

Hemmstoffe der Cyclooxygenasen

Die Hemmung der COX-2 vermittelt alle therapeutischen Effekte der COX-Inhibitoren, während die Nebenwirkungen gleichermaßen durch Hemmung der COX-1 und COX-2 verursacht werden. Paracetamol und Metamizol vermitteln den größten Teil ihrer therapeutischen Wirkung durch Hemmung der COX-2.

Ihre zentrale Rolle in der Nozizeption und Inflammation macht COX-Inhibitoren zu hochwirksamen Analgetika und Antiphlogistika. COX-Hemmstoffe wie die Salicylat-Abkömmlinge der Weidenrinde oder Pyrazolone standen am Anfang der modernen pharmazeutischen Industrie und Pharmakotherapie. So überrascht es nicht, dass in den letzten 100 Jahren zahlreiche Wirkstoffe mit unzähligen Abkömmlingen und Generika auf den Markt gekommen

Nichtsteroidale Analgetika – Wirkstoffe und repräsentative Vertreter	
INN	Handelsname
Unselektive COX-Hemmstoffe und präferenzielle COX-2-Hemmstoffe	
Acetylsalicylsäure (ASS)	Aspirin®
Diclofenac	Voltaren®
Dexibuprofen	Dolomagon®
Dexketoprofen	Sympal®
Flurbiprofen	Dobendan Strepsils®
	Direkt
Ibuprofen	Dolormin®
Indometacin	Generika wie Indomet-ratiopharm
Ketoprofen	Spondylon®
Ketorolac-Trometamol	Acular®
Meloxicam	Mobec®
Nabumeton	Relifex®
Naproxen	Proxen®
Phenylbutazon	Ambene®
Piroxicam	Generika wie Piroxicam Stada®
Phenazon	Migräne Kranit®
Propyphenazon	Demex®
Selektive COX-2-Hemmstoffe (Coxibe)	
Celecoxib	Celebrex®
Etoricoxib	Arcoxia®
Parecoxib	Dynastat®
COX-Hemmstoffe mit zusätzlicher Wirkung	
Metamizol	Novalgin®
Paracetamol	ben-u-ron®

sind. Wodurch unterscheiden sich die vielen COX-Inhibitoren? Warum gibt es nicht einen Wirkstoff mit optimalem Wirkprofil?

Warum COX-Inhibitor die bessere Bezeichnung ist oder vom Unglück der „Nicht“-Begriffe

Die Bezeichnung Analgetika der Stufe 1 als NSAR oder NSAID ist aus mehreren Gründen unzutreffend, irreführend und falsch.

Generell sind „Nicht“-Begriffe ungeschickt, denn COX-Inhibitoren sind nicht nur keine „Nicht-steroidalen Analgetika“, sie sind auch keine Pfannkuchen oder Fahrräder etc.

Was ist notwendig für die Analgesie: Hemmung von COX-1 und/oder von COX-2?

Die alleinige Hemmung der COX-2 reicht für eine maximale analgetische und antiphlogistische Wirkung aus. Die wichtigsten Argumente für die Klinik kommen von den selektiven COX-2-Inhibitoren (Coxiben). Die analgetische Effizienz von Coxiben wie dem Etoricoxib wird von keinem COX-1-Inhibitor übertroffen. Etoricoxib kann ebenso effektiv wie das



Foto: Heinzgerald - Fotolia.com

für COX-1 hochaffine Indometacin das Gichterythem vermindern, ein massives peripheres Entzündungsgeschehen. Schließlich ließ sich tierexperimentell die Prostaglandin-Produktion im Liquor mit COX-2-Inhibitoren, aber nicht mit COX-1-Inhibitoren senken.

! Für die Analgesie ist immer die Hemmung der COX-2 notwendig. Der Versuch, wegen möglicher Nebenwirkungen die Dosis zu reduzieren und die COX-2 damit weniger zu hemmen, führt per se immer zu einer verminderten analgetischen Wirkung.

Tab. 4: Therapeutisches Wirkprofil der COX-Inhibitoren

	antipyretisch	analgetisch	antiphlogistisch	Hemmung der Thrombozytenaggregation
ASS	+	+	+	+
unselektive COX-Inhibitoren	+	+	+	(+)*
Coxibe	+	+	+	∅
Paracetamol, Metamizol	+	+	∅	∅

* nicht therapeutisch relevant, nur UAW

- **NSAR:** COX-Inhibitoren werden geschätzt zu 95% außerhalb einer rheumatischen Arthritis eingesetzt. In der modernen Rheuma-Therapie werden immer weniger COX-Inhibitoren benötigt. Das „R“ hat heute seine Berechtigung verloren.
- **NSAID:** Paracetamol und Metamizol, die ihre Wirkung hauptsächlich über die COX-Hemmung entfalten, sind keine antiphlogistischen Analgetika. Umgekehrt sind zahlreiche antiphlogistische Wirkstoffe wie Immunmodulatoren oder Biologika nicht im Begriff NSAID eingeschlossen.
- **NSA für „nicht-steroidale Analgetika“** bezeichnet per se alle Analgetika außerhalb der Opioide und Steroide, also z. B. auch Lokalanästhetika, Capsaicin oder Flupirtin u.v.a.m. Damit ist dieser Begriff bedeutungsleer.
 - ! Der Begriff „Nicht-steroidale Analgetika“ suggeriert auch, das Steroide Analgetika sind. Das ist nicht richtig.
- COX-Inhibitoren umfassen jene Analgetika/Antiphlogistika, deren Wirkung ausschließlich oder überwiegend durch COX-Hemmung realisiert

wird. Damit sind auch Paracetamol und Metamizol COX-Inhibitoren.

! Der vorliegende Artikel bezeichnet als COX-Inhibitoren jene Analgetika, die ihre Wirksamkeit ausschließlich/überwiegend über die Hemmung der COX-1 und/oder COX-2 entfalten. Wirkung und Nebenwirkungen lassen sich damit (fast) ausschließlich und gut nachvollziehbar über das Verständnis die veränderte Prostaglandin-Synthese verstehen.

Alle anderen Analgetika der Stufe 1 werden im nachfolgenden Beitrag besprochen

Das allgemeine Wirkprofil

Die wesentlichen Indikationen von COX-Inhibitoren sind Schmerzen, Entzündungen und Fieber. Diese therapeutischen Ziele beschreiben gut das generelle Wirkprofil der NSA (Tab. 4). Die Trennung von Analgesie und Entzündungshemmung ist klinisch meist nicht möglich, da der Schmerz ein Teil des Entzündungsgeschehens ist (dolor, rubor, calor, tumor). Bei Entzündungen sollten möglichst immer antiinflammatorische Analgetika verordnet werden. ▷

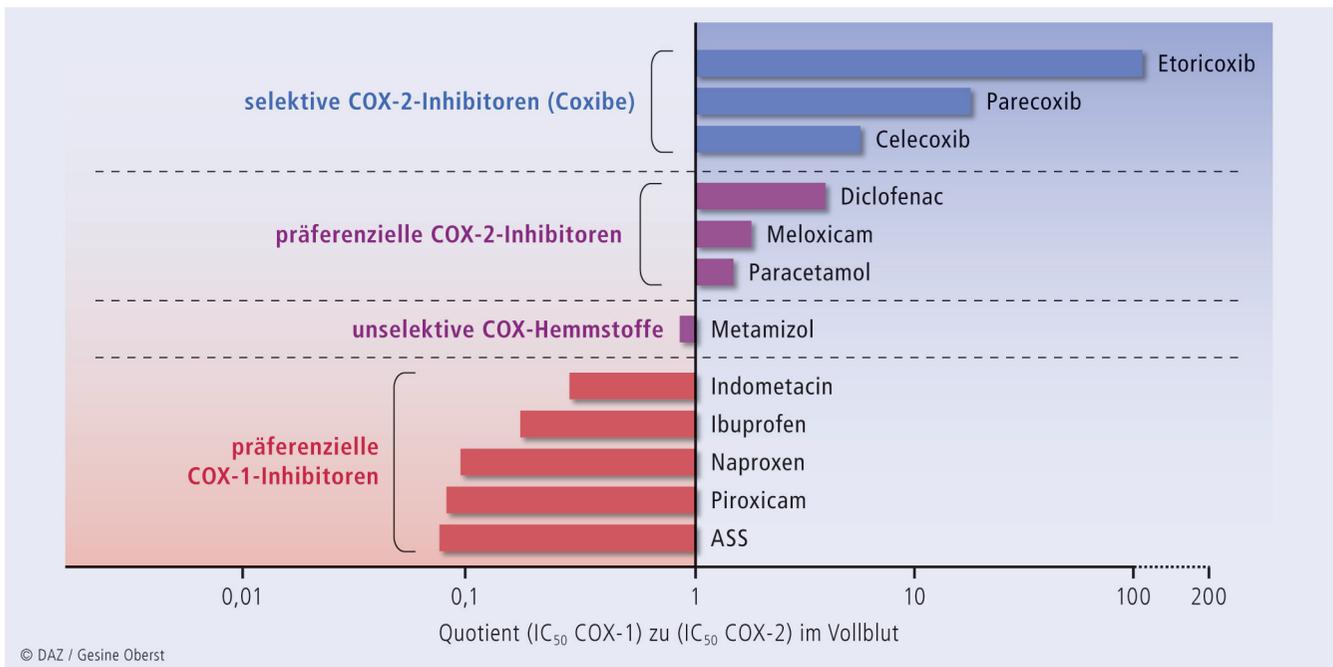


Abb. 5: SELEKTIVITÄT VON COX-HEMMSTOFFEN Die COX-Inhibitoren lassen sich in präferenzielle COX-1-, unselektive COX-, präferenzielle COX-2- und selektive COX-2-Hemmstoffe (Coxibe) einteilen. Die x-Achse gibt logarithmisch den Quotienten IC₅₀(COX-1)/IC₅₀(COX-2) an [nach Riendeau et al., 2001]. Der Wert des Quotienten darf wegen der großen Variabilität der Testsysteme nicht zu „wörtlich“ genommen werden. Die präferenziellen COX-2-Hemmer werden gewöhnlich den unselektiven COX-Hemmern zugeordnet.

Tab. 5: Wirkmechanismen der COX-Inhibitoren		
Pharmakodynamische Wirkung	Effekt, Effektoren	Klinische Relevanz bzw. typische Wirkungen einzelner NSA
COX-Hemmung	Synthese-Hemmung von PG, TX	wesentlich für die klinischen Wirkungen
	PG-unabhängige Effekte	keine klinische Bedeutung
COX-unabhängig	Acetylierung	Teil der ASS-Wirkung
	verlängerte Endocannabinoid-Wirkung	Teil der Paracetamol-Wirkung
	Öffnung von Kalium-Kanälen	Teil der Metamizol-Wirkung
	Hemmung von NFκB und iNOS	Teil der ASS- und Ibuprofen-Wirkung (unklar)
	Hemmung der COX-2-Expression	Teil der ASS-/Salicylat-Wirkung

Pharmakodynamik

Ähnlich wie bei den Benzodiazepinen (DAZ 2011, Nr. 9, S. 45 ff.), Glucocorticoiden und Opioiden beruht das individuelle Wirkprofil der einzelnen COX-Inhibitoren eher auf pharmakokinetischen denn auf pharmakodynamischen Unterschieden. Die pharmakodynamischen Differenzen – Hemmung von COX-1 und/oder nur von COX-2 – bestimmen das Nebenwirkungsprofil, aber nicht die therapeutischen Effekte. COX-Inhibitoren interagieren mit der komplexen Katalyse von PGG₂ und/oder PGH₂, ihre IC₅₀-Konzentrationen unterscheiden sich um den Faktor 100, und ihre therapeutischen Konzentrationen reichen von 10 bis 1000 mg. Alle COX-Inhibitoren unterscheiden sich im Ausmaß der kompetitiven Hemmung der COX-Isoformen (Abb. 5). Bei den meisten Substanzen liegt der Quotient der IC₅₀ von COX-1 und der IC₅₀ von COX-2 bei 0,1 bis 10; man spricht von „präferenziellen COX-1-Inhibitoren“, „unselektiven COX-Inhibitoren“ und „präferenziellen COX-2-Inhibito-

ren“. Eine hohe Affinität für COX-1 haben neben ASS auch Piroxicam, Naproxen, Ibuprofen und Indometacin. **!** Diese Substanzen dürfen jedoch nicht als „COX-1-selektive“ Inhibitoren bezeichnet werden, da sie ja ihre Analgesie/Antiinflammation über die COX-2-Hemmung entfalten. Einschränkend muss man sagen, dass die Bestimmungen der IC₅₀(COX-1)/IC₅₀(COX-2) anhand von Blutzellen je nach Testsystem sehr variieren und außerdem nicht exakt die Affinitäten im Gewebe wiedergeben. Die Substanzen können im Gewebe metabolisiert werden oder wie beim Paracetamol im Entzündungsgewebe sogar ihre Aktivität verlieren. Mögliche Unterschiede in der Pharmakodynamik könnten sich weiterhin aus einer unterschiedlichen Bindung an die konstitutiv exprimierte versus an die de novo induzierte COX-2 ergeben oder aus den individuell unterschiedlich langen Interaktionszeiten mit den COX-Domänen. Schließlich werden noch COX-unabhängige Wirkungen beobachtet (Tab. 5).

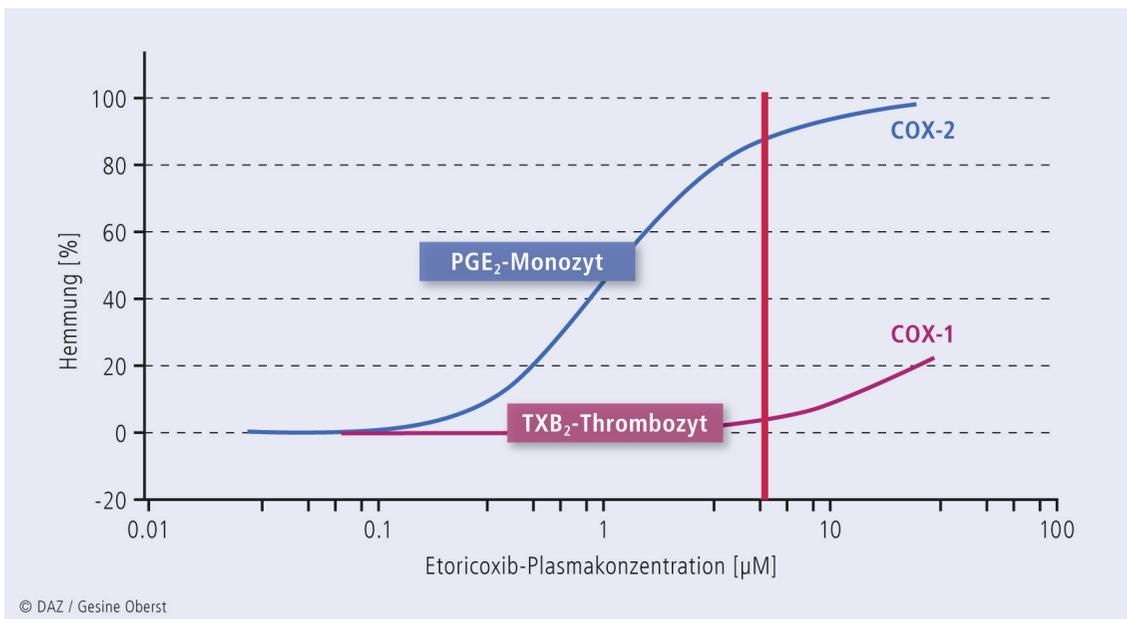


ABB. 6: COX-2-SELEKTIVITÄT VON ETORICOXIB In therapeutischen Plasmakonzentrationen von 0,5 mmol (roter Strich) verhindert Etoricoxib fast vollständig die durch COX-2 induzierte Freisetzung von PGE₂ aus Monozyten, während die COX-1-induzierte Freisetzung von TXB₂ aus den Thrombozyten nicht verändert wird. In höheren supratherapeutischen Konzentrationen (weiter rechts) wird die COX-2 Hemmung kaum weiter gesteigert (Ceiling-Effekt), während dann auch die COX-1 gehemmt werden kann [Capone et al., 2007].

Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die wesentlichen Wirkungen der COX-Inhibitoren unterliegen einer eindeutigen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Eine schwache Analgesie/Antiinflammation wird schon durch eine niedrige COX-2-Hemmung erreicht, die maximale Analgesie/Entzündungshemmung durch eine 100%ige Hemmung. Im Gegensatz dazu gilt für die therapeutische Hemmung der Thrombozytenaggregation das Alles-oder-nichts-Gesetz: Die COX-1 muss permanent zu über 95% blockiert sein, um eine klinisch relevante Hemmung der Thrombozytenaggregation zu erreichen.

Wann ist ein COX-2-Hemmstoff ein Coxib? Wir wissen von β -Blockern, dass die Bestimmung der β_1 - bzw. β_2 -Rezeptor-Affinität vom Testsystem abhängt und ein Unterschied um den Faktor 10 für eine klinisch relevante Wirkungsselektivität nicht ausreicht. Schließlich werden viele Substanzen viel höher als ihre IC_{50} dosiert. Angewandt auf die COX-Hemmer, zeigen Diclofenac und Celecoxib in manchen Untersuchungen einen ähnlichen Affinitätsquotienten $IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$ (Abb. 5). Das bedauerlicherweise vom Markt genommene Lumiracoxib mit einem Quotienten von 100 erfüllt sicher die Kriterien einer selektiven COX-2-Hemmung und damit eines Coxibs; Etoricoxib mit seinem Quotienten von ungefähr 30 beginnt erst bei supratherapeutisch hohen Plasmaspiegeln die COX-1 zu hemmen (Abb. 6) und darf gegenwärtig als einziges echtes oral verfügbares Coxib gelten.

Pharmakokinetik

Von ebenso großer Bedeutung wie die COX-Affinitäten sind einige pharmakokinetische Parameter wie der pK_a , das Wirkmaximum, die Halbwertszeit, die Penetration ins ZNS oder aktive Metaboliten.

pK_a und Akkumulation im Entzündungsgebiet. Saure COX-Inhibitoren wie ASS, Ibuprofen oder Diclofenac penetrieren gut in das Entzündungsgebiet. Dies erklärt – jenseits der COX-2-Affinität – ihre gute antiphlogistische Wirksamkeit. Im Entzündungsgebiet herrscht ein saurer pH-Wert, wodurch die sauren NSA überwiegend ungeladen vorliegen. Dies erhöht ihr Penetrationsvermögen. Der saure pK_a erhöht auch die Akkumulation in den schmerzhaft entzündeten Gelenken (Prinzip der Ionenfalle).

Die lange Hemmung der COX im entzündeten Gewebe wird u. a. unterstützt durch die hohe Plasma-proteinbindung (PPB) einiger Inhibitoren. Von Vorteil neben der Akkumulation im Zielgebiet ist die

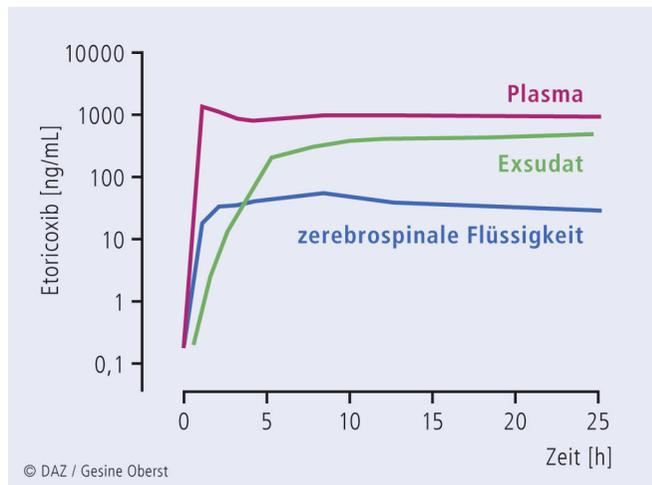


ABB. 7: LANGWIRKSAME KONZENTRATIONSSPIEGEL IM ZNS

In dieser aktuellen Studie wurde bei jungen Männern nach Hüft-Operation die schnelle Anflutung von Etoricoxib und seine Präsenz in der zerebrospinalen Flüssigkeit (Rückenmarkliquor) gemessen. Sowohl im Plasma als auch in Exsudaten aus Gewebe bleiben die Spiegel für 24 Stunden erhöht [nach Renner et al., 2010].

schnelle Elimination aus den wichtigen „nicht sauren“ nebenwirkungsgefährdeten Kompartimenten wie Blut, Niere oder Darmwand. Dies lässt sich bei Diclofenac oder Ibuprofen beobachten, deren Wirkdauer von 6–8 h (dosisabhängig) deutlich länger ist als ihre Plasma-HWZ von 2–3 h. Eine täglich zweimalige Gabe bietet die Möglichkeit eines Konzentrationsabfalles außerhalb des Entzündungsgebietes. Die klinisch oft notwendige Analgesie „rund um die Uhr“ führt dann aber infolge der Mehrfacheinnahme zu lang anhaltenden Wirkspiegeln im Körper.

Im Gegensatz dazu erreichen Substanzen mit neutralem pK_a wie Paracetamol oder Phenazon kaum wirksame Spiegel im Entzündungsgebiet. Dafür akkumulieren sie auch nicht in anderen Organen und sind daher z.B. am Magen nebenwirkungsarm.

Präsenz im ZNS. Die Hemmung der COX-2 im ZNS ermöglicht die maximale Hemmung von COX-vermittelten Entzündungsschmerzen. Dazu gibt es jedoch nur wenige klinische Daten. Abbildung 7 zeigt die lange Präsenz eines COX-2-Inhibitors in der zerebrospinalen Flüssigkeit.

Ausscheidung. Die Mehrzahl der COX-Inhibitoren wird renal ausgeschieden und ist auch deshalb bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Teilweise oder überwiegend hepatisch metabolisiert werden die Oxicame, die Arylessigsäure-Derivate wie Diclofenac und Indometacin sowie die Coxibe.



Tab. 6: Wirkprofil verschiedener COX-Inhibitoren. Eigenschaften, die sich von der Vergleichssubstanz Diclofenac nur wenig unterscheiden, werden nicht nochmals aufgelistet.

	Eigenschaften	Vorteil	Nachteil
Vergleichssubstanz			
Diclofenac	saurer pK _a von 3,9 gute Gewebspenetration präferenzielle COX-2-Hemmung	analgetisch gut wirksam kurze Plasma-HWZ wirkt im ZNS	variable Resorptionskinetik GIT-Toxizität Transaminasen-Erhöhung selten: hepatotoxisch
Andere COX-Inhibitoren			
ASS	saurer pK _a von 3,5, Salicylsäure: pK _a 3,0	Hemmung der Thrombozytenaggregation; gut antipyretisch i. v. Applikation	in hohen Dosen GIT-Toxizität mit Blutungsrisiko bei Kindern: Reye-Syndrom Hemmung des renalen Säure-Transporters (Gichtanfall) Salicylismus
Ibuprofen	geringere Gewebspenetration	keine Akkumulation bei Leber- und Niereninsuffizienz 1. Wahl Kindesalter	Hemmung von ASS submaximale Analgesie
Ketoprofen	ähnlich Diclofenac		Dosis-abhängige UAW
Indometacin	gute Gewebspenetration hochaffin für COX-1	besondere Indikationen: Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, Ossifikations-Prophylaxe, M. Bechterew, akuter Gichtanfall	ausgeprägte GIT-Toxizität zentralnervöse Nebenwirkungen
Meloxicam	präferenzielle COX-2-Hemmung	lange HWZ	verzögerter Beginn, Risiko für Akkumulation
Naproxen	ausgeprägte COX-1-Hemmung	kein kardiovaskuläres Risiko	höchste GIT-Toxizität Blutungsrisiko
Phenylbutazon	saurer pK _a gute Gewebspenetration	lange HWZ, stark antiphlogistisch Einsatz M. Bechterew und akuter Gichtanfall	Agranulozytose ausgeprägte GIT-Toxizität
Analgetika mit COX-Hemmung			
Paracetamol	Anilin-Derivat pK _a 9,5	keine Plasmaproteinbindung keine Anreicherung in GIT und Niere keine Gerinnungshemmung erste Wahl in Schwangerschaft und Neugeborenen kein kardiovaskuläres Risiko	keine Entzündungshemmung kurze Wirkdauer Lebertoxizität verbraucht Glutathion-Reserven
Metamizol	Pyrazolon schwach basisch	starke Wirkung Spasmolyse kein kardiovaskuläres Risiko keine Hemmung der Nierenfunktion	kurze Wirkdauer Blutdruckabfall und Schock Agranulozytose

Präferenzielle Hemmstoffe der COX-1 und unselektive COX-Inhibitoren

Der Vergleichsstandard: Diclofenac

Der unselektive COX-Inhibitor Diclofenac mit leichter Präferenz für COX-2 ist ein schnell und ausgesprochen wirksames antiphlogistisches Analgetikum, das als Standard zum Vergleich der anderen COX-Inhibitoren herangezogen werden soll (Tab. 6, Abb. 8). Diclofenac erzielt die maximale Analgesie, die durch COX-2 Hemmung zu erreichen ist. Sein saurer pK_a von 3,9 (nur Salicylate sind noch saurer) und die Plasmaproteinbindung verlängern die Ortspräferenz im Entzündungsgebiet, außerdem penetriert Diclofenac gut ins ZNS. Einige Nachteile begrenzen die klinische Ausnutzung dieses analgetisch-antiphlogistischen Potenzials. Zunächst sind Bioverfügbarkeit (50%) und der Verlauf der Wirkung individuell sehr variabel, die schnell abfallenden Plasmaspiegel (HWZ 2 bis 4 h) erfordern trotz verlängerter Ortspräferenz eine zwei- bis dreimal tägliche Einnahme. Durch Kopp-

Vergleichbarkeit nur bei Äquipotenz!

Vergleiche des Wirkprofils und v. a. der Nebenwirkungen von Analgetika machen nur Sinn, wenn eine äquivalente Dosis verglichen wird. Das sind Dosierungen, unter denen eine vergleichbare Analgesie erzielt wird.



lung an Colestyramin (Voltaren® Resinat) werden Resorption und Wirkstoffspiegel stabilisiert, eine zweimalige Einnahme ist ausreichend. Retardierte Formulierungen können zu Läsionen im Darm führen (s. u.). Die Kombination mit 200 µg Misoprostol (Cytotec®) reicht nicht für eine effiziente Darmprotektion aus und ist mit einigen Nebenwirkungen wie Spasmen, Flatulenz und Diarrhö verbunden. Dispers-Formulierungen für die schnelle Magenpassage und rasche Wirkung können das Problem der Magenunverträglichkeit nicht lösen. Generell muss nach wenigen Anwendungstagen mit Erosionen der Magenschleimhaut gerechnet werden. Die Erhöhung der Transaminasen kann zum Therapieabbruch führen (ca. 1–2%). Phenolische Meta- ▶

therapeutischer Effekt	Wirkstoffklasse	Nebenwirkungen/ Interaktionen	Komorbidität/ Risiko
<p>Fiebersenkung</p>	<p>COX-INHIBITOREN</p> <p>Diclofenac</p> <p>⬇ Abl. 1+2</p> <p>COX-1, COX-2</p>	<p>Magenläsionen ! Glucocorticoide</p>	← Alter, Rauchen, Alkohol
<p>Analgesie</p>		<p>Blutungen ! Antikoagulanzen, SSRI</p>	
<p>Entzündungshemmung</p>		<p>Herzinsuffizienz, KHK</p>	↔ kardiale Krankheiten, arterielle Thromboembolie
		<p>Nierenfunktionsstörung</p>	↔ Volumenmangel, RAAS-Tonus, Niereninsuffizienz
		<p>Blutdruckerhöhung ! Glucocorticoide, Sympathomimetika, Estrogene</p>	↔ Hypertonie
		<p>Hyperkaliämie ! ACE- und AT1-Hemmer, Kalium-sparende Diuretika</p>	← NNR-Insuffizienz
		<p>allergische Rhinitis, Asthma ! β-Blocker</p>	↔ Asthma
		<p>Analgetika-Kopfschmerz</p>	↔ Kopfschmerz
		<p>Verschluss DAB, Wehenhemmung</p>	↔ fetales Alter
<p>⬇ hemmt</p>		<p>! Arzneimittelinteraktion</p>	↔ verstärkt

ABB. 8: CYCLOOXYGENASEHEMMER, PARACETAMOL UND METAMIZOL – WIRKUNGEN, NEBENWIRKUNGEN UND INTERAKTIONEN. (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

boliten des Diclofenac agieren dabei als Hapten, es kommt zu sehr seltenen Immunreaktionen mit schwerer Lebertoxizität, v. a. bei bestehenden Leberschäden. Hepatotoxische Nebenwirkungen hatten zur Marktrücknahme des Diclofenac-Derivates Lumiracoxib geführt.

Diclofenac wird oft mit dem Ziel einer maximalen Analgesie eingenommen bzw. verordnet. Dabei wird es mit zweimal 75 mg pro Tag wahrscheinlich oft zu hoch dosiert, was entsprechend „unnötige“ Nebenwirkungen zur Folge hat.

Weitere präferenzielle COX-1-Hemmstoffe

Ibuprofen. Das Arylpropionsäure-Derivat Ibuprofen gilt gemeinhin als gut verträglich und risikoarm. Es wird auch wegen der Vermeidung von gastrointestinalen Störungen verordnet. Die kurze HWZ von 2 bis 3 h erfordert eine dreimal tägliche Einnahme. In den niedrigen Dosierungen von 200 bis 400 mg, also in einer Tagesdosis von 600 bis 1200 mg, ist Ibuprofen etwas besser verträglich als zweimal 50 oder 75 mg Diclofenac. Die entsprechende Vergleichsdosis wäre

aber zweimal 12,5 bzw. 25 mg Diclofenac – und hier unterscheiden sich die Nebenwirkungen kaum. Unter dreimal 800 mg muss auch beim Ibuprofen mit den gleichen Nebenwirkungen wie bei den Höchstdosierungen von Diclofenac oder Etoricoxib gerechnet werden. Die neusten Metaanalysen zum kardiovaskulären und gastrointestinalen Risiko von Ibuprofen bestätigen dies (s.u.). Infolge seiner kurzen Halbwertszeit akkumuliert Ibuprofen nicht nach Mehrfachgabe, und seine Ausscheidung wird durch eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktionen nur wenig beeinflusst. Aber es verschlechtert als COX-Inhibitor die Nierenfunktion und ist daher bei Niereninsuffizienz ebenfalls nicht indiziert.

Ibuprofen verhindert die Wirkung von ASS, indem es ihm den Zugang zum Serin 530 verlegt. Daher sollte ASS im Abstand von 6 – 8 h nach der letzten Ibuprofen-Dosis und 1 h vor der nächsten Ibuprofen-Dosis eingenommen werden.

Wird Ibuprofen dreimal täglich genommen, dann kann das kardioprotektive ASS dem Ibuprofen nicht „entkommen“ und Ibuprofen muss durch einen anderen COX-Inhibitor ersetzt werden.

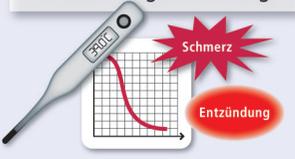
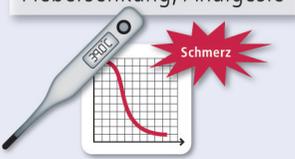
therapeutischer Effekt	Wirkstoffklasse	Nebenwirkungen/ Interaktionen	Komorbidität/ Risiko
 <p>Hemmung der Thrombozyten-Aggregation</p>  <p>Fiebersenkung, Analgesie, Entzündungshemmung</p>	<p>SALICYLSÄURE* Acetylsalicylsäure  COX-1, COX-2</p> <p>* zusätzlich zu den links aufgeführten Nebenwirkungen</p>	<p>Thrombozyten-Aggregation ↔ Blutungsneigung ! Antikoagulanzen Hemmung des Säuretransporters ↔ Hyperurikämie Reye-Syndrom ← virale Infekte</p>	
 <p>Fiebersenkung, Analgesie</p>	<p>ANILIN Paracetamol  COX-2, ?</p>	<p>Transaminasen↑, Lebertoxizität ↔ Lebererkrankungen, Alkoholkrankheit ! starke Enzyminduktoren Asthma ↔ mangelhafte Anti-Oxidation?</p>	
 <p>Fiebersenkung, Analgesie</p>	<p>PYRAZOLON Metamizol  COX-1, COX-2, ?</p>	<p>Agranulozytose ! Zytostatika, Carbamazepin, Clozapin, Prophythiouracil ← Tumorerkrankungen Blutdruckabfall (i.v. Gabe) ↔ Hypovolämie, reduzierter Allgemeinzustand</p>	

ABB. 8: CYCLOOXYGENASEHEMMER, PARACETAMOL UND METAMIZOL – WIRKUNGEN, NEBENWIRKUNGEN UND INTERAKTIONEN

Dexibuprofen. Nur das S-(+)-Enantiomer des Racemats Ibuprofen ist biologisch aktiv. Daher wird Dexibuprofen in der Hälfte der Dosis von Ibuprofen angeboten. Ob die Nebenwirkungen wirklich geringer sind, darf angezweifelt werden, da sich schließlich die gleiche Anzahl an wirksamen Enantiomer-Molekülen im Körper befindet.

Flurbiprofen, wie Ibuprofen ein Arylpropionsäure-Derivat, ist etwas länger wirksam (HWZ 3–4 h). Es verfügt infolge seines etwas saureren pK_a von 4,2 über ein besseres Penetrationspotenzial und damit auch über eine höhere analgetische Effizienz.

Indometacin. Dieser stark wirksame und hochaffine COX-1-Inhibitor mit variabler HWZ (3–10 h) penetriert gut ins Entzündungsgewebe und in das Nervensystem. Heute beschränkt sich sein Einsatz auf M. Bechterew (Spondylitis ankylosans), den akuten Gichtanfall sowie die Prävention der heterotopen Ossifikation. In der Geburtshilfe wird aus einer gruppenspezifischen Nebenwirkung eine Indikation, da Indometacin zur Schließung eines offenen Ductus arteriosus Botalli eingesetzt wird.

Limitiert wird die Verordnung von Indometacin durch seine ausgeprägten gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel).

Ketoprofen. Ketoprofen ist ebenfalls ein Arylpropionsäure-Derivat. Es unterscheidet sich von Ibuprofen durch seine höhere Potenz und etwas längere Halbwertszeit. Die Bioverfügbarkeit ist gut, und das Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Diclofenac.

Von Ketoprofen wurde das S-(+)-Enantiomer **Dexketoprofen** als gut wasserlösliches Trometamol-Salz entwickelt, das als intravenös oder intramuskulär verabreichbares stark wirkendes Analgetikum bei Akutschmerz (auch postoperativ) eingesetzt wird.

Ketorolac. In Deutschland nur noch als Augentropfen eingesetzt, gilt Ketorolac in anderen Ländern als wichtige intravenös applizierbare Alternative zum Paracetamol gegen postoperative Schmerzen. Ketorolac ist ein isomeres Molekül von Ibuprofen und strukturell mit dem Indometacin verwandt.

Naproxen. In den USA wird Naproxen häufig, in Deutschland weniger verordnet. Infolge seiner langen Elimination (HWZ 12–15 h) und seiner ausgeprägten Affinität zur COX-1 hemmt es neben ASS am stärksten die Thrombozytenaggregation. Einerseits birgt dies ein Risiko für Blutungen, was die ausgeprägte Gastrototoxizität erklärt; zudem steigert es die Wirkung von Antikoagulantien, was das Blutungsrisiko zusätzlich erhöht. Andererseits beruht darauf das etwas geringere kardiovaskuläre Risiko, verglichen mit dem anderer COX-Inhibitoren.

Nabumeton. Dieses Arylacetat wurde 2007 in Deutschland zugelassen mit dem Anspruch schwächerer Nebenwirkungen. Es ist durch eine lange HWZ von 24 h mit verzögerter Wirkung charakterisiert, u. a. bedingt durch seine mäßige orale Bioverfügbarkeit. Sein fehlender Säurecharakter und seine schwache COX-Hemmung lassen keine maximale Analgesie erwarten.

Phenylbutazon. Ähnlich wie Indometacin wird das saure Phenylbutazon nur noch beim M. Bechterew, im akuten Gichtanfall und bei rheumatoider Arthritis eingesetzt. Die Anwendung des stark antiphlogistischen und langwirksamen (HWZ 20–40 h) Phenylbutazons sollte wegen seiner ausgeprägten Nebenwirkungen und der Gefahr einer Agranulozytose auf eine Woche beschränkt werden.

Präferenziale COX-2-Hemmstoffe

Meloxicam ist der relevanteste Vertreter der Oxicame. Wie Diclofenac ist es eine präferenziale COX-2-Inhibitor (Abb. 5). Eine besondere Eigenschaft ist die lange Halbwertszeit infolge eines protrahierten Metabolismus und enterohepatischen Kreislaufs. Lang anhaltende Wirkspiegel sind erwünscht bei Tumorschmerz (z. B. Knochenmetastasen) oder chronischer Polyarthrit.

Piroxicam ist ein sehr wirksames Oxicam mit starken typischen Nebenwirkungen (s. Meloxicam). ▷

Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure



- **Magen-Darm-Trakt:** Erosionen an Magen- und Darmschleimhaut sind häufig. Bei chronischer Einnahme von hohen Dosen muss bei bis zu 30% der Patienten mit Ulzerationen gerechnet werden, der Blutverlust wird durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation noch verschärft.
- **Niere:** In analgetischer Dosis (1–2 g) vermindern ASS oder Salicylsäure die tubuläre Ausscheidung. Dabei hemmen sie die Harnsäure-Ausscheidung (Cave: Gichtanfall!), da sie um denselben tubulären Transporter wie die Harnsäure konkurrieren. In hoher obsoleter Dosierung über 5 g hemmen ASS oder Salicylsäure jedoch die Harnsäure-Rückresorption mit urikosurischer Wirkung.
- **Reye-Syndrom:** Bei Kindern mit febriler Virusinfektion soll eine Behandlung mit ASS eine Enzephalopathie verursachen; ob ASS wirklich diese sehr seltene Erkrankung auslöst, ist fraglich. Die Kontraindikationen bei viralen Infektionen im Kindesalter unterscheiden sich zwischen den ASS-Produkten. Während Aspirin® bei viralen Infektionen bis 12 Jahren kontraindiziert ist, wird der Einsatz anderer ASS-Produkte nur bis zum 6. Lebensjahr „nicht empfohlen“.

Salicylat-Vergiftung

Bei einer Vergiftung mit ASS oder Salicylsäure kommt es zum Salizylismus. Die Patienten klagen über Übelkeit und Schwindel, aber auch über Hör- und Sehstörungen.



Da ASS den gleichen stimulierenden Effekt auf das Atemzentrum hat wie CO₂, erhöht sich die Atemfrequenz und es kommt zur Hyperventilation. Daraus resultiert eine respiratorische Alkalose mit kompensatorischer metabolischer Azidose, die schließlich zu Bewusstlosigkeit, Hyperthermie und Atemlähmung führt. Behandelt wird diese Stoffwechsellage mit Bicarbonat-Infusionen, die die Azidose kompensieren und den Urin alkalisieren. Dadurch wird die Salicylsäure besser ausgeschieden. In schweren Fällen muss eine Hämodialyse durchgeführt und der Patient künstlich beatmet werden.

Foto: Pro Web Design - Fotolia.com

500 mg, und für eine ausreichende Antiinflammation/Analgesie, z. B. bei rheumatischen Erkrankungen, müssen täglich 2000 bis 3000 mg eingenommen werden, d. h. eine Dosierung, die Low-dose-ASS um das 20- bis 60-Fache übersteigt. In diesen hohen Dosierungen steigt sofort die gastrointestinale Unverträglichkeit durch die saure Salicylsäure (pK_a 3,0).

! Die Acetylgruppe blockiert irreversibel, die Salicylsäure reversibel die Cyclooxygenasen.

Pharmakokinetik. Infolge der irreversiblen Hemmung durch die Acetylgruppe korreliert die Wirkdauer der ASS nicht mit ihren Plasmaspiegeln. Nach 24 – 48 h ist die Aggregationshemmung durch Neubildung von 10 – 20% der Blutplättchen normalisiert. Auch die Halbwertszeit der Salicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS): COX-Hemmung mit ubiquitärer Acetyl-Komponente

ASS besitzt eine Ausnahmestellung innerhalb der COX-Inhibitoren. ASS ist wohl das erste großtechnisch hergestellte Schmerzmittel und einer der am längsten produzierten Wirkstoffe. Die Acetylierung der Salicylsäure, eine Entwicklung des Chemikers Felix Hofmann, verbesserte die Verträglichkeit und erweiterte das Wirkprofil der Salicylsäure. Denn die Acetylgruppe, die rasch im Pfortaderkreislauf abgespalten wird (HWZ von ASS nur 15–20 min!) besitzt wohl, wenn auch schwer fassbare, klinische Effekte, die über die COX-Hemmung hinausgehen. Für ASS wurde noch die Hemmung des proinflammatorischen ubiquitären Transkriptionsfaktors NFκB, der iNOS sowie der COX-2-Expression nachgewiesen. Diese Wirkungen sind wahrscheinlich unabhängig von einer enzymatischen COX-Hemmung (Tab. 5).

Hemmung der Thrombozytenaggregation. Als Ausdruck seiner hohen Affinität blockiert ASS in niedrigen Dosierungen selektiv und irreversibel die COX-1. Dies lässt sich aber nur für die Aggregation der kernlosen Thrombozyten ausnutzen, da eine „Regeneration“ der COX-1 mangels Zellkern nur durch Neubildung von Thrombozyten möglich ist. In allen anderen Zellen kann rasch eine neue nicht-blockierte COX-1 synthetisiert werden. Nur ASS leistet die zur Kardioprotektion notwendige konstante über 95%ige Hemmung der thrombozytären COX-1. Dafür ist der transiente Kontakt im Pfortaderblut von 50 bis 100 mg ASS (Low-dose- oder Baby-ASS) ausreichend. Die tägliche Zufuhr von mehr als 100 mg ASS steigert das Nebenwirkungsrisiko, ohne die Kardioprotektion zu verbessern. 325-mg-Tabletten, wie in den USA oft üblich, sind unnötig hoch dosiert.

Mit zunehmender Dosierung wird auch die COX-2 blockiert. Die analgetische Wirkung beginnt mit

Aspirin® – Patente und Marketing im 19. Jahrhundert und früher Pharmakrieg

Die Biographie des ASS zeigt bereits am ausgehenden 19. Jahrhunderts viele Elemente des modernen Pharmageschäftes. Zunächst die Frage der Patentierung: Das kaiserliche Patentamt hatte den Antrag, die Acetylierung der Salicylsäure zu patentieren, abgelehnt.

Dem hier glücklosen Felix Hoffmann entgingen damit große Gewinnbeteiligungen, die eine Patentierung garantierte. Bei der Frage nach dem Handelsnamen sollte die biologische Herkunft des Salicylaldehyds aus Blüten vom Mädesüß (Spiraea syn. Filipendula ulmaria) durchscheinen, sozusagen eine frühe Suggestion als

„grüner“ Naturstoff. Zur Wahl stand dabei auch der Handelsname „Euspirin“. Die Vorsilbe „Eu“ (griech. gut) klang wohl zu akademisch-gebildet für ein preiswertes Medikament, das der breiten Bevölkerung zugute kommen sollte. So machte der Vokal „A“ (von Acetyl) das Rennen. Im 1. Weltkrieg schließlich verlor Bayer 1917 in den USA Firmenvermögen und den Schutz für Patente und Warenzeichen einschließlich dem von Aspirin®. Die Alliierten wollten dem Kriegsgegner Deutschland bzw. der deutschen Firma Bayer kein Geld für sein Medikament zahlen, das sich leicht herstellen ließ und in großen Mengen benötigt wurde (u. a. bei Kriegsverwundungen und auch bei der Spanischen Grippe). Erst 1994 konnte Bayer die Rechte an seinem eigenen Namen und an Aspirin® in den USA durch die Übernahme von Sterling-Winthrop zurückerwerben.



Foto: Bayer AG

zeigt eine besondere Kinetik. Sie beträgt 3 h für 500 mg, steigt aber auf 24 h in Dosierungen über 2 g infolge der Sättigung seiner metabolisierenden Enzyme (Kinetik nullter Ordnung).

Indikationen. Zur arteriellen Thromboembolie-Prophylaxe wird ASS in niedriger Dosierung von 50 bis 100 mg/d oder 300 mg/zweimal pro Woche eingenommen. Aufgrund der irreversiblen COX-1-Hemmung würden wahrscheinlich auch 1000 mg einmal pro Woche ausreichen. Für den akuten Schmerz und Fieber sollten mehr als 3 g/d wegen der Nebenwirkungen vermieden werden. Salicylsäure wird lokal bei Hühneraugen zur Keratinolyse eingesetzt. Bei Herzinfarkt und Schlaganfall ist die intravenöse Gabe von ASS, gekoppelt an Lysin (Aspisol®), eine der ersten Notfallmaßnahmen; in 1000 mg ASS-Lysin-Trockenpulver sind 500 mg ASS enthalten.

- Wegfall der durch COX-1-Hemmung provozierten Nebenwirkungen bei guter Analgesie,
- weniger Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt,
- weniger broncho-allergische Störungen (Salicylat-Asthma, Samter-Trias),
- keine Blutungskomplikationen sowie
- Vorteile bei einigen individuellen Therapieversuchen gegenüber unselektiven COX-Inhibitoren, z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen außerhalb eines Schubs.

Celecoxib. Das pharmakodynamische Profil ähnelt dem von Diclofenac (Abb. 5), das Verhältnis IC_{50} (COX-2) zu IC_{50} (COX-1) wird mit ca.10 angegeben, in anderen Assays mit 30 (Diclofenac: 8). Das lipophile Celecoxib wird langsam und unvollständig resorbiert. Der basische pK_a führt im Ver-

Wirkstoff	Eigenschaften	Vorteil	Nachteil
Alle		keine Gerinnungshemmung Alternative bei Samter-Trias weniger GIT-Störungen	kardiovaskuläres Risiko bei fehlender Hemmung der Thrombozytenaggregation
Celecoxib	präferenzielle COX-2-Hemmung basischer pK_a von 11,2 Sulfonamid	Lebermetabolisierung	mäßige Gewebepenetration
Etoricoxib	selektive COX-2-Hemmung saurer pK_a von 4,6 Methylsulfon	schnelle, lange, starke Wirkung einmal tägliche Gabe keine Interferenz mit ASS moderate Plasmaproteinbindung	Vorlasterhöhung mit Ödemen und Blutdruckerhöhung
Parecoxib	Prodrug von Valdecoxib	i. v. Applikation	

Selektive Hemmstoffe der COX-2 (Coxibe)

Die Einsicht, dass die Hemmung der COX-2 für die therapeutischen Ziele ausreicht und die Hemmung der COX-1 für zahlreiche Nebenwirkungen verantwortlich ist, stimulierte die Entwicklung von selektiven COX-2-Inhibitoren, den Coxiben (Tab. 7). Der Grundsatz des Vorteils einer selektiven COX-2-Hemmung gilt auch heute noch mit der Einschränkung, dass eine gleichzeitige COX-1-Hemmung (z.B. mit ASS) das kardiovaskuläre Risiko vermindern könnte. Molekulare Basis für die Selektivität sind geringe Unterschiede in den katalytischen Domänen (Position 523 mit Isoleucin in COX-1 und Valin in COX-2). Alle Coxibe hemmen auch die COX-2 im Zentralnervensystem.

Das wegen seltener Hepatotoxizität leider vom Markt genommene hochselektive Lumiracoxib ist möglicherweise das ideale Coxib gewesen, da es wegen seiner kürzeren Halbwertszeit nicht so stark im nicht-sauren (gesunden) Gewebe akkumuliert, aber als saurer COX-Inhibitor sich im Entzündungsgebiet anreichert.

Vorteile von Coxiben. Die wichtigsten Vorteile der Coxibe, die bei den Nebenwirkungen noch genauer diskutiert werden, sind

gleich mit Diclofenac zu einem etwas anderen Wirkprofil: Seine analgetische Effizienz ist geringer infolge seiner limitierten Penetranz in die sauren Entzündungsgebiete (HWZ = 6–12 h); bei ähnlicher COX-2-Hemmung verursacht es andererseits weniger gastrointestinale Nebenwirkungen, da es sich weniger in die Magenwand einlagert. Als Hemmstoff von CYP2D6 sind bei Poor metabolizern die Akkumulation von CYP2D6-Substraten wie Metoprolol zu beachten, und aufgrund seiner Sulfonamid-Struktur ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen.

Etoricoxib. Das parallel zu Rofecoxib entwickelte Methylsulfon Etoricoxib zeichnet sich durch eine Selektivität für COX-2, lange Halbwertszeit (20–24 h) bei schnellem Wirkeintritt und einen sauren pK_a aus (Abb. 6 und 7). Davon lassen sich unmittelbar seine Vor- und Nachteile ableiten: einerseits maximale Effizienz für COX-2-abhängige (Entzündungs-)Schmerzen, einmal tägliche Gabe, kein Blutungsrisiko und lange Präsenz im ZNS mit der Möglichkeit einer Dosisreduktion (step-down). Andererseits verweilt Etoricoxib lange in peripheren Organen wie den Nieren (Hemmung der Nierenfunktion), und sein Steady-state wird erst nach einigen Tagen erreicht. Etoricoxib wird in der Leber vollständig metabolisiert, seine Hemmung

der CYP3A4 ist nur wenig relevant. Wegen der langen Halbwertszeit im ZNS ist mit unspezifischen neurologischen Symptomen zu rechnen. In der Dosis von 120 mg wird die maximal mögliche Hemmung COX-abhängiger Schmerzen unter Etoricoxib erreicht. Bei Gichtanfällen und M. Bechterew ist es eine sinnvolle Alternative zu den starken COX-1-Inhibitoren Indometacin und Phenylbutazon. Bei Rheumatikern, die nicht mehr auf einen unselektiven COX-Hemmstoff ansprechen, kann Etoricoxib noch wirken.

Parecoxib. Dieses wasserlösliche Prodrug wird in der Leber vollständig zu Valdecoxib umgewandelt. Parecoxib wird ausschließlich intravenös bei postoperativen Schmerzen eingesetzt, seine Halbwertszeit beträgt 6 h.

Paracetamol und Metamizol: COX-Hemmung plus X

Paracetamol und Metamizol unterscheiden sich von den übrigen COX-Inhibitoren in drei wesentlichen Punkten:

- die fehlende antiphlogistische Wirkung
- zusätzliche analgetische Effekte
- gute Verträglichkeit und möglicher Einsatz, wenn die anderen COX-Inhibitoren kontraindiziert sind.
- Ihre Indikationen (Schmerzen, Fieber) überlappen sich mit denen der COX-Inhibitoren.
- Sie sind Alternativen bei Kontraindikationen von COX-Inhibitoren (v. a. bei Schwangerschaft, kardiovaskulärem und renalem Risiko)

Paracetamol (Acetaminophen)

Das Anilin-Derivat Paracetamol gilt prinzipiell wegen seines niedrigen Nebenwirkungsrisikos als Analgetikum und Antipyretikum der ersten Wahl bei schwächeren und mittleren Schmerzen sowie für Kleinkinder, in der Schwangerschaft und bei Älteren. Die intravenöse Gabe (Perfalgan®) vermittelt die effektivste Analgesie von Paracetamol.

Die Sicherheit von Paracetamol wird immer wieder angezweifelt, und in den letzten Jahren erschienen immer wieder Berichte über sein „breites“ Gefahrenpotenzial. Dennoch gilt immer noch: Paracetamol leistet einen wesentlichen Beitrag zur Selbstversorgung bei Schmerzen. Sein Nutzen, zumal bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, überwiegt weit seine Risiken. **!** Es gibt keinen COX-Hemmstoff, der bei gleicher analgetischer Wirkung sicherer ist.

Wirkmechanismus. Für Paracetamol lassen sich zwei analgetisch wirksame Angriffspunkte nachweisen:

- Es ist im Nervensystem ein potenter Hemmstoff der COX-2 und damit der PGE₂-Synthese.
- Es verhindert über seinen Metaboliten AM404 die Wiederaufnahme von zumeist analgetisch wirksamen Endocannabinoiden (Anandamid) in die präsynaptische Endigung, sodass die Endocannabinoide länger die postsynaptischen Endocannabinoid-Rezeptoren (CB1) stimulieren können.

Dieser Effekt ist aber zumindest zweitrangig, da das Endocannabinoid-System nur ein beschränktes analgetisches Potenzial besitzt (siehe Kapitel Analgetika).

Fehlende Entzündungshemmung. Paracetamol besitzt keine antiinflammatorische Wirkung trotz seiner COX-2-Hemmung. Dies lässt sich über den Wirkmechanismus von Paracetamol erklären: Paracetamol vermindert die Peroxid-abhängige katalytische Aktivität von PGH₂. Entzündungszellen haben jedoch einen hohen Peroxid-Gehalt, den Paracetamol nicht absenken kann.

Kinetik. Paracetamol zeichnet sich durch seine gute Bioverfügbarkeit von 70 bis 100% aus. Nur 50% sind an Plasmaproteine gebunden. Seine kurze Halbwertszeit von 1,5 bis 2,5 h macht eine mehrmalige tägliche Einnahme erforderlich. Nach Lebermetabolisierung werden die inaktiven Metaboliten renal ausgeschieden.

(Kein) Suizid mit Paracetamol

In der Mainzer Giftnotrufzentrale wurden von 1995 bis 2002 4021 Fälle von (suizidalen) Intoxikationen mit Paracetamol registriert (von Mach, 2002). Dabei wurden in 71% der Fälle noch andere Substanzen komediziert. Bei den acht Todesfällen wurden neben Paracetamol immer hohe Dosierungen anderer Substanzen aufgenommen, keiner dieser registrierten Patienten verstarb an Hepatotoxizität. Die Gesellschaft für klinische Toxikologie analysierte 11.000 Anfragen zur Intoxikation mit Paracetamol in den Jahren 1996, 2001 und 2006. Dabei konnte nur für drei Todesfälle eine Kausalität mit der Paracetamol-Einnahme festgestellt werden [Stürer et al., 2008]. Diese beiden Studien zeigen:



Foto: Michaela Müller - Fotolia.com

- 97 - 98% möglicher (suizidaler) Intoxikationen betreffen nicht Paracetamol,
- ein tatsächlich realisierter Suizid nur mit Paracetamol tritt in höchstens 1 Fall von 3600 bis 4000 registrierten Fällen einer möglichen Intoxikation auf, und
- **auch** Paracetamol – das sich wahrscheinlich in jedem Haushalt befindet – wird bei suizidalem Missbrauch mitbenutzt, aber es besitzt keinerlei Dominanz für diesen Missbrauch.





Bewertung der Nebenwirkungen von Paracetamol

In hoher Dosierung oder unter langer Einnahmedauer verursacht auch Paracetamol Organschäden. In letzter Zeit häufen sich Berichte über Nebenwirkungen wie Schwerhörigkeit, Asthma oder Blutdruckerhöhung (DAZ 2010, Nr. 49, S. 42–43 und DAZ 2011, Nr. 7, S. 68–72), deren Bedeutung aber noch unklar ist. In fast allen Studien werden die Grunderkrankungen bzw. die Fragen, warum Paracetamol eingenommen wurde und mit welchen anderen Wirkstoffen, nicht ausreichend erfasst. Da Paracetamol nur eine begrenzte analgetische Effektivität besitzt, muss immer von der Komedikation weiterer Analgetika ausgegangen werden. Schließlich stellt sich die Frage, ob eine längere Einnahme von 3 bis 4 g/d von Paracetamol nicht auf ein Schmerzgeschehen deutet, das sich besser durch andere COX-Inhibitoren hemmen ließe.

■ **Lebertoxizität.** Paracetamol erhöht die Transaminasen der Leber bereits in höherer therapeutischer Dosis. Bei einer täglichen Einnahme von viermal 1000 mg wurden nach 14 Tagen bei bis zu 40% der Patienten erhöhte Transaminasen gemessen; in der Regel normalisieren sich diese Erhöhungen. Dosierungen über 10 g gelten als akut lebertoxisch, bei Kindern (genaue altersabhängige Dosierungshinweise beachten) und Alkoholkranken sollten Tagesdosierungen von 3 g und mehr vermieden werden. Die Datenlage dazu wird jedoch kontrovers diskutiert und die weit verbreitete Meinung einer hochtoxischen Gefährlichkeit von Paracetamol bedarf wohl einer Revision, ohne das hepatotoxische Potenzial von Paracetamol zu missachten (s. u.). Als Belege für eine häufige letale Toxizität von Paracetamol werden Zahlen aus den USA zitiert. Dort gibt es Paracetamol in großen Gebinden mit 500 Stück, mit denen sich schnell mal „eine Handvoll einwerfen“ lässt. Der unkontrollierte Verkauf in US-amerikanischen Drugstores verhindert eine zwingende Beratung in der Apotheke. Außerdem werden Paracetamol-Opioide-Kombinationen, die zu den meistverordneten Analgetika in den USA gehören häufig überdosiert. Bei einer Überdosierung (> 6 g bei Erwachsenen) werden zuerst die Glutathion-Reserven erschöpft, das überschüssige nicht mehr zu entgiftende N-Acetyl-p-Benzochinonimin kann dann eine potenziell tödliche Leberzellnekrose verursachen. Das Antidot N-Acetylcystein bindet analog der körpereigenen Glutathion-Konjugation das N-Acetyl-p-Benzochinonimin.

■ **Niere.** Paracetamol ist zunächst ein Schmerzmittel der Wahl bei Niereninsuffizienz, da es die renalen Funktionen nicht hemmt. Bei Nierenversagen ist nur eine Verlängerung der Dosierungsintervalle erforderlich. Als kritisch und potenziell nierenschädigend gilt aber die jahrelange Einnahme mit einer akkumulierten Lebensdosis von mehreren Kilogramm Paracetamol. Jedoch ist die Datenlage dazu widersprüchlich. Eine wichtige Arbeit aus Schweden [Evans et al., 2009] zeigte, dass bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung die regelmäßige Einnahme von Paracetamol oder ASS die Krankheitsprogression im Vergleich zu einem gelegentlichen Gebrauch verlangsamt;

te; die Lebensdosis spielte keine Rolle. Das schließt auch klinisch relevante Effekte auf den Blutdruck (Nierenschädigung) und das Herz via Vorlasterhöhung aus.

■ **Gastrointestinaltrakt (GIT).** Relativ häufig werden Dyspepsien beschrieben, die zum Absetzen von Paracetamol führen können. Ob die Monotherapie von Paracetamol tatsächlich ulzerogen ist, ist nicht klar. Es gibt Berichte über Ulzera in höheren Dosierungen (3 g/d), aber möglicherweise bekommen gerade die Risikopatienten das Paracetamol (sog. channeling bias oder confounding by indication). Aber das ist eben die Realität! Unabhängig von der Ursache bleibt festzuhalten, dass auch unter Paracetamol gastrointestinale Störungen auftreten können.

■ **Lunge.** In den letzten Jahren erschienen Berichte, wonach bei Kindern, deren Mütter pränatal Paracetamol exponiert waren, im ersten Lebensjahr respiratorische Symptome auftraten. Auch die Einnahme in den ersten Lebensjahren sollte mit einer erhöhten Asthma-Symptomatik vier bis fünf Jahre später assoziiert sein. Wie in der Leber scheinen auch in der Lunge Glutathion-Reserven durch Paracetamol erschöpft zu werden (s. u.), die Abwehr gegen oxidativen Stress sinkt. Jedoch muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt festgestellt werden, dass diese Studien erhebliche Mängel aufweisen und eine Kausalität keineswegs festgestellt ist. Eine Rolle für die Lungensymptomatik spielen evtl. maternale Polymorphismen der antioxidativ wirksamen Moleküle Nrf2 und Glutathion-S-Transferase. Nrf2 ist einer der wichtigsten Aktivatoren körpereigener antioxidativer Abwehrprogramme – bei Inaktivierung muss man mit vielen zellulären Störungen rechnen, die u. a. zu einem verstärkten Krankheitsgeschehen per se führen.

Die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) der europäischen Arzneimittelagentur EMA hat im Februar 2011 mitgeteilt, dass sie bislang keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Paracetamol-Einnahme in der Schwangerschaft oder der frühen Kindheit und dem Auftreten von Asthma bei Kindern (DAZ 2011, Nr. 9, S. 36) sieht. Regulatorische Maßnahmen wurden nicht für erforderlich gehalten.

■ **Kardiovaskuläres Risiko.** Auch für Paracetamol gibt es vereinzelte Studiendaten, die von einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos berichten. Jedoch ist Paracetamol in den großen Metaanalysen nicht vertreten, u. a. wegen der nicht zu kontrollierenden freien Zugänglichkeit. Daten aus der Nurses-Health-Studie sind mit Vorsicht zu verwenden. Diese Studie ist mehr eine soziologische, denn pharmakologische Erfassung. Mit Ausnahme von Kopfschmerzen wurde nicht untersucht, warum Paracetamol eingenommen wurde, d. h. die zugrunde liegende Störung wurde nicht erfasst.

■ **Verstärkung von Vitamin-K-Hemmstoffen.** Paracetamol kann die INR von Vitamin-K-Antagonisten verstärken. NAPQI, ein toxischer Metabolit von Paracetamol, hemmt die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und unterstützt die Wirkung von Marcumar nach längerer Einnahme.



Nebenwirkungen von Metamizol

Wegen des Risikos einer Agranulozytose und einer Schockreaktion ist die Indikation *lege artis* immer noch eng gestellt: akute starke Schmerzen sowie Kolik- und Tumorschmerzen. Dennoch sollte dieses Risiko keinen Verzicht auf den Einsatz von Metamizol bedeuten, wie immer wieder gefordert. Man weiß z. B. um das Risiko der Hypotension und ist darauf vorbereitet, auch das bedeutet Sicherheit in der Medizin.

■ **Agranulozytose.** 4-Methylaminoantipyrin (MAA) provoziert die Bildung von Antikörpern gegen Pyrazolon-bindende Granulozyten. Die Schätzungen über die Häufigkeit einer Agranulozytose gehen weit auseinander und reichen von 1:1500 in Schweden bis 1:1,5 Millionen in vielen anderen Ländern Europas. Mit dieser Inzidenz liegt Metamizol in der gleichen Größenordnung wie andere Wirkstoffe. Laut BfArM wurden zwischen 2000 und 2010 insgesamt 215 Verdachtsfälle von Agranulozytose im Zusammenhang mit einer Metamizol-Einnahme gemeldet sowie 23 Fälle von Hypotonie/kardiogenem Schock nach i.v. Applikation. Bei ca. 700 bis 750 Mio. DDD im gleichen Zeitraum ergibt sich ein Agranulozytose-Risiko von 1:3–4 Millionen DDD. In Schweden wurden 1966 bis 1974 und 1995 bis 1999 insgesamt 64 Fälle von Agranulozytose registriert, davon 15 (23%) mit tödlichem Verlauf. Das Verbot von Metamizol in Ländern Nordeuropas wie Schweden reißt eine nicht unerhebliche Lücke bei den Stufe-1-Analgetika und erklärt die „unfreiwillig“ höhere Verschreibung von Opioiden in Skandinavien, was

in Deutschland immer wieder als Vorbild im Kampf gegen „Opioid-Müdigkeit“ dient. Es ist müßig – aber sehr interessant – zu berechnen, wie viele durch Opioide oder COX-Inhibitoren verursachte Todesfälle durch die Verordnung oder sogar OTC-Abgabe von Metamizol vermieden werden könnten. Diese Zahl wäre ein Vielfaches höher als die Zunahme der Agranulozytose. In den großen Kliniken Deutschlands wird seit vielen Jahren Metamizol in der Schmerztherapie routinemäßig eingesetzt. Allerdings gibt es Hinweise, dass das Agranulozytose-Risiko mit der Einnahmedauer länger als eine Woche steigt.

■ **Schockreaktion und Hypotonie.** Nach parenteraler Gabe können schwere Schockreaktionen auftreten (anaphylaktische Reaktionen mit Blutdruckabfall oder Bronchokonstriktion), daher muss Metamizol langsam als Kurzinfusion injiziert werden (<1 ml/min bzw. weniger als 500 mg/min).

Der Blutdruck fällt wohl durch den gleichen myotonolytischen Mechanismus (Öffnung von Kalium-Kanälen) wie bei der Spasmolyse. Diese Reaktion ist dosisabhängig und tritt nur unter parenteraler Applikation auf.

! Cave bei Hypovolämie und bestehenden Schockzuständen. Bei einer ASS/COX-Inhibitor-Intoleranz ist auch das Risiko für anaphylaktische Reaktionen von Metamizol erhöht.

■ **Varia.** Metamizol kann in hoher Dosis Übelkeit und Erbrechen auslösen, v. a. in Gegenwart von Opioiden.

Metamizol (Novaminsulfon, Dipyron)

Das Pyrazolinon Metamizol ist ein sehr potentes Analgetikum, Antipyretikum und Spasmolytikum, das neben starken Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen und hohem Fieber auch bei Koliken der Gallen- und Harnwege eingesetzt wird.

Wirkmechanismus. Metamizol ist ein Prodrug, das sofort in 4-N-Methylaminoantipyrin (4-MAA) umgewandelt wird. Aus 1 g Metamizol entstehen 100 µM 4-MAA, ein zentralnervös wirksamer, potenter, reversibler und unselektiver Hemmstoff von COX-1 und COX-2, mit einer kurzen HWZ von 2 bis 3 h. Seine COX-Hemmung *in vitro* entspricht der von Diclofenac und Ibuprofen. Auf die starke Hemmung der COX-2 wird seine analgetische Potenz zurückgeführt. Warum jedoch wirkt Metamizol trotz dieser COX-Hemmung weder antiphlogistisch noch zeigt es die typischen Nebenwirkungen der COX-Inhibitoren? Metamizol hemmt nicht die Plättchenaggregation, schädigt kaum die Magenschleimhaut (Erosionen) und beeinträchtigt nicht die Nierenfunktion. Ähnlich wie bei Paracetamol wird die anti-inflammatorische Wirkung von Metamizol durch biochemische Prozesse antagonisiert. Leider gibt es keine soliden und längerfristigen Studien, die das Risikopotenzial von Metamizol auf eine belastbare Grundlage stellt.

Als Mechanismus der Spasmolyse in hohen Dosierungen gelten die Öffnung von Kalium-Kanälen sowie ein verminderter Einstrom von Calcium in die glatten Muskelzellen. Diese Eigenschaften werden bei Koliken genutzt, also dann, wenn der Tonus der glatten Muskelzellen abgesenkt werden soll. Andererseits tragen diese Wirkungen auch zum Blutdruckabfall bei.

Kinetik. Nach oraler Aufnahme ist Metamizol vollständig bioverfügbar, aber nur kurz wirksam (HWZ 2–4 h). Leber- und Niereninsuffizienz verzögern etwas die Eliminationszeit, aber es kommt zu keiner relevanten Akkumulation. Die Metaboliten besitzen keine nennenswerte Plasmaproteinbindung. Als Natrium-Salz ist Metamizol i. v. applizierbar.

Phenazon und Propyphenazon

Auch Phenazon und sein Derivat Propyphenazon gehören zu den Pyrazolinonen. Diese nicht-sauren Wirkstoffe werden in Dosierungen von 500 mg bis 4 g/d bei Kopfschmerzen (Migräne) und leichten bis mittleren Schmerzen eingesetzt. Phenazon (Antipyrin, Pyrazolon) ist 100%ig bioverfügbar, seine Halbwertszeit beträgt 3 bis 10 h, Propyphenazon, das in Kombinationspräparaten enthalten ist, hat eine kürzere HWZ (1–3 h). ◀