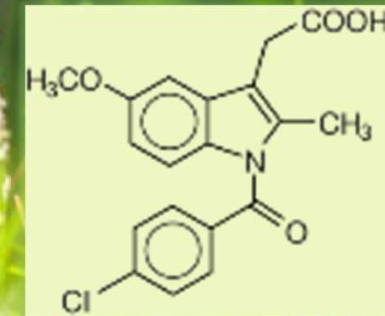
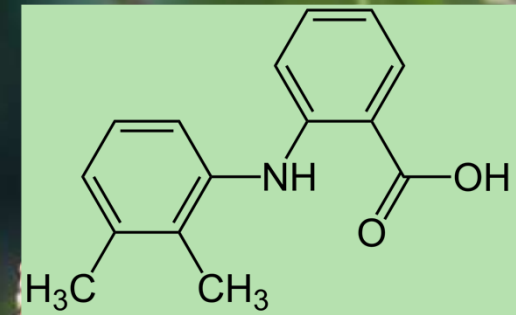


Dr. med.
Reinhard
Sittl Hypnose &
Schmerz

Nichtopioide



R.Sittl, R Likar
Schmerzkurs A
Pörschach Juni 2023

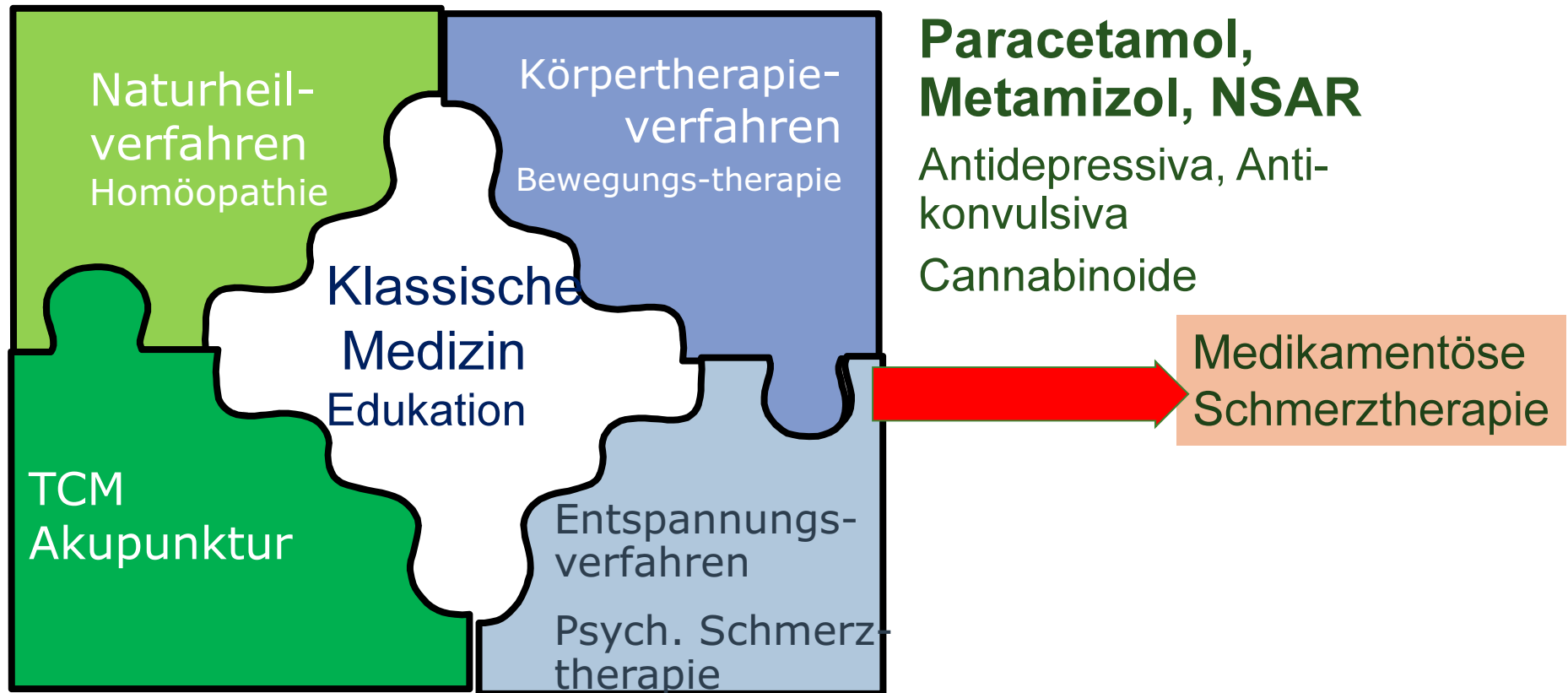
Nichtopioid Gliederung – roter Faden



- Grundprinzip der medikamentösen Schmerztherapie
- Cyclooxygenase-Hemmer (NSAR-Coxibe)
- Metamizol
- Paracetamol
- Zusammenfassung

Therapiemöglichkeiten der modernen Schmerztherapie

Integrative Medizin





Frage: Nach welchem Prinzip wählen sie die Schmerzmedikamente für Ihre Patienten aus?

- Nach dem Preis
- Nach dem Zufall
- Nach dem WHO Stufenschema
- Nach dem Alter
- Nach der Grundkrankheit
- Nach der Schmerzstärke
- Nach dem Schmerzmechanismus
- sonstiges



Frage: Nach welchem Prinzip wählen sie die Schmerzmedikamente für Ihre Patienten aus?

- Nach dem Preis
- Nach dem Zufall
- Nach dem WHO Stufenschema
- Nach dem Alter
- Nach der Grundkrankheit
- Nach der Schmerzstärke
- **Nach dem Schmerzmechanismus**
- sonstiges

Pain Router™



Ein Basisschema für Ärzte zur medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen



Schmerzcharakter /
Symptome



Mechanismen



Mechanismen-
orientierte Therapie

■ Welcher Schlüssel passt in welches Schloss?



Strukturen unterschiedlicher Schmerzmedikamente

Indometacin

Diclofenac

NSAR

Ibuprofen

COX-2-Hemmer

Ketoprofen

Naproxen

Acetylsalicylsäure

Valdecoxib

Celecoxib
Rofecoxib

Etoricoxib

TZA

Amitriptylin

Doxepin

Desipramin

Venlafaxin

SNRI

Duloxetin

Antikonvulsiva

Gabapentin

Pregabalin

Opioide

Morphin

Buprenorphin

Oxycodon

Methadon

Fentanyl

MOR-NRI

Schmerzcharakter / Symptome

Diagnosen, z.B.

<p>Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / lokal / druckschmerzhaft / keine Entzündungszeichen</p>	<p>Arthrose / myofaszielles Schmerzsyndrom</p>
<p>Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / Entzündungszeichen / lokal / drückend-stechend-bohend</p>	<p>aktivierte Arthrose / Arthritis</p>
<p>nervale Struktur betroffen / brennend / einschießend / ausstrahlend / neurologische Begleitsymptome</p>	<p>Post-traumatische neuralgie/ Radikulärer Schmerz</p>
<p>multilokulär / keine pathologischen Labor- / radiologischen Befunde / schmerzüberempfindlich / vegetative und/oder psychische</p>	<p>Fibromyalgiesyndrom; somatoforme Schmerzen</p>

Mixed Pain: Mehrere Mechanismen beteiligt!

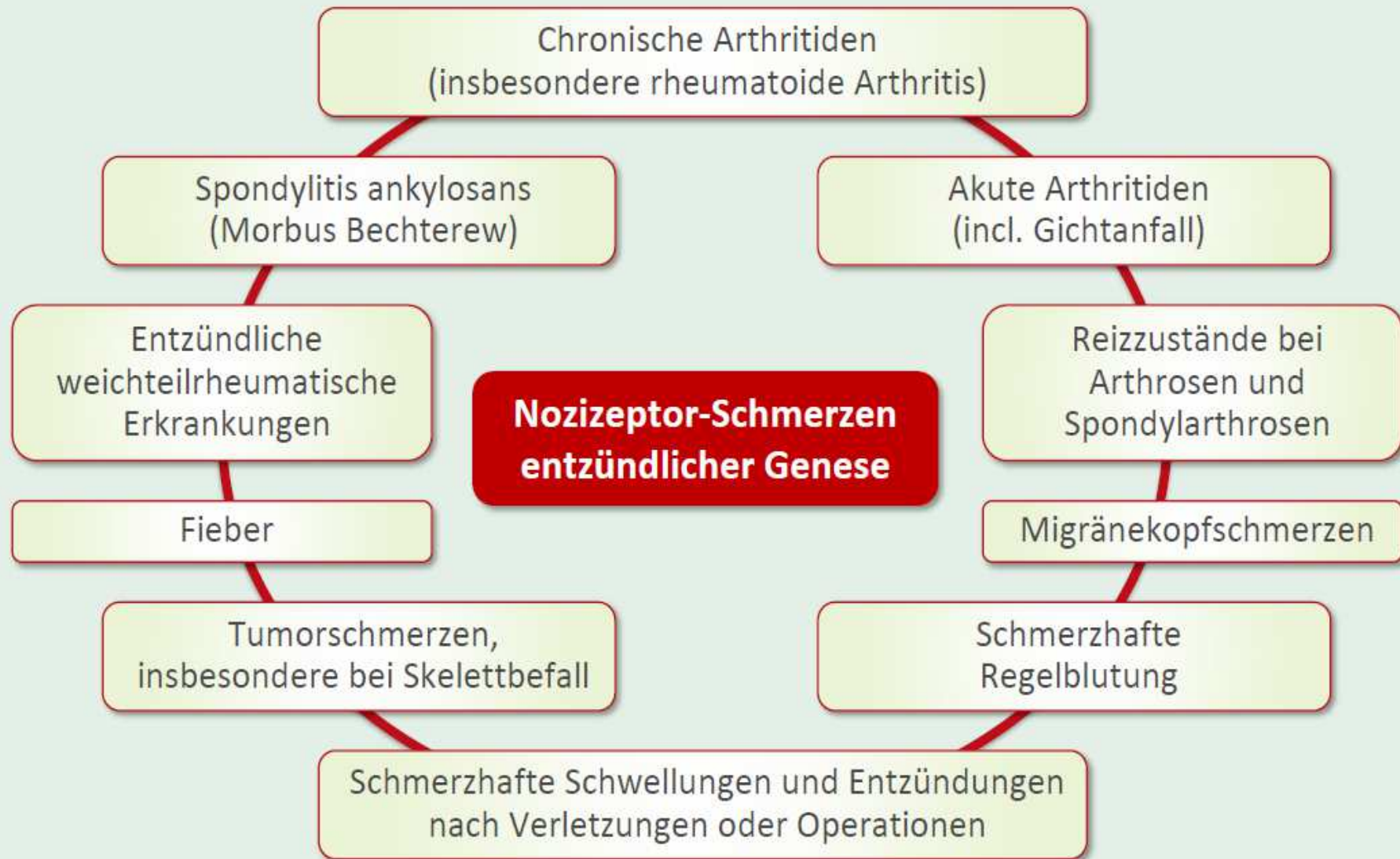


Charts in ca 2 Wo

unter www.aekktn.at - Fortbildung

NSAR und Coxibe

Indikationen von klassischen NSAR und Coxiben



Nicht alle NSAR / Coxibe haben die Zulassung für alle genannten Indikationen!

Frage: Wo wirken NSAR?

- Im Rückenmark
- Im Gehirn
- Im Entzündungsgebiet
- An den Natriumkanälen
- Keine Ahnung – Hauptsache sie wirken
- sonstiges



Frage: Wo wirken NSAR?

- Im Rückenmark
- Im Gehirn
- **Im Entzündungsgebiet**
- An den Natriumkanälen
- Keine Ahnung – Hauptsache sie wirken
- sonstiges





Welche NSAR setzen Sie bei sich oder bei den Patienten am häufigsten ein?

- Diclofenac
- Ibuprofen
- Naproxen
- Meloxicam
- Lornoxicam
- Mefenaminsäure
- Mischpräparate (z.B. Dolomo)
- sonstige

■ Ketorolac?

Klassische NSAR - Beispiele



- ▶ **Diclofenac**
- ▶ Diclofenac Orphenadrin (75/30) neo **Dolpasse®**
NSAR plus Myotonolytikum
250 ml , Infusionsdauer 1.5 bis 2 h Dosierung 1-2 x 250 ml
- **Ibuprofen, Ketoprofen**
- **Naproxen**
- Lornoxicam
- **Mefenaminsäure**
- Mischpräparate (Dolomo)



NSAR – Gruppe der Coxibe - Beispiele

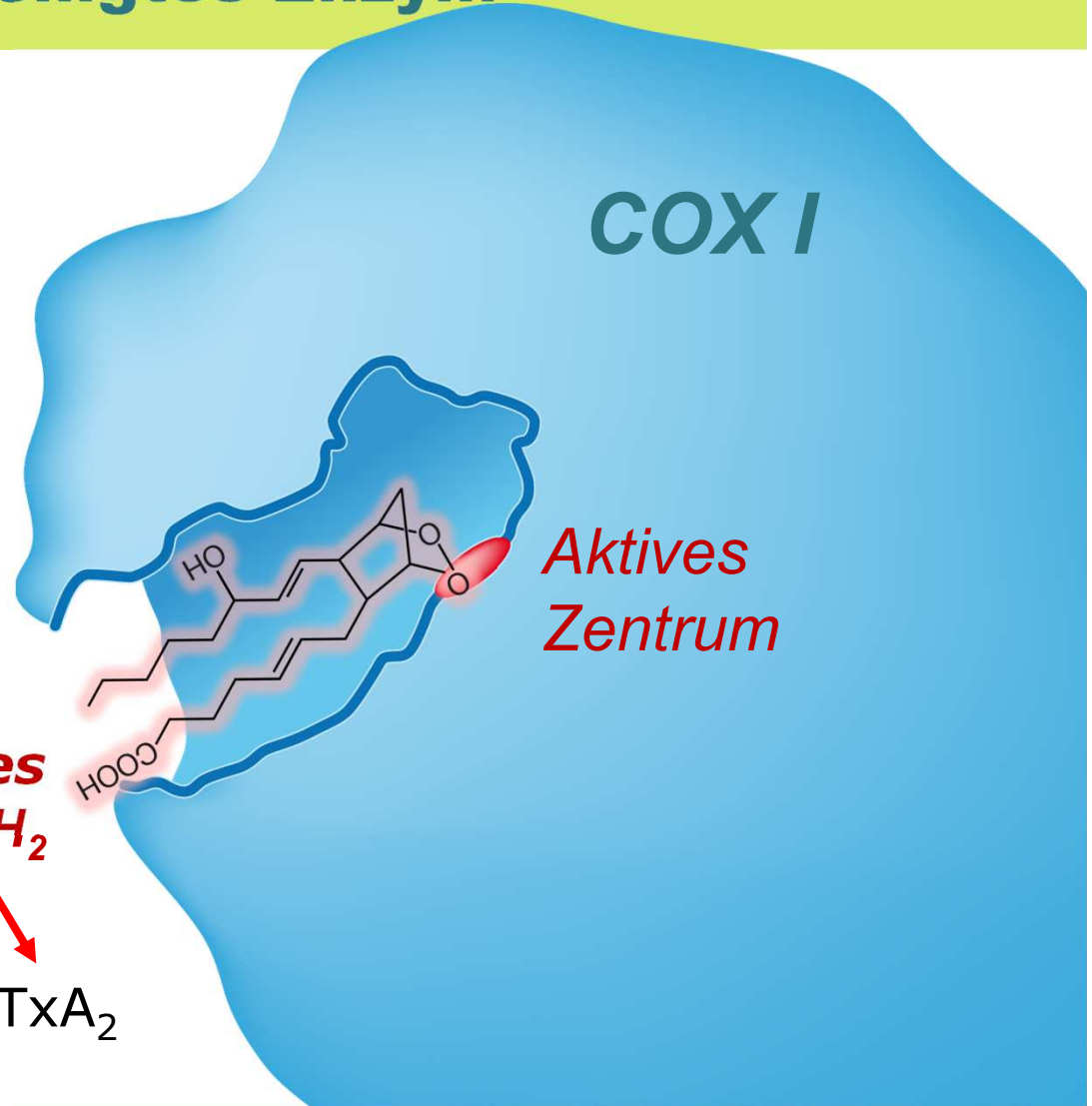
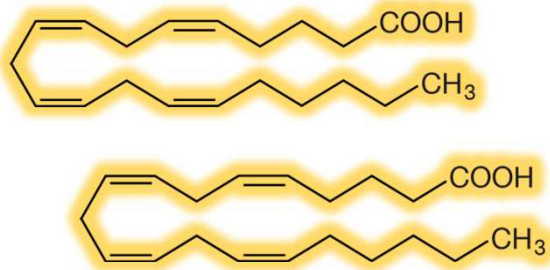
- Celecoxib (Celebrex[®])
 - Etoricoxib (z.B. Arcoxia[®])
 - Parecoxib (Dynastat[®])
- In Deutschland und einigen anderen Ländern nicht mehr zugelassen sind:
- Lumiracoxib (Prexige[®])
 - Rofecoxib (Vioxx[®])
 - Valdecoxib (Bextra[®])
- Meloxicam-(Mobic) leichter COX II Hemmer



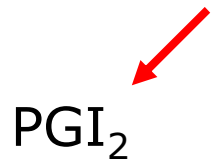
Wirkweise

Entzündungsschmerz: COX I : Wichtiges beteiligtes Enzym

Arachidonsäure



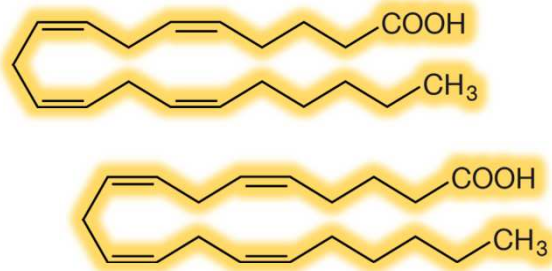
**Zyklisches
Endoperoxid PGH₂**



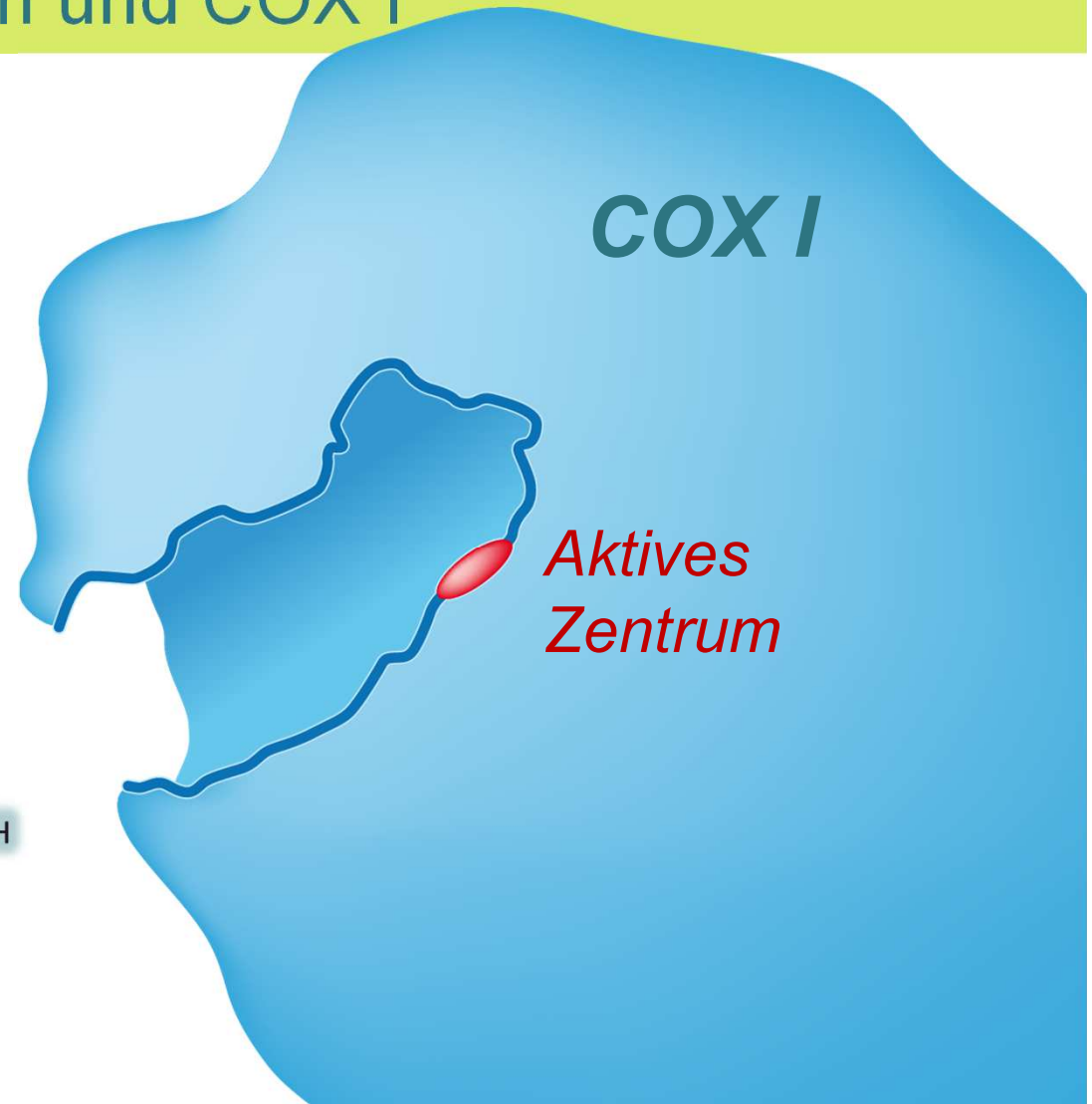
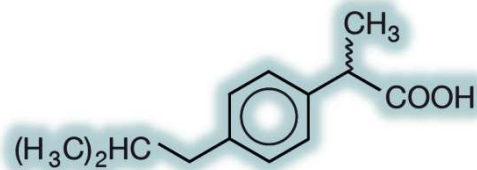
Entzündungsschmerz:

Wirkweise von Ibuprofen und COX I

Arachidonsäure

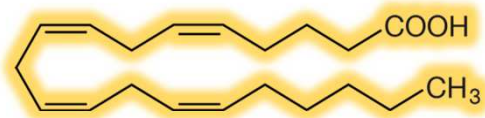
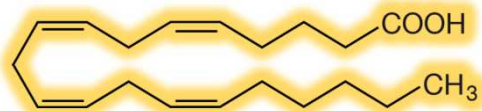


Ibuprofen

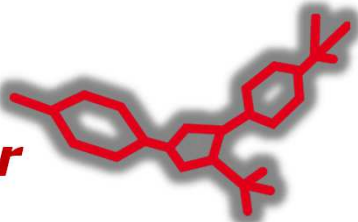


Entzündungsschmerz: COX II und COX II Inhibitoren z.B. Celecoxib

Arachidonsäure



COX-II- Inhibitor



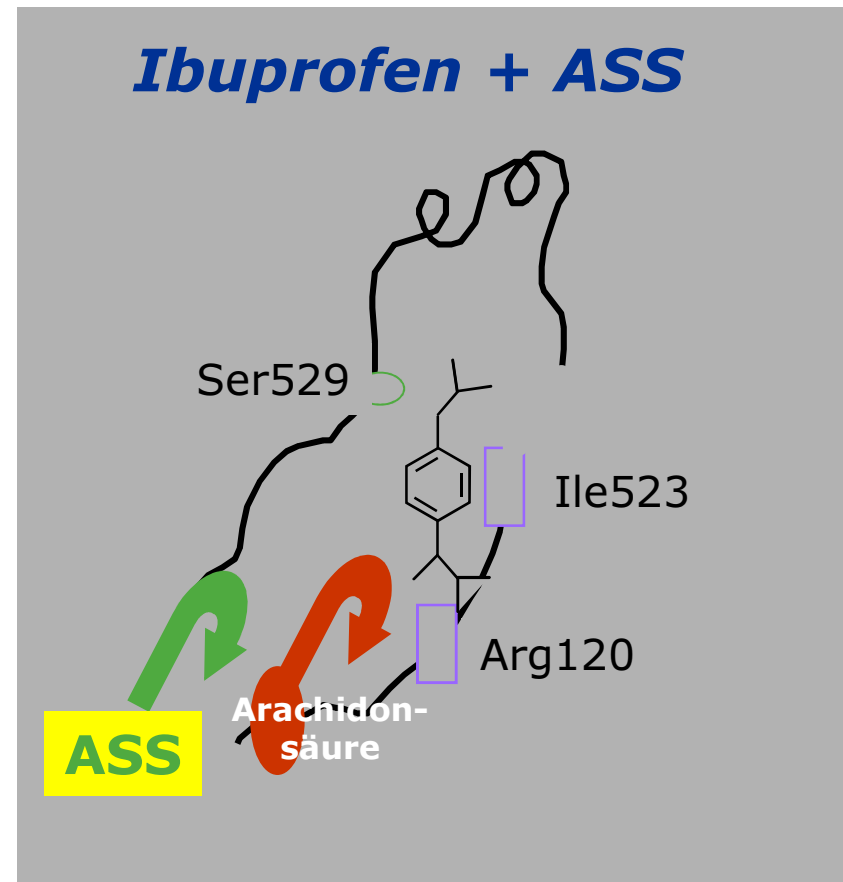
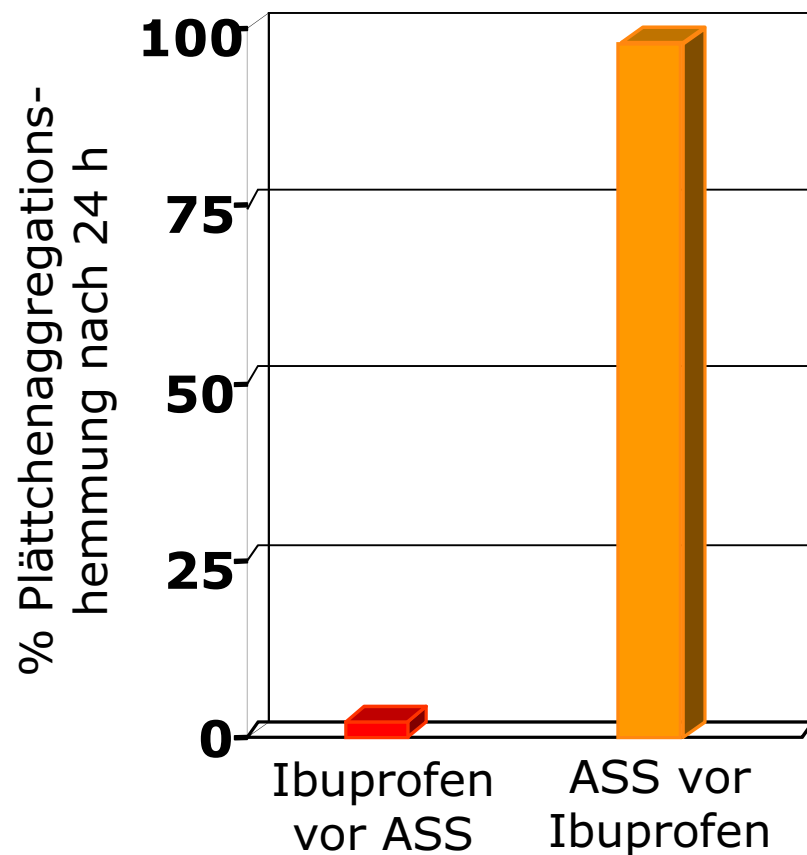
Acetylsalicylsäure blockiert die COX 1 irreversibel

Acetylsalicylsäure








COX-1-Interaktion Ibuprofen + Low-dose ASS

Catella-Lawson et al. N Engl J Med 2001;345:1809-17



Hemmung der antithrombozytären Wirkung von ASS durch Ibuprofen
(nicht durch Rofecoxib und Diclofenac)

COX – Selektivität von NSAR/Coxiben

- **COX 1 – Selektiv**  ■ **SC – 560** Modellsubstanz
- Prävenziell COX 1 selektiv  ■ 10 fach COX 1 selektiv: **Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Ass**
- Unselektive COX –Hemmer  ■ **Metamizol**
- Prävenzielle COX 2 Hemmer  ■ **2-10 fach COX 2 selektiv: Meloxicam, Diclofenac, Celecoxib**
- Selektive COX 2 Hemmer  ■ **Parecoxib Etoricoxib**

Wirkmechanismen: COX1/COX2-Hemmer

Arachidonsäure

COX-1
(konstitutiv)

COX-2
(konstitutiv)

COX-2
(induzierbar)



Konventionelle
NSAR



Selektiver
COX-2-Inhibitor



Magenprobleme ↑

Nierendurchblutung ↓

Thrombozytenaggregation ↓

Nierendurchblutung ↓

Wundheilung ↓

Entzündung ↓

Schmerz ↓



Nicht-Steroidale Antirheumatika Pharmakokinetik

- gute enterale Resorption
- hohe Eiweißbindung
- Eliminationshalbwertszeiten zwischen 1-2 und 50 Stunden (Oxicame)
- **Akkumulation in Kompartimenten mit saurem pH-Wert (z.B. im entzündetem Gewebe)**



Was ist für Sie die gefährlichste Nebenwirkung der NSAR bei akutem intravenösen Einsatz?

24

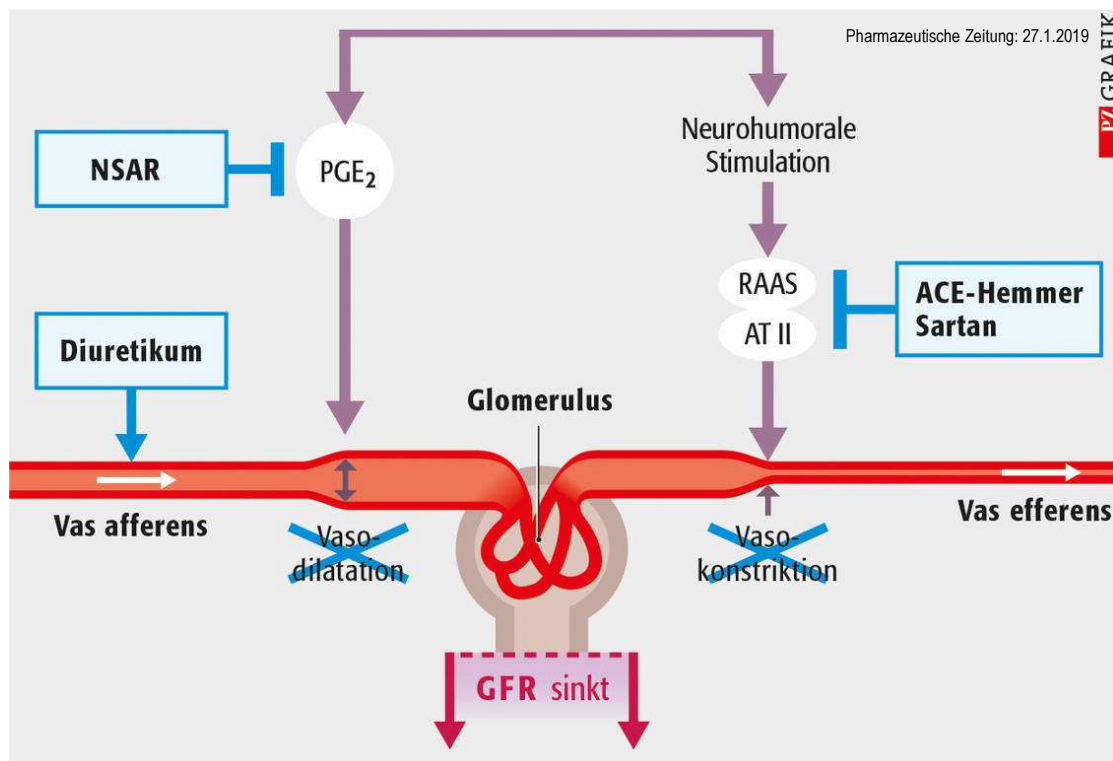
- 1) Gastrointestinale Störungen (Blutungen, Ulzera, Unverträglichkeitsreaktionen)
- 2) Kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- 3) Nierenfunktionsstörungen
- 4) Allergische / pseudoallergische Reaktionen
- 5) Thrombozyten – Aggregationshemmung



Die Wirkung der NSARs auf die Niere

- PGE2 und PGI2 setzen Renin frei und steigern den renalen Blutfluss und die Diurese.
- Anhaltende Hemmung der intrarenalen Prostaglandinsynthese führt zur Verminderung der Nierendurchblutung und erniedrigter Natriumionen- und Wasserausscheidung
- **Folge: Ödembildung und Blutdruckerhöhung**

Cave „Triple Whammy“: NSAID plus ACE-Hemmer plus Diuretikum



- **NSAIDs** führen zu einer Vasokonstriktion des Vas afferens
- **ACE-Hemmer und Sartane** führen zu einer Vasodilatation des Vas efferens.
- → Durch diese Effekte sinkt die GFR.
- **Diuretika** lösen zusätzlich eine Hypovolämie aus.

Drug Interactions Affecting Kidney Function: Beware of Health Threats from Triple Whammy.
Haręłak T, Religioni U, Szymański FM, Hering D, Barańska A, Neumann-Podczaska A, Allan M, Merks P.
Adv Ther. 2022 Jan;39(1):140-147.

Was ist für Sie die wichtigste Nebenwirkung der NSAR bei der Langzeittherapie?













- 1) Gastrointestinale Störungen (Blutungen, Ulzera, Unverträglichkeitsreaktionen)
- 2) Kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- 3) Nierenfunktionsstörungen
- 4) Allergische / pseudoallergische Reaktionen
- 5) Thrombozyten – Aggregationshemmung



Nebenwirkungen der NSAR auf das Herz-Kreislauf - System

- PGE2 und PGI2 dilatieren die verschiedenste Gefäßgebiete
- Sie senken den peripheren Widerstand
- - Verminderte Bildung von PGE2 und PGI2 durch NSAR
- **kardiovaskuläre Komplikationen (Hypertonie, Myokardinfarkt, Schlaganfall).**

Differenzierte Schmerztherapie mit NSAR / Coxiben nach Risikofaktoren (EMA)

Organ-system	Risikofaktoren	NSAR	Coxibe
GI	NSAR-bedingte gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese		
	Rezidivierende peptische Ulzera und Blutungen in der Anamnese		
	Aktive peptische Ulzera und Blutungen		
CV	Schwere Herzinsuffizienz		
	Herzinsuffizienz		
	Bluthochdruck und / oder Herzinsuffizienz in der Anamnese		

**Allgemeine Anwendungsregel:
Möglichst niedrige Dosierung und kurze Behandlungszeit**



Nicht-Steroidale Antirheumatika

Besonderheiten Diclofenac:

- Potenter COX I –Hemmer und teilweise COX 2 Hemmer

- Weltumsatz: 2019: 16 Milliarden Dollar t)
- Österreich - Verbrauch 5.6 Tonnen !!!

Ausnahmefällen empfohlen

- Formulierungen: oral, im, iv, oral ret., Gel, Spray Pflaster, Tropfen (Auge)

ScienceBlog



Nicht-Steroidale Antirheumatika

Besonderheiten Diclofenac:

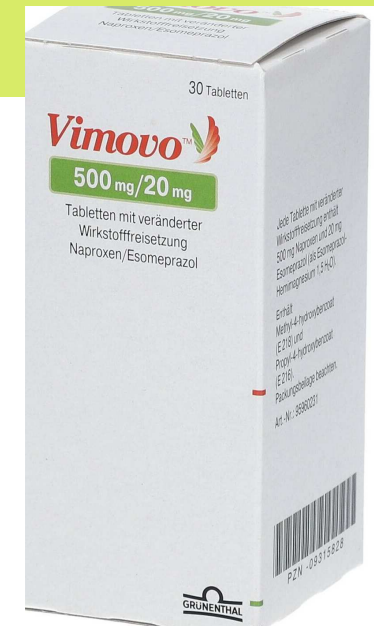
Diclofenac konnte in Österreich in allen Wasserproben nachgewiesen werden, in 9 der Gewässer in Konzentrationen um und über 0,1 µg/l. Besonders hohe Konzentrationen - um 1,0 µg/l traten an der Messstelle der **Wulka** (Burgenland) auf, die einen hohen Anteil an Abwasser mit sich führt.

Pflaster, Tropfen (Auge)

ScienceBlog

Naproxen und Esomeprazol Vimovo®,

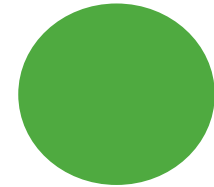
- Um unerwünschten Wirkungen von Naproxen auf den Magen und Darm vorzubeugen, kann der Wirkstoff in einer Fixkombination mit Esomeprazol eingenommen werden.
- Während der Behandlung treten weniger Magengeschwüre auf als unter einer Monotherapie mit Naproxen.





Naproxen ist bezogen auf gastro-intestinale Komplikationen um wieviel mal gefährlicher als Ibuprofen?

- Genauso problematisch
- Doppelt so problematisch
- Viermal so problematisch
- 10 mal so problematisch





Nebenwirkungen im Vergleich

Tabelle 1: Relatives Risiko für obere gastrointestinale Komplikationen mit einzelnen NSAR (Analyse von 15 Fallkontrollstudien, zehn eingebetteten Fallkontrollstudien und drei Kohortenstudien)

NSAR	Relatives Risiko (gepoolt)	95-%-KI
Aceclofenac	1,43	0,65–3,15
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
Meloxicam	3,47	2,19–5,50
Ketoprofen	3,92	2,70–5,69
Naproxen	4,10	3,22–5,23
Indometacin	4,14	2,91–5,90
Piroxicam	7,43	5,19–10,63

Tabelle 2: Relatives Risiko für akuten Myokardinfarkt für einzelne NSAR
(Analyse von acht Kohortenstudien, zwölf eingebetteten oder populationsbezogenen Fallkontrollstudien sowie drei auf Krankenhausdaten basierenden Fallkontrollstudien)

NSAR	Relatives Risiko (gepoolt)	95-%-KI
Naproxen	1,06	0,94–1,20
Ibuprofen	1,14	0,98–1,31
Diclofenac	1,38	1,26–1,52
Celecoxib	1,12	1,00–1,24
Rofecoxib	1,34	1,22–1,48

Risiko von NSAR und Coxiben

Nissen SE et. al: Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2519-29.

- N=24081 (Celebrex-Patienten, mittlere Dosis 209 ± 37 mg/d),
- Naproxen Gruppe: 852 ± 103 mg/d,
- Ibuprofen Gruppe 2045 ± 246 mg/d,
- Behandlungsdauer 20.3 ± 16.0 Monate, Follow up 34.1 ± 13.4 months
- **Celebrex zeigte weniger GI –Nebenwirkungen**

**Celecoxib war Naproxen und Ibuprofen
hinsichtlich kardiovaskulären Ereignissen nicht
unterlegen**



Mefenamin Säure (Parkemed) Das „Österreich NSAR“

- **Mefenaminsäure** ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum.
- Mefenaminsäure gehört zur Gruppe der Anthranilsäurederivate
- Es hemmt die Bildung von Prostaglandinen (Botenstoffen) und wirkt dadurch schmerzstillend, entzündungshemmend und fiebersenkend. Mefenaminsäure wird in der Leber abgebaut und die Ausscheidung erfolgt über Harn und Stuhl.
- Mefenaminsäure wurde 1961 von Parke-Davis patentiert.
- Im Gegensatz zu Österreich oder der Schweiz (Zulassung 1965^[5]), ist der Wirkstoff in Deutschland nicht zugelassen
- HWZ 2h, 2g max. Dos
Titel der Präsentation

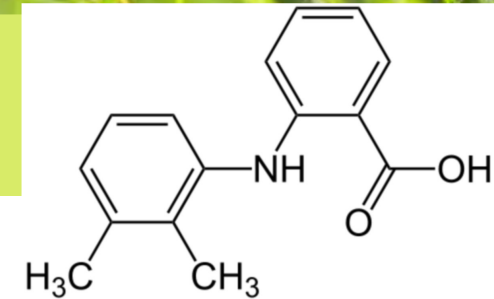


Mefenaminsäure Neuigkeiten

- Mefenaminsäure kann möglicherweise den Gedächtnisverlust bei Alzheimer- Patienten stoppen.
- Bislang ist das jedoch erst bei Mäusen gelungen.
- Wie andere NSAR hemmt Mefenaminsäure die Cyclooxygenase, zusätzlich aber auch den
- Chloridionenkanal VRAC und dadurch das NLRP3-Inflammasom.
- Weniger Freisetzung von Interleukin 1BETA und il-18
- Dieser Proteinkomplex spielt nicht nur bei Alzheimer eine Rolle, sondern unter anderem auch bei Atherosklerose und metabolischen Krankheiten wie Typ-2-Diabetes.

>**Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models.** Nat Commun . 2016 Aug 11;7:12504.
Michael J D Daniels

Mefenamin Säure Das „Österreich NSAR“



Mitochondrial protective effects caused by the administration of mefenamic acid in sepsis.
Dominguini D, Michels M, Wessler LB, Streck EL, Barichello T, Dal-Pizzol F.
J Neuroi Inflammation. 2022 Nov 4;19(1):268.

As a result, it is suggested that MFA induces protection in the central nervous system early after the onset of sepsis.



NSAR Indikationen

- akut- und chronisch-entzündliche Schmerzen
- Spannungskopfschmerzen
- Migräneanfälle
- postoperative Schmerzen



Zusammenfassung: Allgemeine Empfehlungen zur Therapie mit klassischen NSAR und Coxiben

- Wenn möglich keine Dauerbehandlung mit lang wirksamen Substanzen
- Einzeldosis so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig
- Keine Kombination von NSAR/Coxiben untereinander
- Anpassung der Dosierung an den tageszeitlichen Schmerzrhythmus
- Bei Patienten im höheren Lebensalter (> 65/70 J.)
 - bevorzugt NSAR/Coxibe mit kurzer HWZ – geringere Kumulation
 - ggf. Vorgehen wie bei Pat. mit hohem GI-Risiko
 - regelmäßige Überwachung von GI-Trakt, Nierenfunktion und Herz-Kreislauf System



Metamizol



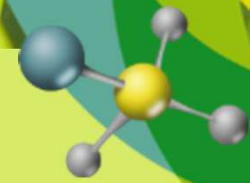
Metamizol- Welche Aussagen sind richtig

1. Gastrointestinale Störungen sind geringer als bei NSAR
2. Die Agranulozytose nach Metamizolgabe kommt häufig vor
3. Metamizol darf bis zu einer Dosierung bis 10g/d gegeben werden
4. Metamizol beeinflusst die Thrombozytenaggregation
5. Metamizol ist weltweit zugelassen
6. Metamizol ist ein Prodrug



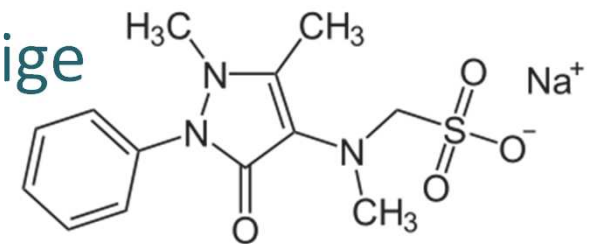
Blitzlicht Metamizol - Pharmakologie

1922
eingeführt



2013: laut GKV für 215 Mill Euro in Deutschland verschrieben

- Metamizol ist ein Prodrug: Wirkstoff ist ein Metabolit (MAA):
4-Methylaminophenazon (4-Methylamino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on). Daher auch der Name.
- Bioverfügbarkeit 90%, Verstoffwechslung hepatisch, Elimination renal
- Plasmahalbwertszeit: 2.5 h, bei gleichzeitige Nahrungsaufnahme:
 - Verzögerung der Resorption



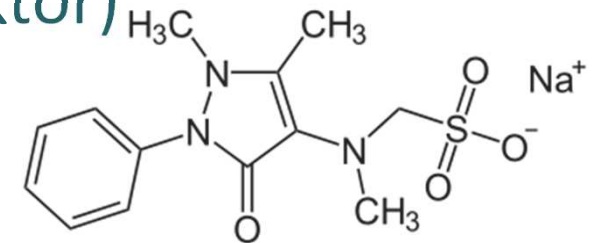


Blitzlicht Metamizol - Pharmakologie

1922
eingeführt

2013: laut GKV für 215 Mill Euro in Deutschland verschrieben

- Metamizol bewirkt eine
 - Abnahme des Ciclosporin- Spiegels;
 - Cimetidin kann die Plasmakonzentration um 70 % erhöhen (CYP-2B6 und CYP3A4 Induktor)

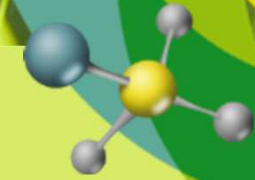


- **Keine Zulassung:** England, USA, Kanada, Skandinavien, Indien, Japan, Australien, etc.



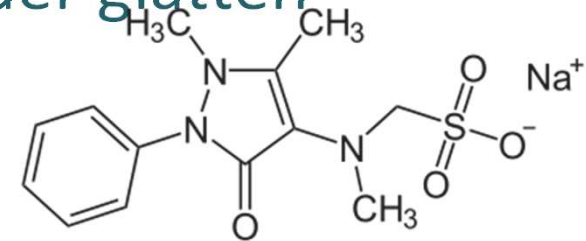
Blitzlicht Metamizol Pharmakologie

1922
eingeführt



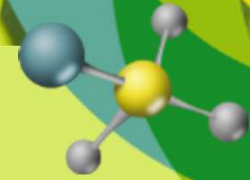
Wirkweise

- Aktivierung von Kalium- Kanälen
- Antagonisierung des TRYP A1 Rez. ??
- Aktivierung des Endocannabinoidsystems
- Hemmung der zentralen PGE2 Synthese
- Hemmung der Reizweiterleitung an der glatten Muskulatur





Blitzlicht Metamizol Indikation laut Fachinfo

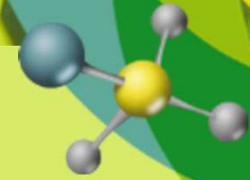


Die parenterale Anwendung ist nur indiziert, sofern eine enterale Applikation nicht in Frage kommt.

- Tagesmaximaldosis: 4g bzw. 70mg/kg/KG; i.v.: 500 -1000mg /Einzeldosis; 15 - 20mg/kg/KG/Einzeldosis,
- Klinikstandard: Perfusor 5g; 1-2ml/h
- Bei Niereninsuffizienz Reduktion der Dosis
- Cave: Metaboliten werden in der Muttermilch ausgeschieden



Blitzlicht Metamizol - Nebenwirkungen und Therapie der Agranulozytose



- Anaphylaktische Reaktionen (0,01-0.1%)
- Anaphylaktoide Reaktionen /Arneimittlexanthem (0,01-0.1%)
- Hypotensive Reaktionen gelegentlich (0.1-1.0%)
- Leukopenie selten, immunologisch bedingte Agranulozytosen (idiosynkratische UAW) extrem selten

Sie können auch auftreten, wenn Metamizol bei früheren Gelegenheiten ohne Komplikationen gegeben wurde

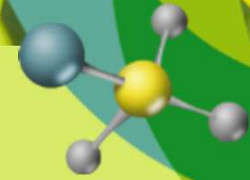


Blitzlicht Metamizol - Nebenwirkungen und Therapie der Agranulozytose



- **Pathogenese:** irreversible Bindung des Metaboliten mit der Neutrophilenmembran.
- **Folge:** Bildung von Autoantikörpern oder T-Zellen die gegen die so entstandene Membranstruktur der Neutrophilen gerichtet sind
- **Typische Zeichen:** entzündliche Schleimhautveränderungen, starke Halsschmerzen, Fieber.
- Bei Patienten, die Antibiotika erhalten, können diese Zeichen allerdings minimal sein.
Blutsenkungsgeschwindigkeit stark erhöht

Agranulozytose – Zeit des Auftretens



Studie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) von 2015
Spontan-Meldungen von Agranulozytose zwischen 1990 und 2012

- 161 Fälle wurden analysiert.
- Bei zwei Dritteln trat Agranulozytose innerhalb von 6 Wochen nach (dauernder oder zeitweiser) Einnahme auf,
- bei 30,5 % innerhalb von 7 Tagen
- und in 18 Fällen direkt nach ein- oder zweimaligem Gebrauch.
- 38 Fälle (23,6 %) endeten tödlich



Agranulazytose- Aplastische Anämie - Metamizol

Prospektive Studie zur Erfassung der Inzidenz der Agranulozytose bei oraler Einnahme in Polen.

- 15 Millionen Einwohner
- Beobachtungszeitraum: 12 Monate
- Verbrauch: 112.300.094 Tabletten
- 16 Fälle von Agranulozytosen (alle metamizolunabhängig)
- 27 Fälle aplastischer Anämien (2 x metamizolbedingt)

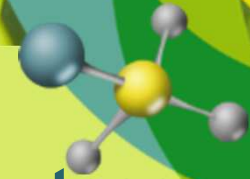
Schlussfolgerung:

- Inzidenz der aplastischen Anämie = 0,25 pro 1 Million
Personen pro Behandlungstag



Blitzlicht Metamizol

Nebenwirkungen und Therapie der Agranulozytose

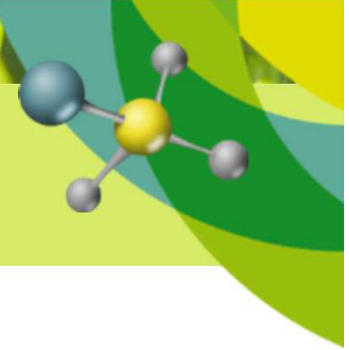


Therapie:

- Medikamente absetzen, die Agranulozytose auslösen können.
- Infektionsprophylaxe
- Gabe von Granulozyten-Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF.



Blitzlicht Metamizol Indikation laut Fachinfo



- Akute starke Schmerzen nach:
 - Verletzungen oder Operationen, bei Koliken und Tumorschmerzen
 - Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind
 - Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden 15.12.2020



Zulassungsinhaber von Metamizol-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung • Es wurden Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens (drug-induced liver injury, DILI) unter der Behandlung mit Metamizol berichtet.

Unterrichten Sie Ihre Patienten:

1. wie sie Frühsymptome erkennen, die auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden hinweisen.
2. Sie sollen Einnahme/ Anwendung von Metamizol beenden, sobald solche Symptome auftreten,
3. und sie sollen sich an einen Arzt zu wenden,.

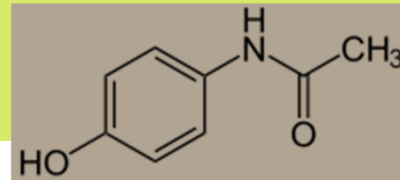


Metamizol

Zusammenfassung:

- Indikation beachten
- Bei Polyallergikern Vorsicht
- Bei i.v. Gabe Blutdruck in der Anfangsphase kontrollieren
- Eine Agranulozytose kann nach kurzer, mittlerer und langer – Metamizoltherapie auftreten
- Symptome einer Agranulozytose den Pflegekräften vermitteln
- **Leber im Blick haben**

Blitzlicht Paracetamol Einführung



- Name:
 - USA/Kanada: Acetaminophen
 - Europa/Australien/Asien: Paracetamol:
- Chemisch ein **Para-(Acetylamino)phenol**,
- Steht auf WHO-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel
- 50 Millionen Amerikaner „konsumieren“ Paracetamol
- Einführung um 1950, 1959 von Bene in ,Deutschland eingeführt
- Beschreibung der Lebertoxizität 1966
- Kinder sind weniger sensitiv für Intoxikationen als Erwachsene – Japaner sind besonders gefährdet

Paracetamol- Welche Aussagen sind richtig

1. Gastrointestinale Störungen sind geringer als bei NSAR
2. Paracetamol darf bei Tumorpatienten bis zu einer Dosierung von 8g gegeben werden
3. Paracetamol ist weltweit zugelassen



Blitzlicht Paracetamol

Pharmakologische Wirkweise



- Hemmung vorwiegend der Cox II, deshalb wenig Thrombozyteneffekt,
- Da keine Säure andere Verteilung als NSAR im Gewebe-geringe antiinflammatorische Wirkung
- Aktivierung von 5-HT₃ Rezeptoren und damit Erhöhung der körpereigenen Schmerzhemmung
- Paracetamol an der Hemmung der Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) beteiligt
- Aktivierung des Endocannabinoidsystems

Alfio Bertolini, et.al: Paracetamol: New vistas of an old drug, in: CNS Drug Reviews, 2006, 12, S. 250–275;

E. D. Högestätt et al.: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system, in: J. Biol. Chem., 2005, 280 (36), S. 31405–31412



Paracetamol

Pharmakologische Wirkweise II



- N-Arachidonoylphenolamin (Metabolit des Paracetamols) hat indirekte Wirkung auf Cannabinoid-Rezeptoren
- N-Arachidonoylphenolamin hemmt die zelluläre Wiederaufnahme des Anandamid und führt somit zu einer Konzentrationserhöhung dieses endogenen Cannabinoids.
- hemmender Einfluss auf eine durch Glutamat oder Substanz P verursachte Hyperalgesie

Alfio Bertolini, et.al: Paracetamol: New vistas of an old drug, in: CNS Drug Reviews, 2006, 12, S. 250–275;

E. D. Högestätt et al.: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system, in: J. Biol. Chem., 2005, 280 (36), S. 31405–31412

Paracetamol ein COX-2 Hemmer

Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man.

Burkhard Hinz,^{*} Olga Cheremina,[†] and Kay Brunet[†]

The FASEB Journal Research Communication Vol. 22 February 2008

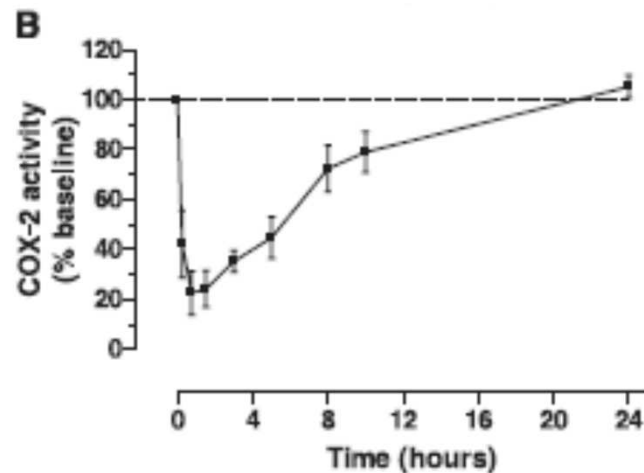
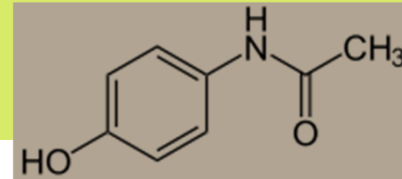


Figure 2. Time-dependent *ex vivo* inhibition of COX-2 activity (B) following oral administration of 1000mg acetaminophen to 5 volunteers. Values are means \pm se.

4g/d Paracetamol führen zu einer 60 – 80%igen Hemmung der COX-2

Coagulation-induced thromboxane B₂ and lipopolysaccharide-induced prostaglandin E₂ were measured *ex vivo* and *invitro* in human whole blood as indices of COX-1 and COX-2 activity.

Blitzlicht Paracetamol Pharmakologie



- Geht nur in sehr geringen Ausmaß in die Muttermilch über
- Maximale Wirkkonzentration nach 30-60min (orale Gabe)
- Maximale Wirkkonzentration nach 1-4h (rektale Gabe)
- Einzeldosis 10-15mg/kgKG, THD 60mg/kgKG – max. 4g/d

Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen

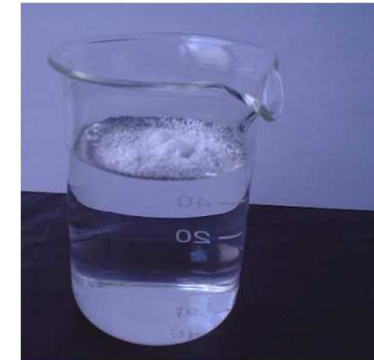
- Z.B. Alkoholismus
- Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Schmerztherapie mit Paracetamol i.v.

Paracetamol (Perfalgan[®])
intravenös verfügbar

- Stabile Lösung zur Kurzinfusion
50/100 ml Glasflasche, entsprechen
Paracetamol 500/1000mg
2 Jahre Haltbarkeit, pH 5.5, Osmol:
275
- ▶ Zugelassen ab 10kg
15mg/kg = 1.5ml/kg

- Hydrophob
- Schwer wasserlöslich



Dosierung bei (Klein)-Kindern

	Reife Neugeborene*, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 10 kg (Alter bis etwa ein Jahr):	Kinder über 10 kg (Alter ab etwa ein Jahr) bis etwa 33 kg Körpergewicht:
Dosis	7,5 mg/kg pro Anwendung, d.h. 0,75 ml Lösung je kg	15 mg/kg pro Anwendung, d.h. 1,5 ml Lösung je kg
Dosierungsintervall	Eine intravenöse Infusion von 7,5 mg/kg (0,75 ml je kg) bis zu 4-mal pro Tag. Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.	Eine intravenöse Infusion von 15 mg/kg (1,5 ml je kg) bis zu 4-mal pro Tag. Zwischen zwei Anwendungen muss ein Mindestabstand von 4 Stunden liegen.
Maximale Tagesdosis	Die maximale Tagesdosis darf 30mg/kg nicht überschreiten.	Die maximale Tagesdosis darf 60mg/kg nicht überschreiten (insgesamt nicht mehr als 2 g).

* Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Frühgeborenen vor.



Paracetamol und 5-HT-3 Antagonisten

Ergebnisse:

- elektrisches Schmerzmodell beim Menschen
- Gabe von Paracetamol 1g
- Zusätzliche Gabe von **5-HT-3 Antagonisten** (z.B. Granisetron / Tropisetron)

Reduktion der analgetischen Wirkung

Fazit für die Praxis:

Kombination von Paracetamol und 5-HT-3 Antagonisten ist problematisch!

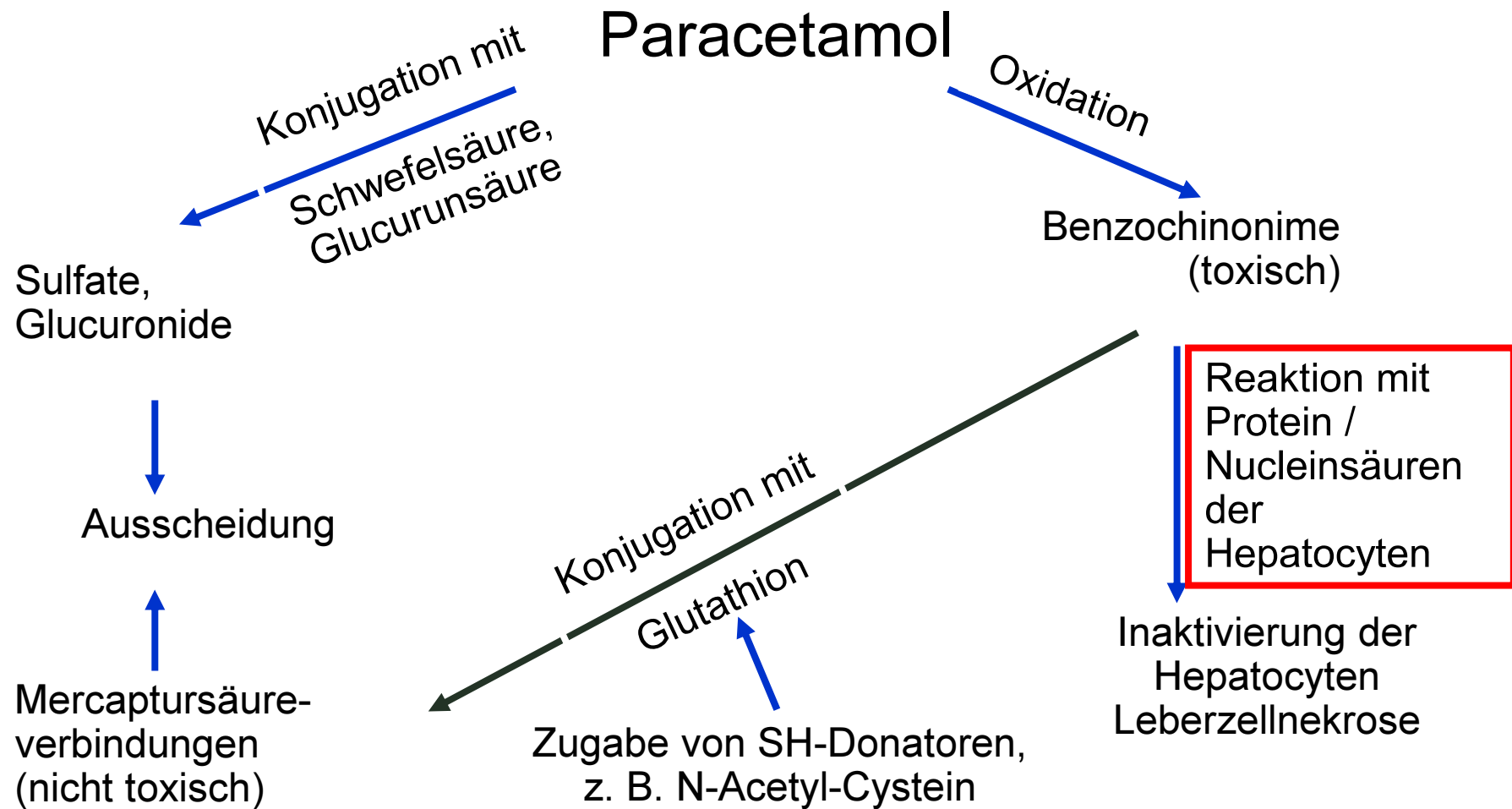
Pickering G., et. al: Clin Pharmacol Ther. 2006 Apr;79(4):371-8

Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism

■ ~~Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study~~

>Oliver Bandschapp, Koppert Wet.al.: Pain . 2011 Jun;152(6):1304-1310.

Pathogenese der Lebertoxizität von Paracetamol



MAGAZIN

Sulfate,
Glucuron

Auss

Mercaptu
verbindu
(nicht tox

MEDIZIN

Tödliche Zäpfchen

Die Vergiftung der fünfjährigen Linda Straub zeigt,
daß die Gefahren des populären Schmerzmittels
Paracetamol selbst Medizinern zuwenig bekannt sind



Paracetamol

on mit
/ säuren

Hepatocyten

Inaktivierung der
Hepatocyten
Leberzellnekrose

Intoxikationszeichen:

1.Tag: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe

2.Tag: anhaltende Unterleibsschmerzen,
Enzymerhöhung

3.Tag: Weitere Enzymerhöhung, unspezifische
Symptome

4-14 Tag: Entwicklung eines Leberversagens mit
typischen Symptomen

Therapie:

Akut: Medizinische Kohle

danach: N-Acethylcystein

Mercapto
verbindu
(nicht tox



Inaktivierung der
Hepatocyten
Leberzellnekrose



**Paracetamol kann in der Schwangerschaft
unbedenklich eingenommen werden? (Von Frauen....)**

Ja

Nein

Lieber nicht



Paracetamoleinnahme reduziert die Testosteron Produktion im fetalen Hodengewebe

Van den Driesche S et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. Sci Transl Med. 2015 May 20;7(288):288ra80

- Erhöhtes Risiko von Unfruchtbarkeit, Hodenkrebs und **Hodenhochstand durch verringerte Testosteronproduktion ?**
- Untersuchungsmethode validiertes Xenograft modell: Mäuse mit Transplantaten von menschlichem Hodengewebe
- Hiermit werden Auswirkungen auf das Hodenwachstum untersucht
- Nach 7 Tagen (niedrige Dosis) Paracetamolgabe kam es zu einer 45% Reduktion der Testosteronproduktion.

Die Studie ergänzt die bestehenden Hinweise, dass eine längere Verwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft das Risiko von späteren Fortpflanzungsstörungen bei männlichen Babys erhöhen kann



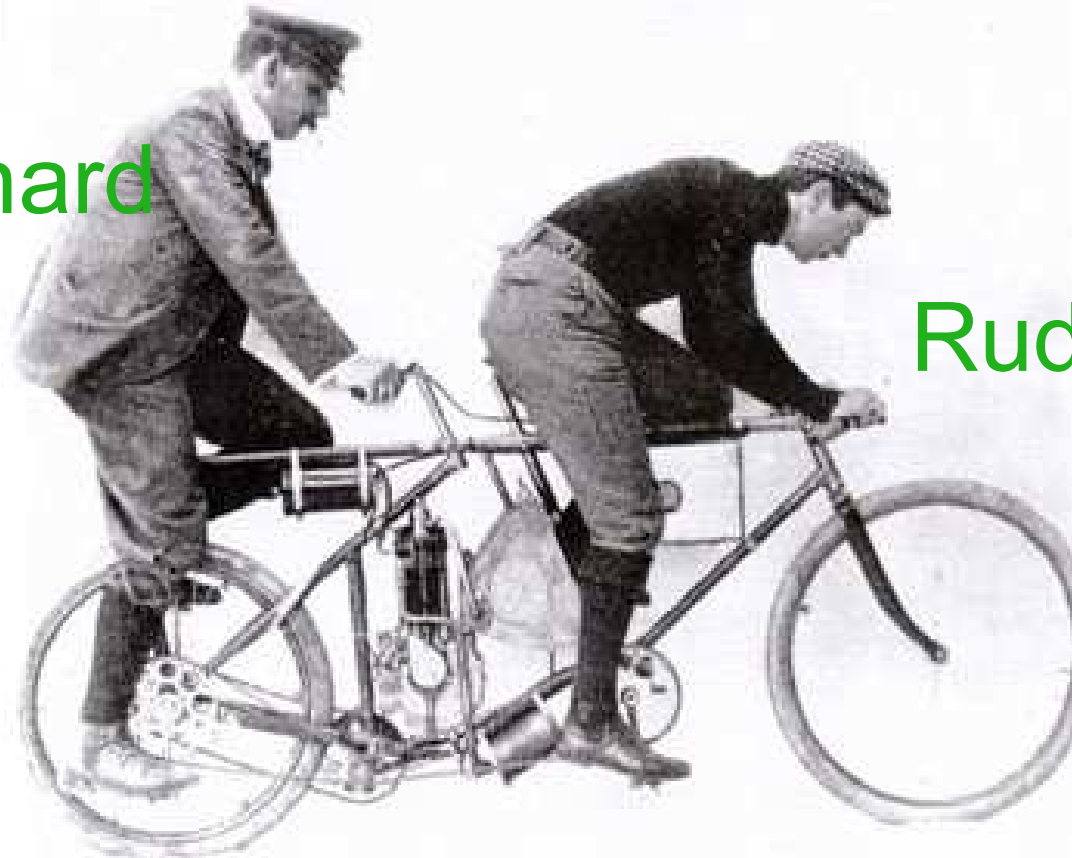
Medikamentöse Schmerztherapie mit Nichtopioiden

Zusammenfassung

- Beachtung der Warnhinweise und Kontraindikationen
- Dosierungen: so hoch wie nötig, so niedrig wie möglich und Therapie so kurz wie möglich
- Schmerzmittelferien popagieren!

Danke für die Aufmerksamkeit

Reinhard



Rudi