

# Volksdroge Analgetika – Sind sie wirklich so harmlos, wie sie verkauft werden?

**Detlef Haase, Harald König**

HELIOS Kliniken Schwerin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Wismar-sche Straße 393-397, 19049 Schwerin

---

## Zusammenfassung

Unter Analgetika versteht man Substanzen, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern bzw. unterdrücken, ohne eine allgemein narkotisierende Wirkung zu besitzen. Aufgrund von Wirkungsstärke, Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen werden zwei Gruppen von Analgetika unterschieden:

- a) Opioid-Analgetika (opioide Analgetika, Opioide, Opiate, Narkoanalgetika, Hypnoanalgetika) sind stark wirkende Analgetika mit vorwiegend zentraler, daneben aber auch peripherer Wirkung,
- b) nicht-opioide („kleine“) Analgetika mit peripherer und zentraler Wirkung sowie gleichzeitig antipyretischen und vielfach auch antiphlogistischen, antirheumatischen Eigenschaften [1].

In der folgenden Übersichtsarbeit wollen wir nur auf die nicht-opioiden Analgetika eingehen bzgl. ihrer „wirtschaftlichen Kompetenz“ einschließlich Werbung um diese Schmerzmittel, die sich daraus ergebende Selbstmedikation mit Suchtgefährdung, um dann über die Einnahmehäufigkeit letztendlich zur Umweltbelastung durch diese Analgetika zu kommen. Weiterhin sollen einige apothekenpflichtige aber freiverkäufliche nicht-opioide Analgetika kurz vorgestellt werden, um dann einen Überblick auf das Analgetikaspektrum in den HELIOS Kliniken Schwerin zu geben. Kurze Ausführungen zur Labordiagnostik beenden diese Arbeit.

## 1. Nicht-opioide Analgetika

Die „kleinen“ Analgetika, gemeint sind hier die in den Apotheken rezeptfrei verkäuflichen Präparate mit den Wirkstoffen **Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Paracetamol, Phenazon, Propyphenazon** werden von vielen Toxikologen nicht ernst genommen. Meist wird dabei allenfalls an Paracetamol gedacht, von dem vor allem aus dem anglophonen Sprachraum viele Kasuistiken berichtet wurden. Aber es gibt, vor allem wenn man die vielen Kombinationspräparate der o. g. Wirkstoffe mit anderen Wirkstoffen einbezieht, eine verwirrende Vielzahl relevanter Präparate (Namensbeispiele, Rote Liste August 2011 [2]):

ASS + Ascorbinsäure – Aspirin plus C<sup>®</sup>

ASS + Ascorbinsäure + Paracetamol – Grippal + C<sup>®</sup>

ASS + Coffein – Eudorlin<sup>®\*</sup>

ASS + Coffein + Paracetamol – Neuralgin<sup>®\*</sup>, Thomapyrin<sup>®</sup>

ASS + Paracetamol – Fibrex<sup>®\*</sup>, Togal classic Duo<sup>®</sup>

ASS + Pseudoephedrin – Aspirin Complex Granulat<sup>®</sup>

Diclofenac + Codein – Voltaren plus 50/50<sup>®</sup>

Paracetamol + Codein – Gelonida<sup>®\*</sup>, Optipyrin<sup>®</sup>, Titretta<sup>®\*</sup>

Paracetamol + Coffein – Copyrkal<sup>®\*</sup>, Vivimed mit Coffein<sup>®</sup>

Paracetamol + Dextromethorphan + Doxylamin + Ephedrin – WICK MediNait<sup>®</sup>

Die mit Stern (\*) gekennzeichneten Arzneimittel sind geschützte Namen ehemaliger DDR-Hersteller, deren Präparate dort mit teilweise völlig anderer Zusammensetzung (z. B. Copyrkal = 280 mg Propyphenazon + 80 mg Crotylbarbital + 40 mg Coffein) in den Apotheken abgegeben wurden, so dass bei Verdachtsangabe dieser Präparate auch noch an „ALT“ und „NEU“ gedacht werden sollte.

Einbeziehen in unsere Betrachtungen möchten wir außerdem das zwar rezeptpflichtige Metamizol, das, eng mit Phenazon und Propyphenazon verwandt, traditionell vor allem in den neuen Bundesländern nach wie vor in sehr großem Umfang angewandt und ambulant auch oft missbräuchlich genutzt wird.

Durch die politisch gewollten Modernisierungsbemühungen in unserem Gesundheitswesen und den damit verbundenen enormen Einsparungsdruck vor allem auf die niedergelassenen Ärzte, unterstützt von intensiver Werbung in verschiedenen Medien, werden immer mehr Patienten zum Selbstkauf von Arzneimitteln und damit zur oft unkontrollierten Selbstmedikation angeregt. Warnhinweise sucht man in vielen Werbeausendungen vergeblich. Welchen Umfang dieses Marktsegment inzwischen erreicht hat, wurde am 21. Februar 2011 in der Sendung „Markt“ des WDR-Fernsehens gezeigt. Danach wurden im Jahre 2010 mit frei verkäuflichen Analgetika 950 Millionen € umgesetzt, ein echter Wirtschaftlichkeitsfaktor für Hersteller und Händler (Pharmagroßhandel und Apotheken). Üblicherweise wird in den Apotheken bei frei verkäuflichen Analgetika nur die Packungsgröße N1 mit 10 oder 20 Tabletten an die Kunden abgegeben, wobei aber durchaus auch 2 oder 3 solche Packungen gleichzeitig an einen Kunden verkauft werden. Eine wirkliche Beratung der Kaufwilligen findet dabei keineswegs immer statt. Und wer von den Patienten liest wirklich vor dem Gebrauch der Mittel die inzwischen verwirrend umfangreich gewordenen Beipackzettel?! Hier ein Ausschnitt, tatsächliche Größe 42 x 15 cm, beidseitig eng bedruckt (Abb. 1).

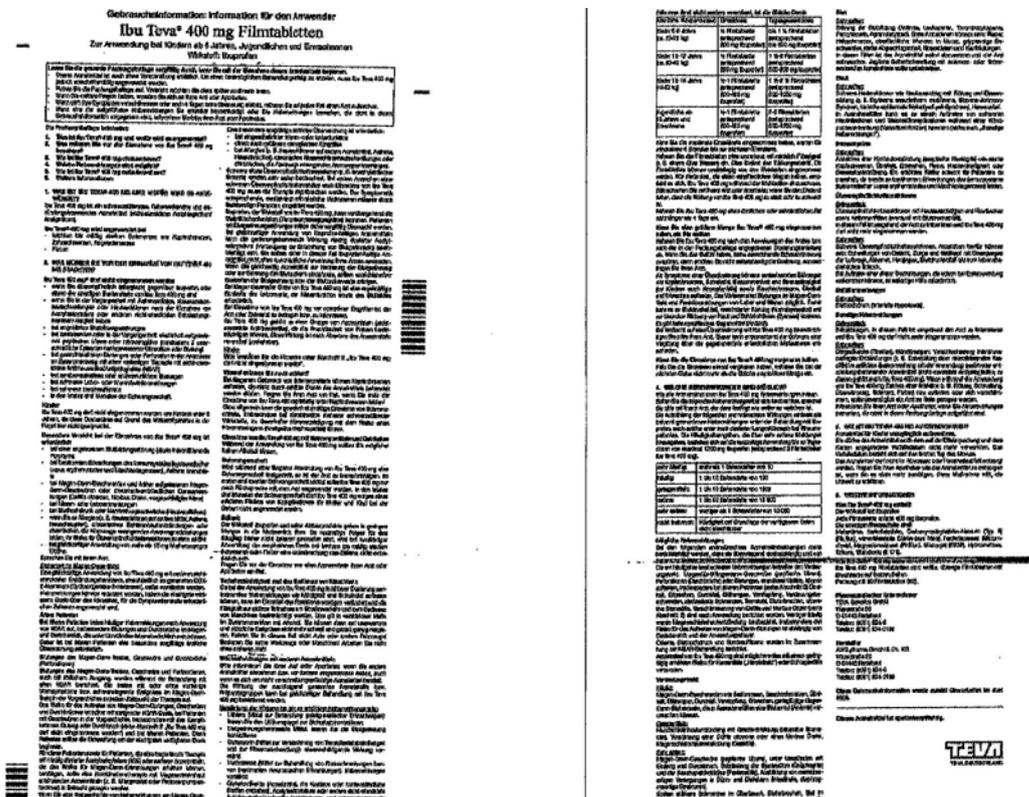


Abb. 1. Gebrauchsinformation für den Anwender am Beispiel Ibuprofen Teva® 400 mg Filmtabletten.

Auch wenn immer wieder betont wird, dass die Analgetika per se kein Suchtpotential besitzen, der Missbrauch dieser Wirkstoffe ist seit vielen Jahrzehnten nicht zu leugnen. Erinnert sei hier zum Beispiel an den Analgetika-induzierten Kopfschmerz, hervorgerufen durch ursprünglich „einfachen“ Kopfschmerz, der, mit im Laufe der Zeit steigenden Analgetikadosen in Selbstmedikation „bekämpft“, sich chronifiziert und letztendlich nach umfangreichen ärztlichen Therapien verlangt. Es sollte daher immer wieder hinterfragt werden, aus welchem Anlass, wie oft und in welcher Menge Analgetika eingenommen werden – beispielsweise im Rahmen der geforderten Beratung in der Apotheke. Besonders den Kombinationspräparaten mit anderen Wirkstoffen wird eine Tendenz zur Dosissteigerung im Verlaufe längeren Gebrauches zugeschrieben. Welchen Umfang das Problem in der Bevölkerung angenommen hat, zeigt Tab. 1.

Tab. 1. Einnahmehäufigkeit Schmerz- und Migränemittel [3].

| <b>Einnahmehäufigkeit</b> |                           |               |                           |               |
|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| Frequenz                  | männliche Bevölkerung [%] |               | weibliche Bevölkerung [%] |               |
|                           | Schmerzmittel             | Migränemittel | Schmerzmittel             | Migränemittel |
| täglich                   | 1,5                       | 0,1           | 2,0                       | 0,2           |
| mehrmals wöchentlich      | 1,0                       | 0,2           | 1,9                       | 0,3           |
| 1 bis 2mal wöchentlich    | 2,5                       | 0,2           | 4,8                       | 1,0           |
| gesamt                    | 5,0                       | 0,5           | 8,7                       | 1,5           |
|                           | gefährdete Männer 5,5 %   |               | gefährdete Frauen 10,2 %  |               |

**Ausgew. Arznei- und Röntgenkontrastmittel in Kläranlagen und Gewässern M-Vs 2008**

**Mecklenburg Vorpommern**  
Landesamt für Umwelt, Naturschutz und Geologie

**AZM:** Carbamazepin, Diclofenac, Metoprolol in jeder der 27 untersuchten Abwasserproben; die Konzentrationen lagen deutlich über den Messwerten in den Gewässern; Sulfamethoxazol wurde in wenigen Gewässern in sehr hohe Konzentrationen gemessen (Eintrag konnte keinem Abwassereinleiter zugeordnet werden)

**RKM:** kommen im Abwasser weit verbreitet und in hohen Konzentrationen > 10 µg/l vor; sind auch in Gewässern in erhöhten Konzentrationen > 1 µg/l weit verbreitet

| AZM / RKM       | Häufigkeit in % | KA <sub>mittel</sub> in µg/l | KA <sub>max</sub> in µg/l | Gewässer <sub>mittel</sub> in µg/l | Gewässer <sub>max</sub> in µg/l |
|-----------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Carbamezipin    | 100             | 6,45                         | 49,1                      | 0,32                               | 0,7                             |
| Diclofenac      | 100             | 2,27                         | 4,7                       | 0,28                               | 0,9                             |
| Metoprolol      | 100             | 1,87                         | 7,2                       | 0,06                               | 0,1                             |
| Sulfamethoxazol | 89              | 0,65                         | 2,4                       | 1,1                                | 6,3                             |
| Amidotrizoat    | 89              | 8,2                          | 41,1                      | 2,0                                | 10,8                            |
| Iopamidol       | 67              | 7,6                          | 132                       | 0,30                               | 1,4                             |

Abb.2. Ausgewählte Arznei- und Röntgenkontrastmittel in Kläranlagen (KA) und Gewässern Mecklenburg-Vorpommerns (2008) [4].

Da ein großer Teil der eingenommenen Analgetika und ihrer Metabolite über die Niere ausgeschieden wird und so letztlich in die kommunalen Abwässer gelangt, ist es nicht verwunderlich, dass im Rahmen des Monitorings der Oberflächengewässer inzwischen auch einige der hier betrachteten Wirkstoffe (Diclofenac, Ibuprofen, Phenazon und Propyphenazon) in den kommunalen Abwässern überwacht werden – Diclofenac zeigte beispielsweise im Jahre 2008 in Mecklenburg-Vorpommern eine durchschnittliche Abwasserkonzentration von 0,28 µg/L und eine Spitzenkonzentration von 0,9 µg/L (Abb. 2).

## 2. Nicht-opioide Analgetika, Beispiele

### Acetylsalicylsäure (ASS)

Acetylsalicylsäure, 2-Acetoxybenzoesäure („Aspirin<sup>®</sup>“), ist einer der am meisten beworbenen und verkauften Analgetikawirkstoffe.

Die analgetische Wirksamkeit der ASS ist zu erklären über die irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen COX1 und COX2, wodurch wiederum die Prostaglandinbildung so stark vermindert wird, dass die Schmerzweiterleitung und Entzündungsreaktionen im Körper deutlich eingeschränkt werden.

Die Acetylsalicylsäure führt gleichzeitig über einen zweiten Wirkmechanismus zu einer dosisabhängigen Hemmung der Thromboxanbildung und damit zu einer Thrombozytenaggregationshemmung. Dieser Effekt wird therapeutisch genutzt zur Thrombose-, Re-Infarkt- und Apoplexprophylaxe. Bei längerem unkontrolliertem Gebrauch oder hochdosierter ASS-Einnahme kann es dadurch zu akuten Blutungen kommen.

Bekannte Nebenwirkungen der ASS-Einnahme sind unter anderem Magenbeschwerden (Schleimhautreizungen bis hin zu blutenden Ulcera und Eisenmangelsyndrom), allgemeine Blutungsneigung (siehe oben) mit Verlängerung der PTT, Störungen der Nierenperfusion und Schädigungen des Innenohres (Hörverluste, Tinnitus). Bei der Gabe von ASS an (vor allem kleinere) Kinder besteht die Gefahr der Entstehung eines Reye-Syndroms, einer akuten Enzephalopathie.

Im Falle einer Intoxikation, die ein sehr komplexes klinisches Bild bieten kann, ist neben der Messung der Salicylatkonzentration im Serum und der Untersuchung der hämostaseologischen Parameter an die Entstehung einer metabolischen Azidose und die damit verbundene Notwendigkeit der Blutgasanalyse inklusive Elektrolyte und Osmolalität zu denken. Therapeutisch zugänglich sind die Salicylate sowohl der forcierten Diurese (unter Alkalisierung) als auch der hier effektiveren Hämodialyse.

### Diclofenac

Diclofenac, 2-(2,6-Dichloranilino)-phenyllessigsäure, wird als nicht-steroidales Antirheumatikum und als Analgetikum vor allem bei leichten und mittelstarken Schmerzen sehr häufig benutzt. Auch eine Anwendung als Externum ist aufgrund der freien Verfügbarkeit als Salbenzubereitung (analog zum Ibuprofen) verbreitet.

Das analgetische Wirkprinzip von Diclofenac beruht, wie bei ASS, auf der nichtselektiven Hemmung der Cyclooxygenasen COX1/2 und damit der deutlichen Einschränkung der Prostaglandinsynthese.

Das Nebenwirkungsspektrum des Diclofenac ohne Beteiligung weiterer Arzneimittelwirkstoffe wird dominiert von gastrointestinalen Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, evtl. auch Diarrhoe, bis hin zu blutenden Ulcera). Auch die Entwicklung von Überempfindlichkeitsreaktionen wird beschrieben. Bei sehr großflächiger, nicht bestimm-

mungsgemäßer Anwendung kann es durch eine dann merkliche transdermale Wirkstoffresorption durchaus auch zu diesen systemischen Reaktionen kommen.

Im Falle einer Intoxikation ist daneben auch dosisabhängig mit einer ggf. merklichen generalisierten Ödembildung und dadurch bedingt der Herausbildung zentralnervöser Störungen bis hin zu Ataxie und Krampfneigung zu rechnen. Bei der Behandlung stehen der Ausgleich eventueller Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und die Förderung der renalen Elimination durch Alkalisierung mit Natriumbicarbonat neben der rein symptomatischen Behandlung im Vordergrund. Diclofenac und viele seiner Metabolite sind dialysabel, so dass in schweren Fällen auch eine Hämodialyse sinnvoll sein kann.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen, (RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propionsäure bzw. (RS)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, ist neben anderen Arzneimitteln in den USA, Großbritannien und einigen anderen Staaten sogar im Supermarkt erhältlich, in Deutschland in Apotheken frei verkäuflich bis zu einem Wirkstoffgehalt von 400 mg/Tablette sowie als Salbe (siehe auch Diclofenac) und einige andere pharmazeutische Zubereitungen, teils auch als im Körper schneller lösliches und damit verfügbares Lysinat.

Der Wirkmechanismus des Ibuprofens ist analog dem der Acetylsalicylsäure, wobei der Einfluss auf die Thrombozytenfunktion sehr viel geringer ist.

Auch beim Ibuprofen dominieren als Nebenwirkungen die gastrointestinalen Beschwerden. Unbedingt beachtet werden sollte, dass Patienten mit chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa) Ibuprofen meiden sollten, da es Krankheitsschübe auslösen kann.

Das therapeutische Herangehen beim Ibuprofen ist ähnlich dem beim Diclofenac beschrieben, wobei beim Ibuprofen Hämodialyse und/oder Hämo-perfusion keinerlei therapeutischen Gewinn bringen. Schwerwiegende Intoxikationen mit Ibuprofen-Serumkonzentrationen über 200 mg/L hatten wir schon häufiger zu untersuchen, letale Ausgänge sind aber bisher in unserem Einzugsbereich nicht bekannt geworden. In der Regel dominierten die für die Patienten schon dramatischen gastrointestinalen Beschwerden und nur selten wurden unsere Patienten beatmungspflichtig.

### **Naproxen**

Mit dem Wirkstoff Naproxen, (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure, der in unserer Region nur wenig verordnet und nachgefragt wird, besitzen wir keine eigenen Erfahrungen.

Auch Naproxen wirkt analog der ASS über die unselektive Hemmung der COX1/2 und die Verminderung der Prostaglandinsynthese stark hemmend auf die Schmerzweiterleitung im Körper.

Als Nebenwirkungen bei Naproxeneinnahme werden beschrieben Übelkeit, Abdominalschmerz(!), Verstopfung, Kopfschmerz(!), Schwindel, Verwirrtheit und Tinnitus, aber auch Pankreatitis und Hepatitis [5].

Baselt [5] zitiert zwei überlebte Naproxen-Intoxikationen:

- 1.) männlich; Einnahme von 25 g Naproxen, Serumkonzentration maximal 414 mg/L; Symptome lediglich Übelkeit und Verdauungsstörungen,
- 2.) weiblich; Einnahme von 60 g Naproxen, Serumkonzentration maximal 840 mg/L; nach massiver Erregung entwickelten sich Krampfanfälle, Blutdruckabfall und ein coma cerebrale.

## Paracetamol

Paracetamol, N-(4-hydroxyphenyl)-acetamid, gehört seit 1977 zu den laut WHO unentbehrlichen Arzneimitteln. Der Umsatz an Paracetamol im Jahre 2008 wird für die Bundesrepublik auf ca. 80 Millionen Packungen mit einem Marktwert von ca. 145.000.000 € geschätzt.

Auch wenn Paracetamol als relativ nebenwirkungsarm gilt, bei sehr häufig wiederholtem Gebrauch bzw. höherer Dosierung (Intoxikation) ist die Gefahr einer Leberschädigung infolge Erschöpfung des körpereigenen Glutathionpools nicht zu vernachlässigen (Abb. 3).

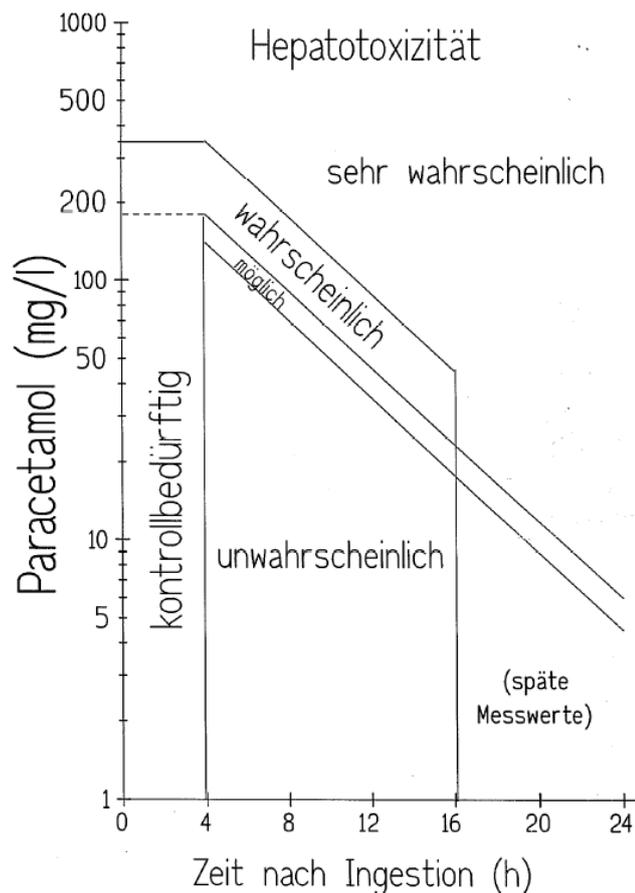


Abb. 3. Nomogramm zur Korrelation von Paracetamol-Plasmakonzentration und Schweregrad der Vergiftung [6].

Leberschädigungen können ggf. bereits bei Einnahme sonst unschädlicher Dosen entstehen, wenn gleichzeitig Leberenzyme induzierende Substanzen eingenommen werden (z.B. Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Rifampicin, Ethanol). Bekannt und unbedingt zu beachten sind aber auch das Auftreten starker Kopfschmerzen bei schnellem Absetzen nach sowie beim langandauernden Abusus, wie auch das Auftreten starker Muskelschmerzen beim schnellen Absetzen nach Abusus. Auch dauerhafte Nierenschädigungen infolge langen Abusus werden beschrieben. Daher wird - auch in Deutschland - erneut über eine Rezeptpflicht für Paracetamol nachgedacht [7].

Über Paracetamol als Intoxikationsursache ist bereits so häufig berichtet worden, dass jeder Leser genügend Beispiele dazu kennt. Da mit dem N-Acetylcystein ein wirksames Antidot zur Verfügung steht, kommt der schnellen, labordiagnostisch unterstützten Entscheidung für oder gegen seinen Einsatz eine entscheidende Bedeutung zu - unmittelbar nach Klinikaufnahme und etwa vier Stunden danach sind die Paracetamol-Serumkonzentrationen zu bestimmen und daraus das weitere Handeln abzuleiten. Bei Serumkonzentrationen oberhalb

von 200 mg Paracetamol / L bei Klinikeintritt ist Antidot unverzüglich zu applizieren, gegebenenfalls kann aber erst durch die zweite Messung (Konzentrationsanstieg), 4 Stunden nach Klinikaufnahme, auch bei primär niedrigeren Serumkonzentrationen, die Notwendigkeit einer Antidotgabe gezeigt werden. Eine prophylaktische Antidotgabe im Verdachtsfalle kann nicht zu einer Schädigung des Patienten führen und liegt daher ggf. im Ermessen des behandelnden Arztes. In der Frühphase der Intoxikation können auch Hämodialyse bzw. Hämo-perfusion hohen therapeutischen Nutzen bringen.

### **Phenazon**

Phenazon, 2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3-on, wird bis auf Ohrentropfen (Otalgan<sup>®</sup> = Phenazon + Procain-HCl) nur noch als Monopräparat als Analgetikum eingesetzt.

Wirkprinzip, Nebenwirkungsspektrum und Vorgehen im Intoxikationsfalle sind ähnlich dem von Metamizol, wobei die dort beschriebene Anaphylaxiegefahr bei Phenazon aufgrund der lediglich peroralen Anwendung nicht besteht.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Behandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen (zum Beispiel Barbiturate, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Spironolacton), die bei langfristiger paralleler Einnahme die Wirkdauer des Phenazons deutlich verkürzen können (Gefahr fortschreitender Dosissteigerung).

### **Propyphenazon**

Von Propyphenazon, 2,3-Dihydro-4-isopropyl-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3-on, ist lediglich noch ein Präparat (Demex<sup>®</sup> Zahnschmerztabletten) mit 500 mg Wirkstoffgehalt am Markt [2].

Auch Propyphenazon wirkt letztlich über die Hemmung der Prostaglandinsynthese und die dadurch stark verminderte Schmerzweiterleitung, -verarbeitung und -empfindung sowie verminderte Entzündungsreaktion.

Sein Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich dem des Metamizols, aber deutlich geringer ausgeprägt.

Propyphenazon sollte bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel nicht angewandt werden.

### **Metamizol**

Metamizol (Novaminsulfon), eng mit Phenazon und Propyphenazon verwandt, ist das wirkungsstärkste (analgetisch und antipyretisch sowie spasmolytisch) der bisher zugelassenen Pyrazolonderivate, wobei erst durch Hydrolyse im Körper daraus das eigentlich wirksame 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) entsteht, dessen Bioverfügbarkeit mit etwa 90% angegeben wird.

Metamizol wurde und wird u. a. als Würzburger Schmerztropf (WS) postoperativ nach großen Operationen (z.B. Hüftprothesen) zur Analgesie in zwei Konzentrationen eingesetzt [8]:

- Würzburger Schmerztropf, klein:  
500 mL Ringerlösung + 300 mg Tramadol + 2,5 g Metamizol + 62,5 mg Dimenhydrinat bis zu 2x pro 24 Stunden,
- Würzburger Schmerztropf, groß:  
500 mL Ringerlösung + 400 mg Tramadol + 5,0 g Metamizol + 62,5 mg Dimenhydrinat nur 1x pro 24 Stunden,

wobei in einigen Häusern anstatt von Dimenhydrinat 10 mg Metoclopramid zugesetzt werden.

Wir haben unter dem WS nicht unerhebliche Komplikationen speziell bei sehr alten Patienten mit sehr hohen Metamizol-Serum-Konzentrationen (> 200 mg/L) und sogar letalen Ausgängen gesehen.

Ein Suchtpotential wird für Metamizol offiziell nicht gesehen, auch wenn umfangreicher Missbrauch von Metamizol bekannt ist.

Metamizol hat aber auch ein beträchtliches Nebenwirkungspotential, wovon die Agranulozytose die bedeutsamste ist [9], weshalb der Wirkstoff in vielen Ländern nicht (mehr) zugelassen ist. Zu den Metamizol-bedingten Nebenwirkungen gehören:

- Nierenfunktionsstörungen (sehr selten)
- Blutdruck-Abfall bis zum Schock bei zu schneller i.v. Injektion
- Arzneimittelexanthem Lyell-Syndrom (sehr selten)
- Agranulozytose (allergisch bedingt) / aplastische Anämie.

Die durch Metamizol bedingte Agranulozytose lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Genese:
  - > Metabolite des Metamizols binden an Granulozyten
  - > Antikörper-Bildung gegen diesen Komplex
  - > bei Reexposition kommt es zur Antigen-Antikörper-Reaktion
- Klinik:
  - > grippeähnliche Symptome (Fieber, Schüttelfrost), Angina, Soor, Ulzera, Sepsis
- Therapie:
  - > Antibiose, symptomatische (Intensiv-) Therapie
  - > Letalität: Europa ca. 10 %, 3. Welt ca. 100 %
- Häufigkeit:
  - > verursacht durch Metamizol 1 – 6 pro 1 Mio. Anwendungen [10].

Unter Metamizol-Überdosierung bzw. bei einer Metamizol-Intoxikation sind dosisabhängig zu beobachten:

- leichte Vergiftung:
  - > Müdigkeit
  - > leichte gastrointestinale Symptome
- schwere Vergiftungen
  - a) innerhalb weniger Stunden (< 6 h):
    - > Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Abdominalbereich, Durchfälle
    - > zentralnervöse Symptome (Unruhe, Agitiertheit Schwindel, Somnolenz, Krämpfe, Koma)
    - > RR-Abfall → Schock, Tachykardie
    - > Atemstörungen, Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes
    - > Störungen der Serumelektrolyte (Hypernatriämie, Hypokalzämie), -der Temperaturregulation, -der Wasserretention
  - b) mit Latenz von 24-48 h:
    - > Leberschäden (Ikterus, ALAT-Anstieg, Gerinnung)
    - > Einschränkung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen mit akuter interstitieller Nephritis nichtdestruierender Natur).

### 3. Analgetikaspektrum im Klinikum Schwerin

Bei ärztlich verordneter Schmerztherapie wird immer dann nach einer labordiagnostischen Begleitung des therapeutischen Vorgehens gefragt, wenn

- ein mangelhafter Therapieerfolg vorliegt und z.B. an der Compliance des Patienten oder der vorgenommenen Dosierung gezweifelt wird
- wenn es unter der Therapie zu unerwarteten Nebenwirkungen kommt
- wenn klinisch Anzeichen einer Überdosierung oder einer Intoxikation zu beobachten sind.

Am Beispiel unseres Hauses soll kurz dazu Stellung bezogen werden. Als Wirkstoffe in der Standard-Schmerztherapie wurden folgende festgelegt (s. Tab. 2).

Tab. 2. Wirkstoffe in der Standard-Schmerztherapie in den HELIOS-Kliniken Schwerin.

| <b>Wirkstoffe in der Standard-Schmerztherapie in den HELIOS-Kliniken Schwerin</b> |                     |                         |  |
|---|---------------------|-------------------------|--|
| <b>Basis Nichtopioid</b>  | <b>Basis Opioid</b> | <b>Bedarfsanalgesie</b> | <b>Symptomorientierte Zusatzmedikation</b> |
| Acemetacin  | Codein              | Ibuprofen               | Amitriptylin                               |
| Bupivacain  | Ibuprofen           | Ketamin                 | Bisphosphonate                             |
| Bupivacain+Sufentanil   | Morphin             | Morphin                 | Buprenorphin                               |
| Carbamazepin  | Oxycodon            | Novaminsulfon           | Carbamazepin                               |
| Diclofenac  | Piritramid          | Paracetamol             | Dexamethason                               |
| Flupirtin   | Tilidin+Naloxon     | Piritramid              | Dimenhydrinat                              |
| Gabapentin  | Tramadol            | Tilidin+Naloxon         | Fentanyl-Pflaster                          |
| Ibuprofen   |                     | Tramadol                | Gabapentin                                 |
| Indometacin   |                     |                         | Haloperidol                                |
| Novaminsulfon   |                     |                         | Laxantien                                  |
| Paracetamol   |                     |                         | Prednisolon                                |
| Pregabalin  |                     |                         |  |
| Ropivacain  |                     |                         |  |
| Tetrazepam  |                     |                         |  |

Daraus werden in einem intern festgelegten Stufenprogramm für verschiedene Krankheitsbilder, Operationen und Fachgebiete die entsprechenden einzusetzenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zusammengestellt.

### 4. Labordiagnostik

Die Nachweismöglichkeiten für diese Wirkstoffe im klinischen Labor zeigt Tabelle 3. Auch mit den inzwischen immer breiter verfügbaren Methoden der Pharmakogenetik ist eine zielführende Analytik (noch) nicht verfügbar (Tab. 4).

Tab. 3. Wirkstoffe und ihre Nachweis- und Bestimmungsmöglichkeiten.

| Wirkstoff                  | „einfache“<br>klin. Chem. | Hämatologie /<br>Hämostaseologie | Immunoassay    | HPLC-<br>DAD | GC-MS/<br>LC-MS           |
|----------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|--------------|---------------------------|
| Acemetacin                 | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Amitriptylin               | nein                      | eher nein                        | summarisch     | ja           | ja                        |
| Bisphosphonate             | nein                      | eher nein                        | nein           | nein         | keine Angabe              |
| Bupivacain                 | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | ja                        |
| Bupivacain +<br>Sufentanil | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | ja, Problem<br>Sufentanil |
| Buprenorphin               | nein                      | eher nein                        | (ja)           | eher nein    | ja                        |
| Carbamazepin               | nein                      | eher nein                        | ja             | ja           | ja                        |
| Codein                     | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | (ja, indirekt) | ja           | ja                        |
| Dexamethason               | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | ja                        |
| Diclofenac                 | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Dimenhydrinat              | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Fentanyl-<br>Pflaster      | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | nein           | nein         | ja                        |
| Flupirtin                  | nein                      | eher nein                        | nein           | nein         | ja                        |
| Gabapentin                 | nein                      | eher nein                        | nein           | (ja)         | ja                        |
| Haloperidol                | nein                      | eher nein                        | nein           | (ja)         | ja                        |
| Ibuprofen                  | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Indometacin                | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Ketamin                    | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Laxantien                  | eher nein                 | eher nein                        | nein           | eher nein    | keine Angabe              |
| Morphin                    | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | ja             | ja           | ja                        |
| Novaminsulfon              | nein                      | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Oxycodon                   | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | (ja, indirekt) | (ja)         | ja                        |
| Paracetamol                | nein                      | eher nein                        | ja             | ja           | ja                        |
| Piritramid                 | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | nein           | (ja)         | ja                        |
| Prednisolon                | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | ja                        |
| Pregabalin                 | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | keine Angabe              |
| Ropivacain                 | nein                      | eher nein                        | nein           | eher nein    | ja                        |
| Tetrazepam                 | nein                      | eher nein                        | summarisch     | ja           | ja                        |
| Tilidin +<br>Naloxon       | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | nein           | ja           | ja                        |
| Tramadol                   | nein; ? pO <sub>2</sub>   | eher nein                        | nein           | ja           | keine Angabe              |

Tab. 4. Einfluss der Analgetika innerhalb des P450-Systems (Flockhart-Tabelle, 25.09.2011).

| <b>Wirkstoff</b>           |                |                  |                  |              |
|----------------------------|----------------|------------------|------------------|--------------|
| Acemetacin                 |                |                  |                  |              |
| Amitriptylin               | 1A2-Substrat   | 2C19-Substrat    | 2C9-Substrat     | 2D6-Substrat |
| Bisphosphonate             |                |                  |                  |              |
| Bupivacain                 |                |                  |                  |              |
| Bupivacain +<br>Sufentanil |                |                  |                  |              |
| Buprenorphin               |                |                  |                  |              |
| Carbamazepin               | 2C19-Induktor  | 3A4,5,7-Induktor |                  |              |
| Codein                     | 2D6-Substrat   | 3A4,5,7-Substrat |                  |              |
| Dexamethason               | 2D6-Induktor   | 3A4,5,7-Substrat |                  |              |
| Diclofenac                 | 2C9-Substrat   |                  |                  |              |
| Dimenhydrinat              | 2D6-Inhibitor  |                  |                  |              |
| Fentanyl-<br>Pflaster      |                | 3A4,5,7-Substrat |                  |              |
| Flupirtin                  |                |                  |                  |              |
| Gabapentin                 |                |                  |                  |              |
| Haloperidol                | 1A2-Substrat   | 2D6-Substrat     | 3A4,5,7-Substrat |              |
| Ibuprofen                  | 2C9-Substrat   |                  |                  |              |
| Indomethacin               | 2C19-Inhibitor |                  |                  |              |
| Ketamin                    |                |                  |                  |              |
| Laxantien                  |                |                  |                  |              |
| Morphin                    |                |                  |                  |              |
| Novaminsulfon              |                |                  |                  |              |
| Oxycodon                   | 2D6-Substrat   |                  |                  |              |
| Paracetamol                | 1A2-Substrat   | 2E1-Substrat     |                  |              |
| Piritramid                 |                |                  |                  |              |
| Prednisolon                |                |                  |                  |              |
| Pregabalin                 |                |                  |                  |              |
| Ropivacain                 | 1A2-Substrat   |                  |                  |              |
| Tetrazepam                 |                |                  |                  |              |
| Tilidin +<br>Naloxon       |                |                  |                  |              |
| Tramadol                   | 2D6-Substrat   |                  |                  |              |

Das heißt, dass mit klinisch-chemischen, hämatologischen bzw. hämostaseologischen Grundanalyten nur sehr wenige relevante Wirkstoffe aus der gezeigten Klinikliste (Tab. 2) und diese allenfalls eingeschränkt analytisch zu begleiten sind. Auch Immunoassays können nur punktuell hilfreich sein. Gleiches gilt bisher für die Methoden der Pharmakogenetik. Effektiv kann lediglich die zeitnahe Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Serum mittels chroma-

tographischer Methoden (Systematische Toxikologische Analyse auf der Basis von HPLC-DAD, GC-MS bzw. LC-MS ) sein.

## 5. Schlussfolgerungen

Die apothekenpflichtigen aber rezeptfrei erhältlichen Analgetika und ihr rezeptpflichtiger Verwandter Metamizol enthalten durchaus potente Wirkstoffe.

Diese Wirkstoffe bzw. Präparate sollten von Toxikologen und Ärzten nicht bagatellisiert werden, da sie bei unsachgemäßer Nutzung Ursache ernsthafter Gefährdungen der Patienten sein können.

Das gilt umso mehr, da diese Wirkstoffe in sehr großen Mengen ge-/verkauft und häufig unkontrolliert, ohne Beachtung warenbegleitender Informationen eingenommen werden.

Analytisch sicher begleitet werden können analgetische Therapien auch mit den „einfachen“ Wirkstoffen in der Regel nur mit den Methoden der Systematischen Toxikologischen Analyse.

## 6. Literatur

- [1] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2011.
- [2] Rote Liste 2011, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH Frankfurt/Main, 2011.
- [3] Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98), 1998.
- [4] Bachor A, Lemke G, Schumann A. Pflanzenschutz- und Arzneimittelbefunde in Oberflächengewässern und im Grundwasser Mecklenburg-Vorpommerns im Frühjahr 2008, Sonderbericht Landesamt für Umwelt, Naturschutz und Geologie Mecklenburg-Vorpommern, 2008.
- [5] Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, eighth edition, 2008.
- [6] Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment, Arch. Int. Med., 141, 380-385, 1981.
- [7] Kazouini A, Mohammed BS, Simpson CR, Helms PJ, McLay JS. Paracetamol prescribing in primary care: too little and too much? Br. J. Clin. Pharmacol. 2011 Sep, 72(3), 500-4, 2011.
- [8] Goebel S. MedReview 10 (2009), Heft 3, S.10-13, 2009.
- [9] Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. UAW-Datenbank Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. Dtsch. Arztebl. 2011; 108(33): A-1758 / B-1498 / C-1494, 2011.
- [10] Shapiro S. Agranulocytosis and Pyrazolone. Lancet, Vol 323, Issue 8392, 30 June 1984, p 1471, 1984.