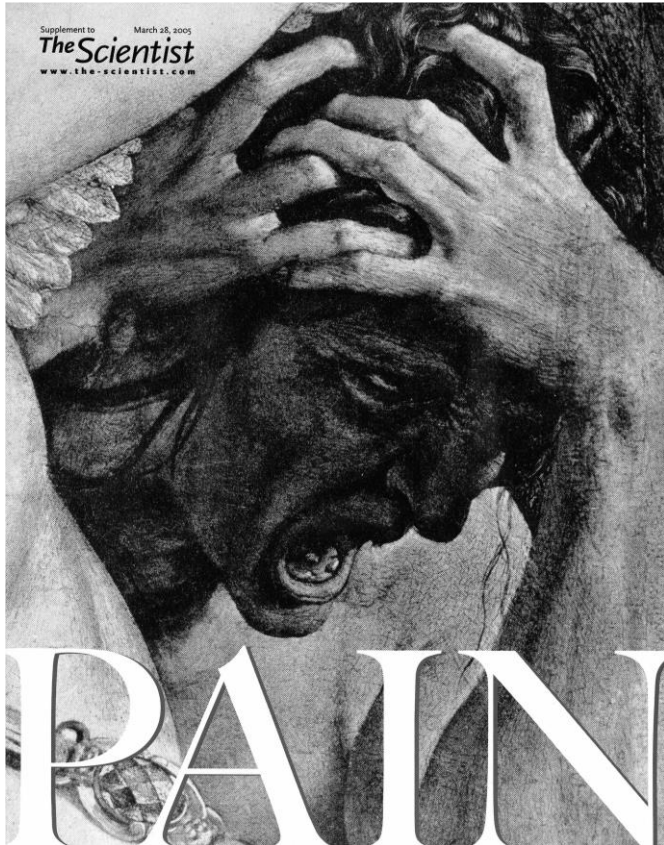


# Analgetika-Nicht Opioid



Prof. Dr. Katrin Streckfuß-Bömeke  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
WiSe 2023/24

# Lernziele

1. Schmerzen: Einteilung, Dauer, Pathogenese
2. Nozizeptorschmerz und pharmakologische Angriffspunkte: TRPV1-R, COX, Ionenkanäle
3. COX-Inhibitoren, MOR-Agonisten, Co-Analgetika
4. Einteilung der Analgetika nach Wirkqualität (analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch)
5. Wirkmechanismus, Selektivität der „Nicht-Opioid Analgetika“
6. COX-Inhibitoren: Mechanismus, Charakteristika
7. ASS, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Indometacin, Meloxicam, Paracetamol, Metamizol

# Grundsätze der Schmerztherapie

- Genaue Anamnese (Art, Ort, Dauer)
- Ursachen- vor Symptomtherapie:
  - Glyceroltrinitrat bei Angina pectoris
  - Pilocarpin bei Glaukomanfall
  - Colchicin bei Gichtanfall
  - Triptane bei Migräne
- Mischpräparate bieten wenige Vorteile aber häufige Nachteile (z.B. unterschiedliche Pharmakokinetik, größere Suchtwirkungen).
- Je nach Schmerzursache Ko-Analgetika und Adjuvantien bedenken

# Schmerzeinteilung – nach Dauer

## **Akute Schmerzen**

- begrenzte Dauer
- Erregung der Nozizeptoren durch innere (z.B. Tumor) oder äußere (Verletzung) schädigende Einflüsse
- Warnfunktion (→ Ruhigstellung → Heilung)

## **Chronische Schmerzen**

- halten über Monate an
- kontinuierliche Reizung der Nozizeptoren oder Schädigung im schmerzleitenden oder schmerzverarbeitenden neuronalen System
- Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses (Schmerzempfindung auch nach Beseitigung der Ursache)

**Genmutation**

# Leben ohne Schmerz ... aber mit vielen Wunden

Sie spüren keinen Knochenbruch, Wunden bemerken sie kaum: Nur ein paar Menschen auf der Welt fühlen wegen einer Genmutation keinen Schmerz. Für sie ist das eine tödliche Gefahr, für die medizinische Forschung ein Glücksfall

Von **Malte Henk**

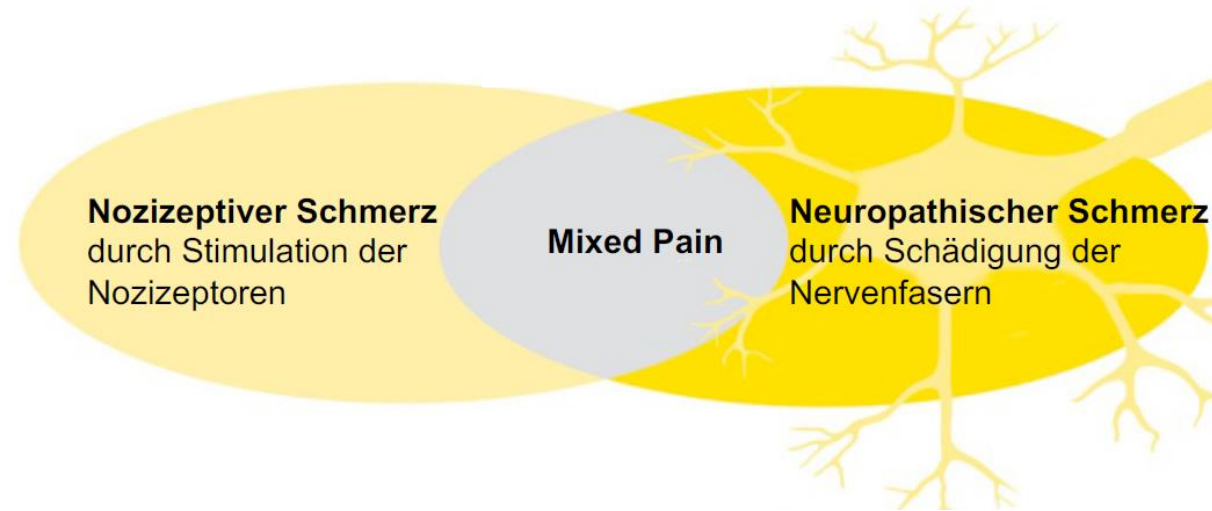
23. Januar 2014, 7:00 Uhr / Editiert am 2. Februar 2014, 15:02 Uhr / DIE ZEIT  
Nr. 5/2014 / [6 Kommentare](#)



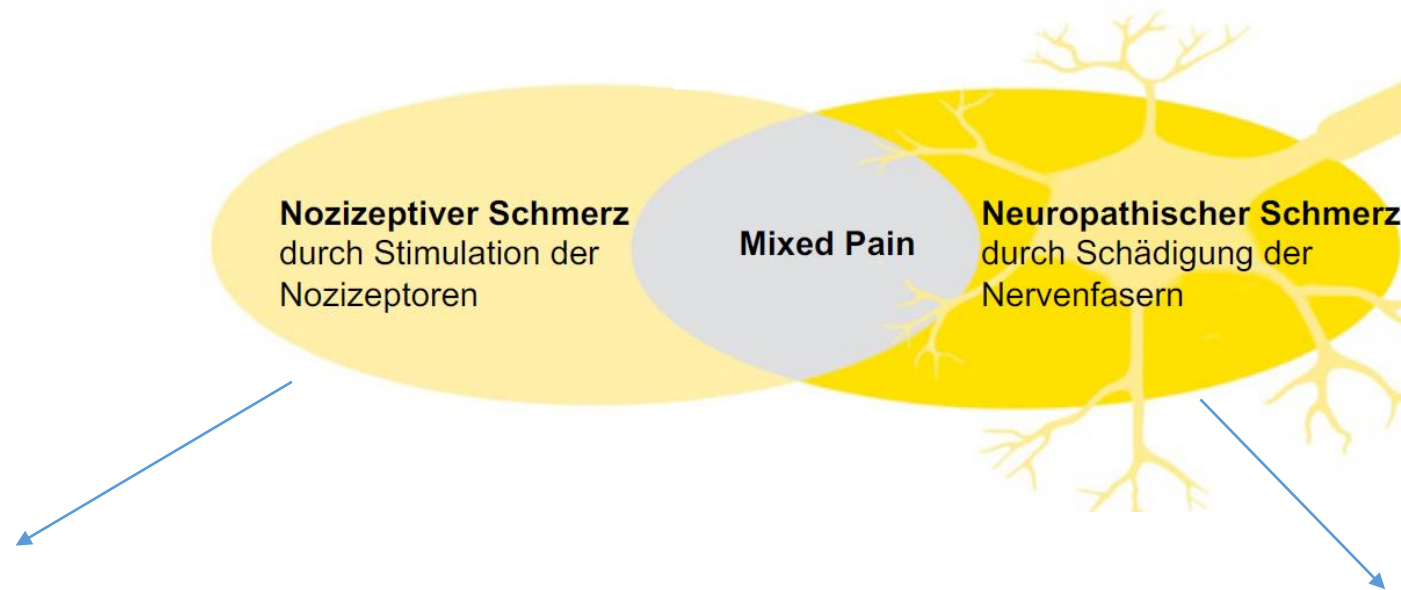
# Therapie verschiedener Schmerzzustände

<b>Kriterien</b>	<b>Leichter Schmerz</b>	<b>Akuter Schmerz</b>	<b>Chronischer Schmerz</b>
<i>Ziel</i>	Schmerzlinderung	Schmerzfreiheit	Schmerzprophylaxe
<i>Wirkungseintritt</i>	Schnell	Schnell	Langsam
<i>Applikationsweg</i>	Oral	Parenteral	Oral
<i>Dosisintervall</i>	Nach Bedarf	Nach Bedarf	Nach Zeitplan
<i>Sedierung</i>	Unerwünscht	Erwünscht	Unerwünscht
<i>Zusatztherapie</i>	Keine	selten	Häufig

# Schmerzeinteilung/-entstehung – *nach Pathogenese*



# Schmerzeinteilung/-entstehung – nach Pathogenese



## Physiologischer Nozizeptorschmerz:

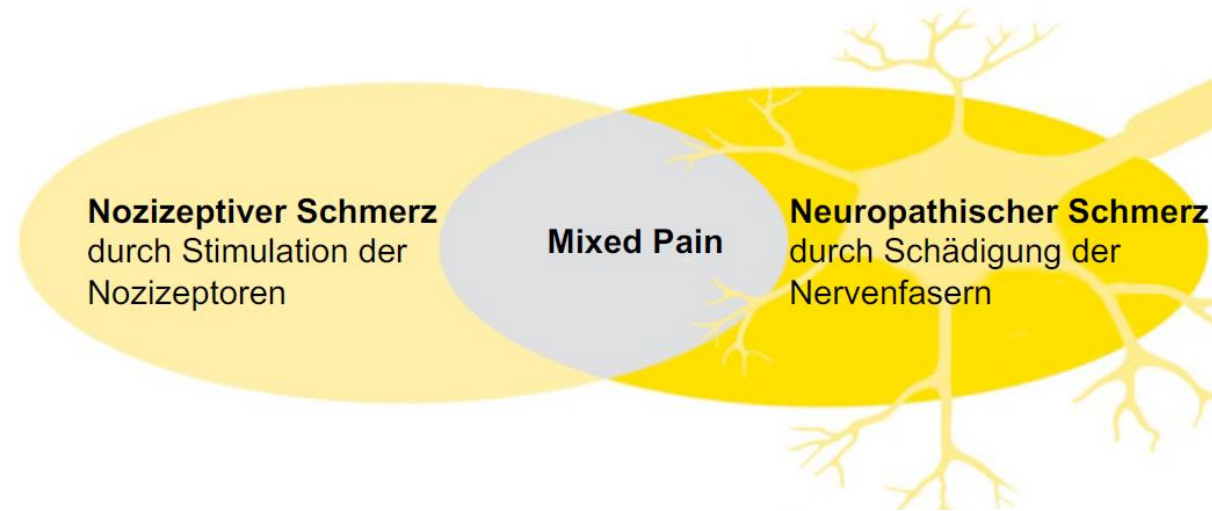
Warnfunktion, lebensnotwendig: um Verletzungen zu bemerken  
 Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz (Entzündungsschmerz):  
 -bei Gewebeschädigungen oder Entzündungen, Ruheschmerz zB

## Neuropathischer Schmerz:

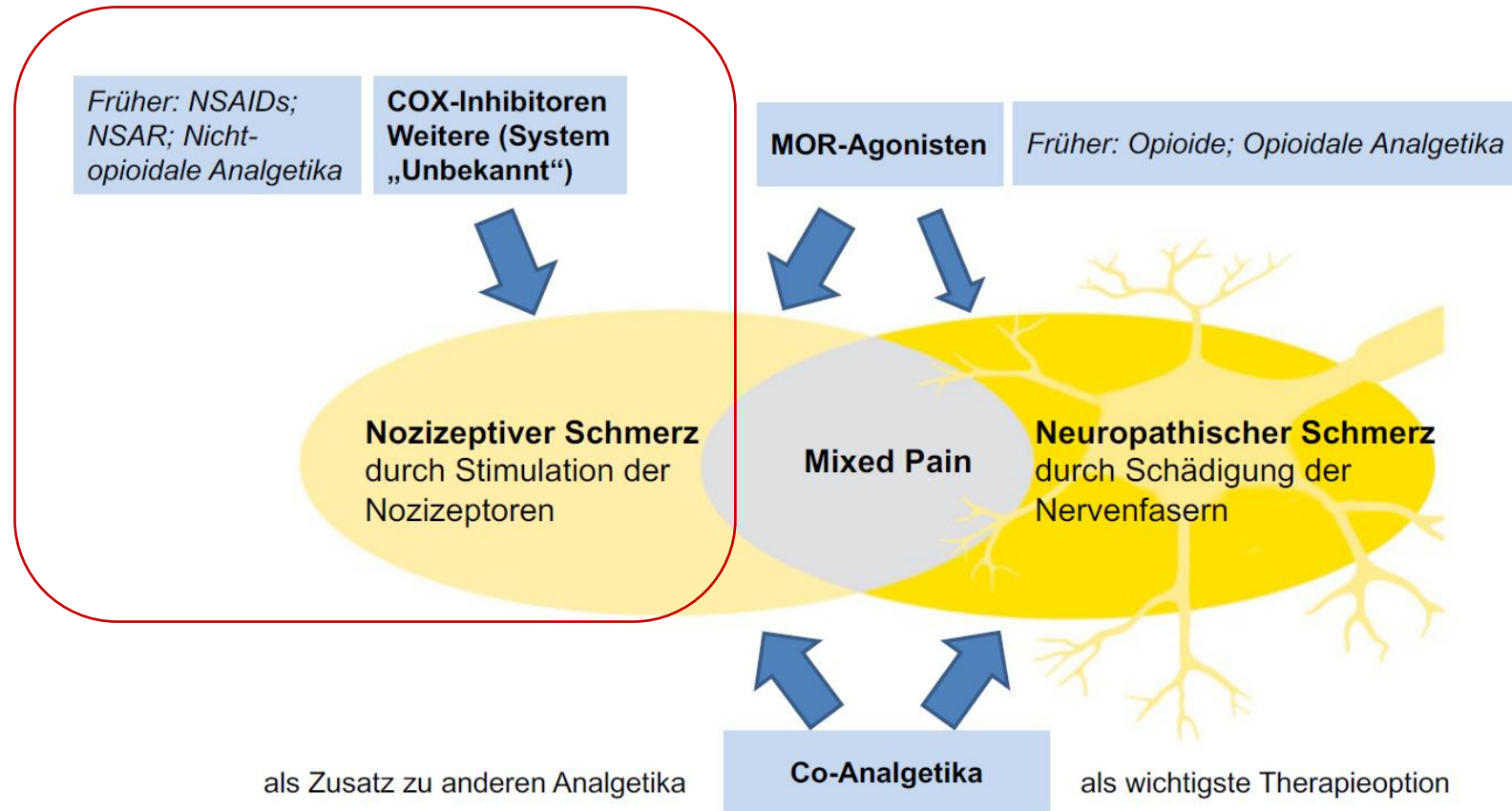
Schädigung von peripheren oder zentralen Nerven:  
 -Kompression (Bandscheibenvorfall), Durchtrennung (OP), Infektion (Gürtelrose), metabol. Störung (DM)



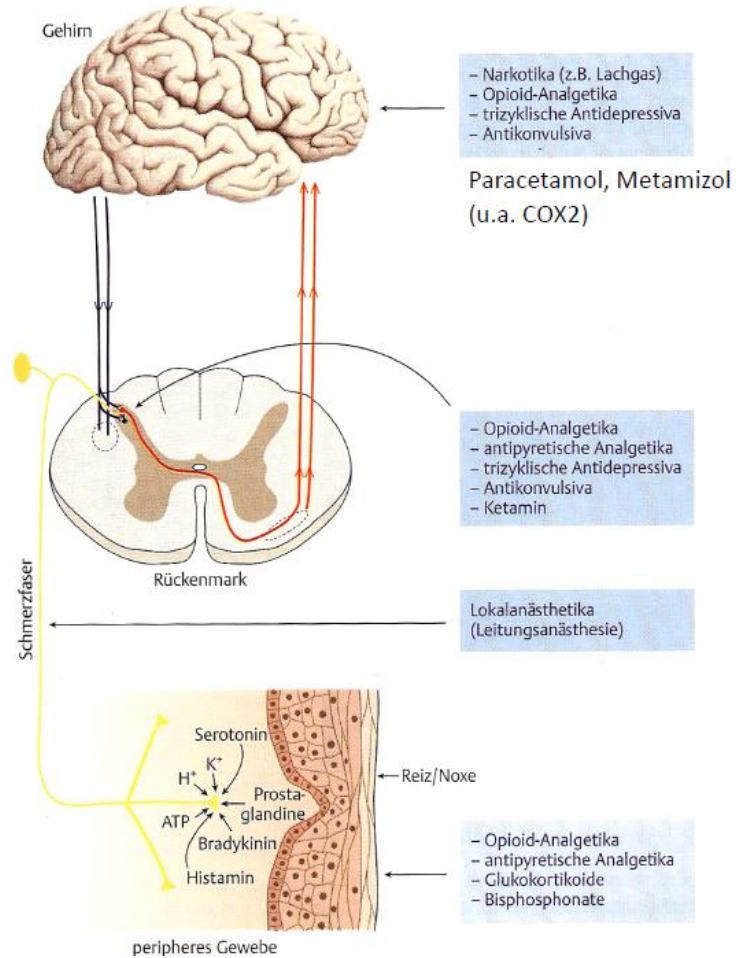
# Schmerzeinteilung/-entstehung – *nach Pathogenese*



# Schmerzarten - *Analgetikaklassen*



# Ansatzpunkte und Ziele der Pharmakotherapie



➤ Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung und der Schmerzverarbeitung

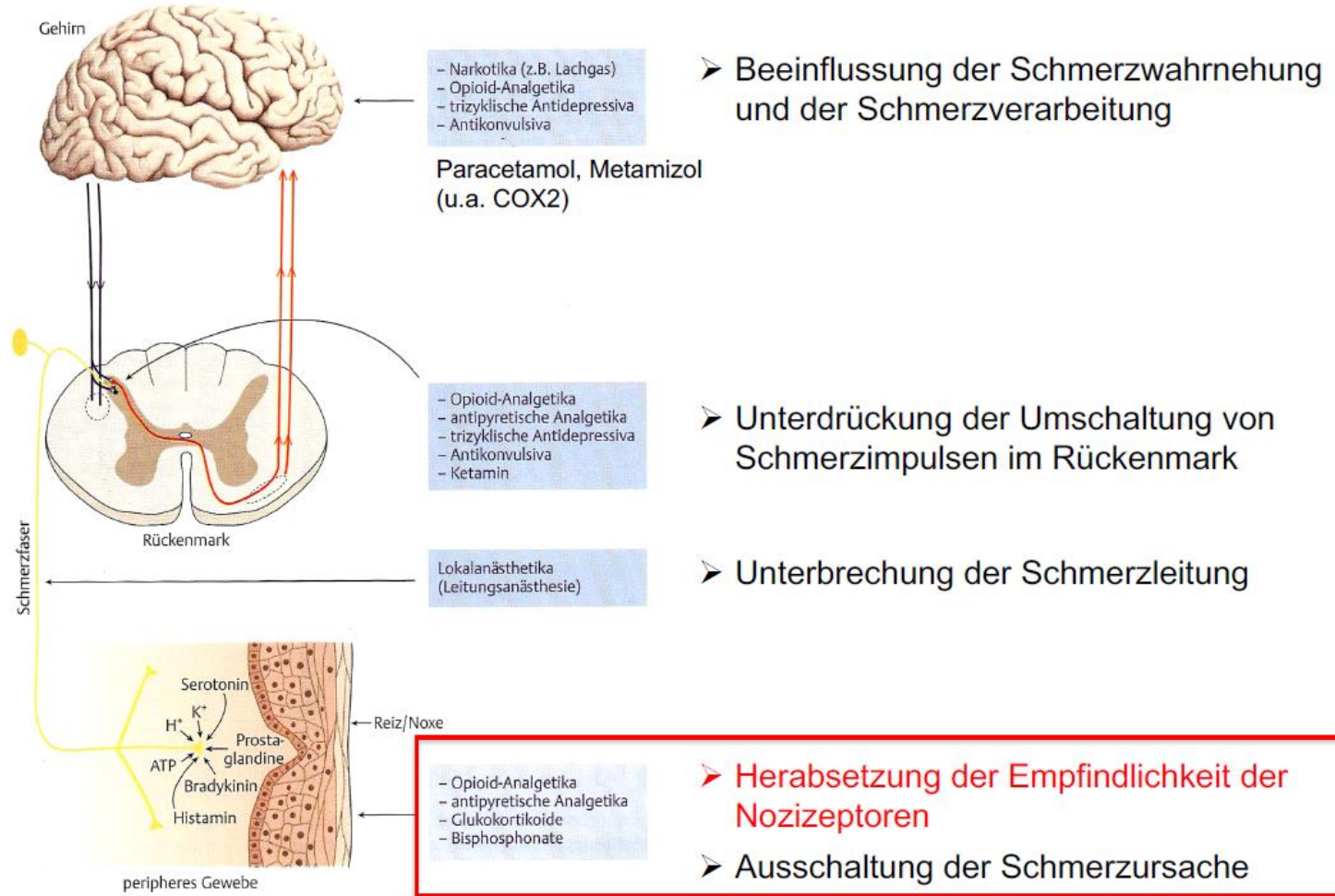
➤ Unterdrückung der Umschaltung von Schmerzimpulsen im Rückenmark

➤ Unterbrechung der Schmerzleitung

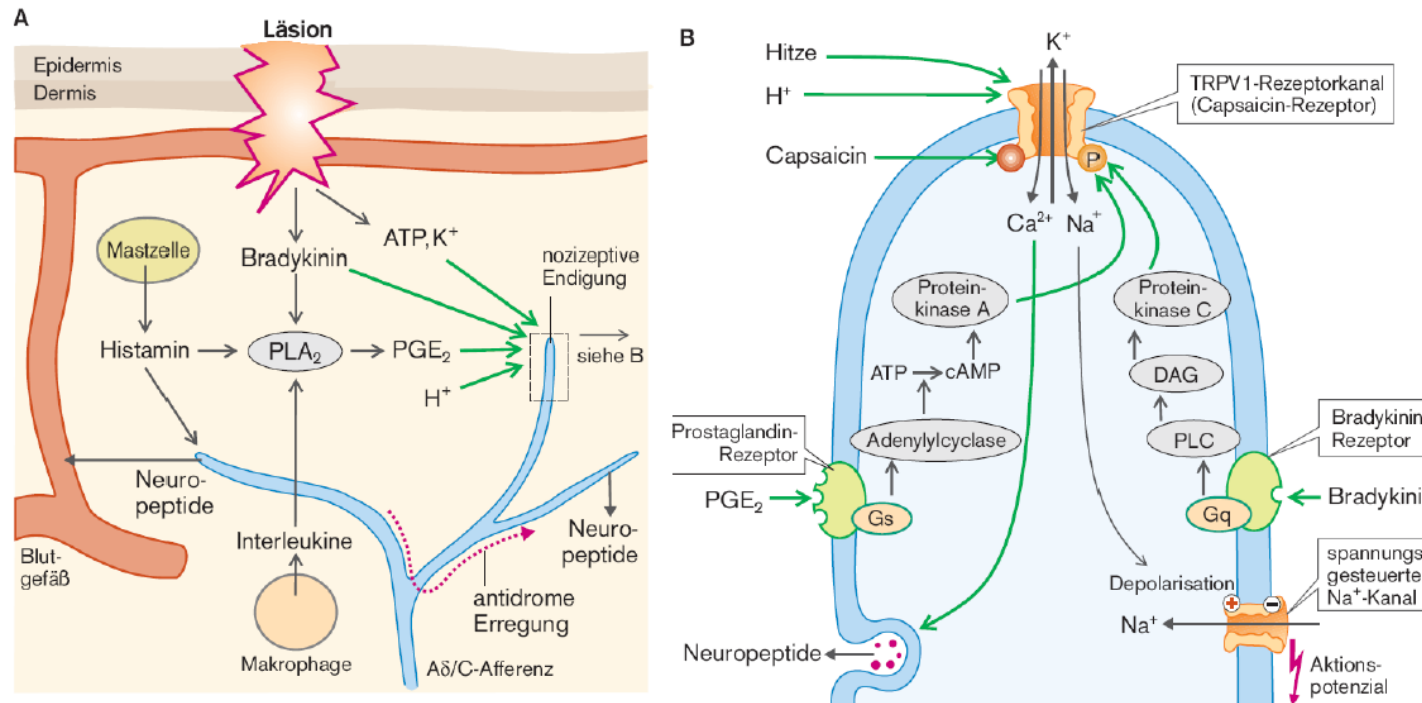
➤ Herabsetzung der Empfindlichkeit der Nozizeptoren

➤ Ausschaltung der Schmerzursache

# Ansatzpunkte und Ziele der Pharmakotherapie

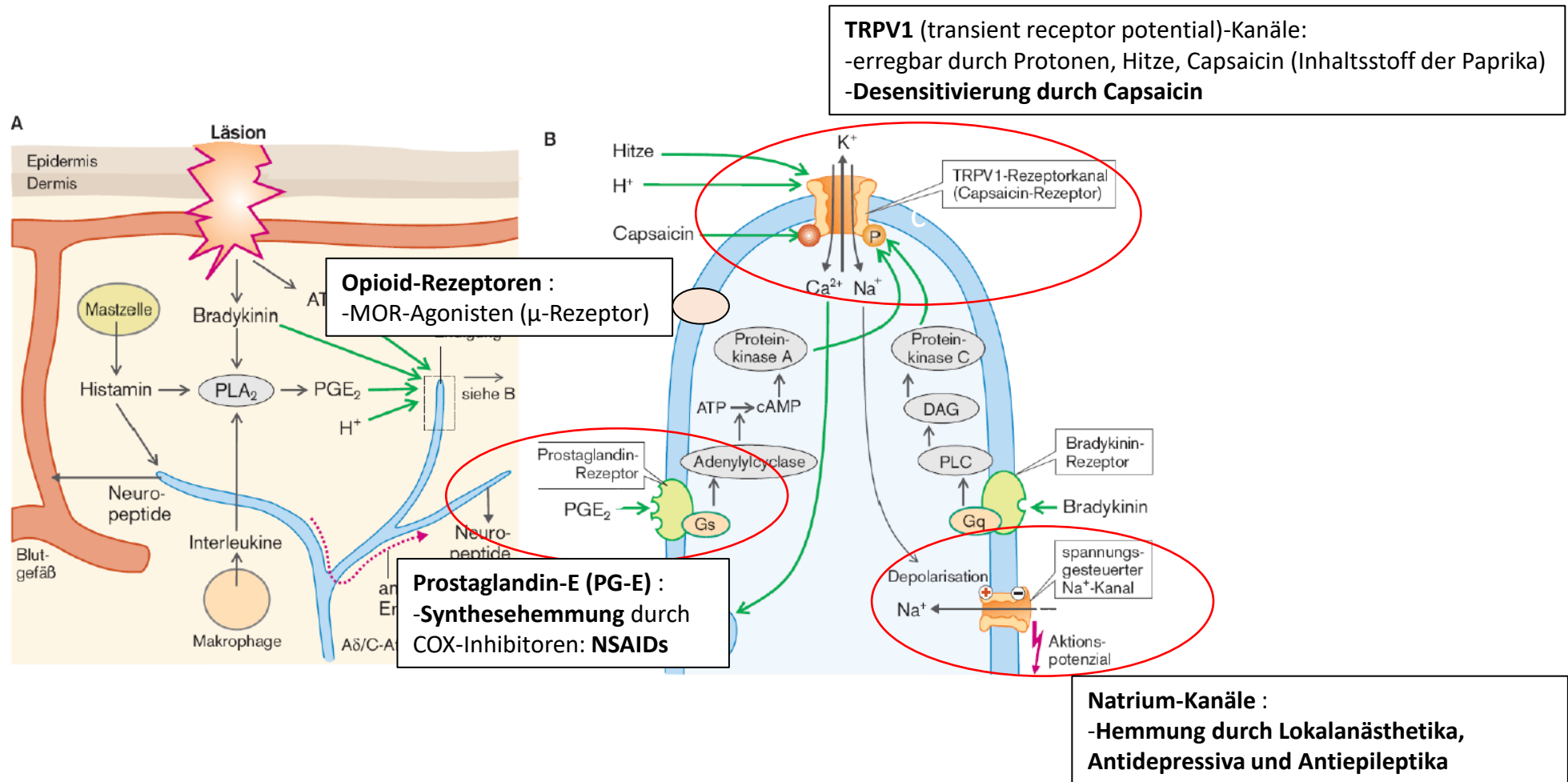


# Nozizeptorschmerz



- Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen, die auf mechanische, thermische und chemische Reize reagieren
- bei der Gewebeschädigung oder einer Entzündungsreaktion werden alogene Substanzen freigesetzt, die die Nozizeptoren stimulieren:
  - Schmerzmediatoren: Natrium-, Kalium-, Wasserstoffionen, Zytokine wie TNF $\alpha$ , Bradykinin, Histamin, Prostaglandin
  - Nozizeptoren besitzen Vielzahl von Ionenkanälen und Rezeptoren für Schmerzmediatoren - Umwandlung der Reize in Aktionspotenziale

# Nozizeptorschmerz - pharmakologische Angriffspunkte?



*nonsteroidal anti-inflammatory drug(s), NSAID(s)*

# Arzneistoffliste

## „Nicht-opioide Analgetika“

System	Arzneistoffgruppe	Arzneistoff	Kommentar Früherer Begriff
Eicosanoidsystem	Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren)	<b>Etoricoxib</b>  <i>Celecoxib</i> <i>Parecoxib</i>	Coxibe
	Nicht-selektive Cyclooxygenase-Inhibitoren (COX-Inhibitoren)	<b>Diclofenac</b> <b>Ibuprofen</b> <b>Naproxen</b> Indometacin Meloxicam Phenylbutazon	NSAR NSAID Antiphlogistika
	Irreversible Cyclooxygenase-Inhibitoren (irreversible COX-Inhibitoren)	<b>Acetylsalicylsäure</b>	„Aspirin“
Unbekannt	P-Aminophenole	<b>Paracetamol</b>	Nicht-Opioid-Analgetikum
	Pyrazolone	<b>Metamizol</b>	Nicht-Opioid-Analgetikum

# Arzneistoffliste

## Opioide Analgetika

System	Arzneistoffgruppe	Arzneistoff	Kommentar Früherer Begriff
Peptiderge Systeme	μ-Opioidrezeptor-Agonisten (MOR-Agonisten)	Buprenorphin Dihydrocodein Fentanyl Hydromorphon Loperamid Methadon Morphin Remifentanyl	Opioid-Analgetika Opioide
		Oxycodon	
		Tilidin+Naloxon	
	μ-Opioidrezeptor-Agonisten und -Antagonisten (MOR-Agonisten und -Antagonisten)		
	μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (MOR-Antagonisten)	Naloxon Naltrexon	



# Ko-Analgetika und Adjuvanzien

-> **insbesondere bei chronischen Schmerzen:** Verstärkung der schmerzlindernden Wirkung von Analgetika durch Ko-Analgetika:

- Trizyklische Antidepressiva
- Antikonvulsiva

-> **bei Muskelspasmen:**

- Baclofen
- Tizanidin
- Tolperison
- Benzodiazepine (nur Kurzzeittherapie)

-> **bei Knochenschmerzen (Metastasen):**

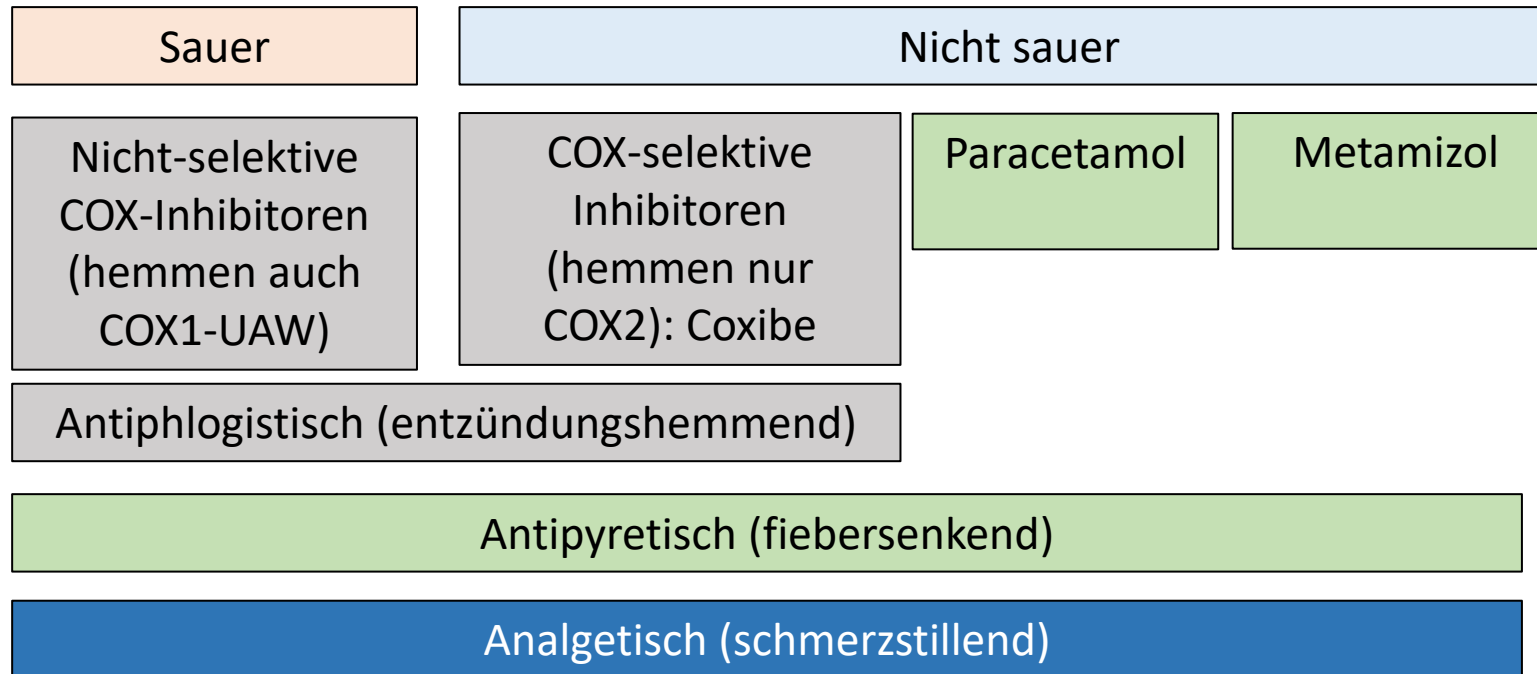
- Bisphosphonate

-> **zur Reduktion der Analgetika-Nebenwirkungen**

- Laxanzien, Antiemetika, Protonenpumpenhemmer

# Einteilung der Analgetika nach Wirkqualitäten

Ehemals „Nicht-opioide Analgetika“



## Saure Cox-I:

-wirken **anti-inflammatorisch**, da sie gut ins Entzündungsgewebe penetrieren; im niedrigen PH des Entzündungsgebietes liegen sie ungeladen vor, was ihre Anreicherung im Gewebe erhöht; dort akkumulieren sie entsprechend dem Ionenfallenprinzip und wirken daher länger analgetisch, als es die Plasma-HWZ erwarten lässt

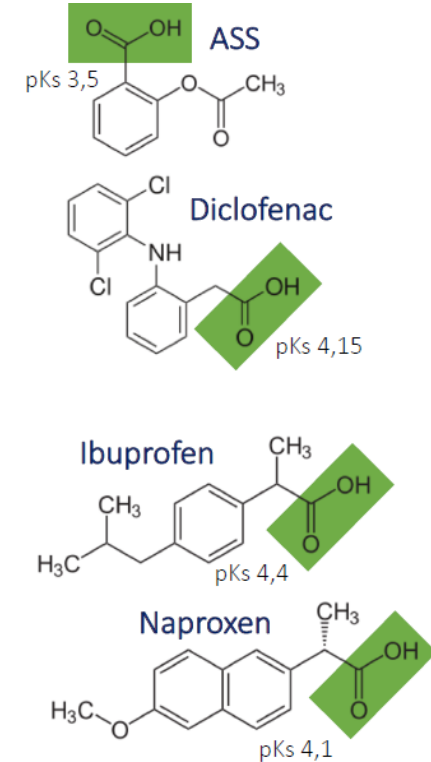
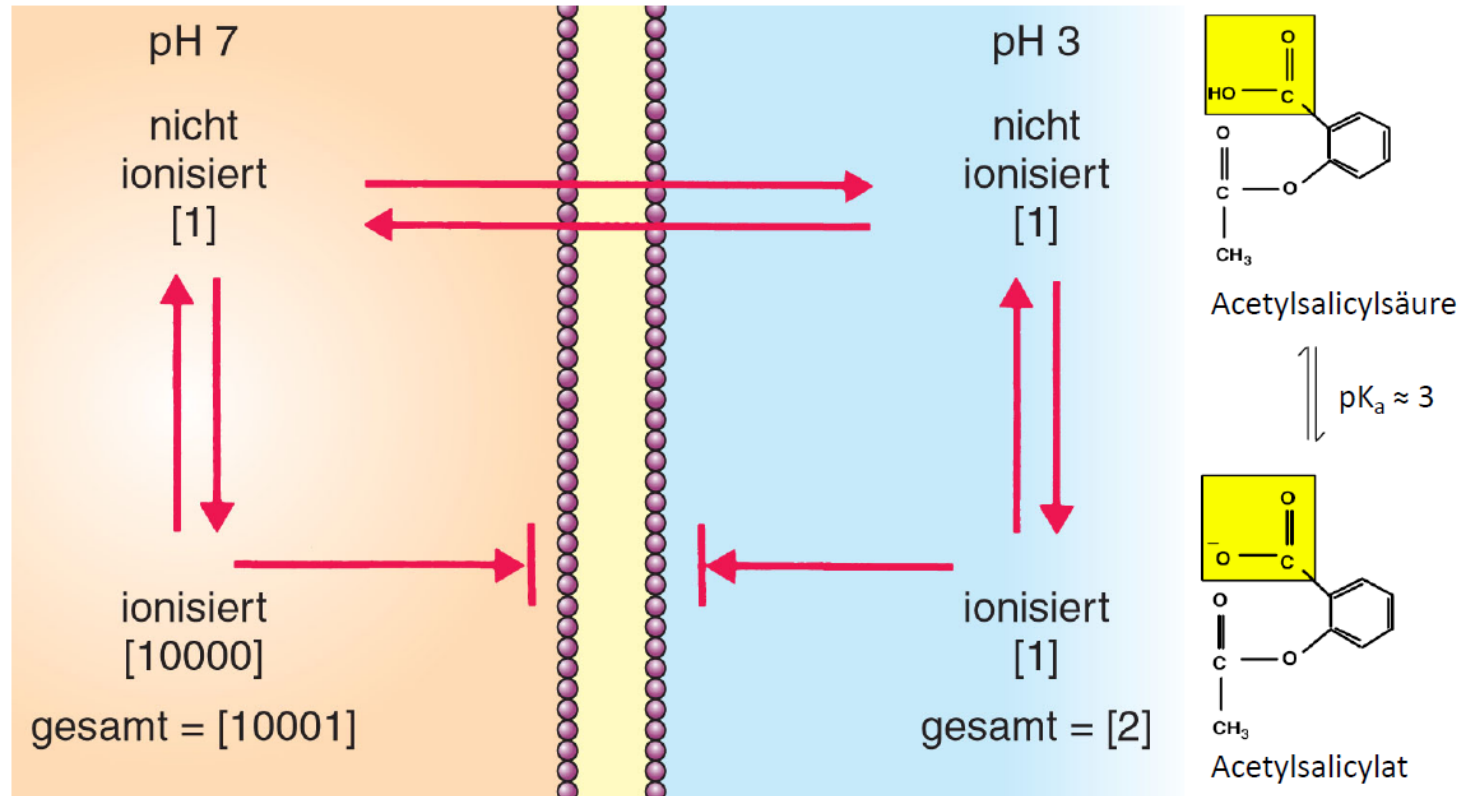
## Nicht saure COX-I:

-**nicht anti-inflammatorisch (antiphlogistisch)**, da sie schlecht in das Entzündungsgebiet penetrieren können

ASS (irreversibel)  
Ibuprofen  
Diclofenac  
Naproxen

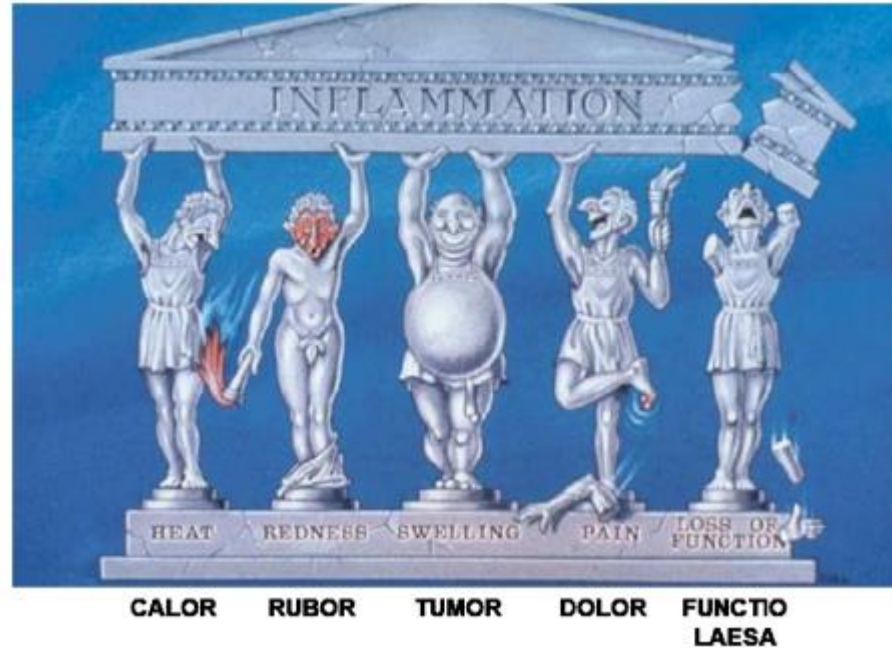
Etoricoxib (lang wirksam)  
Celecoxib  
Paracoxib

# Ionenfallenprinzip



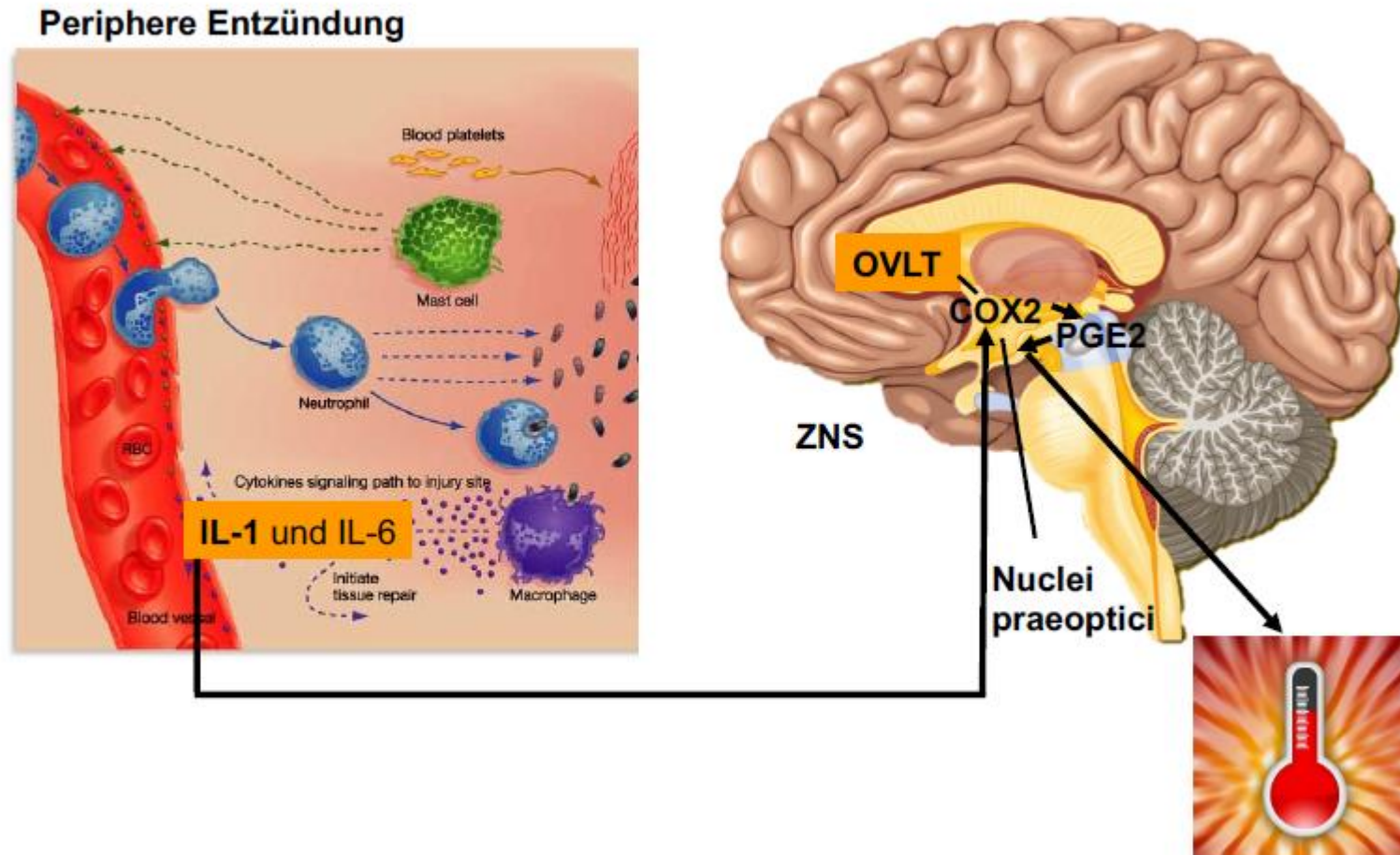
Saure Cox-I wirken anti-inflammatorisch, da sie gut ins Entzündungsgewebe penetrieren; im niedrigen PH des Entzündungsgebietes liegen sie ungeladen vor, was ihre Anreicherung im Gewebe erhöht; dort akkumulieren sie entsprechend dem Ionenfallenprinzip und wirken daher länger analgetisch, als es die Plasma HWZ erwarten lässt

# Symptome der Entzündung



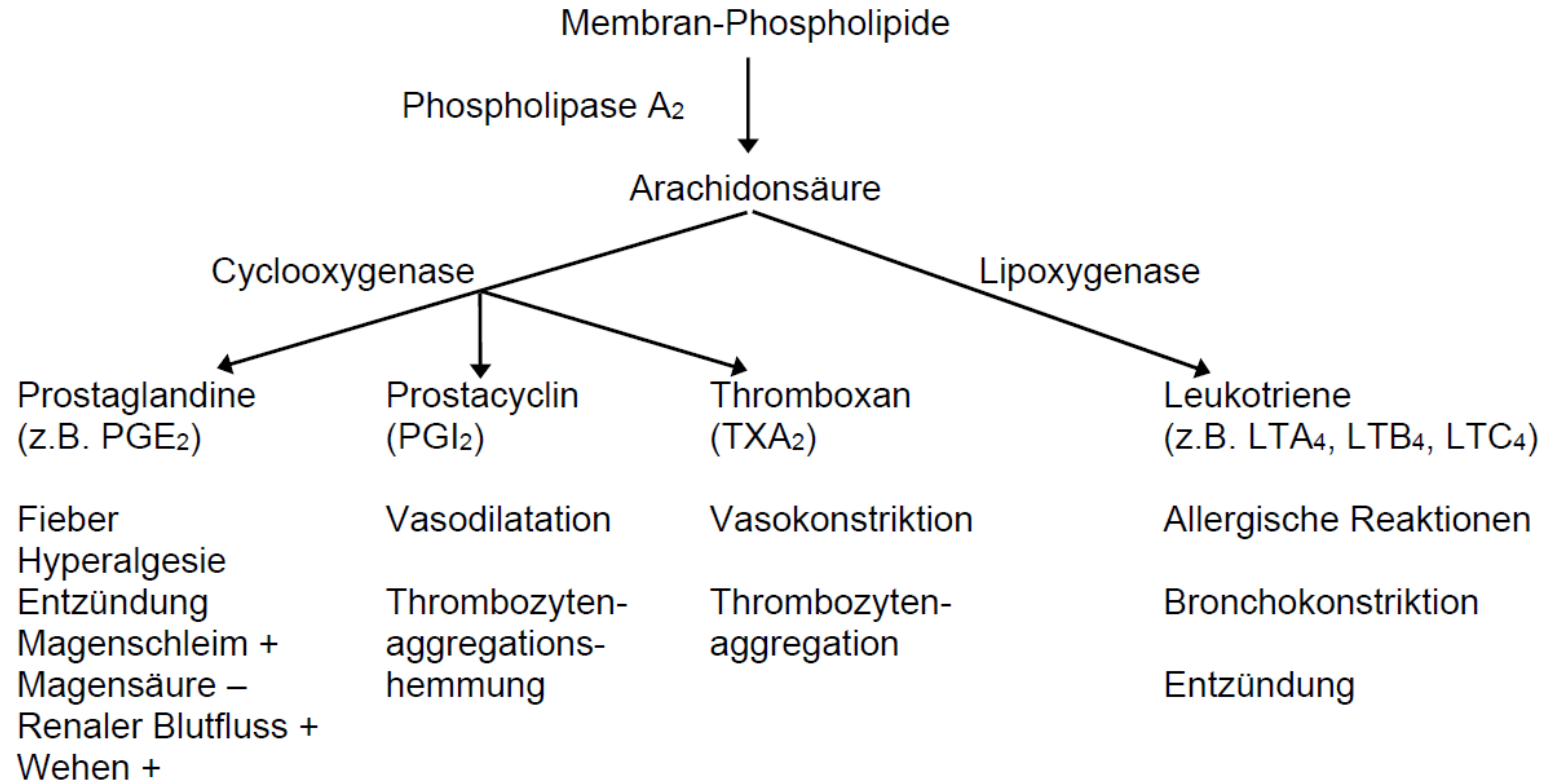
- Abwehrreaktion auf Zell- und Gewebeschädigungen
- PG-Rezeptoren finden sich auf vielen Immunzellen (Makrophagen, Mikroglia)
- PG-I2 erweitert lokal die Gefäße.

# Antipyretische Wirkung



**PGE2:**  
erhöht die Körpertemperatur durch Wirkung auf das  
Wärmeregulationszentrum im vorderen Hypothalamus (Fieber)

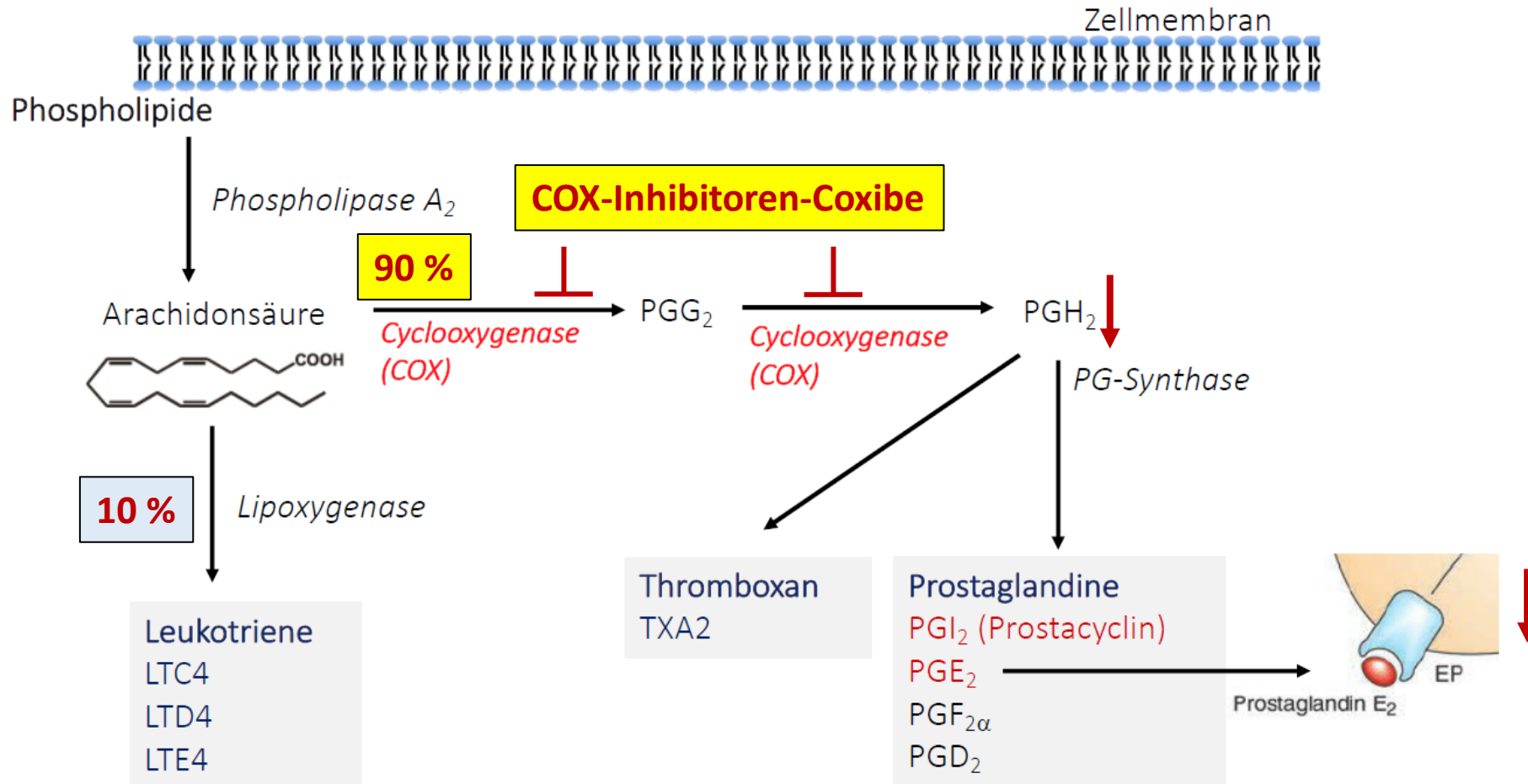
# Wirkungsmechanismus der Arachidonsäure-Derivate



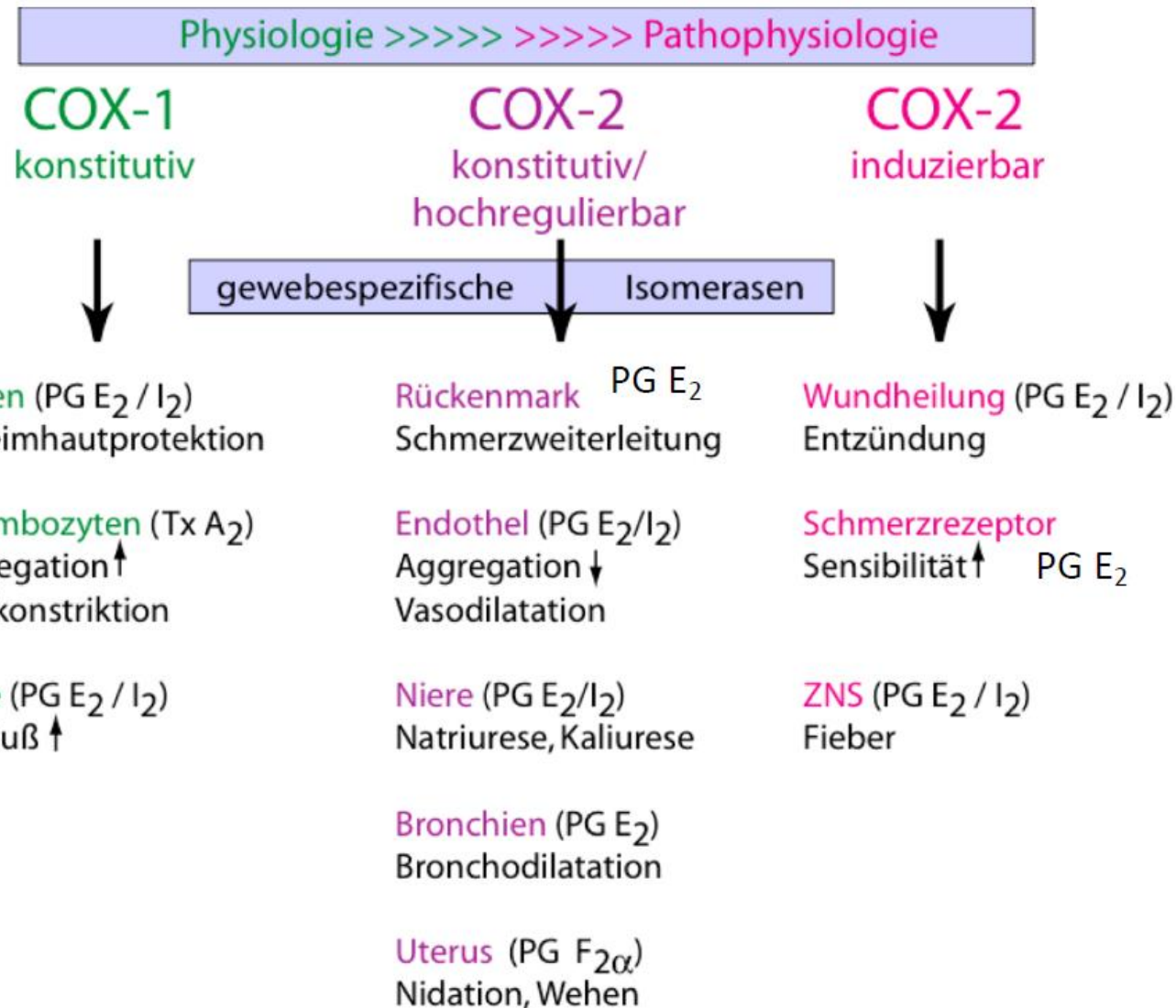
## PGE<sub>2</sub>:

- erhöht die Gefäßpermeabilität (Entzündung)
- sensibilisiert nozizeptive Nervenendigungen (Schmerz)
- erhöht die Körpersolltemperatur durch Wirkung auf das Wärmeregulationszentrum im vorderen Hypothalamus (Fieber)

# Wirkungsmechanismus COX-Hemmung



# COX-Isoenzyme und deren vermittelte Funktionen



Die über **Cox-1** gebildeten Prostaglandine vermitteln überwiegend die in jedem gesunden Organismus erwünschten Wirkungen wie zB.

**Magenschleimhautschutz, Plättchenaggregation, Nierenmarksdurchblutung**

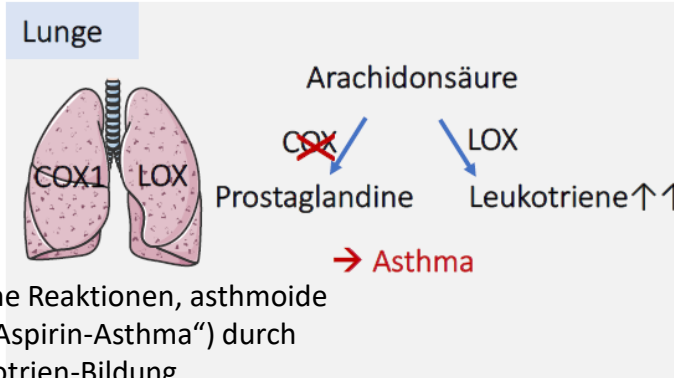
Die **Cox-2** wird bei Entzündungen gebildet (wird aber in Niere und Gefäßen zB auch konstitutiv exprimiert). Die Bildung von Prostaglandinen wird katalysiert und die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren erleichtert.



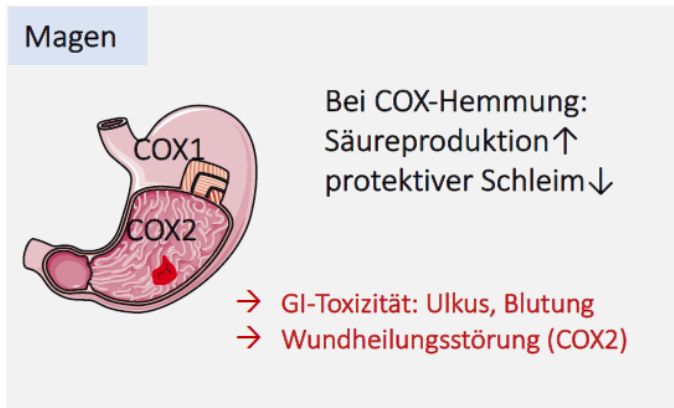
# COX-Inhibitoren

- Therapeutisches Ziel der COX-I ist die Cox2
- alle COX-I reduzieren Schmerzen und Fieber
- die antiphlogistische Wirkung der COX-I hängt ab vom pKa bzw. von der Fähigkeit, ins Entzündungsgewebe zu penetrieren oder dort die COX-2 zu hemmen
- eine klinisch relevante Hemmung der Thrombozytenaggregation erfordert eine über 95%ige konstante Hemmung der COX-1, während die Analgesie bzw. die Entzündungshemmung dosislinear bereits ab einer niedrigen Hemmung der COX-2 greift

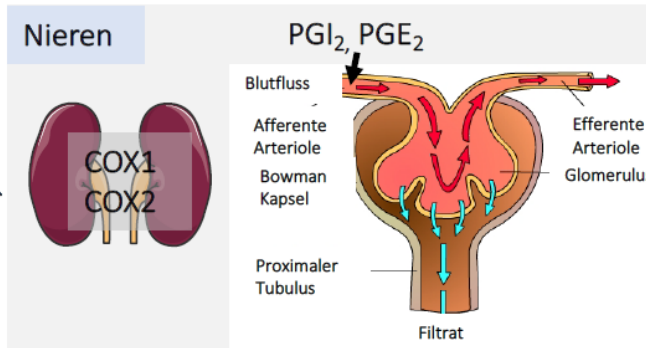
# COX-Hemmer: UAW - Zielorgane



Pseudoallergische Reaktionen, asthmoide Beschwerden („Aspirin-Asthma“) durch vermehrte Leukotrien-Bildung



Prophylaxe v.a. durch Protonenpumpenhemmer bei Patienten mit Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen



PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> dilatieren die afferente Arteriole  
 → Aufrechterhaltung der Filtration

→ COX-Hemmung: Nephrotoxizität, GFR ↓

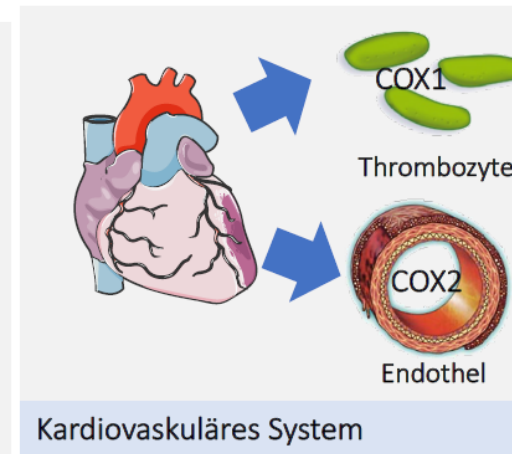
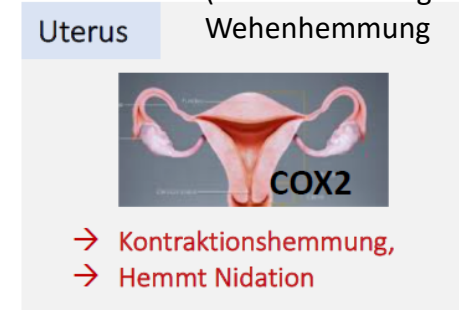
PGE<sub>2</sub> hemmt Aufnahme von Na<sup>+</sup> und H<sub>2</sub>O im Tubulus

→ COX-Hemmung: RR ↑

→ K<sup>+</sup> ↑

Verminderte Nierendurchblutung, Na<sup>+</sup>/Wasserretention, Hyperkaliämie, Blutdruckanstieg (v.a. bei z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz), Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz; Analgetika-Nephropathie bei chronischem Gebrauch

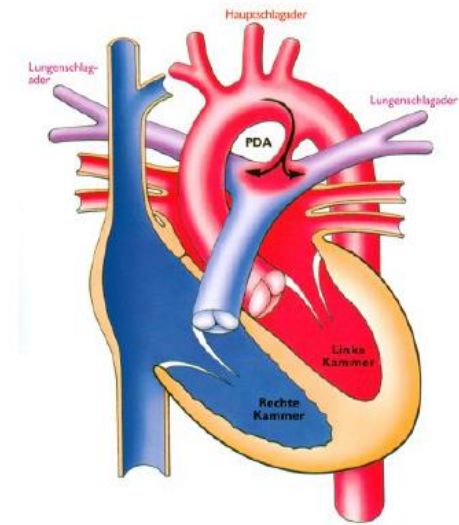
Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli (durch Hemmung der Prostaglandinsynthese),  
 Wehenhemmung



→ Koronarspasmen  
 → Thrombenbildung  
 (Herzinfarkt/Schlaganfall)

# Allgemeine Kontraindikationen COX-Inhibitoren (außer Paracetamol und Metamizol)

- Gerinnungsstörungen
- größere Verletzungen
- bekannte Ulzera oder Blutungen im GI-Trakt
- entzündliche Darmerkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz und KHK
- Allergien
- Asthma
- 3. Trimenon, Wehenhemmung, vorzeitiger Schluss des Duct. art. Botalli



**Ductus arteriosus Botalli**

# Allgemeine Arzneimittelinteraktionen bei COX-Inhibitoren

- **Antikoagulantien:** Blutungsrisiko (Naproxen und ASS durch starke COX1-Affinität)
- **Glukokortikoide:** erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen oder Ulzera
- **Lithium, MTX, Digoxin:** Akkumulationsgefahr (renale Ausscheidung vermindert)
- **Ciclosporin:** Nephrotoxizität
- **Kaliumsparende Diuretika, ACE-I, AT1-Blocker:** Hyperkaliämie
- **Antihypertensiva:** Blutdrucksenkung vermindert
- **Diuretika:** verminderte Diurese (cave Niereninsuffizienz)

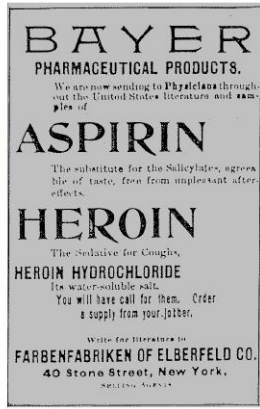
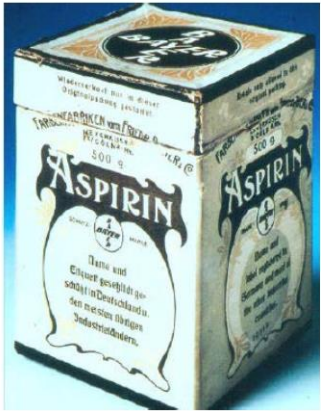
Wegen der unerwünschten Wirkungen Anwendung so kurz wie zur Symptomkontrolle (Schmerzen, Fieber, Entzündungsreaktionen) nötig in niedrigster wirksamer Dosis

# Arzneimittelnebenwirkungen als Ursache von Krankenhausaufnahmen (n=1225)

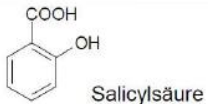
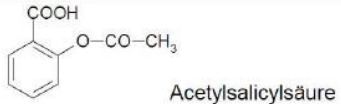
(Pirmohamed, 2004)

Substanz (-gruppe)	%	Komplikationen
NSAIDs	29,6	Blutungen, Ulzera, Nierenschädigung
Diuretika	27,3	Nierenschäd., Hypotension, Elektrolytentgl.
Warfarin	10,5	Blutungen
ACE-Hemmer/ ATII-Rez.-Blocker	7,7	Niereninsuff., Hypotension, Elektrolytentgl.
Antidepressiva	7,1	GI Blutungen, Obstipation, Hypotension
β-Blocker	6,8	Bradyarrhythmie, Hypotension, Asthma
Opiate	6,0	Obstipation, Erbrechen, Konfusion
Digoxin	2,9	Dig.-Intoxikation
Prednisolon	2,5	Ulcera, Hyperglykämie, Oseoporose
Clopidogrel	2,4	Blutungen

# Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch



- 1897: Herstellung von reiner Acetylsalicylsäure im Bayer- Stammwerk in Elberfeld
- 1971 Aufklärung des Wirkmechanismus durch John Vane, Nobelpreis 1981



## Indikation

- Schmerzen
- Fieber
- Akutes Koronarsyndrom
- Sekundärprävention bei KHK, pAVK, zerebrale Durchblutungsstörung
- Sonderfall: entzündungshemmend beim Kawasaki-Syndrom (hochdosiert)

## Dosierung: Wirkung von ASS ist dosisabhängig:

100-300 mg/d: **Thrombozytenaggregationshemmung** (erst nach 5-7 Tagen normalisiert, Standarddosis 100 mg/Tag)

1-3 g/d: **analgetisch, antipyretisch**

3-6 g/d: **antiphlogistisch** (chron. entzündl. Erkrankungen)

# Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin)

## analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch

### Nebenwirkungen

- GI-Störungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Analgetika-Asthma
  - Allergische Reaktion auf Abbauprodukte
- **Verlängerung der Blutungszeit**
- Harnsäureretention (Konkurrenz um Transporter)
- Nierenfunktionsstörung (bei chron. Anwendung )

### Kontraindikationen

- Drittes Trimenon, Wehenhemmung, vorzeitiger Schluss des Duct. art. Botalli
- **Kindern <12 Jahren mit Virusinfekt: führt zum Reye-Syndrom** (akute Enzephalopathie, die oft 3-5 Tage nach einer Infektion des oberen Respirationstraktes und Einnahme von ASS auftritt)

# NSAIDs:

## analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch

### ARYLPROPIONSÄURE-DERIVATE

#### Ibuprofen (Dolormin®)

moderate GI-Nebenwirkungen, gilt als sicherer COX-Inhibitor

Neben Paracetamol Analgetikum und Antipyretikum der Wahl bei Kindern

#### **Cave: WW mit ASS**

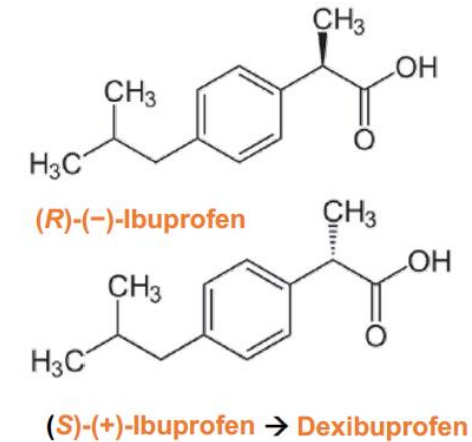
Einzelndosis: 0,4-0,6 g

Maximale Tagesdosis: 1,6 g

$t_{1/2}$ : 2-3 h

$T_{max}$ : 1-2h, als Lysinsalz 0,5 h !

Ibuprofen und ASS hemmen beide das Enzym Cyclooxygenase, kurz COX. Dabei hat Ibuprofen die höhere Bindungsaffinität an den Rezeptor. Liegt Ibuprofen an den Rezeptor gebunden vor, ist die Bindestelle für ASS somit blockiert.



#### Naproxen (Aleve®)

GI-Nebenwirkungen stärker als Diclofenac (!)

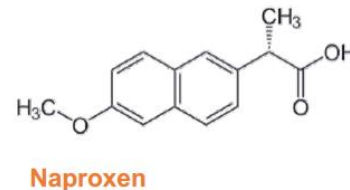
selektiver für COX1 als Ibuprofen!

Einzelndosis: 0,25 g

Maximale Tagesdosis: 0,75 g

$t_{1/2}$ : 12-14 h !!!

$t_{max}$ : 1-2 h





# NSAIDs:

## analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch

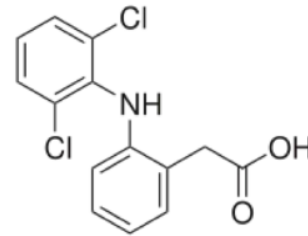
### ARYLPROPIONSÄURE-DERIVATE

#### Diclofenac (Voltaren®)

Standard-Antiphlogistikum in DE

Moderate GI-Nebenwirkungen  
kardiovaskuläre NW (COX2 > COX1-Hemmung)

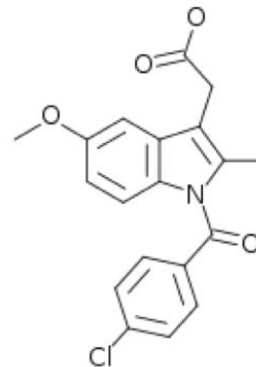
Einzelndosis: 50-100 mg  
Maximale Tagesdosis 150 mg  
t : 1,5h  
tmax: 2h



#### Indometacin (Amuno®)

GI-Nebenwirkungen stärker als Diclofenac und Naproxen(!)

t<sub>1/2</sub>: 4-11 h, sehr variabel !!!



# NSAIDs: analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch

## OXICAME

### Meloxicam

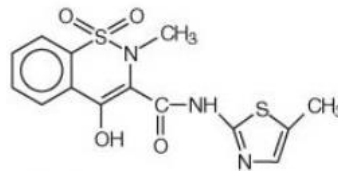
erstes „COX-2-selektives“ Antiphlogistikum (relativ gute GI-Verträglichkeit, jedoch renale NW)

-> **wichtige Alternative bei schweren entzündlichen Prozessen**

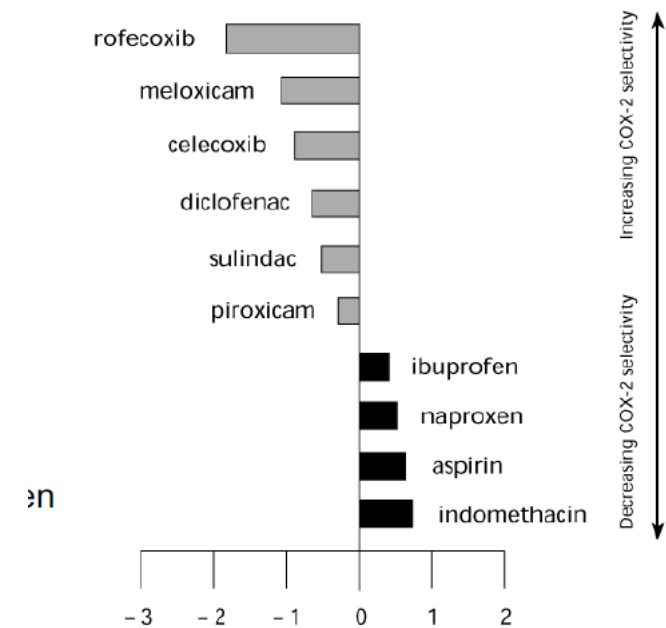
-> **bei Kindern < 15J kontraindiziert**

$t_{1/2}$ : **20h**

andere (Tenoxicam, Lornoxicam)



Meloxicam



Selectivity of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs given as log inhibitory concentration (IC80) ratio. The '0' line indicates equipotency.\*

# Nicht-saure antipyretische Analgetika

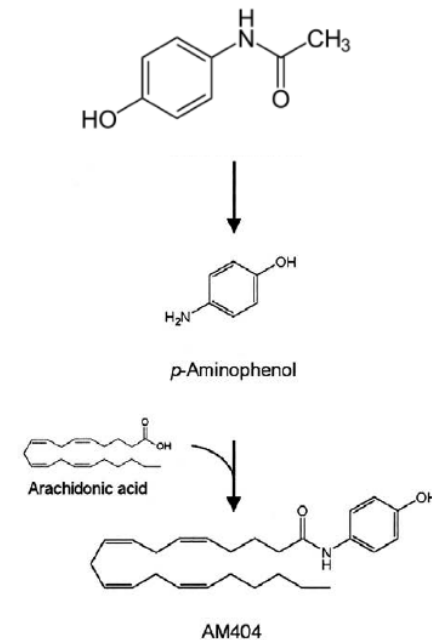
## Paracetamol (Acetaminophen, PCM, Benuron®)

Analgetisch, antipyretisch, **nicht antiphlogistisch**

Bildung des Arachidonsäureadduktes N-Arachidonoylphenolamin (= AM404) -> Hemmt die Wiederaufnahme von analgetisch wirksamen Endocannabinoiden in präsynaptische Endigung

Hemmung der COX2 im ZNS

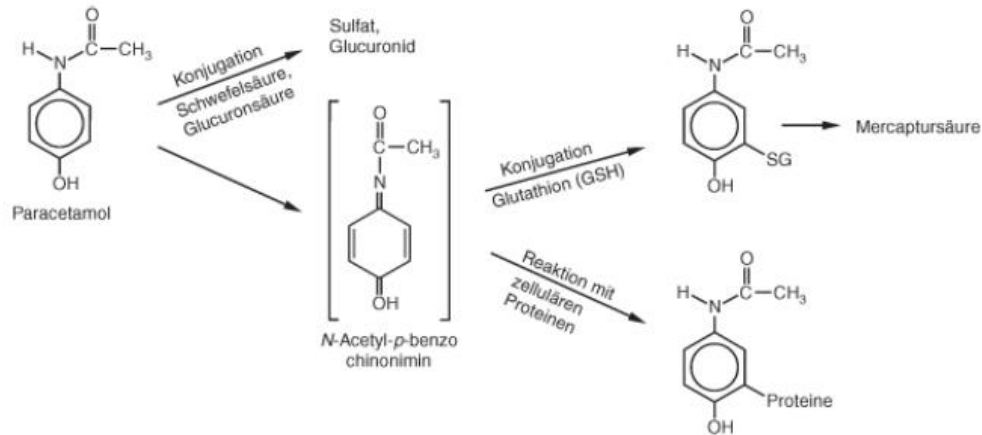
- ▶ **Mittel der 1. Wahl bei Kindern und Schwangeren**
- ▶ t<sub>1/2</sub>: 2-3 h
- ▶ kann oral, rektal oder i.v. appliziert werden
- ▶ **Gut verträglich, aber bei Überdosierung hepatotoxisch**
- ▶ kontraindiziert bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (=Favismus)



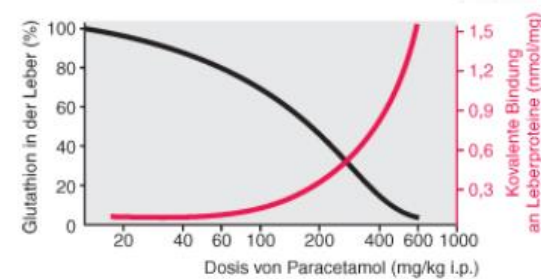
# Nicht-saure antipyretische Analgetika

## Paracetamol-Intoxikation

Bildung des hepatotoxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin



Entstörung des Metaboliten durch Glutathion



Bei Erschöpfung des Vorrats an Glutathion führt zu Lebernekrosen (> 10 g bei Erwachsenen)

► Therapie N-Acetylcystein (NAC, ACC)

# Nicht-saure antipyretische Analgetika

## PYRAZOL-DERIVATE

### Metamizol (Novalgin®)

#### INDIKATION

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken, Tumorschmerzen
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, **soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind**
- hohes Fieber**, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht

#### WIRKMECHANISMUS **UNKLAR**

- wahrscheinlich u.a. COX-Hemmung und CB<sub>1</sub>-Agonist**
- Stark analgetisch, kaum antiphlogistisch, zusätzlich **spasmolytische** Wirkung; T<sub>1/2</sub>: 4-7 h

#### NEBENWIRKUNGEN

- Agranulozytose**, Inzidenz 1:1 Mio (bei einwöchiger Behandlung), Neuere Daten aus Schweden:1:3000: vollständiger bzw. nahezu vollständiger Mangel an Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen
- Vor allem nach parenteraler Gabe **Schock** (anaphylaktische Reaktion, Angiödem, Bronchospasmen)
- Rotfärbung des Harns (harmlos, beruht auf dem Metamizol-Stoffwechselprodukt Rubazonsäure)

#### KONTRAINDIKATIONEN

- Nicht in der Stillzeit, nicht im 1. und 3. Trimenon (Risiko Abort bzw. Verschluss D. Botalli; auch bei genetisch bedingtem Glc-6-phosphat-Dehydrogenasemangel)

# Metamizol . . .

**...ist ein umstrittenes Analgetikum!**

**Seit den 30er Jahren sind Agranulocytosen durch  
Metamizol und andere Pyrazolinone bekannt!**

**Metamizol in den USA:  
1977 verboten**

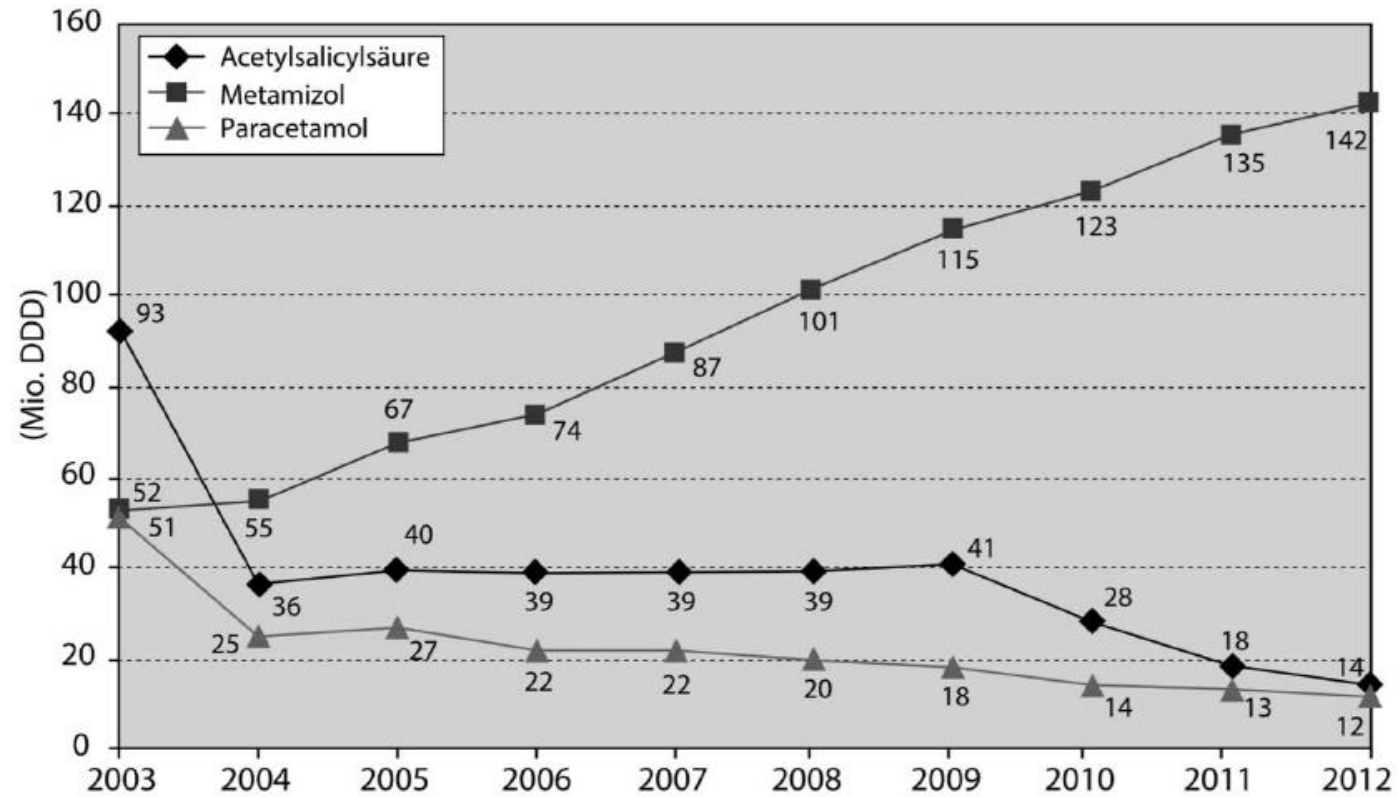
**verboten z.B. in:  
Australien, Canada,  
Dänemark, Israel,  
Italien, Japan, . . .**

**Metamizol in Schweden:  
1974 verboten**

**1995 wieder eingeführt**

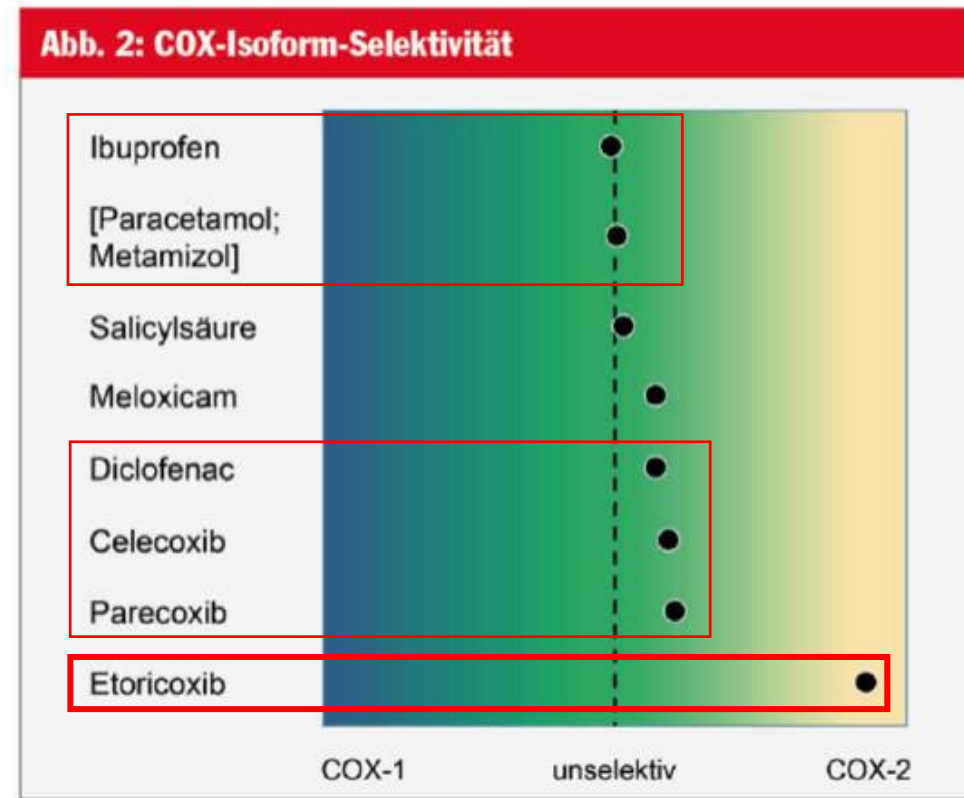
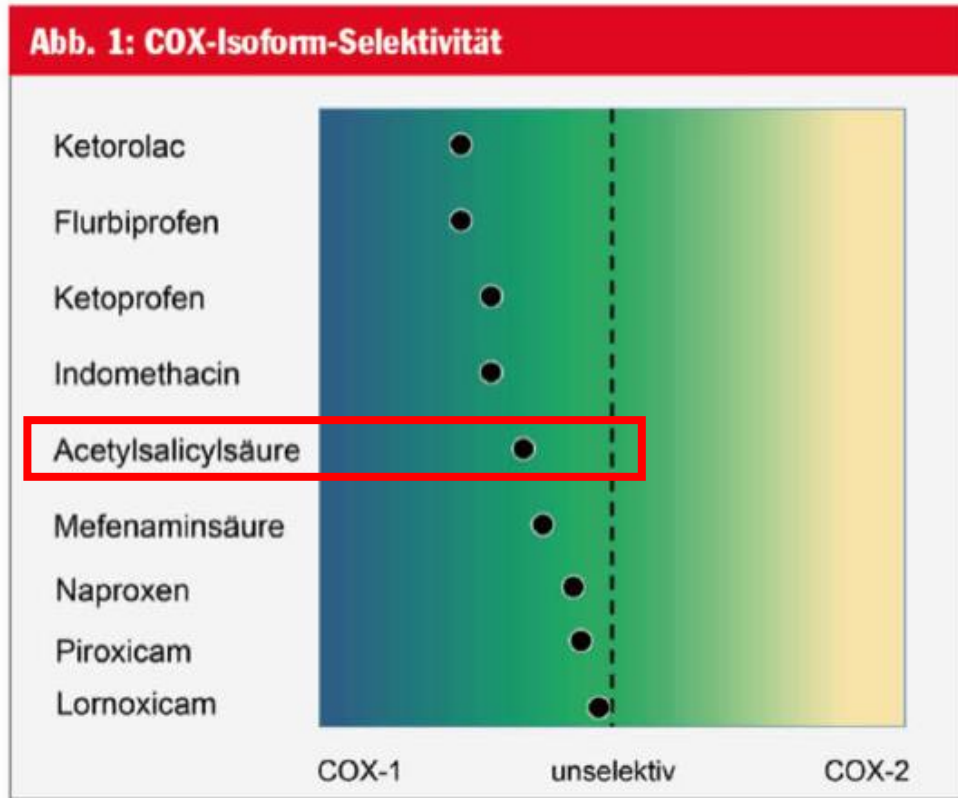
**1999 erneut verboten**

# Verschreibungszahlen



**Abbildung 6.2:** Verordnungen von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol 2003 bis 2012. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

# COX-Selektivität der „Nicht-Opioid Analgetika“





# COX-2-selektive Inhibitoren („Coxibe“)

## COX-2 Inhibitoren (Coxibe)

Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, AV)

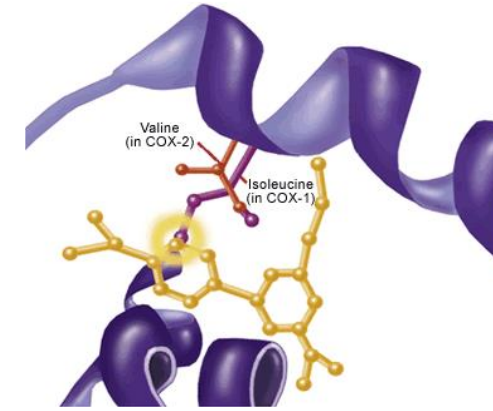
Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>)

Etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup>)

Valdecoxib (Valdecoxib<sup>®</sup>, AV)

Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup> i.v.)

Lumiracoxib (Prexige<sup>®</sup>, AV)



## Therapeutischer Wert

-symptomatische Therapie rheumatischer Erkrankungen (siehe „Rheumatoide Arthritis“)

## Wirkungsmechanismus

Selektive Hemmung der COX-2, die z.B. durch Entzündung induziert wird

## Wichtigste therapeutische Wirkungen

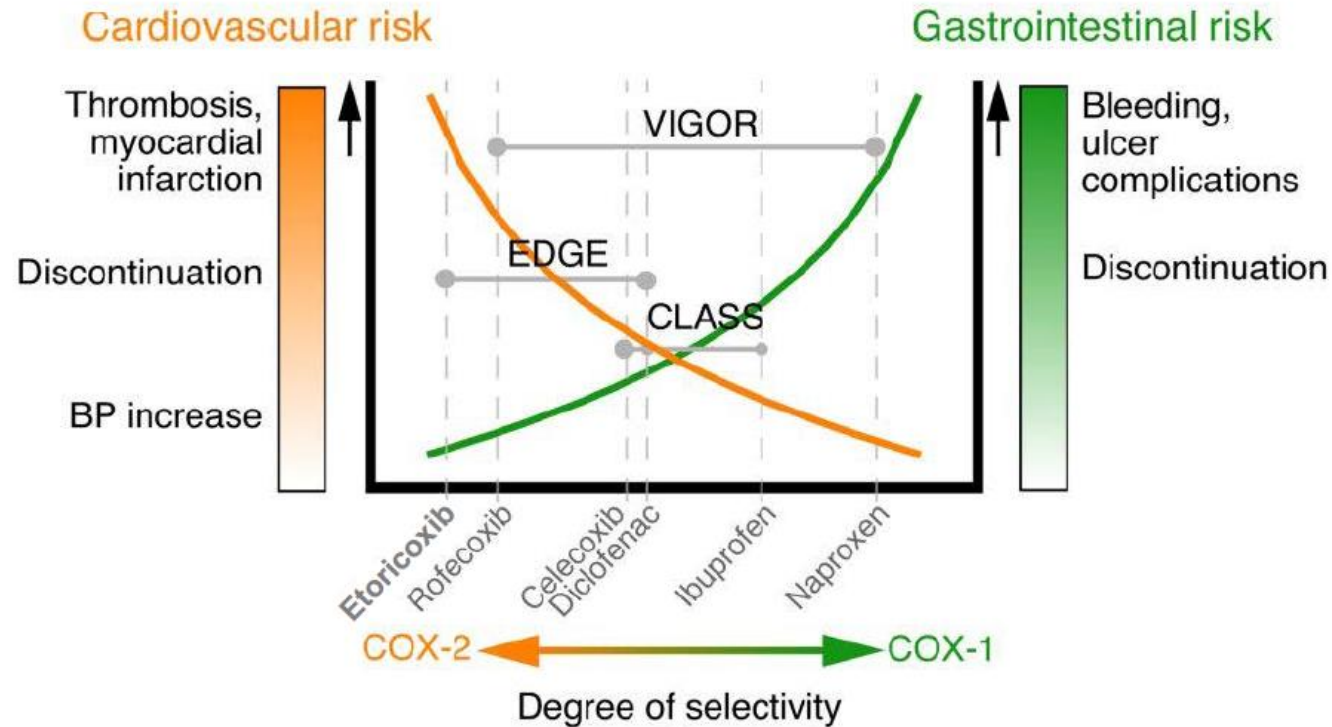
Wie andere NSAID; keine Hemmung der Thrombozytenaggregation

## Wichtigste Kontraindikationen

-Herzinsuffizienz NYHA II-IV, nicht ausreichend behandelte Hypertonie, klinisch gesicherte KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

-Aktive Ulzera oder gastrointestinale Blutungen

# Nebenwirkungen der COX-1 vs. COX-2-Inhibition



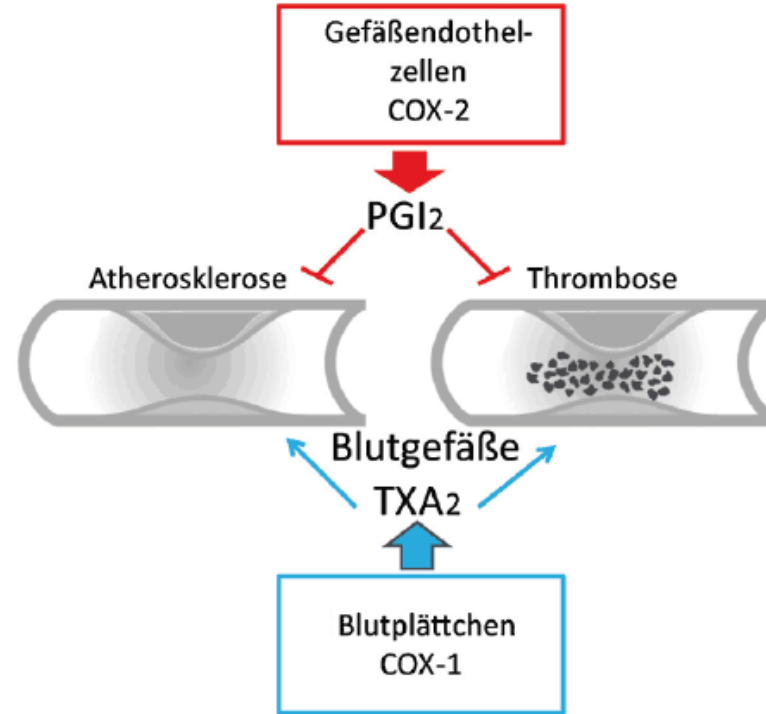
## Selektive COX-2-I, Coxibe:

- weniger schleimhautschädlich
- weniger GI-Nebenwirkungen als nicht selektiven COX-2-I
- erhöhtes CVD-Risiko

## Nicht-selektive COX-I, auch COX1-Hemmung:

- stark schleimhautschädlich
- hohes Risiko für GI-UAW (+PPI)
- geringeres CVD-Risiko

# Erhöhte Gefahr thromboembolischer Komplikationen durch Coxibe



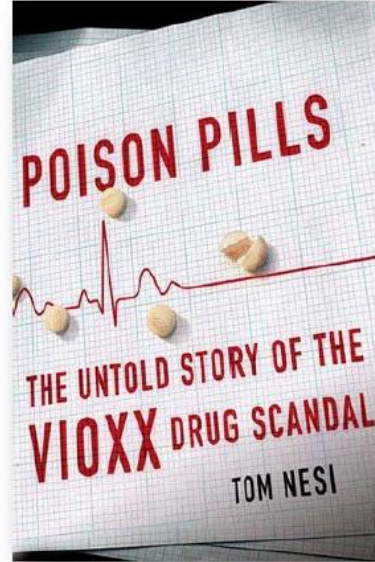
## COX-2-selektive Hemmung:

- das vasodilatativ und antikoagulativ wirkende Prostacyclin PGI<sub>2</sub> wird vermindert synthetisiert;
- das von der COX-1 gebildete, vasokonstriktive und gerinnungsfördernde Thromboxan fällt vermehrt an

## COX-1:

- in allen Gewebetypen vorhanden, und seine Hemmung betrifft daher auch den ganzen Körper
- Herstellung von PG-E<sub>2</sub> (Entzündungsreaktion-Steuerung)
- Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub> in Thrombozyten-dieses ist vasokonstruktiv und gerinnungsfördernd
- **COX-1 Aktivität führt zu Artherosklerose und Thrombose**
- **Coxibe sind selektiv für COX2 und hemmen COX1 nicht**

# Vioxx-Skandal 2004



2004 bzw. 2005 zur Marktrücknahme von **Rofecoxib** (Vioxx®) und **Valdecoxib** (Bextra®) wg. vermehrtem Auftreten thromboembolischer Ereignisse.



## Rofecoxib:

- selektiver COX-2-Inhibitor (Kürzel: Coxib)
- nichtsteroidales Antirheumatikum diente ähnlich dem Celecoxib zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen und Schmerzen
- US-Pharmakonzern **Merck Sharp & Dohme** (MSD) unter dem Handelsnamen Vioxx im Jahr 1999 in Verkehr gebracht und 2004 aufgrund kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch MSD wieder vom Markt genommen
- Langzeitstudie zeigte nach 18 Monaten, dass Vioxx im VGL zu Placebo verdoppelte Rate an Herz-Kreislaufkrankungen (Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und Schlaganfall) aufwies;
- Schadensersatz für Witwe von VIOXX Opfer (8 M Vioxx, tödlicher HI) in Höhe von 253 Mio Dollar!!!

# COX-2-selektive Inhibitoren: Vorteile

- in therapeutischen Dosen **keine** Hemmung der COX-1
- **vergleichbar analgetisch und antipyretisch** wirksam wie unselektive COX-Hemmer
- **geringeres Ulkusrisiko** als unselektive NSAIDs
- **leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko**, vergleichbar mit Diclofenac, Ibuprofen in hoher Dosierung;

# COX-2-selektive Inhibitoren: Nebenwirkungen

- gastrointestinale Ulcera, Erosionen, Blutungen (seltener als konventionelle NSAIDs)
- verzögerte Ulcusabheilung
- allergische Unverträglichkeitsreaktionen
- Niere: Na<sup>+</sup>- und Wasserretention, Blutdruckanstieg (cave Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Hypertonie und gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Pharmaka)
- gesteigerte Herzinfarktrate

# Empfehlungen der Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft für den Einsatz von Coxiben

**Indikation:** Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises  
(Rheumatoide Arthritis, Arthrose, Spondylitis ankylosans, Gichtarthritis)

- Coxibe sind bei **allen kardiovaskulären Risikopatienten kontraindiziert**
- bei Patienten >65 Jahren nur nach strenger Indikationsstellung
- zeitlich möglichst eng begrenzen (intermittierend 3 bis max. 6 Monate)
- nicht vor oder unmittelbar nach chirurgischen Eingriffen

**WW:** Celecoxib und Valdecoxib werden v.a. über CYP2D6 verstoffwechselt -> IA mit z.B. Codein, Tramadol)

**Alternativen:** NSAIDs + Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI)

Nichtopioid-Analgetika (Paracetamol)

schwach wirkende Opiate

Coxibe + ASS (niedrigdosierte)

## **Literatur:**

Pharmakologie und Toxikologie

Graefe/Lutz/Bönisch,

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel 12. Auflage

Aktories, Klaus (Herausgeber); Förstermann, Ulrich (Herausgeber); Starke, Klaus (Herausgeber); Hofmann, Franz Bernhard (Herausgeber)

Erscheinungsdatum : 08/2017

Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie

Begründet von Ernst Mutschler

11., völlig neu bearbeitete Auflage 2020