

INFORMATION KOMPAKT

„Nichtopioide“



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 09.10.2019

AUTOREN

Dr. Birgit Kraft

INSTITUTION

Abteilung Gesundheitspolitik und
Rechtsangelegenheiten
Wiener Gebietskrankenkasse
Wienerbergstr. 15-19, 1100 Wien
birgit.kraft@wgkk.at

GUTACHTER:

Prof. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT: bis 09.10.2023

Nichtopioide

Die postoperative Schmerztherapie wird meist nach dem Konzept der balancierten Analgesie mit einer Kombination verschiedener Analgetika-Substanzklassen durchgeführt. Basisanalgetika sind die Nicht-Opioid-Analgetika, zu denen traditionelle NSAR (tNSAR), selektive COX-2 Hemmer (Coxibe), Paracetamol und Metamizol zählen. Die Kombination von Nichtopioide-Analgetika und Opioiden in der postoperativen Phase führt zu einer deutlichen Reduktion des Opioidverbrauchs.

Tabelle 1: Schnellübersicht: Die wichtigsten Nichtopioide, Dosierung und pharmakologische Besonderheiten

Substanz	i.v.	oral	Maximale Tagesdosis Erwachsene	HWZ	Besonderheiten
Diclofenac	X	X	150 mg (3 x 50 mg)	1-3 h	Aktive Metabolite, Anreicherung in entzündetem Gewebe, Cave: kardiovaskuläres Risiko
Lornoxicam	X	X	16 mg (2 x 8 mg)	4 h	Abbau über CYP2C9: Genetischer Polymorphismus, kardiovaskuläres Risiko unklar
Ibuprofen (Dexibuprofen)	X	X	2400 mg/1200 mg (3 x 600 mg/3 x 400 mg)	6-8 h	Cave: Interaktion mit ASS
Parecoxib	X		40 (- 80) mg (2 x 40 mg)	8 h	Coxib. Prodrug von Valdecoxib, Cave: Kreuzallergie mit Sulfonamiden
Naproxen		X	1250 mg (2 x 500 mg)	12 h	NSAR mit geringstem kardiovaskulären Risiko, höheres GI Risiko
Mefenaminsäure		X	1500 mg (3 x 500 mg)	4 h	Schlechte Datenlage, nur in A und CH verfügbar
Meloxicam		X	15 mg (2 x 7,5 mg)	15–20 h	Bis 7,5 mg /d vorwiegend COX-2 Hemmung
Indometacin		X	150 mg	6 h	Hohes GI Risiko, wenig geeignet als perioperatives

Kommentar [KB1]: > Diclofenac (Voltaren®, Deflamat®)
Parenteral, oral und als Suppositorien verfügbar.

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 150 mg
Bei Kindern: oral/rektal 0,5-1,0 mg/kg, Dosierungsintervall 6-8h, zugelassen ab 6J/15J
HWZ: 1-3 h (aktive Metabolite)
Vorteil: gute Analgesie (NNT 2,5 für 50% Schmerzreduktion), mittleres GI-Risiko, Anreicherung in entzündetem Gewebe, **Nachteil:** höheres kardiovaskuläres Risiko, hemmt die COX-2 um den Faktor 10 stärker als die COX-1

Kommentar [KB2]: > Lornoxicam (Xefo®)
Parenteral und oral verfügbar

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 16 mg i.v. und oral
HWZ: 4 h

Kommentar [KB3]:
> Ibuprofen/Dexibuprofen (Brufen®, Seractil®, Nureflex®)

Tagesdosis Ibuprofen für Erwachsene: 1200-2400 mg/d

Kommentar [KB4]: > Parecoxib (Dynastat®)
Nur parenteral verfügbar
Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 40 mg 1-2 x tgl.

Kommentar [KB5]: > Naproxen (Proxen®, Naprobene®, Miranax®, Mischpräparat Vimovo®)
Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 1250 mg

Kommentar [KB6]: > Mefenaminsäure (Parkemed®, Mefenabene®)
Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 1500 mg
Bei Kindern ab 6 Monaten zugelassen: oral 6,5 mg/kg, Dosierungsintervall 8 h,

Kommentar [KB7]: Meloxicam
Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 15 mg.
HWZ: 15-20h
Aufgrund der langen Halbwertszeit ist eine einmalige Einnahme pro Tag möglich

Kommentar [KB8]: > Indometacin (Indobene®, Indomet®)
Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 150 mg
HWZ: 6h
Wird selten perioperativ als Standard-Analgetikum verwendet

					Analgetikum. Einsatz: Ossifikationsprophylaxe , akuter Gichtanfall, paroxysmale Hemicranie
Celecoxib		X	200 – 400 mg (2 x 200 mg)	13 h	Coxib, langsamer Wirkeintritt
Metamizol	X	X	3 – 4 g (3 - 4 x 1 g)	2,5 h	Bei Niereninsuffizienz möglich, Cave: Interaktionen mit ASS, Agranulozytose, Cave: keine schnelle i.v. Gabe
Paracetamol	X	X	3- 4 g (3 - 4 x 1 g)	2,5 h	Moderate Analgesie, rasche Infusion empfohlen, Cave: Lebererkrankungen, Lebertoxizität bei Überdosierung, rasche Infusion <15 min

Kommentar [KB9]: Orale Coxibe:
 > Celecoxib (Celebrex®)
 Tagesdosis für Erwachsene: 200-400 mg
 HWZ: 13 h
 NNT 2,5 (50% Schmerzreduktion) für 400 mg
 Die Wirkstärke von Celecoxib ist vergleichbar mit Diclofenac, allerdings hat Celecoxib eine deutlich langsamere Absorptionsrate und es dauert länger, bis eine klinisch relevante Analgesie eintritt. Der Einsatz bei akuten Schmerzen ist daher limitiert, bzw. kann durch Gabe einer initial höheren „loading dose“ verbessert werden. Obwohl die Substanz zu den Coxiben zählt, ist das kardiovaskuläre Risikoprofil vergleichbar mit dem des Ibuprofens. Coxibe sind zur

Kommentar [KB10]: >Metamizol
 Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 3-4 x täglich 1g
 HWZ: 2,5h
 NNT 2,4 für 50% Schmerzreduktion (500 mg) und 1,6 (1000 mg)
 Kinder:
 Applikation mg/kg
 Dosierungsintervall (h)
 Zulassung
 p.o. . 10-25 4-6 .
 ab 4 Mo
 rekt. . 10-25 4-6 .
 i.v. 10-15 . 4-6
 ab 1 J
Kontraindikationen
 •Hepatische Porphyrie,
 •Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel (Prävalenz 0,14-0,36% in D, A; 3-35% in Afrika, Asien, Südeuropa)

Kommentar [KB11]: Paracetamol
 Maximale Tagesdosis für Erwachsene: 3-4 x 1 g
 HWZ: 2,5 h
 NNT 4 für 50% Schmerzreduktion
 Kinder:
 Applikation mg/kg
 Dosisintervall Zulassung
 p.o. . (10-)15-20
 4-6 h keine Altersgrenze
 rekt. . 20 4-6
 h
 i. v. 15
 6 h bis 10 kg ½ Dosis
 Bei Kindern immer Dosis vorab berechnen und die überschüssige Infusionsmenge vor Anhängen der Infusion entfernen. Kleinere Mengen abziehen und mit einer Spritze langsam i.v. verabreichen!

Blau: NSAR und Coxibe; Gelb: Nicht-saure Substanzen. Keine Kombination von Substanzen der gleichen Farbgruppe.

1. tNSAR und Coxibe

tNSAR und Coxibe werden vorwiegend in der Akutschmerztherapie eingesetzt, da sie rasch wirksam (Wirkeintritt nach ca.10 min bei i.v. Gabe) und gut steuerbar sind. Perioperativ weisen sie ein vorteilhaftes Wirkprofil auf: Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese wirken sie analgetisch, antientzündlich und abschwellend, verursachen keine Atemdepression und kaum Sedierung oder Übelkeit. NSAR sind

äußerst effektiv bei Knochen- und Entzündungsschmerzen und gut mit Analgetika anderer Gruppen (Opioide, Metamizol, Paracetamol) kombinierbar [1].

tNSAR und Coxibe sind bei oraler oder rektaler Applikation gleich gut wirksam wie bei intravenöser Gabe. Da sich das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Applikationsformen nicht unterscheidet, kann perioperativ rasch von intravenös auf oral umgestellt werden.

Wenn möglich, sollte der Einsatz von tNSAR und Coxiben aufgrund der mit einer Dauertherapie verbundenen Risiken auf einige Tage oder maximal einige Wochen limitiert bleiben.

1.1 Kontraindikationen

für tNSAR und Coxibe

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinsuffizienz, KHK, PAVK, Hypertonie)
- erhöhte Nierenwerte (GFR <30 ml/min)
- Leberfunktionsstörungen
- Schwangerschaft (letztes Trimenon) / Stillzeit.

für tNSAR zusätzlich

- Ulcera des Gastrointestinaltrakts
- erhöhtes Blutungsrisiko
- Asthma bronchiale

1.2 Häufige Nebenwirkungen (> 1 %)

- Allergische Reaktionen
- periphere Ödeme und Flüssigkeitsretention
- gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schwindel
- Hautausschlag

1.3 Individuelle Auswahl eines geeigneten tNSAR oder Coxibs

COX-1 und COX-2 - Hemmung

Durch die COX-Isoenzyme COX-1 und COX-2 entsteht aus Arachidonsäure Prostaglandin G₂, welches nach biochemischen Reaktionsschritten zu den fünf bioaktiven Prostanoiden PgD₂, PgE₂, PgF_{2α}, Pgl₂ (Prostacyclin) und Thromboxan A₂ (TxA₂) konvertiert wird.

Diese fünf Prostanoiden beeinflussen Zellen und Gewebe über verschiedene Rezeptoren auf vielfältige – oft sogar auf gegensätzliche – Weise. Die Wirkung und das Nebenwirkungsspektrum der verschiedenen Substanzen hängen auch vom jeweiligen pharmakologischen Profil (Verhältnis von COX-1 zu COX-2-Hemmung, Absorption, Verteilung und Elimination) der Substanz ab.

Da es für eine klinisch relevante Analgesie einer 80%-igen Hemmung der gesamten COX (IC₈₀) bedarf, sollte dieser Wert herangezogen werden, um das Verhältnis von COX-1 zu COX-2-Hemmung eines tNSAR oder Coxibs zu beurteilen. Die IC₈₀ bildet die klinische Realität viel besser ab, als die häufig in Studien angegebene IC₅₀. Da das von der COX-2 abhängige cardioprotektive Prostacyclin PGI₂ vasodilatatorisch und antithrombotisch wirkt, nahm man ursprünglich an, dass eine überwiegende Hemmung der COX-2 auch ausschlaggebend für die kardiovaskulären Nebenwirkungen sei. Allerdings hemmen tNSAR in hohen Dosen die COX-2 ebenfalls zu 70-95% und unterscheiden sich dadurch kaum von den Coxiben. Der wesentliche Unterschied zwischen den Substanzen liegt somit nur im Ausmaß der COX-1-Hemmung, die bei tNSAR im Bereich von 7% bis 95% liegen kann. Darüber hinaus erhöhen sowohl tNSAR als auch Coxibe dosisabhängig den Blutdruck und reduzieren die Menge an PGI₂-Metaboliten im Urin. Man geht daher davon aus, dass das CV-Risiko weitaus stärker von der verabreichten Dosis des tNSAR oder Coxibs abhängt, als von der Substanz selbst. Möglicherweise spielen auch noch weitere Mechanismen eine Rolle: So fördern alle tNSAR die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) in Herzmuskelzellen und Thrombozyten, wodurch auch der cardiale oxidative Stress erhöht wird. Insbesondere Diclofenac erwies sich in Studien als starker Induktor von ROS, was mit dem erhöhten Risikoprofil für kardiovaskuläre Ereignisse vereinbar scheint [2-5].

Saure und nicht-saure NSAR

NSAR mit funktionellen sauren Gruppen (z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen) und hoher Proteinbindung reichern sich besonders gut in entzündeten Geweben und in der Synovialflüssigkeit an, während weniger saure Substanzen (z. B. Celecoxib) gleichmäßiger im gesamten Organismus verteilt werden. Die zur Analgesie notwendige 80%-ige COX-Hemmung tritt z. B. nach Gabe von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit verzögert auf, hält dort aber über einen längeren Zeitraum an, während der Plasmaspiegel und die Konzentration in nicht-entzündeten Geweben (Niere, Endothel) bereits deutlich abgesunken sind. Saure NSAR mit kurzen Plasmahalbwertszeiten können somit unter entzündlichen Bedingungen deutliche Vorteile gegenüber Substanzen mit langer Plasmahalbwertszeit aufweisen. Der Einsatz hoher Dosierungen oder retardierter Präparate kann diesen Vorteil allerdings wieder aufheben. Dies sollte bei der Auswahl des NSAR, der Dosierung und den Verabreichungsintervallen berücksichtigt werden [5].

Plasmahalbwertszeit, retardierte und nicht-retardierte Präparate

Grundsätzlich gilt: Substanzen mit langer Plasmahalbwertszeit sind mit höheren Nebenwirkungsraten verbunden als Substanzen mit kurzer HWZ. Retardierte Präparate, die den Wirkstoff langsam freisetzen, und somit gleichmäßigere Plasmaspiegel erzeugen, sind aus dem gleichen Grund nicht immer vorteilhaft. Darüber hinaus spielen bei den retardierten Präparaten aufgrund der längeren Verweildauer im GI-Trakt zusätzlich lokale Effekte an der Darmmukosa eine Rolle [5,6].

Mit mehrmals täglich verabreichten Dosen nicht-retardierter tNSAR oder Coxibe mit kurzen Plasmahalbwertszeiten können zudem die Empfehlungen der Fachgesellschaften und der EMA besser umgesetzt werden.

1.4 Risiken von NSAR und Coxiben

➤ Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen

- überwiegende COX-1-Hemmung
- lange Plasmahalbwertszeit
- retardiertes Präparat

- Alter (Risiko steigt ab einem Alter von >70-80 Jahren exponentiell an)
- Ulcusanamnese, chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Komedikation mit
 - ASS
 - Antikoagulantien
 - Glucocorticoiden
 - Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) oder Venlafaxin^[5]
 - Bisphosphonaten

„Magenschutz“ mit Protonenpumpenhemmern:

Entsprechend den allgemeinen Empfehlungen werden NSAR meist mit Protonenpumpenhemmern (PPI) kombiniert, um das Risiko einer GI-Blutung zu senken. PPI senken allerdings nur das Risiko für Entzündungen und Ulzerationen im Magen, nicht aber das Risiko von Erosionen im Darm ^[4].

Häufig wird nach Absetzen einer NSAR-Therapie der „Magenschutz“ unbegründet weitergeführt, was zu Risiken für Patienten führt:

- um 74 bis 94 % erhöhtes Risiko für Clostridium-difficile-Infektionen.
- PPI stehen in Verdacht, das Risiko osteoporotischer Frakturen zu erhöhen.
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

PPI hemmen das Isoenzym CYP2D19 in der Leber und können den Spiegel von anderen Pharmaka, z.B. Citalopram /Amitriptylin erhöhen oder die Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen. Das Ausmaß der Hemmung ist je nach Präparat unterschiedlich stark:

Omeprazol (Nexium®)>Esomeprazol>Lansoprazol>Pantoprazol>Rabeprazol (Pariet®).

➤ Risikofaktoren für cardiovaskuläre Komplikationen

- Dosis des tNSAR/Coxibs nicht-saure Substanz
- retardiertes Präparat
- Alter
- Vorerkrankungen:
 - art. Hypertonie

- Diabetes
- PAVK
- KHK

Vorsicht bei Kombination von Ibuprofen und ASS: Beide konkurrieren um die gleiche Bindungsstelle am COX-Molekül. Wird ASS nach Ibuprofen eingenommen, ist die Bindungsstelle stereotaktisch blockiert und ASS kann nicht wirken [6,8,9].

➤ **Risikofaktoren für Nierenkomplikationen:**

- Alter
- Vorerkrankungen:
 - Vorbestehende Nierenfunktionsstörung
 - Dehydratation
 - Hypovolämie
 - Natriumdepletion (diätetisch, Diuretika),
 - Herzinsuffizienz
 - Leberzirrhose
 - SLE
- Komedikation mit nephrotoxischen Medikamenten
 - Schleifendiuretika
 - K⁺-sparenden Diuretika
 - ACE-Hemmer
 - AT-Rezeptor-Antagonisten
 - Aminoglykosid-Antibiotika
 - Röntgenkontrastmittel
- Lange Plasmahalbwertszeit
- Retardiertes Präparat
- Langzeittherapie (kumulative Dosis 3-10 kg)

Bei Patienten mit normaler präoperativer Nierenfunktion führen NSAR und Coxibe zu einer geringen vorübergehenden Einschränkung der Kreatinin-Clearance.

Achtung: Bei geriatrischen PatientInnen können Serumkreatininwerte aufgrund reduzierter Muskelmasse auch bei eingeschränkter Nierenfunktion im Normalbereich liegen.

tNSAR und Coxibe sollten bei bekannter eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden. Bei einer GFR <30 ml/min sind sie absolut kontraindiziert. Bereits bei kurzfristiger Einnahme (7 - 10 Tage) kann ein akutes Nierenversagen bei Risikopatienten auftreten. Das akute Nierenversagen ist nach Absetzen der auslösenden Substanzen innerhalb von 2 - 7 Tagen meistens komplett reversibel. Das Risiko von Nierenkomplikationen ist bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (s. oben) erhöht. Wenn der Einsatz dennoch medizinisch notwendig ist, dann nur unter größter Vorsicht, einschleichend in niedrigster Dosis.

➤ **Perioperatives Blutungsrisiko**

tNSAR hemmen die Thrombozytenfunktion reversibel (Ausnahme: ASS hemmt irreversibel). Coxibe hemmen die Thrombozytenfunktion nicht.

In mehreren Studien konnte nach Gabe einer Einzeldosis verschiedener tNSAR eine Erhöhung des peri- und postoperativen Blutungsrisikos um bis zu 2,4% gegenüber Placebo gezeigt werden. Da meist nur Einzelgaben mit Placebo verglichen wurden, sind Aussagen über das Risiko bei Mehrfachgaben (entsprechend der Praxis in der postoperativen Schmerztherapie) kaum möglich [10].

Vorsicht ist somit beim Einsatz von tNSAR bei Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko geboten, wie z.B. urologische oder neurochirurgische Operationen, nach Tonsillektomien und bei Patienten mit rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren. Bei der Entfernung rückenmarksnaher Katheter muss die HWZ des tNSAR beachtet werden, generell wird ein Abstand von 12 - 24 h zur letzten Einnahme empfohlen (In der Praxis: Am Abend vor der geplanten Punktion/Katheterentfernung NSAR pausieren). Vorsicht bei Kombination mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) [8]!

Kontrovers diskutiert wird auch der Einsatz von tNSAR nach Tonsillektomien. Studien mit verschiedenen tNSAR und Metaanalysen liefern hier inkonsistente Ergebnisse. Aufgrund der unsicheren Datenlage sollten tNSAR nach Tonsillektomien nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden [12,13].

Coxibe können dagegen eingesetzt werden, da sie keinen Einfluss auf die Plättchenfunktion haben.

➤ **Kontrovers diskutierte Nebenwirkungen von tNSAR und Coxiben**

Unklar ist, inwieweit die Gabe von tNSAR oder Coxiben die Heilung von Knochenbrüchen negativ beeinflussen kann. Die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien sind hier nur teilweise konsistent mit tierexperimentellen Arbeiten. Es ist somit nicht sicher auszuschließen, dass hohe Dosen von tNSAR die Frakturheilung, insbesondere bei Frakturen der langen Röhrenknochen, beeinträchtigen können.

Darüberhinaus wird kontrovers diskutiert, ob tNSAR das Risiko von enteralen Anastomoseninsuffizienzen erhöhen. Die Ergebnisse von Meta-Analysen liefern hier widersprüchliche Ergebnisse, so dass eine endgültige Bewertung derzeit nicht möglich ist [10].

Für die Praxis gilt:

NSAR sollten so kurz wie möglich und in der geringsten wirksamen Dosis eingesetzt werden (A)

Die Auswahl des NSAR richtet sich nach den Grunderkrankungen und dem individuellen Risikoprofil des jeweiligen Patienten (A)

NSAR und Coxibe sind effektive Analgetika für die Behandlung postoperativer Schmerzen, Migräne und Dysmenorrhoe (A)

NSAR (insbesondere Ibuprofen) in Kombination mit Paracetamol oder Metamizol sind analgetisch stärker wirksam als die jeweilige Einzelsubstanz (A)

NSAR und Coxibe haben eine vergleichbare analgetische Wirkstärke in der Akutschmerztherapie (A)

NSAR und Coxibe verringern den postoperativen Opioidbedarf (insbesondere in Kombination mit PCA-Pumpen). Die Kombination mit NSAR reduziert opioid-spezifische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen in der perioperativen Phase. (A)

2. Nicht-saure Substanzen

2.1 Metamizol (Dipyrone, Novalgin®)

ist ein Pyrazolon-Derivat und Schmerzmittel (seit 1922 im Handel) aus der Gruppe der nichtsauren Nichtopioid-Analgetika. In der Gruppe der WHO I – Medikamente besitzt Metamizol die stärkste analgetische und fiebersenkende Wirkung, hat gute spasmolytische, aber keine nennenswerten antientzündlichen Effekte.

Metamizol ist eine sog. „Prodrug“ (orale Bioverfügbarkeit 85%) und wird erst durch Metabolisierung (CYP2B6 und CYP3A4) wirksam. Metamizol kann zur Induktion

dieser Enzyme führen und den Abbau anderer Arzneimittel, die über das gleiche Isoenzymssystem verstoffwechselt werden, beschleunigen. Die Metabolite sind gut liquorgängig. Der Wirkmechanismus von Metamizol und seiner aktiven Metabolite ist nicht im Detail geklärt, vermutlich spielt eine Hemmung der Cyclooxygenase zentral und peripher eine Rolle. Interaktionen mit dem Opioidsystem, NMDA-Rezeptoren und dem Endocannabinoidsystem werden in der Literatur beschrieben [14].

2.1.1 Analgetische Potenz von Metamizol

Metamizol wirkt stärker analgetisch als Paracetamol und weist eine spasmolytische Wirkung auf, die sich vor allem bei Koliken und abdominalen Schmerzen als vorteilhaft erweisen kann. Die analgetische Potenz ist vergleichbar mit der von Tramadol. In einer Cochrane Meta-Analyse führte die postoperative Gabe von 500 mg Metamizol bei 70% der Patienten zu einer 50%-igen Schmerzreduktion [15,16].

2.1.2 Indikationen (gemäß Zulassung) für Metamizol:

- Erstlinienbehandlung akuter starker Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Kolik- und Tumorschmerzen.
- Bei anderen starken Schmerzen oder auch hohem Fieber nur, wenn therapeutische Maßnahmen erster Wahl nicht indiziert sind beziehungsweise nicht angesprochen haben.

2.1.3 Kombinationen mit anderen Analgetika

Die Kombination von Metamizol mit tNSAR, Coxiben und Opioiden führt zu einer signifikanten Verbesserung der Analgesie im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Keine entsprechende Evidenz hingegen gibt es für die Kombination von Metamizol mit Paracetamol.

2.1.4 Kontraindikationen

- Hepatische Porphyrie,

- Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel (Prävalenz 0,14-0,36% in D, A; 3-35% in Afrika, Asien, Südeuropa),
- Säuglinge bis 3 Monate,
- Schwangerschaft und Stillzeit (strengste Risiko-Nutzenabwägung im 1. Trimenon, absolute KI im 2. und 3. Trimenon, Stillzeit).

2.1.5 Nebenwirkungen

- Überempfindlichkeitsreaktionen (1:5000 für i.v. Gabe, 1:150 000 für orale Gabe)
- Hypotonie (Inzidenz für leichte Hypotension bei 1:5000, schwere behandlungswürdige Hypotension/Schock bei 1:50 000)
- Agranulozytose

2.1.6 Nierenfunktion:

Metamizol ist anwendbar bei Niereninsuffizienz (keine Nephrotoxizität, nur geringe renale Elimination). Bei längerfristiger Gabe sollte die Tageshöchstdosis auf 2-3 g (je nach Schwere der Niereninsuffizienz) reduziert werden, da aktive Metaboliten partiell renal ausgeschieden werden. Wird durch Hämodialyse eliminiert, eine Wirkungsabnahme während der Dialyse ist daher möglich.

In einer retrospektiven Studie mit 500 Patienten war der Einsatz von Metamizol auf der Intensivstation allerdings mit einer dosisabhängigen Zunahme von Fällen mit akutem Nierenversagen verbunden: Es kam zu einer 1,6-fachen Steigerung pro verabreichten Gramm Metamizol ab einer Tagesdosis von 2,5 g. Patienten mit Metamizol-Therapie benötigten auch über einen längeren Zeitraum Vasopressor-Therapie [17].

2.1.7 Agranulozytose:

Grundsätzlich können zwei Formen der Agranulozytose unterschieden werden:

- Typ I, zeit- und dosisunabhängig (häufigste Form): allergisch-immunologisch vermittelte Zerstörung der Granulozyten und Hemmung der Granulopoese. Häufigkeitsgipfel nach ca. 2-wöchiger Einnahme.

- Typ II, zeit- und dosisabhängig (selten): toxisch vermittelte Schädigung des Knochenmarks mit Störung der Granulopoese, späteres Auftreten als Typ I

Wie hoch das Risiko von Agranulozytosen durch Metamizol tatsächlich ist, lässt sich aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nur schwer bestimmen.

Die oft genannte Häufigkeit von 1 zu 1,1 Millionen pro Anwendungswoche geht auf eine Studie aus dem Jahr 1986 zurück (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS), die allerdings in Bezug auf Methodik und Auswertung der Ergebnisse kritisiert wurde. Dies entspricht in absoluten Zahlen einem Verhältnis von einem Agranulozytose-Fall bei 20.000 Metamizol-Anwendern. Andere Studien aus den Niederlanden und Spanien kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die IAAAS, während eine schwedische Studie aus dem Jahr 2002 ein Risiko von 1 auf 1439 Verschreibungen berechnete. Diese Berechnung wiederum erscheint deutlich zu hoch und unsicher, weil sie auf einer absoluten Zahl von nur acht Fällen beruht. Dies führte dazu, dass Metamizol in einigen Ländern, vor allem des angelsächsischen Sprachraums, aber auch weiteren Ländern (z. B. in Schweden und Japan) nicht zugelassen ist. Im deutschsprachigen Raum ist die Anwendung weit verbreitet und tendenziell zunehmend.

In Deutschland wurden im Jahre 1990 noch weniger als zehn Fälle berichtet, in den letzten Jahren waren es durchschnittlich bereits bei über 30 pro Jahr. Insgesamt sind zwischen 1990 und 2010 etwa 300 Fälle von Agranulozytosen im Zusammenhang mit Metamizol gemeldet worden, in etwa 20 Prozent der Fälle mit einem tödlichen Ausgang. Der große Anteil von letalen Verläufen ist wahrscheinlich auch auf einen sogenannten Reporting Bias zurückzuführen, da schwer beziehungsweise tödlich verlaufende Fälle häufiger als unkomplizierte Verläufe gemeldet werden [18-20].

➤ **Symptome einer Agranulozytose**

Grippeähnlich, mit

- Fieber, Schüttelfrost,
- Halsschmerzen, Schluckbeschwerden
- entzündlichen Schleimhautveränderungen (Mund-, Nasen-, Rachen-, Genital- und Analbereich)

- Lymphknoten nicht oder kaum geschwollen

Ohne Behandlung entwickeln ca. 60% der Patienten eine Sepsis. Ist bei einem Patienten einmal eine Agranulozytose unter Metamizol aufgetreten, ist der Arzneistoff lebenslang kontraindiziert.

2.1.8 Blutgerinnung

Interaktionen mit ASS:

Untersuchungen einer Forschungsgruppe von Hohlfeld et. al konnten eine Hemmung des Plättchen-inhibierenden Effekts von ASS durch den analgetisch wirksamen Metaboliten von Metamizol in vitro zeigen. Diese Ergebnisse wurden durch eine ex vivo-Studie an Thrombozyten von 66 Koronarpatienten und weitere klinische Untersuchungen bestätigt: Die Bildung von Thromboxan nach Stimulation der entnommenen Thrombozyten mit Arachidonsäure im Reagenzglas war bei Patienten ohne ASS in etwa gleich hoch wie bei Patienten unter der Kombination von ASS und Metamizol. Metamizol blockiert (ähnlich wie Ibuprofen) reversibel die Bindung von ASS an COX-1 durch sterische Effekte. Daher muss die Interaktion der beiden Medikamente bei Risikopatienten berücksichtigt werden [21-23].

Thrombozytenaggregation:

Thrombozytenaggregationshemmende Effekte wurden nicht nur für NSAR, sondern auch für Metamizol – allerdings nur in ex vivo Versuchen – gezeigt. Das Ausmaß korreliert mit der Dosis und der Applikationsform. Nach intravenöser Gabe ist der Effekt stärker ausgeprägt, erreicht innerhalb von 15 min ein Maximum und sinkt danach rasch wieder ab. Auch bei kontinuierlicher oraler Gabe wurden signifikante Effekte ex vivo nachgewiesen. Die ex vivo gemessene erhöhte Blutungsneigung nach Metamizol konnte allerdings bisher klinisch nicht bestätigt werden. Empfehlungen für rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren unter Metamizol liegen nicht vor.

2.1.9 Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka:

- Metamizol erniedrigt den Spiegel von Cyclosporin
- Cimetidin kann den Metamizol-Spiegel um bis zu 70% erhöhen
- Metamizol kann die thrombozytenaggregierende Wirkung von ASS blockieren

Metamizol ist ein effektives und sicheres Analgetikum zur kurzfristigen Behandlung akuter Schmerzen (A)

Metamizol weist ein höheres Risiko für eine Agranulocytose auf als NSAR oder Paracetamol (A)

Metamizol kann die ASS-induzierte Hemmung der Thrombozytenaggregation beeinträchtigen (A)

2.2 Paracetamol (Acetaminophen)

Paracetamol wird weltweit als Analgetikum für moderate Schmerzen eingesetzt und ist auch in zahlreichen OTC-Medikamenten zur Behandlung von Schmerzen und Fieber enthalten. Es ist preisgünstig und wird nach oraler Gabe rasch mit einer Bioverfügbarkeit von 63-89% resorbiert. Für den klinischen Einsatz stehen orale, rektale und intravenöse Formulierungen zur Verfügung.

Der analgetische Wirkmechanismus von Paracetamol ist nicht geklärt. Paracetamol ist zentral wirksam, analgetisch und fiebersenkend. Für eine effektive Analgesie sind höhere Dosierungen als für eine fiebersenkende Wirkung notwendig. Durch Paracetamol wird auch die Biosynthese von PGE₂ gehemmt, jedoch fehlen, im Unterschied zu NSAR, messbare anti-inflammatorische Effekte oder gastrointestinale Nebenwirkungen. Mögliche Ursache dafür ist eine Beeinträchtigung der Wirkung von Paracetamol durch das Vorhandensein von Peroxiden (z.B. Sauerstoffradikale im entzündeten Gewebe) und einer geringeren peripheren COX-2 Hemmung [24-26].

Die postulierten analgetischen Wirkmechanismen von Paracetamol sind:

- Steigerung der serotoninerger deszendierender Hemmung, Interaktionen mit 5-HT₃ Antagonisten im ZNS
- Erhöhung der Konzentration von Endocannabinoiden im ZNS und indirekte Aktivierung von CB₁-Rezeptoren

- Erhöhung der spinalen NO-Konzentration, Reduktion von Substanz P im ZNS
- Zentrale (und schwache periphere) Hemmung von COX-2 (und COX-1), Hemmung der PGE₂-Biosynthese.

2.2.1 Analgetische Potenz von Paracetamol

In Studien war intravenös verabreichtes Paracetamol effektiver als die gleiche Dosis per os, insbesondere bei einer raschen Infusionsgeschwindigkeit von unter 15 min. Postoperativ kann es daher sinnvoll sein, die intravenöse Gabe von Paracetamol weiterzuführen, auch wenn der Patient bereits oralisiert wurde. Obwohl Paracetamol eine vergleichsweise geringe analgetische Potenz (Number needed to treat (NNT) = 4 für eine 50%-ige Schmerzreduktion) und eine relativ geringe therapeutische Breite aufweist, erfreut es sich einer großen Beliebtheit. In der Kombination mit Opioiden, tNSAR oder Coxiben führt Paracetamol zu einer Verbesserung der Analgesie und einem reduzierten Opioidverbrauch in der perioperativen Phase [27].

2.2.2 Kontraindikationen

- Schwere Leberinsuffizienz,
- schwerste Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <10 ml/min)
- Glukose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel (kann zu hämolytischer Anämie führen)
- Morbus Meulengracht

Vorsicht bei:

- chronischem Alkoholismus,
- chronischer Mangelernährung (niedrige Reserven von hepatischem Glutathion), Fasten
- Dehydration
- Therapie mit anderen hepatotoxischen Pharmaka
- Sepsis

Für die i.v. Gabe sind Fertiginfusionen mit 500 oder 1000 mg verfügbar. Die Paracetamol-Infusion soll rasch innerhalb von 15 min verabreicht werden. Der Mindestabstand zwischen zwei Infusionen liegt bei 4 h. Innerhalb von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 4 Einzeldosen verabreicht werden. Der maximale analgetische Effekt wird nach etwa 1h erreicht und hält im Allgemeinen 4 bis 6 h an. Die Fiebersenkung beginnt bereits 30 min nach Start der Infusion und hält mindestens 6 h an.

2.2.3 Nierenfunktion:

Paracetamol ist bei gestörter Nierenfunktion ohne Dosisreduktion anwendbar (keine Nephrotoxizität, keine renale Elimination). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist aber die Ausscheidung der Paracetamol-Konjugate verlängert, daher muss der Mindestabstand zwischen zwei Anwendungen hier mindestens 6 h betragen. Geringfügige Entfernung durch Hämodialyse, daher leichte Wirkungsabnahme möglich.

2.2.4 Kombinationen mit anderen Analgetika

tNSAR/Paracetamol

Die Kombination von Paracetamol und NSAR wird im klinischen Alltag postoperativ häufig angewendet. Bei der Anwendung im postoperativen Setting war die Kombination von Paracetamol und Ibuprofen genauso gut wirksam wie die von Paracetamol und Tramadol [30,31].

Metamizol/Paracetamol

In der Praxis werden auch Paracetamol und Metamizol häufig kombiniert, obwohl es aufgrund fehlender Studien keine ausreichende Evidenz für eine analgetische Wirkverstärkung gibt.

Opioide/Paracetamol

Die Kombination von Paracetamol mit Opioiden (z.B. PCA-Pumpe) führte in zahlreichen Studien zu einem signifikant niedrigeren Verbrauch an Opioiden (ca. 30%) und zu einer verbesserten Analgesie [29].

2.2.5 PONV

Paracetamol intravenös reduziert bei prä- und intraoperativer Gabe PONV (A) [31]. Wegen der Interaktionen mit dem serotoninergen System wird auch postuliert, dass der analgetische Effekt von Paracetamol durch 5HT3-Antagonisten wie Ondansetron, Tropisetron etc. aufgehoben bzw. reduziert werden kann [32]. Die Studien zeigten inkonsistente Ergebnisse, so dass keine klare Beurteilung der klinischen Relevanz möglich ist, im Zweifel empfiehlt sich das Ausweichen auf ein anderes Analgetikum (B).

2.2.6 Lebertoxizität

Die Lebertoxizität von Paracetamol entsteht bei Überdosierung. Paracetamol wird in der Leber glucuronidiert, übersteigt die Menge von Paracetamol die Glucuronidierungskapazität der Leber, so entsteht durch Oxidation der stark lebertoxische Metabolit *N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI)*. Eine Kombination mit Alkohol verstärkt die Toxizität von Paracetamol, ebenso Fasten, Erbrechen, Dehydratation, Sepsis und eine vorbestehende Lebererkrankung.

Regelmäßige Dosierungen über 7g/d können bei Erwachsenen bereits zum akuten Leberversagen führen. Daten einer großen retrospektiven Studie, die Fälle von Leberschädigung und akuten Leberversagen nach Paracetamol-Überdosierung auswertete, zeigten zudem, dass Frauen häufiger betroffen waren als Männer [32,33]. Unklar bleibt, ob die bisher empfohlene Tageshöchstdosierung von 4 g wirklich sicher ist, nachdem in einer Studie die Erhöhung der Leberwerte bei 31-44% der Patienten bereits nach einer Applikationsdauer von 14 Tagen nachgewiesen werden konnte.

Die Lebertoxizität kann gesteigert sein, wenn eine Enzyminduktion (z. B. durch Phenytoin, Carbamazepin, Alkohol, Rifampicin) den Anteil des hydroxylierten Paracetamol erhöht.

➤ Notfallmassnahmen bei Überdosierung

- **N-Acetylcystein (NAC) i.v. oder oral:** Unabhängig von der vermuteten Menge des verabreichten Paracetamols muss so rasch als möglich (möglichst innerhalb von 10 Stunden nach der Überdosierung) verabreicht werden. NAC kann auch nach 10 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten, jedoch ist eine längere Behandlungsdauer erforderlich.

- **Paracetamol-Konzentration im Plasma** so rasch wie möglich bestimmen (frühestens 3 Stunden nach der Überdosierung). Das Resultat muss noch nicht vorliegen, wenn mit der Behandlung mit NAC begonnen wird.
- **Leberwerte** müssen von Anfang an bestimmt werden (Wiederholung alle 24 Stunden).

2.2.7 Cardiovasculäres Risiko

Es gibt Hinweise aus Langzeitstudien, dass eine chronische Einnahme von Paracetamol möglicherweise mit einem erhöhten cardiovasculären Risiko verbunden sein kann [25]. Zwei retrospektive Studien mit einer großen Anzahl an Patienten konnten jedoch kein erhöhtes Risiko cardiovasculärer Ereignisse unter Paracetamol nachweisen, wobei es nicht klar war, inwieweit die Einnahme von Paracetamol in den Kontrollgruppen (aufgrund weitverbreiteter paracetamolhaltiger OTC-Medikamente) tatsächlich auszuschließen war [26]. Auch wenn hier noch keine abschließende Beurteilung möglich ist, gibt es wachsende Bedenken, Paracetamol bei Patienten mit cardiovasculären Risikofaktoren über einen längeren Zeitraum hochdosiert einzusetzen (B).

2.2.8 Asthma

In den letzten Jahren wurden Studien publiziert, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol bei Kindern, Erwachsenen und Schwangeren und dem Auftreten von Asthma bronchiale oder anderen allergischen Erkrankungen hinweisen. Die pathophysiologischen Mechanismen sind dabei nicht vollständig geklärt, ein Glutathionmangel mit vermindertem Schutz durch Antioxidantien scheint jedoch eine gewisse Rolle bei der Entstehung allergischer Diathesen unter dem Einfluss von Paracetamol zu spielen. Dennoch bleibt der Zusammenhang zwischen kindlichem Asthma und Paracetamoleinnahme weiterhin umstritten. Es lässt sich in den meisten Studien nicht klar trennen, ob vermehrte Infekte des Respirationstraktes oder die Einnahme von Paracetamol (als Folge der häufigen Infekte) letztendlich ursächlich für die Asthmaerkrankung sind [37,38].

2.2.9 Interaktionen mit anderen Pharmaka

- Phenytoin: Die Kombination kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Paracetamol und zum Anstieg toxischer Paracetamol-Metaboliten führen.
- Chlorzoxazon: Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chlorzoxazon steigt die Hepatotoxizität beider Substanzen
- Induktoren des Cytochrom-P450-Systems (Isoniazid, Rifampicin, Antikonvulsiva, Barbiturate, Zidovudin, Antikoagulantien, Amoxicillin/Clavulansäure und Alkohol).
- Chloramphenicol: Paracetamol verlängert die Eliminationshalbwertszeit um das 5-fache.
- Zidovudin: Gleichzeitige Anwendung verstärkt das Risiko einer Neutropenie
- Probenecid: reduziert die Clearance von Paracetamol um etwa die Hälfte. Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid sollte deshalb die Dosis von Paracetamol reduziert werden.
- Cumarine: Kombination mit Paracetamol kann zur Erhöhung des INR Wertes führen.

Paracetamol ist ein effektives Analgetikum für moderate akute Schmerzen (A)

Rasche intravenöse Gabe <15 min von Paracetamol verbessert die analgetische Effizienz (A)

Paracetamol in Kombination mit Opioiden und/oder NSAR führt zu einer besseren Analgesie als die Einzelsubstanzen, für die Kombination mit Metamizol gibt es keine ausreichende Evidenz) (A)

Paracetamol in Kombination mit einer PCA-Pumpe verbessert die Analgesie, reduziert den Opiatbedarf, jedoch nicht die Opiat-spezifischen Nebenwirkungen (A)

Intravenöses Paracetamol prä- und perioperativ reduziert PONV (A)

LITERATUR:

1. Elia N et al. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005; 103: 1296-304
2. Warner TD and Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 2008; 371(9608):270-3.
3. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26):2519-29.
4. Ghosh R et al. NSAIDS and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species. *Oxidative Med Cellular Longevity*. 2015: 1-25.
5. Brune K and Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal Pain Res*. 2015; 8: 106-118.
6. Schjerning Olsen AM, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011; 123(20): 2226-2235.27.
7. Rahme E. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(4):872-82.
8. Whelton A. (2006). Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1997; 3E-9E.
9. MacDonald TM and Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003; 361(9357):573–574.
10. ANCZA Acute pain management: Scientific evidence 2015
http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final; 15.2.2019.
11. Mort JR et al. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(9):1307–1313.
12. Walrave Y et al. Pain after tonsillectomy: effectiveness of current guidelines? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; Epub ahead of print.
13. Lewis SR et al. Non-steroidal drugs and perioperative bleeding in pediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; 18:CD003591.
14. Lampl C und Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014; 28:584–590.
15. Edwards J et al. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (9):CD003227. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11:CD003227.
16. Tempel G et al. The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med*. 1996; 22(10):1043-7.

17. Stueber T et al. The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(10):673-680.
18. Kötter T et al., Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2015; 10(4): e0122918.
19. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of the irrelaton to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986; 256: 1749-57.
20. Kramer MS et.al: Analgesic use, blood dyscrasias, and case-control pharmaco epidemiology. A critique of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *J Chronic Dis* 1987; 40: 1073-85.
21. Hedenmalm K and Spigset O: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265-74.
22. Dannenberg L, et al. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; epub ahead of print
23. Polzin et al. Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(18):1725-1726.
24. Moore RA et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol across acute and chronic pain conditions. *EJP* 2015; 19:1213-23.
25. Hinz B and Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: Is there a case of concern? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 20-25.
26. Garcia-Poza et al. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(5):708-18.
27. Machado GC et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015; 350:1225.
28. Williams CM et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9954):1586–1596
29. Olbrecht VA et al. Intravenous acetaminophen reduces length of stay via mediation of postoperative opioid consumption following posterior spinal fusion in a pediatric cohort. *Clin J Pain*. 2018; 34(7):593-99.
30. De Vries F et al. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(3):429-38
31. Ong CKS et al. Combining paracetamol with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative and systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anest Analg*. 2010; 110(4): 1170-79
32. Apfel CC et al. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013; 154(5): 677-89.
33. Bandschapp O et al. Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain*. 2011; 152(6):1304-10.

34. Hansen RN et al. Hospitalization costs and resource allocation in cholecystectomy with use of intravenous versus oral acetaminophen. *Curr Med Res Opin.* 2017; Epub ahead of print.
35. Rubin JB et al. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe in women. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; Epub ahead of print.
36. Watkins PB et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):87-93.
37. Sakulchit T and Goldman RD. Acetaminophen use and asthma in children. *Can Fam Physician.* 2017; 63(3):211-213.
38. Magnus MC. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2016; 45(2):512-22.