwa zehnfach stärker inhibiert als die COX-1, besitzt Etoricoxib eine nochmals etwa zehnfach

gesteigerte Affinität zur COX-2 [63,64]. Zudem ist bekannt, dass NSAIDs, hier besonders Diclofenac, nach topischer Applikation relevante Wirkspiegel in dicht unter der Haut liegenden Gelenken erreichen, ohne dabei relevante systemische Nebenwirkungen trotz lokaler Wirksamkeit auszulösen [65,66].

Wirksamkeit bei akuten Schmerzen

Zur Wirksamkeit von NSAIDs bei postoperativen Schmerzen existieren verschiedene Cochrane-Reviews für unterschiedliche Substanzen beider Gruppen (Tab. 1). Die NNTs lagen bei ungefähr äquivalenten Dosen zwischen 1,8 und 2,7. Auch für NSAIDs ist ein opioidsparender Effekt in der postoperativen Schmerztherapie beschrieben [67].

Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen

Ein Cochrane-Review zum Einsatz von NSAIDs bei Tumorschmerzen fand Evidenz geringer Qualität für eine effektive Schmerzreduktion [68]. Bei chronischen LWS-Beschwerden führen NSAIDs laut eines Cochrane-Reviews zu einer leichten Besserung von Schmerzen und schmerzbedingten körperlichen Einschränkungen [69]. Eine Metaanalyse zum Einsatz von Nicht-Opioidanalgetika im Palliativbereich konnte für NSAIDs einen signifikanten analgetischen Nutzen, überwiegend bei der Behandlung von Skelettmetastasen, zeigen [35]. In einer weiteren Metaanalyse zum Einsatz von Nicht-Opioidanalgetika bei Knie-

und Hüftarthroseschmerzen, in welcher mehr als 60.000 Patienten berücksichtigt wurden, zeigten Diclofenac und Etoricoxib die beste analgetische Wirkung [9].

Zur topischen Anwendung von NSAIDs existiert ein Cochrane-Review, in welchem Diclofenac eine dem Placebo überlegene Schmerzlinderung bei Arthroseschmerzen zeigte ohne mehr Nebenwirkungen auszulösen [70].

Nebenwirkungen

Gastrointestinaltrakt

NSAIDs können zu Schädigungen der gastrointestinalen Mukosa bis hin zur Ulkusbildung führen. Ursächlich ist die Inhibition der COX-1, deren Produkt auch mukosaprotektive Prostaglandine sind. Da die verschiedenen Substanzen beider NSAID-Gruppen unterschiedliche Affinitäten zu den beiden COX-Isoformen zeigen, besitzen sie auch unterschiedliches Potenzial zur Schädigung der gastrointestinalen Mukosa.

Verschiedene Übersichtsarbeiten konnten demonstrieren, dass Coxibe verglichen mit tNSAIDs seltener zu gastrointestinalen Komplikationen führen [71]. Dabei führte das für das kardiovaskuläre System günstige Naproxen aufgrund seiner COX-1-Selektivität häufiger, Etoricoxib und Celecoxib (v. a. in moderater Dosierung von 200 mg/d) seltener zu oberen gastrointestinalen Komplikationen. Das gepoolte relative Risiko variiert zwischen den Einzelsubstanzen mitunter

Tabelle 1

Wirksamkeit verschiedener NSAIDs bei postoperativen Schmerzen in den jeweiligen Cochrane-Analysen.

Substanz	Applikationsweg	Dosis	NNT
Parecoxib	intravenös/intramuskulär	10 mg/20 mg/40 mg	3,1/2,4/1,8
Diclofenac	intravenös	3,75 mg–75 mg	3,8–2,4
	oral	50 mg	2,1
Celecoxib	oral	200 mg/400 mg	4,2/2,6
Etoricoxib	oral	120 mg	1,8
Ibuprofen	oral	200 mg/400 mg	2,7/2,5
Ibuprofen + Paracetamol	oral	200 mg + 500 mg	1,6
		400 mg + 1.000 mg	1,5
Naproxen	oral	500 mg	2,7

erheblich (Tab. 2). Bemerkenswert ist die Beobachtung aus der größten bislang vorliegenden Metaanalyse zu diesem Thema, dass schwere Komplikationen in etwa 99 % der Fälle dann auftraten, wenn das jeweilige NSAID in Hochdosistherapie angewendet wurde [71]. Erwähnenswert ist zudem eine randomisierte kontrollierte Arbeit, die Naproxen (1.000 mg/d) und Protonenpumpeninhibitor (PPI) mit Celecoxib (200 mg/d) plus PPI bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und protektiver ASS-Einnahme aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankung vergleicht [72]. Hier kam es unter Celecoxib-Therapie zu signifikant weniger gastrointestinalen Blutungen bei vergleichbarer Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen.

Kardiovaskuläres System

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind sowohl für tNSAIDs als auch für Coxibe beschrieben. Zugrundeliegender Pathomechanismus ist vermutlich eine durch Hemmung der COX-2 vermittelte Inhibition der Prostazyklin-Produktion, welche ihrerseits eine Steigerung der Produktion von prothrombotisch wirkendem Thromboxan-A₂ zur Folge hat [73]. Hinzu kommen Einflüsse auf Blutdruck, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie die endotheliale Stickstoffmonoxid-Produktion. Deshalb ist bei kardiovaskulären Vorerkrankungen der Einsatz von Coxiben und des eher COX-2-selektiven tNSAID Diclofenac besonders kritisch zu sehen.

Auch hier illustrierte die größte vorliegende Metaanalyse, dass relevante Komplikationen in etwa 99 % der Fälle unter Hochdosistherapie mit NSAIDs auftraten. Bezüglich der Einzelsubstanzen besitzen offenbar Naproxen und Celecoxib (in moderater Dosierung von 200 mg/d) ein günstiges kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil [74].

Hinsichtlich Naproxen muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass sein günstiges kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil vermutlich auf eine ausgeprägte COX-1- und damit Plättchenaggregationshemmung zurückzuführen ist. Diese ist jedoch nur für höhere Dosen von 1.000 mg/d beschrieben [75]. Ge-

Tabelle 2

Relatives Risiko für obere gastrointestinale Komplikationen einzelner NSAIDs (nach [94]).

NSAID	gepooltes relatives Risiko	95 %-Konfidenzintervall
Celecoxib	1,45	1,17–1,81
Ibuprofen	1,84	1,54–2,20
Rofecoxib	2,32	1,89–2,86
Diclofenac	3,34	2,79–3,99
Naproxen	4,10	2,91–5,90

ringere Dosen scheinen nicht auszureichen, um eine adäquate Plättchenhemmung zu bewirken [76]. Insofern ist es denkbar, dass bei Dosen unter 1.000 mg/d paradoxerweise die kardiovaskulären Vorteile von Naproxen geringer ausgeprägt sind als in höheren Dosierungen.

Die bereits zuvor genannte Arbeit, welche Naproxen mit Celecoxib, jeweils gepaart mit PPI, bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und kardiovaskulärer Vorerkrankung mit protektiver ASS-Einnahme verglich, zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Konstellation und den gewählten Dosierungen (Naproxen 1.000 mg/d, Celecoxib 200 mg/d)[72].

Nahtinsuffizienzen nach colorektaler Chirurgie

In den vergangenen Jahren legten einige Arbeiten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAIDs und Anastomoseninsuffizienzen nach colorektalen Operationen nahe. Obwohl es sich hierbei überwiegend um retrospektive Arbeiten mit beschränkter Aussagekraft handelt, kommt eine aktuelle Metaanalyse unter Einschluss von über 30.000 Patienten aus 24 Einzelarbeiten, darunter auch sechs randomisiert-kontrollierte Studien, zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von NSAIDs im Rahmen von gastrointestinalen Eingriffen mit Anastomoseninsuffizienzen assoziiert ist [77]. Eine weitere neue Arbeit wiederum konnte keine Assoziation zwischen NSAID-Einnahme und Anastomosenkomplikationen nach colorektalen Tumoroperationen feststellen [78].

Renale Nebenwirkungen

Hintergrund von Nierenschädigungen durch NSAIDs ist eine fehlende vasodilatierende Wirkung renaler Prostaglandine an den Vasa afferentia der Glomeruli nach COX-Inhibition. Aus der resultierenden verminderten Nierenperfusion kann ein akutes Nierenversagen (AKI) entstehen [79]. Besonders relevant wird dieser Effekt bei vorbestehender chronischer renaler Vasokonstriktion, beispielsweise in höherem Lebensalter, bei Niereninsuffizienz oder Volumenmangel. Zwischen tNSAIDs und Coxiben existieren größeren Meta-Analysen zufolge keine Unterschiede hinsichtlich der Risikoerhöhung für ein AKI [80]. Die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern und Diuretika unter NSAID-Therapie steigert das Risiko für ein AKI zusätzlich.

Auswirkung auf den Blutdruck

NSAIDs können zu einer Steigerung des Blutdrucks beitragen [81]. Bedingt ist dies vermutlich durch eine Vasokonstriktion aufgrund fehlender vasodilatatorischer Prostaglandineffekte sowie einer renalen Salz- und Wasserretention. Bei Hypertonikern scheint dieser Effekt zudem ausgeprägter zu sein als bei normotensiven Patienten [82]. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass diese Nebenwirkung bei Coxiben aufgrund der COX-2-vermittelten vasodilatierenden Prostazyklin-Produktion stärker ist, wobei vor allem Etoricoxib zu Blutdruckanstiegen führte, während Celecoxib weniger Einfluss hatte [83].

Asthma bronchiale

Bei einem Teil der Bevölkerung kommt es nach ASS-Einnahme zu Asthma-

anfällen im Sinne eines sogenannten Analgetika-Asthmas. Auch tNSAIDs können zu derartigen Attacken führen, insbesondere bei Patienten mit bekanntem Analgetika-Asthma. Hier liegt die Kreuzreaktivität bei nahezu 100 % [84]. Coxibe scheinen in dieser Hinsicht weniger bedenklich zu sein [85].

Antidepressive Wirkungen

In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten zu möglichen antidepressiven Effekten von NSAIDs erschienen [86]. Wie ausgeprägt diese Effekte sind, kann angesichts einer widersprüchlichen Datenlage und fehlenden randomisiert-kontrollierten Studien aktuell nicht beantwortet werden.

Wechselwirkungen

ASS

NSAIDs können den plättchenhemmenden Effekt von ASS abschwächen [87]. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde bereits bei Metamizol geschildert. Am stärksten führen Ibuprofen und Naproxen zu einer signifikanten Abnahme des kardioprotektiven Effektes von ASS, weshalb eine Komedikation vermieden werden oder zeitversetzt erfolgen sollte. Für Diclofenac und Celecoxib scheint das Interaktionspotenzial vernachlässigbar [88].

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) allein können bereits das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen [89]. Verschiedene Metaanalysen konnten zeigen, dass dieses Risiko durch zeitgleiche Anwendung von NSAIDs zusätzlich gesteigert wird [90].

Glukokortikoide

Glukokortikoide selbst erhöhen das Risiko für die Entstehung gastrointestinaler Ulcera, wenn auch in einem geringeren Ausmaß als NSAIDs [91]. Werden beide Wirkstoffe kombiniert, so scheinen sie einen additiven Effekt zu besitzen [92].

ACE-Hemmer / Diuretika

Neuere Studien legen den Schluss nahe, dass die gleichzeitige Einnahme von NSAIDs, ACE-Hemmern/Angiotensin-Re-

zeptorblockern und Diuretika das Risiko für das Auftreten eines AKI im Vergleich zur alleinigen Einnahme von NSAIDs weiter erhöht [93].

Fazit

NSAIDs sind Analgetika, deren Stärke vor allem im Bereich von muskuloskeletalen und entzündlichen Schmerzen liegt. Hauptnebenwirkungen sind gastrointestinale sowie kardiovaskuläre Komplikationen. Da das Risikopotenzial der verschiedenen Substanzen für diese Nebenwirkungen unterschiedlich ist, sollte bei Einsatz eines NSAID stets ein sich an Vorerkrankungen und Begleitmedikation orientierendes individuelles Behandlungsschema erstellt werden. Hierzu empfehlen die aktuellen Leitlinien den Schutz des Gastrointestinaltrakts durch die zusätzliche Gabe eines PPI zu einem tNSAID oder den primären Einsatz eines Coxibs bei Patienten mit erhöhtem gastrointestinales Risiko. Dieses besteht für Patienten ab dem 65. Lebensjahr, bei positiver Ulkusanamnese, einer Helicobacter pylori-Infektion, schwerer Allgemeinerkrankung oder Komedikation mit Gerinnungshemmern, SSRI sowie Glukokortikoiden. Treffen mehrere dieser Risikofaktoren zusammen, besteht ein sehr hohes Risiko für gastrointestinale

Komplikationen. In diesem Fall wird die Kombination aus einem Coxib und einem PPI empfohlen. Zusätzlich sollte das kardiovaskuläre Risiko evaluiert und bei erhöhtem Risiko ein entsprechend günstiges NSAID verwendet werden, hierzu zählen Naproxen und Celecoxib in moderater Dosierung (200 mg/d). Hinsichtlich Naproxen sollten jedoch seine ausgeprägten gastrointestinales Nebenwirkungen sowie die womöglich schwächere kardioprotektive Wirkung in niedrigeren Dosierungen (<1.000 mg/d) bedacht werden. Einen Vorschlag zur Entscheidungsfindung zeigt Tabelle 3. Neben diesen Abwägungen ist beim Einsatz von NSAIDs deren blutdrucksteigernde Wirkung gerade bei Hypertonikern zu bedenken. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten möglichst kein NSAID erhalten, von einer Kombination mit ACE-Hemmern/Sartanen und Diuretika ist abzusehen. Zudem muss bei Begleitmedikation mit ASS das Interaktionspotential von NSAIDs bedacht werden. Perioperativ sollte der Einsatz von NSAIDs im Rahmen von colorektalen Eingriffen zurückhaltend erfolgen. Da die meisten der schwerwiegenden Komplikationen durch eine NSAID-Therapie im Bereich hoher Dosierungen auftreten, sollte stets die geringstmöglich

Tabelle 3

Vorschlag zur Entscheidungsfindung zum NSAID-Einsatz unter Berücksichtigung des gastrointestinales und kardiovaskulären Risikos.

		Kardiovaskuläres Risiko Risikofaktoren: • Koronare Herzerkrankung • Art. Verschlusskrankheit • Herzinsuffizienz	
		niedrig	hoch
Gastrointestinales Risiko Risikofaktoren: • Alter > 64 Jahre • Ulkusanamnese • Helicobacter pylori-Infektion • schwere Allgemeinerkrankung • Begleitmedikation mit SSRI, Antikoagulation oder Glukokortikoid	niedrig	jedes NSAID	Naproxen bei ASS-Einnahme: Celecoxib in moderater Dosis (200 mg/d)
	hoch (1 Risikofaktor)	tNSAID + PPI oder Coxib	wenn möglich NSAIDs vermeiden/topische Gabe erwägen Naproxen + PPI bei ASS-Einnahme: Celecoxib in moderater Dosis (200 mg/d)
	sehr hoch (> 1 Risikofaktor)	Coxib + PPI	Celecoxib in moderater Dosis (200 mg/d) + PPI

wirksame Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Bei geringeren Beschwerden oberflächlich gelegener Gelenke kann zudem eine topische Therapie erwogen werden.

Literatur

1. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/m01-antiphlogistika-und-antirheumatika/verbrauch/> (Zugriffsdatum: 02.10.2019)
2. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/n02-analgetika/top-10/> (Zugriffsdatum: 02.10.2019)
3. Atzendorf J, Rauschert C, Seitz N-N, Lochbühler K, Kraus L: The use of alcohol, tobacco, illegal drugs and medicines: An Estimate of Consumption and Substance-Related Disorders in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:577–584
4. Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, et al: What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther* 2010;35(6):617–638
5. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R: Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5)
6. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L: Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11)
7. 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):505–513
8. Mörwald EE, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mazumdar M, Memtsoudis SG: Intravenous Acetaminophen Does Not Reduce Inpatient Opioid Prescription or Opioid-Related Adverse Events Among Patients Undergoing Spine Surgery. *Anesth Analg* 2018;127(5):1221–1228
9. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al: Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390(10090):e21–e33
10. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al: Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;17(8):724–735
11. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, et al: A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1534–1541
12. Rumack BH: Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(1):3–20
13. Wehling M: Paracetamol. Efficacious and safe for all ages. *Schmerz* 2013;27(1):20–25
14. Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA: Upper Gastrointestinal Complications among Users of Paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):297–303
15. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al: Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4616
16. Magnus MC, Karlstad Ø, Håberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W: Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma:

- the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *International J Epidemiol* 2016;45(2):512–522
17. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al: Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(7):667–672
 18. Hughes CH, Jones R, Wright DE, Dobbs FF: A retrospective study of the relationship between childhood asthma and respiratory infection during gestation. *Clin Exp Allergy* 1999;29(10):1378–1381
 19. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ: Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2218–2230
 20. Dai X, Dharmage SC, Abramson MJ, Erbas B, Bennett CM, Svanes C, et al: Early life acetaminophen exposure, glutathione S-transferase genes, and development of adolescent asthma in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(5):1035–1044
 21. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P-C, Olsen J: Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168(4):313–318
 22. Ratner KG, Kaczmarek AR, Hong Y: Can Over-the-Counter Pain Medications Influence Our Thoughts and Emotions? *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences* 2017;5(1):82–89
 23. Jickling G, Heino A, Ahmed SN: Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. *Epileptic Disord* 2009;11(4):329–332
 24. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Sollier CBD, Simoneau G, Mazoyer E, et al: Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006;91(12):1621–1627
 25. Launiainen T, Sajantila A, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I: Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;66(1):97–103
 26. Gadisseur APA, Van der Meer FJM, Rosendaal FR: Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomized double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1(4):714–717
 27. Ramirez L, Cros J, Marin B, Boulogne P, Bergeron A, de Lafont GE, et al: Analgesic interaction between ondansetron and acetaminophen after tonsillectomy in children: The Paratron randomized, controlled trial. *Eur J Pain* 2014;19(5):661–668
 28. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K: Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyron. *Br J Pharmacol* 2009;151(4):494–503
 29. Santos dos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MCP, Bonet IJM, Tambeli CH, et al: The analgesic effect of dipyron in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal K-ATP channel opening and CB1 receptor activation. *Eur J Pharmacol* 2014;741:124–131
 30. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N: Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014;26(6):3329–3337
 31. Ergün H, Ayhan IH, Tulunay FC: Pharmacological characterization of metamizol-induced relaxation in phenylephrine-precontracted rabbit thoracic aorta smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1999;33(3):237–241
 32. Hearn L, Derry S, Moore RA: Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4)
 33. Tempel G, Hundelshausen von B, Reeker W: The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med* 1996;22(10):1043–1047
 34. Reist L, Erlenwein J, Meißner W, Stammschulte T, Stüber F, Stamer UM: Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain* 2018;22(6):1103–1112
 35. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al: Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(7):1235–1254
 36. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al: Metamizole/dipyron for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017;31(1):26–34
 37. Zoppi M, Hoigne R, Keller MF, Streit F, Hess T: Reducing blood pressure with Dipyron (novaminsulfone sodium). *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113(47):1768–1770
 38. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Lebensbedrohliche hypotensive Reaktionen nach Metamizol. *Dtsch Arztebl* 2009;106(17):846–847
 39. Kreuz R, Bolbrinker J: Pharmacology of non-opioid analgesics. *Schmerz* 2018;33(2):165–179
 40. Janke C, Schmeck J, Passani D, Dodidou P, Stuck B, Kerger H: Anaphylactic cardiocirculatory failure after intraoperative application of dipyron. *Anaesthesist* 2003;52(4):321–325
 41. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, la Borbolla de JM, Moncada R, et al: The Incidence of Perioperative Hypersensitivity Reactions. *Anesth Analg* 2015;121(1):117–23
 42. Brack A: Nichtopioid-Analgetika in der perioperativen Schmerztherapie. *Anästh Intensivmed* 2019;60:65–74
 43. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J: Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(5):459–477
 44. Stammschulte T, Ludwig W-D, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U: Metamizole (dipyron)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(9):1129–1138
 45. Haschke M, Liechti ME: Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR. *Swiss Medical Forum* 2017;17(48):1067–1073
 46. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K: Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;126(2):116–125
 47. Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, Koppert W, Freys S, Meißner W et al: Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. *Anästh Intensivmed* 2019;60:403–409. DOI: 10.19224/ai2019.403
 48. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S: Acute Kidney Injury Associated with Metamizole Sodium Ingestion. *Ren Fail* 2011;33(5):544–547
 49. Sittl R, Bäuml P, Stumvoll AM, Irnich D, Zwissler B: Considerations concerning the perioperative use of metamizole. *Der Anaesthesist* 2019;68(8):530–537
 50. Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M: Dipyron metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(2):198–209

51. Sebode M, Reike Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, et al: Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(7):1406–1415
52. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlaković G, Werdehausen R, Hohlfeld T: Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(5):288–296
53. Wilczyński M, Wybraniec MT, Sanak M, Góral J, Mizia-Steć K: Metamizole and Platelet Inhibition by Aspirin Following on-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;32(1):178–186
54. Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F, Gliem M, Jander S, Levkau B, et al: Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016;87:66–69
55. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, et al: Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017;236:76–81
56. Pfrepper C, Dietze C, Remane Y, Bertsche T, Schiek S, Kaiser T, et al: Intake of aspirin prior to metamizole does not completely prevent high on treatment platelet reactivity. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(4):483–490
57. Sigaroudi A, Jetter A, Mueller TF, Kullak-Ublick G, Weiler S: Severe reduction in tacrolimus concentrations with concomitant metamizole (dipyron) therapy in transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(6):869–872
58. Lutz M: Metamizole (Dipyron) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol* 2019;59(11):1433–1442
59. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, Admon D, Levy M: The effect of short-term dipyron administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(6):475–478
60. Simmons DL, Botting RM, Hla T: Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387–437
61. Li X, Fries S, Li R, Lawson JA, Probert KJ, Diamond SL, et al: Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(47):16830–16835
62. Cryer B, Feldman M: Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med* 1998;104(5):413–421
63. Patrignani P, Panara MR, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S, et al: Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271(3):1705–1712
64. Schmidt H, Geisslinger G: Selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pharmacology and state of knowledge following commercial availability. Schmerz* 2001;15:207–219
65. Efe T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S, et al: Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;22(2):345–350
66. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al: Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med* 2018;52(10):642–650
67. Reuben SS: Update on the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in the management of acute pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(5):440–450
68. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al: Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(7)
69. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(2)
70. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA: Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4)
71. Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–779
72. Chan FKL MD, MPH JYLC, MPhil YKT, MBChB KL, MD GLHW, PhD SCN, et al: Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017;389(10087):2375–2382
73. Caughey GE, Cleland LG, Penglez PS, Gamble JR, James MJ: Roles of Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in Prostanoid Production by Human Endothelial Cells: Selective Up-Regulation of Prostacyclin Synthesis by COX-2. *J Immunol* 2001;167(5):2831–2838
74. Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES: Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol* 2018;59(1):55–73
75. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Mlnuz P, et al: Clinical Pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004;109(12):1468–1471
76. Hinz B, Cheremina O, Besz D, Zlotnick S, Brune K: Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(4):180–186
77. Jamjitrongs S, Matsuda A, Matsumoto S, Kamonvarapitak T, Sakurazawa N, Kawano Y, et al: Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic leakage after gastrointestinal anastomoses: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg* 2020;4(1):64–75
78. Arron MNN, Lier EJ, de Wilt JHW, Stommel MWJ, van Goor H, Broekten RPG: Postoperative administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer surgery does not increase anastomotic leak rate; A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(12):2167–2173
79. Patrono C, Dunn MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987;32(1):1–12
80. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL: Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26(4):285–291

81. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al: Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017;38(44):3282–3292
82. Johnson AG: NSAIDs and Increased Blood Pressure. *Drug Saf* 1997;17(5):277–289
83. Chan CC, Reid CM, Aw T-J, Liew D, Haas SJ, Krum H: Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(12):2332–2341
84. Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328(7437):434
85. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson CJ, Donnan PT, Santiago VH: Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clinical Immunol* 2013;134(1):40–45
86. Eyre HA, Air T, Proctor S, Rositano S, Baune BT: A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;57:11–16
87. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al: Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001;345(25):1809–1817
88. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijine N: The Antiplatelet Effect of Six Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Their Pharmacodynamic Interaction With Aspirin in Healthy Volunteers. *Am J Cardiol* 2008;101(7):1060–1063
89. Wang Y-P, Chen Y-T, Tsai C-F, Li S-Y, Luo J-C, Wang S-J, et al: Short-Term Use of Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Am J Psychiatry* 2013;171(1):54–61
90. Loke YK, Trivedi AN, Singh S: Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;27(1):31–40
91. Narum S, Westergren T, Klemp M: Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4(5):e4004587
92. Harris CL, Raisch DW, Abhyankar U, Marfatia S, Campbell HM, Sather MR: GI Risk Factors and Use of GI Protective Agents Among Patients Receiving Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Ann Pharmacother* 2016;40(11):1924–1931
93. Mangoni AA, Kholmurodova F, Mayner L, Hakendorf P, Woodman RJ: The Concomitant Use of Diuretics, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (Triple Whammy), Extreme Heat, and In-Hospital Acute Kidney Injury in Older Medical Patients. *Adv Ther* 2017;34(11):2534–2541
94. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt* 2013;110(29-30):1447–1448.

Korrespondenz- adresse



Dr. med.
Rainer Thomas

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin

Marienhaus Klinikum Mainz

An der Goldgrube 11

55131 Mainz, Deutschland

Tel.: 06131 575 831258

E-Mail: rainer.thomas@marienhaus.de

ORCID-ID: 0000-0002-6410-164X