

8.4 Nichtsteroidale Antirheumatika

8.4.1 Grundlagen

Vor mehr als einem Jahrhundert wurde die Acetylsalicylsäure als Antirheumatikum und entzündungshemmender Wirkstoff (Antiphlogistikum) in die Therapie eingeführt. Sie gehört daher zu den ältesten, durch chemische Synthese gewonnenen Arzneistoffen. Die Entdeckung zu Beginn der 70er Jahre, dass die Wirkung der Acetylsalicylsäure und verwandter Verbindungen auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) beruht, hat die Entwicklung weiterer nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) dramatisch beschleunigt. Mit Hilfe biochemischer und molekularbiologischer Methoden wurde in der Zwischenzeit ein weiteres Cyclooxygenase-Gen entdeckt und die Regulation der Prostaglandinbiosynthese in verschiedenen Geweben unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen eingehend untersucht. Dies führte Anfang der 90er Jahre zur Entwicklung selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren.

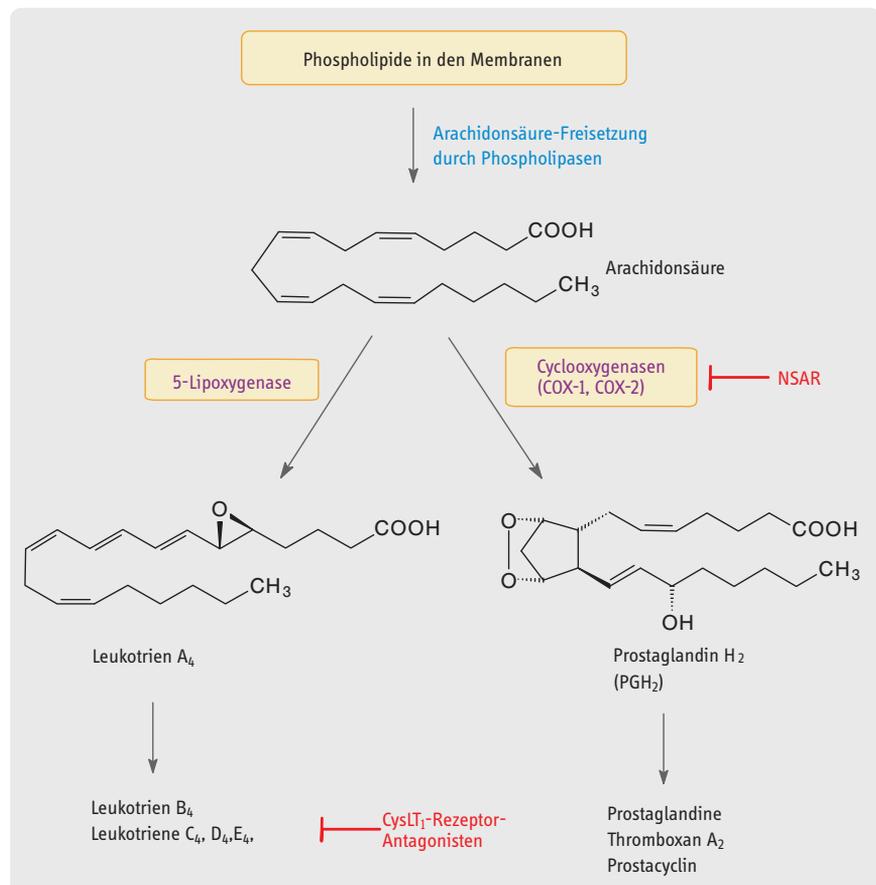
Die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika wie Ibuprofen, Indometacin oder Acetylsali-

cylsäure entfalten ihre Wirkung über die Hemmung von Cyclooxygenasen. Diese Enzyme katalysieren die Umwandlung der Arachidonsäure, einer 4-fach ungesättigten C-20 Fettsäure, in Prostaglandine ([Abb. 8.21](#)). Arachidonsäure dient ferner als Substrat für die 5-Lipoxygenase, die Leukotrien A_4 (LTA_4) synthetisiert, welches anschließend in das proinflammatorisch wirksame Leukotrien B_4 (LTB_4) und die Cysteinyl-haltigen Leukotriene LTC_4 , LTD_4 und LTE_4 umgewandelt werden. Letztere sind maßgeblich an allergischen Prozessen beteiligt wie sie bei asthmatischen Reaktionen auftreten ([Kap. 8.7](#)).

Prostaglandine sind Gewebshormone, welche lokal und in geringen Konzentrationen von bestimmten Zellen freigesetzt werden und am Freisetzungsort ihre Wirkung entfalten. Die biologischen Effekte der Prostanoiden sind sehr vielfältig und hängen vom Zelltyp bzw. Gewebetyp ab.

Aufgrund der Beteiligung von Prostaglandinen an zahlreichen physiologischen Vorgängen ist die selektive Hemmung der erhöhten Prostaglandinfreisetzung bei pathophysiologischen Prozessen wie z. B. Entzündungen wünschenswert.

Abb. 8.21 Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine und Leukotriene



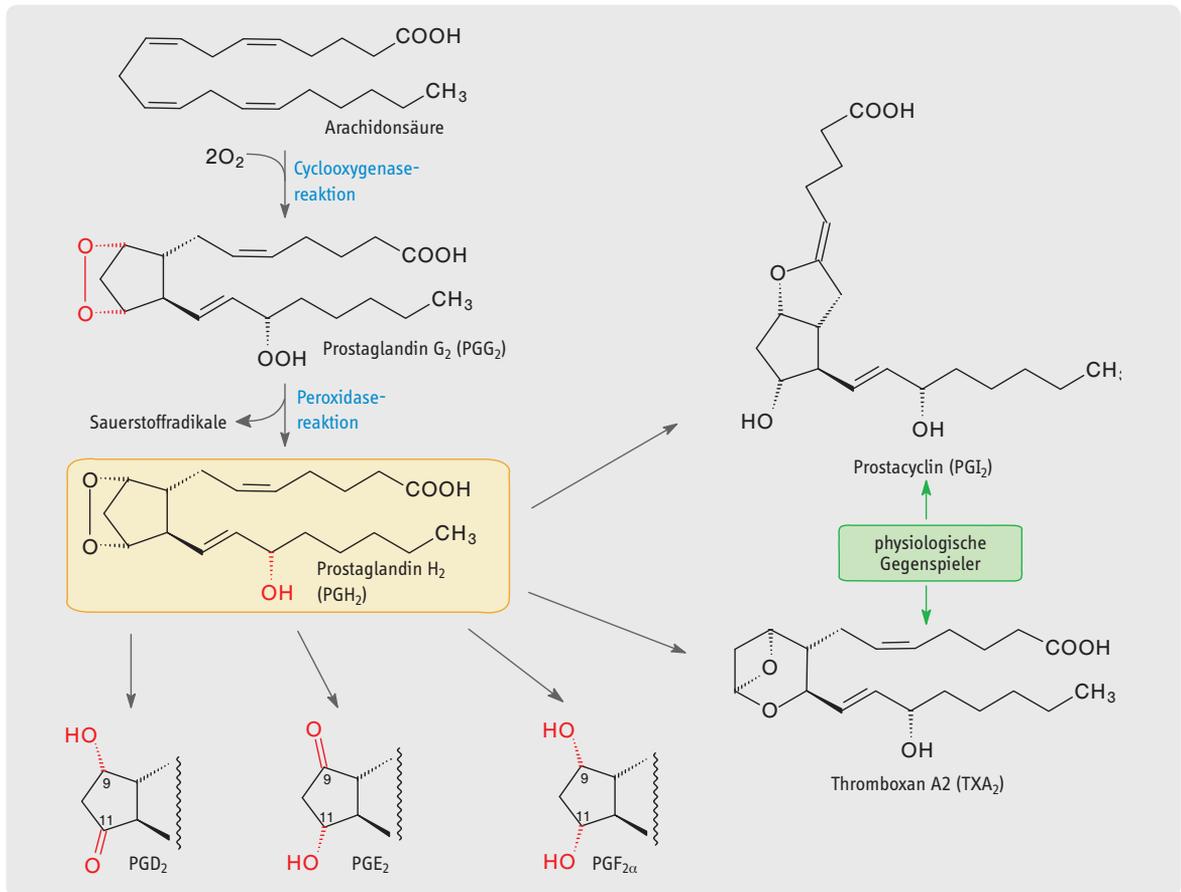


Abb. 8.22 Der Cyclooxygenaseweg

Wie werden Prostaglandine im Organismus gebildet ?

Cyclooxygenasen katalysieren die Bildung der Prostaglandinendoperoxide PGG_2 und PGH_2 aus Arachidonsäure unter Einbau von 2 Sauerstoffmolekülen (► Abb. 8.22). Das Prostaglandin H_2 kann in Abhängigkeit von der enzymatischen Ausstattung der Zelle zu den Prostaglandinen D_2 , E_2 oder $F_{2\alpha}$ oder zu Thromboxan A_2 (TXA_2) und Prostacyclin (PGI_2) umgewandelt werden. Während die Prostaglandine D, E und F chemisch stabil sind, wird das Prostacyclin und das Thromboxan A_2 in wässriger Lösung schnell zum 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ bzw. zum Thromboxan B_2 (TXB_2) hydrolysiert.

Die Nomenklatur der Prostaglandine

Die Typenbezeichnung der Prostaglandine (PG) richtet sich nach Art und Position der Substituenten, während der Index die Anzahl der im Molekül verbliebenen Doppelbindungen angibt (► Abb. 8.22). Bei der Umsetzung der Arachidonsäure (20:4, n-6) zu den Prostaglandinen werden 2 Doppelbindungen für die Zyklisierung und den

Sauerstoffeinbau verbraucht, so dass nur noch 2 Doppelbindungen im Molekül verbleiben und somit aus der Arachidonsäure die Zweierserie der Prostaglandine entsteht (PGG_2 , PGH_2 , PGE_2 , TXA_2 , PGI_2).

Die Wirkungen der Prostaglandine

Die pharmakologisch, physiologisch und pathophysiologisch relevanten Eigenschaften bzw. Funktionen von Prostaglandinen sind in ► Abbildung 8.23 zusammengefasst. Aus diesen Eigenschaften lässt sich das Wirkungsspektrum von unselektiven Hemmstoffen der Prostaglandinsynthese (z. B. Indometacin, Ibuprofen, ASS) ablesen. Die Substanzklasse wirkt antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch. Auch die ulzerogene Wirkung nichtsteroidaler Antirheumatika lässt sich aus den physiologischen Funktionen der Prostaglandine ableiten. PGE_2 und Prostacyclin besitzen zytoprotektive Effekte auf die Magenschleimhaut. Sie stimulieren die Produktion von Magenschleim und hemmen die Säuresekretion. Die Einnahme unselektiver nichtsteroidaler Antiphlogistika führt zur generellen Hemmung der endogenen Prostaglandinbio-

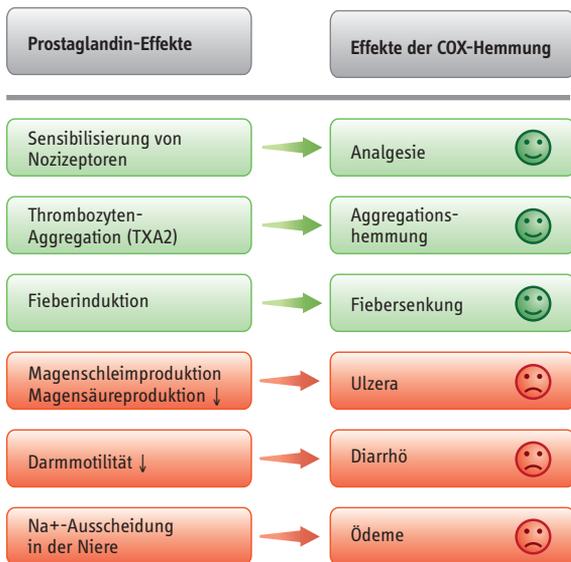


Abb. 8.23 Prostaglandineffekte, Wirkungen und Nebenwirkungen von NSAR

synthese und somit zum Wegfall dieser zytoprotektiven Effekte, die Entstehung von Ulzera wird begünstigt, was sich häufig therapiebegrenzend auswirkt. Die Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) hat eine Reduktion der gastralen PGE₂-Synthese und der gastralen Durchblutung zur Folge, während die Hemmung der COX-2 die Leukozytenadhäsion am Endothel steigert. Neuere Befunde weisen darauf hin, dass erst die gleichzeitige Hemmung von COX-1 und COX-2, wie sie bei den klassischen NSAR vorliegt, ulzerogen ist.

Tab. 8.11 Prostaglandin-Rezeptoren

Rezeptor	Kopplung	Liganden	Effekte
DP ₁	G _s	Prostaglandin D	Vasodilatation, Bronchodilatation, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Erschlaffung der glatten Muskulatur von Gastrointestinaltrakt und Uterus
DP ₂ , (CRTH ₂)	G _i	Prostaglandin D	Aktivierung von T-Lymphozyten, Eosinophilen und Basophilen
EP ₁	G _q	Prostaglandin E, Prostaglandin F	Kontraktion der glatten Muskulatur von Bronchien und GI-Trakt, thermale Hyperalgesie
EP ₂	G _s	Prostaglandin E	Erschlaffung der glatten Muskulatur von Bronchien, GI-Trakt und Gefäßen, Blutdrucksenkung, Ovulation, Schmerz, Transmission nozizeptiver Signale, Entzündungsreaktionen
EP ₃	G _i	Prostaglandin E	Hemmung der Säuresekretion des Magens, verstärkte Uteruskontraktion in der Schwangerschaft, Fieberentstehung, Hyperalgesie
EP ₄	G _s	Prostaglandin E	Vermehrte Schleimsekretion des Magens, Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli, Entzündungsreaktionen
FP	G _q	Prostaglandin F	Uteruskontraktionen, Luteolyse
IP	G _s	Prostacyclin	Vasodilatation, Hemmung der Thrombozytenaggregation, der Reninfreisetzung und Natriurese
TP	G _q	Thromboxan A	Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion

Regulation der Prostaglandinbiosynthese

Es wurde nachgewiesen, dass nicht nur eine Cyclooxygenase im Organismus für die Prostaglandinbiosynthese verantwortlich ist, sondern dass zwei Cyclooxygenase-Gene existieren, wobei das seit langem bekannte Gen für das COX-1 Protein kodiert und das 1990 entdeckte COX-2-Protein vom COX-2-Gen gebildet wird. Beide Cyclooxygenasen besitzen sehr ähnliche katalytische Eigenschaften. Dagegen unterscheidet sich das Expressionsmuster der beiden Gene sehr stark. Das COX-1-Protein wird konstitutiv in Thrombozyten, Endothelzellen und der Magenschleimhaut exprimiert und ist für die Prostaglandinsynthese im Zusammenhang mit vielen physiologischen Vorgängen wie der Regulation der Thrombozytenaggregation und der Steuerung gastrischer Funktionen verantwortlich (► [Abb. 8.24](#)). Andererseits hat sich herausgestellt, dass die COX-2 auch physiologische Bedeutung besitzt und in verschiedenen Geweben wie der Niere oder dem ZNS auch konstitutiv exprimiert wird. Die COX-2 besitzt eine essenzielle physiologische Funktion bei der Ovulation, der Geburtseinleitung, der Entzündungsauflösung, dem Remodelling des Ductus arteriosus Botalli und der perinatalen Nierenentwicklung. In der Niere steuert die COX-2 die Natrium-Ausscheidung und die COX-1 die Nierendurchblutung. In Endothelzellen wird die COX-2 durch die von der Blutzirkulation ausgelösten Scherkräfte induziert. Die Prostaglandineffekte werden durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt (► [Tab. 8.11](#)).

Entzündetes Gewebe enthält erhöhte Konzentrationen an Prostaglandinen, insbesondere PGE₂. Ferner sind er-

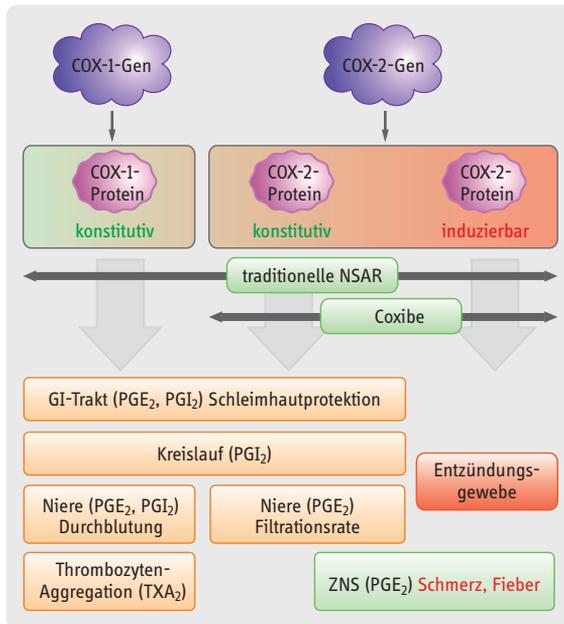
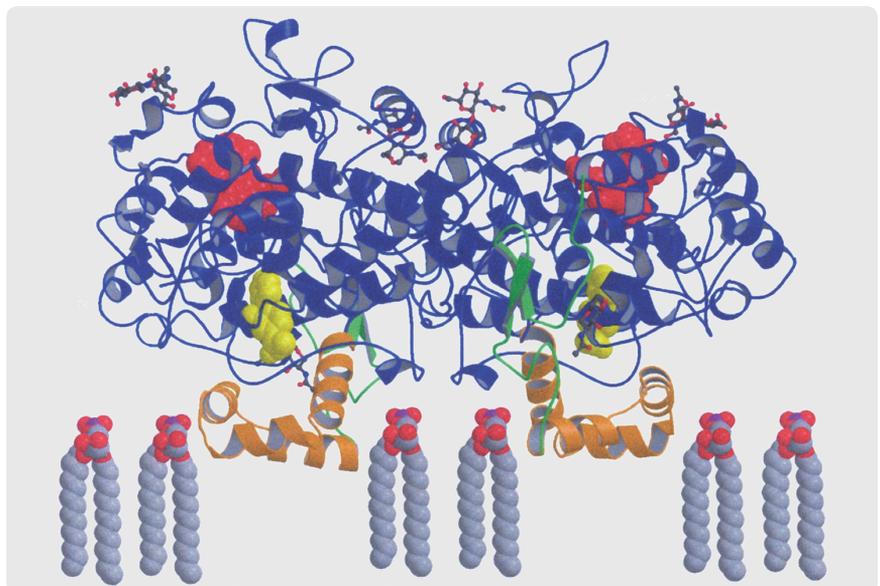


Abb. 8.24 Regulation der basalen und induzierten Prostaglandinbiosynthese

höhte Mengen an PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂ und TXA₂ nachweisbar. PGE₂ ist zusammen mit anderen Mediatoren wie Histamin oder Bradykinin an der Entstehung der typischen Entzündungssymptome wie Erythembildung, Schmerz und Temperaturerhöhung beteiligt. Die erhöhte Prostaglandin-Freisetzung in entzündetem Gewebe beruht größtenteils auf der Induktion der Expression von COX-2 (► [Abb. 8.24](#)). Unter physiologischen Bedingungen ist die COX-2 in vielen Zelltypen gar nicht oder nur in geringen Mengen zu

Abb. 8.25 Cyclooxygenase mit Ibuprofen (aus Garavito 2003)



finden. Erst nach Stimulation von Monozyten, Epithelzellen oder Mastzellen mit verschiedenen inflammatorischen Cytokinen wie Interleukin-1 β , Transforming Growth Factor- α oder Platelet-Derived Growth Factor wird die Expression des Enzyms induziert. Andererseits besitzt das COX-2-Protein in den meisten Zelltypen eine relativ kurze Halbwertszeit (5–30 min), so dass die zelluläre Konzentration an COX-2 nach Wegfall des Entzündungsstimulus relativ schnell wieder abnimmt und die Prostaglandin-Freisetzung wieder auf physiologische Spiegel zurückgeht.

Nichtsteroidale Antirheumatika als Hemmstoffe der Cyclooxygenase-1 und -2

Nichtsteroidale Antirheumatika gehören zu den ältesten, durch chemische Synthese gewonnenen Arzneistoffen. Die Anzahl der Wirkstoffe, die für die Therapie zur Verfügung stehen, ist in den letzten 20–30 Jahren stark angestiegen. Ein wesentlicher Nachteil der klassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika sind die ulzerogenen und nephrotoxischen Effekte, die vor allem bei chronischem Gebrauch auftreten. Pharmakologisch lassen sich NSAR nach *Lipsky* einteilen in:

- selektive COX-1-Inhibitoren (niedrig dosierte Acetylsalicylsäure)
- unselektive COX-Inhibitoren (die meisten klassischen NSAR)
- COX-Inhibitoren mit leichter COX-2-Präferenz (Diclofenac, Meloxicam)
- COX-2-selektive Wirkstoffe (Coxibe)

Die klassischen NSAR wie Ibuprofen (► [Abb. 8.25](#)) sind in der Regel unspezifische COX-Inhibitoren. Meloxicam

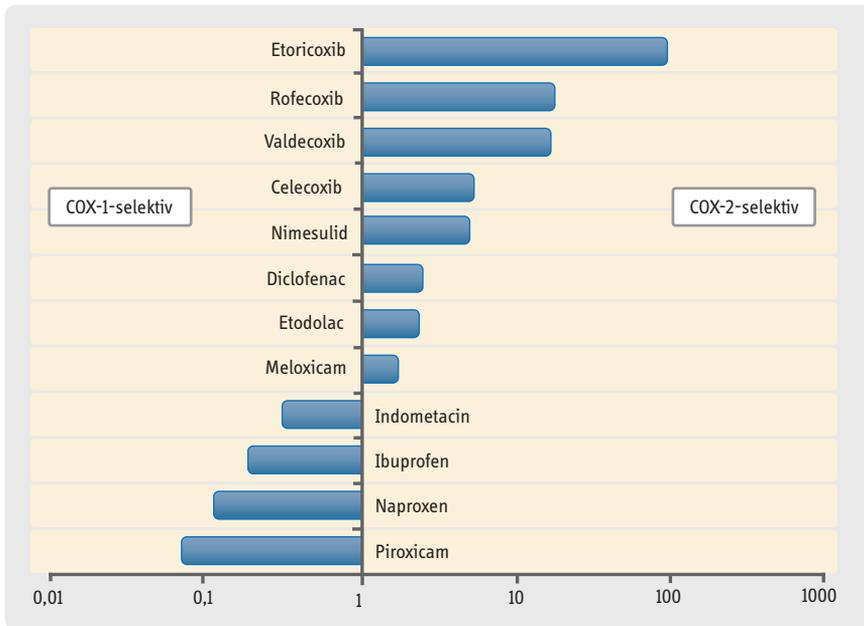


Abb. 8.26 Selektivitäten von COX-Inhibitoren im humanen Vollblutmodell (IC₅₀ COX-1/IC₅₀ COX-2)

und Diclofenac repräsentieren leicht stärkere Hemmstoffe der COX-2 (► **Abb. 8.26**). Die Cyclooxygenase ist ein glykosyliertes, homodimeres Protein, welches aus einer katalytischen Domäne (blau), einer EGF-ähnlichen Domäne (grün), einer Membranbindungsdomäne (orange) und Häm (rot) besteht (► **Abb. 8.25**).

Von besonderem Interesse war in den vergangenen Jahren die Entwicklung von Verbindungen, die COX-2-selektiv sind. Dazu zählen Wirkstoffe, die in vitro eine mindestens 10- bis 100-fach stärkere Hemmung der COX-2 als der COX-1 aufweisen. Während sich die COX-2-Selektivität bei Etoricoxib auch in den IC₅₀-Werten in den zel-

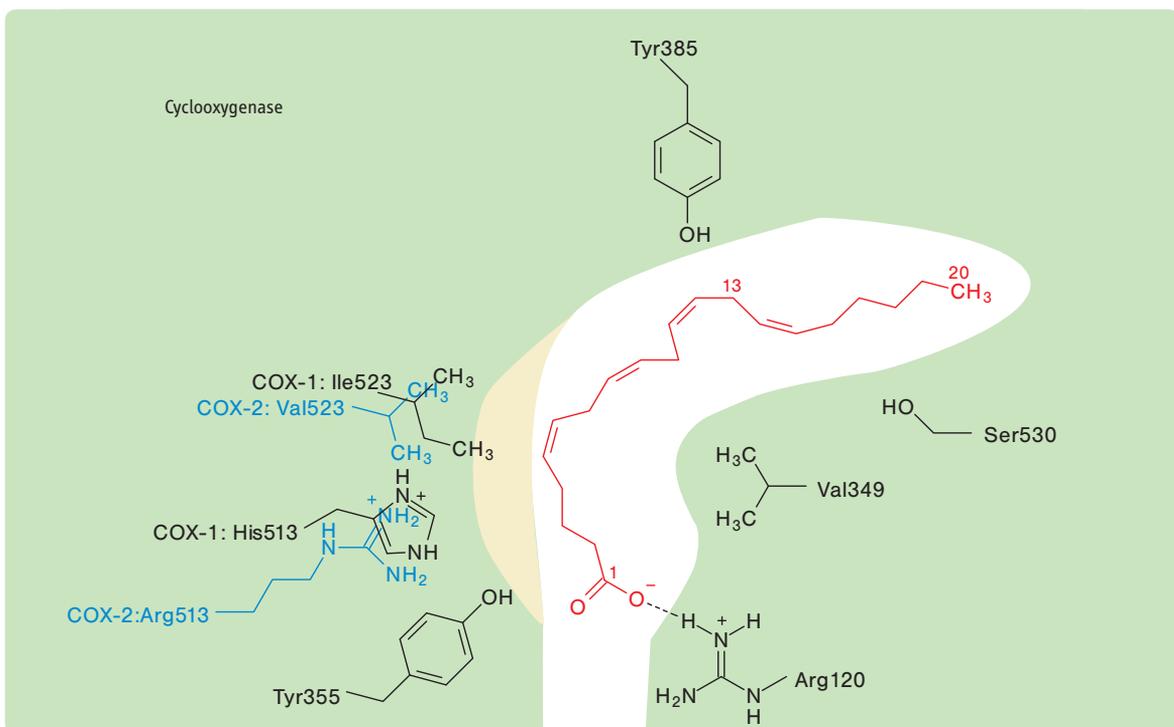


Abb. 8.27 Vergleich der aktiven Zentren von COX-1 und COX-2 (mit Arachidonsäure)

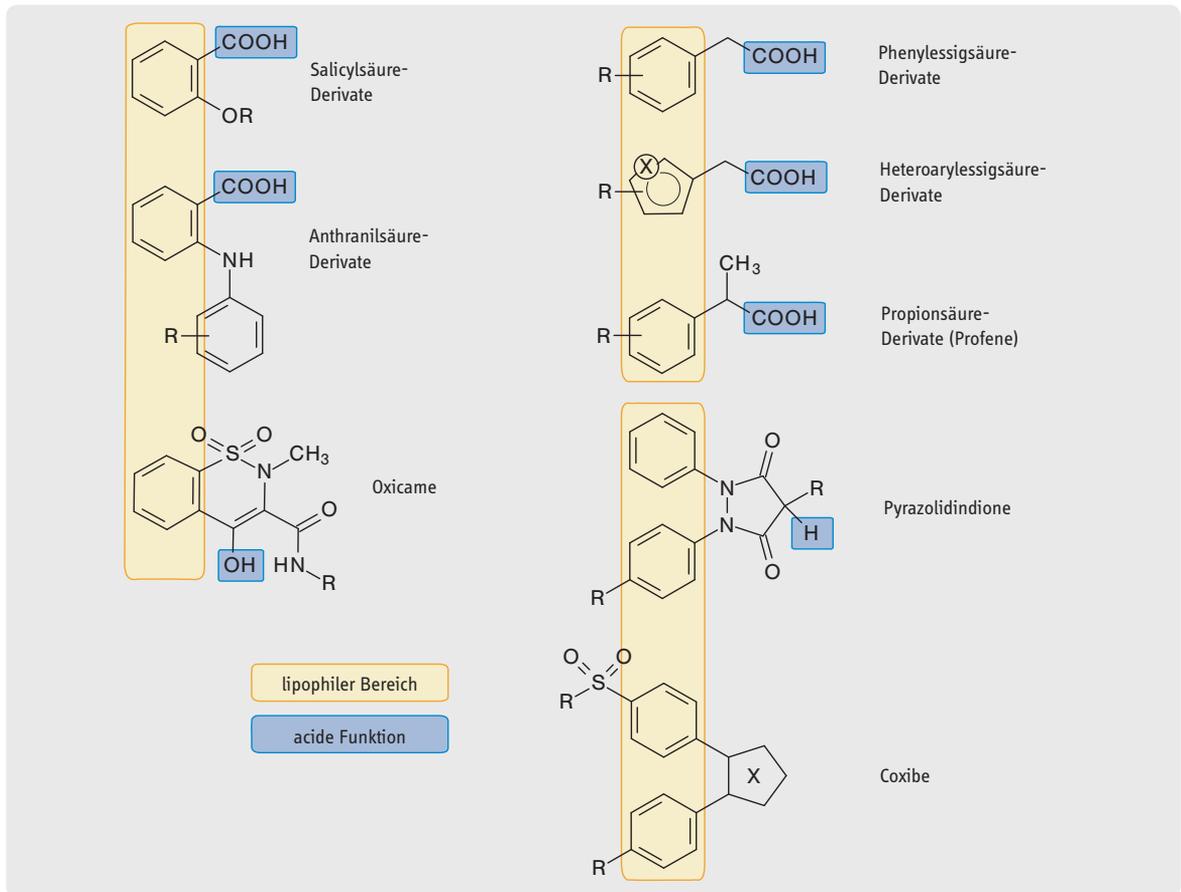


Abb. 8.28 Einteilung der NSAR

lulären In-vitro-Assays widerspiegelt (\triangleright Abb. 8.26), zeigt Celecoxib bei den meisten In-vitro-Testsystemen keine besonders ausgeprägte Selektivität. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Celecoxib eine ähnliche Affinität für beide Cyclooxygenasen besitzt. Die Verbindung zeigt jedoch eine zeitabhängige, irreversible Bindung an COX-2, welche unter entsprechenden Assaybedingungen zu einer 155- bis 3200fachen Selektivität für COX-2 führt. Diese Befunde verdeutlichen, dass die erhaltenen Selektivitäten in vitro stark von den Assaykonditionen abhängen, und In-vitro-Assays lediglich Anhaltspunkte für die Selektivitäten der Verbindungen liefern können.

Die molekulare Basis für die Entwicklung selektiver COX-2-Inhibitoren beruht auf geringen strukturellen Unterschieden in den aktiven Zentren der beiden Cyclooxygenasen (\triangleright Abb. 8.27). Der Austausch von Isoleucin 523 gegen Valin in der COX-2 bedingt im aktiven Zentrum eine etwas größere Bindungstasche, was sich für die Entwicklung selektiver Wirkstoffe ausnutzen lässt (\triangleright Abb. 8.27). Weitere strukturelle Unterschiede betreffen die Amino-

säuren Ile434 und His513, die in der COX-2 gegen Valin bzw. Arginin ersetzt sind.

Klinische Untersuchungen ergaben, dass die selektiven COX-2-Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften besitzen und praktisch keine ulzerogene Wirkung aufweisen. Andererseits fehlt den COX-2-Inhibitoren die Thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung der COX-1-Hemmer wie niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, was mit kardiovaskulären Nebenwirkungen verbunden ist. Alle NSAR führen zu einer erhöhten Natrium- und Wasserretention in der Niere und dadurch zu einer leichten Steigerung des Blutdrucks.

Struktur- und wirkungsbezogene Eigenschaften der nichtsteroidalen Antirheumatika

Charakteristisch für die klassischen NSAR mit Ausnahme der meisten Coxibe ist das Vorhandensein einer Säurefunktion bzw. sauren Gruppe sowie eines oder mehrerer aromatischer bzw. heteroaromatischer Ringsysteme (\triangleright Abb. 8.28). Die beiden Strukturelemente imitieren die

Säurefunktion und den ausgedehnten lipophilen Bereich des COX-Substrats Arachidonsäure.

Die sauren Wirkstoffe enthalten eine planare hydrophobe Region (Aromat oder Heteroaromat) in einer bestimmten räumlichen Anordnung zur sauren Gruppe als anionischem Zentrum.

- Im Strukturtyp A befindet sich eine Carboxylfunktion direkt (Salicylsäure-Derivate, Anthranilsäure-Derivate) oder im Abstand von einem C-Atom (Phenyl- und Heterarylessigsäure-Derivate, Arylpropionsäure-Derivate) am Aromaten.
- Im Strukturtyp B liegt ein aromatisch substituiertes heterozyklisches Enol als Grundstruktur vor (Oxicame, Pyrazolidindione).

Im Gegensatz zu den o. g. Wirkstoffklassen besitzen die Coxibe keine acide Funktion. Ähnlich wie bei den Pyrazolidindionen enthalten Coxibe meistens einen 5-gliedrigen Heterozyklus, der vicinal mit zwei Phenylringen substituiert ist.

Bei aller Verschiedenheit der Strukturen nichtsteroidaler Antirheumatika ergeben sich aus dem Vorliegen einer allen Verbindungen gemeinsamen Grundstruktur eine Reihe wirkungsbezogener Eigenschaften. Als determinierend für die Pharmakokinetik und die entzündungshemmende/analgetische Wirkung ist anzusehen:

- Entsprechend ihrem Säurecharakter liegen die NSAR im Magen weitgehend in ihrer protonierten (lipophilen, membranpassablen) Form vor. Entsprechend den pH-Wertverhältnissen in den oberen Dünndarmabschnitten herrschen dort gute Resorptionsbedingungen.
- Bei Plasma- und Gewebe-pH-Werten ist die Dissoziation der sauren Antirheumatika fast vollständig. Als amphiphile Anionen und Fettsäure-imitierende Stoffe

besitzen sie eine hohe Plasmaeiweißbindung (v. a. Albumin).

- Aufgrund ihres sauren Charakters reichern sich NSAR im Entzündungsgewebe an, da Letzteres einen erniedrigten pH-Wert aufweist.
- Die NSAR unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften z. T. erheblich. Verbindungen vom Strukturtyp A besitzen in der Regel eine kurze Plasmaeliminationshalbwertszeit, Oxicame (Strukturtyp B) dagegen eine relativ lange.
- Durch Biotransformation wird die Säurefunktion bei den meisten Wirkstoffe in Konjugate (meist mit Glucuronsäure) überführt, die in diesen Fällen einen wesentlichen Anteil an der renal eliminierten Fraktion haben. Weitere Biotransformationen erfolgen substanzspezifisch.

8.4.2 Salicylsäure-Derivate

Von den Salicylsäure-Derivaten ist nur noch die **Acetylsalicylsäure** für die systemische Anwendung als Analgetikum und Antiphlogistikum von Bedeutung (> Abb. 8.29). Die Wirksamkeit von Salicylamid und Ethenzamid ist umstritten.

Die Acetylsalicylsäure wird nach peroraler Einnahme schnell resorbiert. Der Wirkstoff wird rasch zu Salicylsäure desacetyliert, Letztere wirkt auch antiphlogistisch, da sie ebenfalls ein Cyclooxygenasehemmer darstellt. Die Acetylsalicylsäure kann im weitestgehenden Sinne als Arachidonsäure-Mimetikum aufgefasst werden, wobei die Säurefunktion wie bei der Arachidonsäure eine elektrostatische Wechselwirkung mit Arg120 im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase eingeht (> Abb. 8.29). Nach der

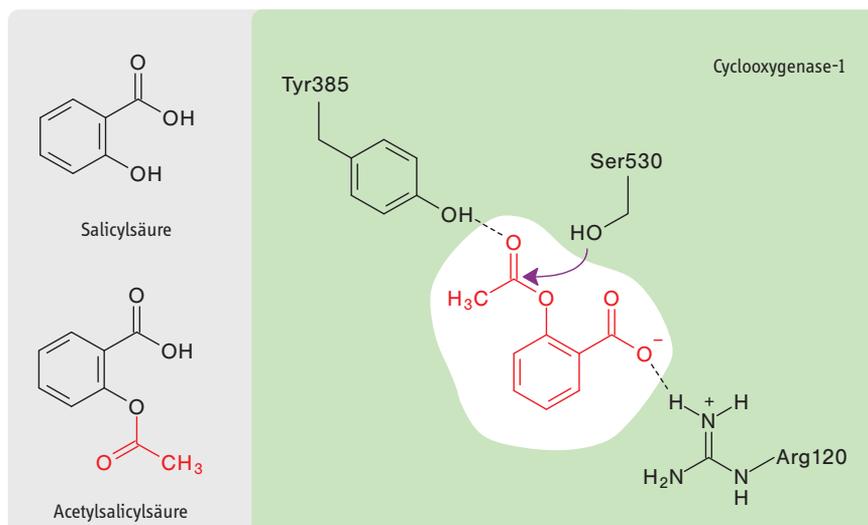


Abb. 8.29 Salicylsäure, Acetylsalicylsäure. Bindung der Acetylsalicylsäure an die Cyclooxygenase-1

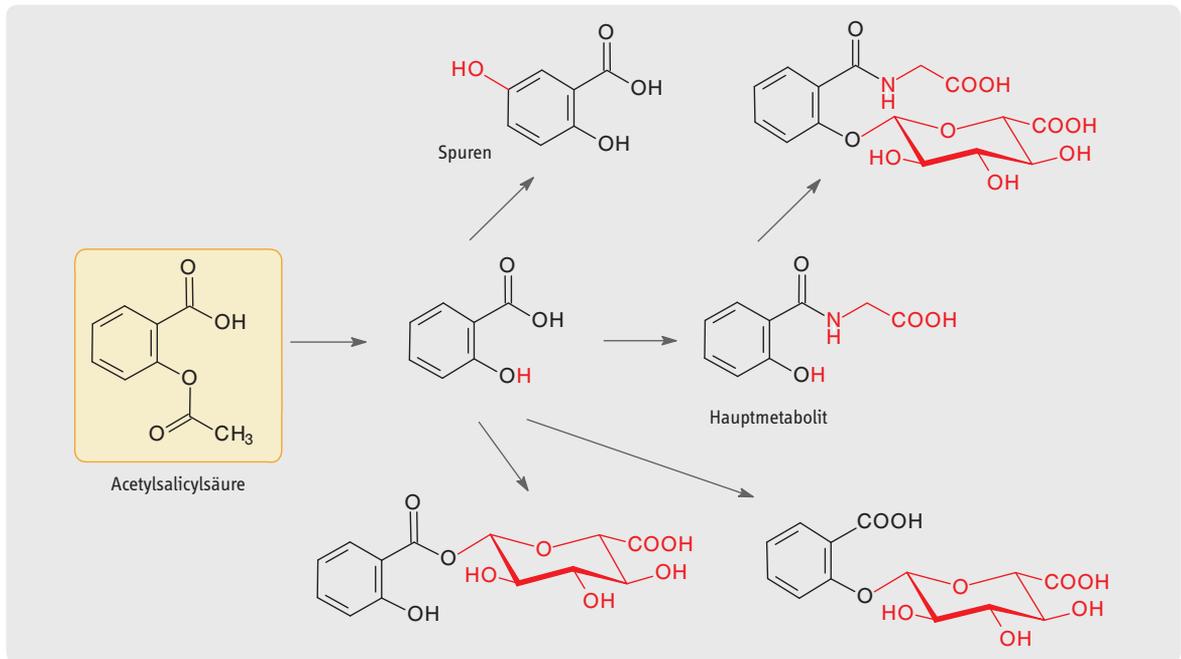


Abb. 8.30 Metabolismus von Acetylsalicylsäure

Bindung des Wirkstoffs im aktiven Zentrum der COX wird die Acetylfunktion auf Ser530 übertragen, wodurch das Enzym irreversibel gehemmt wird.

Der größte Teil der peroral verabreichten Acetylsalicylsäure wird nach Desacetylierung zu Salicylsäure mit Glycin konjugiert (► Abb. 8.30). In geringerem Umfang erfolgt die renale Elimination als freie Salicylsäure und als Esterglucuronid (2-Hydroxybenzoylglucuronid). Daneben werden das Etherglucuronid (2-Carboxyphenylglucuronid) und

das Glucuronid der Salicylsäure gebildet. Neben diesen Konjugationen findet in sehr geringem Umfang Hydroxylierung zu 2,5-Dihydroxybenzoesäure (Gentisinsäure) statt. Die Plasmaeliminations-HWZ von Salicylsäure zeigt eine nicht lineare Beziehung zur Dosis. Bei kleineren Dosen und längeren Dosierungsintervallen liegt sie bei ca. 3 h, bei wiederholter Applikation hoher Dosen, wie in der Rheumatherapie üblich, verlängert sie sich auf 15–20 h.

Acetylsalicylsäure als Hemmstoff der Thrombozytenaggregation

Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxan A_2 (TXA_2) sind Gegenspieler bei der Regulation der Thrombozytenaggregation. Prostacyclin wird aus den Endothelzellen, d. h. der innersten Schicht der Gefäßwand freigesetzt. Es bewirkt die Erweiterung von Gefäßen und hemmt die Thrombozytenaggregation. Thromboxan A_2 wird dagegen in den Thrombozyten gebildet und führt zur Thrombozytenaggregation (► Abb. 8.31). Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen beiden Mediatoren. Die Verletzung des Endothels und der damit verbundene Ausfall der Prostacyclinproduktion verschiebt das Gleichgewicht zugunsten des Thromboxans, die Thrombozytenaggregation am Ort der Verletzung wird begünstigt.

Bei Einnahme der unspezifischen Cyclooxygenasehemmer wird das $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ -Gleichgewicht nicht oder nur wenig verschoben, da diese Verbindungen sowohl die PGI_2 - als auch die TXA_2 -Synthese hemmen. Eine Aus-

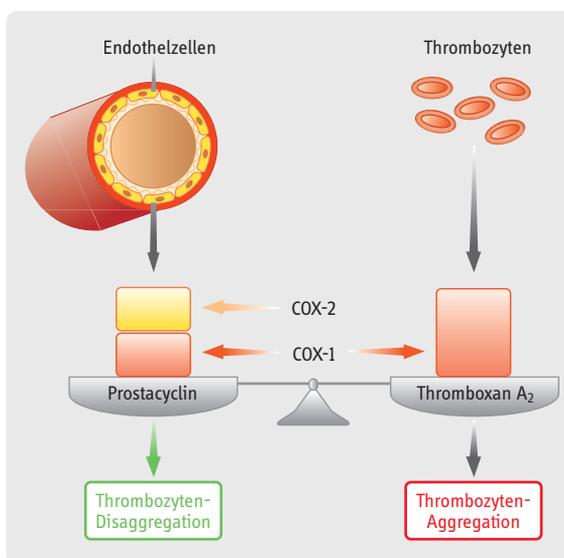


Abb. 8.31 Das Prostacyclin-Thromboxan-Gleichgewicht

nahme stellt die Acetylsalicylsäure dar, die in niedriger Dosierung vor allem die COX-1 hemmt. COX-1-Inhibitoren hemmen die Thrombozytenaggregation, da das TXA₂/PGI₂-Gleichgewicht zugunsten des Prostacyclins verschoben wird (► Abb. 8.31).

Die Verschiebung des TXA₂-PGI₂-Gleichgewichts durch die Acetylsalicylsäure beruht auf der irreversiblen Hemmung der COX-1-vermittelten Synthese von Thromboxan A₂ in Thrombozyten, während die Prostacyclinsynthese in den Endothelzellen weniger beeinträchtigt wird. Aufgrund der geringen Proteinsyntheserate in Thrombozyten wird das inaktivierte Enzym während der Lebenszeit eines Thrombozyten (ca. 10 Tage) nicht mehr ersetzt, während die Cyclooxygenaseaktivität im Endothel relativ schnell durch Neusynthese der Cyclooxygenase-Proteine (v. a. COX-2) wiederhergestellt wird. Der zweite Mechanismus, der zur Verschiebung des TXA₂/PGI₂-Gleichgewichts führt, beruht auf pharmakokinetischen Effekten. Bei niedrig dosierter Acetylsalicylsäure wird die Mehrzahl der Thrombozyten schon präsystemisch, also zwischen der Resorption aus dem Darm und dem Abbau in der Leber inaktiviert. Dabei wird die systemische Prostacyclinsynthese nicht gehemmt. Die Halbwertszeit der Acetylsalicylsäure liegt bei 15–20 min, der Wirkstoff wird folglich rasch zu Salicylsäure metabolisiert. Bis zu 50 % der Acetylsalicylsäure werden bei niedrigen Dosierungen auf diese Weise vor der ersten Leberpassage desacetyliert. Der präsystemische Effekt ist bei retardierten Arzneiformen besonders ausgeprägt. COX-2-Hemmer besitzen keine Thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung, da die Thromboxanbiosynthese nicht gehemmt wird.

8.4.3 Anthranilsäure-Derivate

Die Anthranilsäure-Derivate (Fenamate) stellen Aza-Analoga der Salicylsäure dar (► Abb. 8.32). Die therapeutisch verwendete **Flufenaminsäure** ist am Stickstoff mit einem Aromaten substituiert, wodurch der Stickstoff nur noch

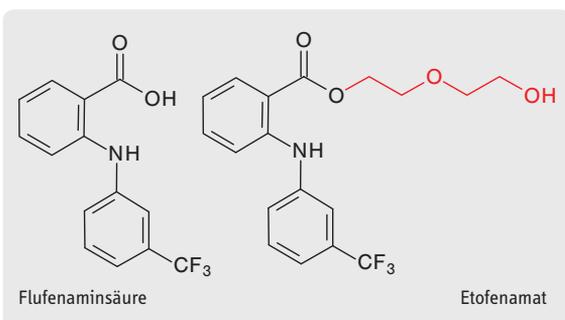


Abb. 8.32 Flufenaminsäure und Etofenamat

eine geringe Basizität aufweist und der saure Gesamtcharakter vorherrscht. Fenamate zeigen wie Salicylate gute analgetische Eigenschaften. In der Rheumatherapie haben sie wegen des ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses wenig Bedeutung erlangt. Flufenaminsäure wird nur noch lokal angewendet, während **Etofenamat** topisch und parenteral eingesetzt wird. Etofenamat wird nach systemischer Gabe z. T. zu Flufenaminsäure metabolisiert.

8.4.4 Phenyl- und Heteroarylessigsäure-Derivate

Diclofenac hemmt beide COX-Formen mit leichter Präferenz für COX-2 (► Abb. 8.26). Die Verbindung hat von den NSAR den größten Marktanteil in Deutschland. Die orale Bioverfügbarkeit liegt wegen des ausgeprägten First-Pass-Effekts lediglich bei 50 bis 60 %. Die Metabolisierung von Diclofenac erfolgt schnell und fast vollständig. Ein geringer Teil der Dosis wird durch die Glucuronyltransferase UGT2B7 glucuronidiert (etwa 10 % als Esterglucuronid). Die Biotransformation führt zu einem Gemisch verschiedener ein- und mehrfach hydroxylierter Verbindungen. Hauptsächlich lassen sich das 3'-Hydroxy-, 4'-Hydroxy- (Hauptmetabolit), 5-Hydroxy-4',5'-Dihydroxy- und 3'-Hydroxy-4'-methoxydiclofenac nachweisen. Die Hydroxylierung erfolgt zu etwa 30 bis 40 % am Dichlorphenylrest, zu etwa 15 bis 20 % am Phenyllessigsäure-Anteil des Moleküls und zu etwa 5 bis 10 % an beiden Phenylringsystemen. Die Hydroxylierungsreaktionen an der 4'- bzw. 5-Position erfolgen primär durch CYP2C9 bzw. CYP3A4. Die mit Glucuronsäure konjugierten Metaboliten werden teilweise im Dünndarm gespalten und rückresorbiert und unterliegen somit einem entero-hepatischen Kreislauf. Mit Ausnahme des 4'-Hydroxydiclofenacs, welches noch ein schwacher COX-Hemmer ist, sind die anderen Metaboliten inaktiv.

Aceclofenac ist ein Ester des Diclofenacs, der rasch und praktisch vollständig resorbiert wird. Er stellt kein klassisches Prodrug dar, da nur maximal 5 % des Wirkstoffs zu Diclofenac metabolisiert werden. Ob die relativ gute klinische Wirksamkeit bei rheumatischen Erkrankungen auf der COX-Hemmung oder auf anderen Mechanismen beruht ist unklar. Hauptmetabolit ist das 4'-Hydroxyaceclofenac.

Indometacin (► Abb. 8.33) ist ein sehr potenter COX-Inhibitor. Da es leicht bevorzugt die COX-1 hemmt, ist die längere Anwendung mit einer relativ hohen Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen verbunden. Indometacin wird rasch resorbiert und extensiv metabolisiert. Im Plasma werden Desmethyl-, Desbenzoyl-, Desmethyl-desben-

zoyl-Indometacin in unkonjugierter Form gefunden. Die wichtigsten Metabolisierungsschritte sind *O*-Demethylierung (ca. 50 %) und Glucuronidierung (ca. 10 %). Indometacin wird zum größeren Teil (>60 %) zu inaktiven Metaboliten transformiert. Da die konjugierten Metaboliten teilweise im Dünndarm gespalten und rückresorbiert werden, d. h. einem entero-hepatischen Kreislauf unterliegen, der erhebliche intra- und interindividuelle Variationen aufweisen kann, ist die Plasmahalbwertszeit sehr variabel (4 bis 11 h).

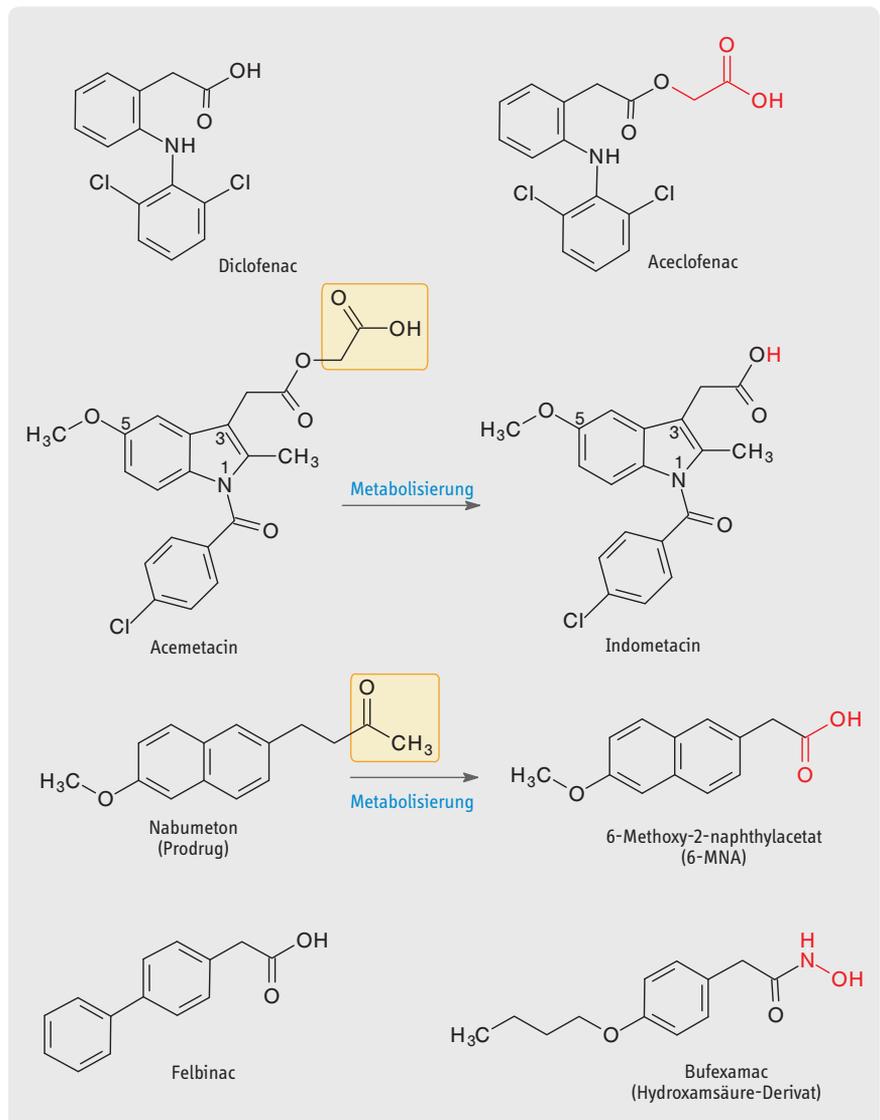
Ein Versuch zur Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkung besteht in der Entwicklung von Prodrugs wie **Acemetacin**, die erst im Organismus in die aktive Form überführt werden. Die Rationale liegt darin, dass die lokale Magenreizung durch die Gabe des inaktiven Prodrugs

vermieden wird. Da die Wirkstoffe nach der Bioaktivierung zu einer systemischen Hemmung der Prostaglandinbiosynthese führen, besitzen die Prodrugs prinzipiell die gleichen systemischen Wirkungen und Nebenwirkungen wie die aktiven Wirkstoffe.

Nabumeton (> **Abb. 8.33**) ist ebenfalls ein Prodrug, welches in der Leber zu dem aktiven Metaboliten 6-Methoxy-2-naphthylacetat (6-MNA) umgewandelt wird. Die absolute Bioverfügbarkeit von 6-MNA liegt bei 36 %. 6-MNA weist eine starke strukturelle Ähnlichkeit zu Naproxen auf (> **Abb. 8.34**), es besitzt aber mit 22 h eine etwas längere biologische Halbwertszeit als Naproxen (14 h).

Felbinac und **Bufexamac** werden nur extern angewendet. Bufexamac ist ein Hydroxamsäure-Derivat der Phenyllessigsäure.

Abb. 8.33 Phenyl- und Heteroarylessigsäure-Derivate



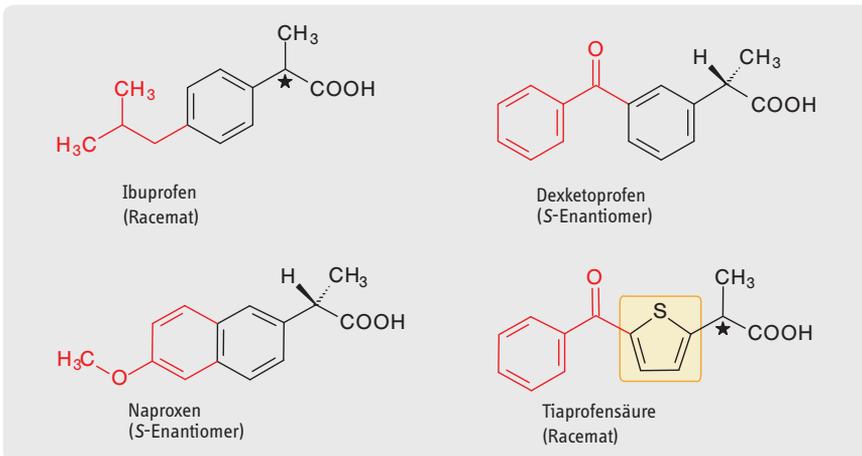


Abb. 8.34 Arylpropionsäure-Derivate (Profene)

8.4.5 Arylpropionsäure-Derivate

Durch Einführung eines α -Methylsubstituenten gelangt man von den Phenyllessigsäure-Derivaten zu den Profenen (Arylpropionsäure-Derivaten) ([Abb. 8.34](#)). Profene sind chiral, mit Ausnahme von Dexibuprofen, Dexketoprofen und Naproxen sind die Wirkstoffe als Racemate im Handel, wobei sich die beiden Enantiomeren in ihrer COX-hemmenden Potenz teilweise um mehr als den Faktor 100 unterscheiden. Bei einigen Arylpropionsäure-Derivaten wie **Ibuprofen** wird das *R*-Enantiomer im Organismus in das *S*-Enantiomer invertiert, während das *S*-Enantiomer, welches das Eutomer darstellt, seine Stereochemie beibehält. Ibuprofen ist ein relativ schwacher,

unselektiver COX-Hemmer. Die Verbindung wird schnell resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus, so dass die absolute Bioverfügbarkeit lediglich bei ca. 50% liegt ([Tab. 8.11](#)). Die Metabolisierung von Ibuprofen erfolgt schnell und fast vollständig. Es wird in der Isobutyl-Seitenkette zum 2-Hydroxy-Ibuprofen hydroxyliert oder durch Oxidation der endständigen Methylgruppe zur Carboxylfunktion in eine hydrophilere Form überführt. Die Metaboliten werden anschließend teilweise an Glucuronsäure gekoppelt.

Ketoprofen wird als Racemat und als **Dexketoprofen**, welches dem *S*-(+)-Enantiomer entspricht, therapeutisch eingesetzt. Weitere Vertreter der Profene sind die **Tiaprofensäure**, die ein heterozyklisches Analogon von Ketoprofen darstellt, und **Naproxen**. Letzteres besitzt v. a. im angloamerikanischen Bereich einen hohen Stellenwert in der Rheumatherapie. Naproxen unterscheidet sich von den anderen Profenen v. a. durch die lange Halbwertszeit.

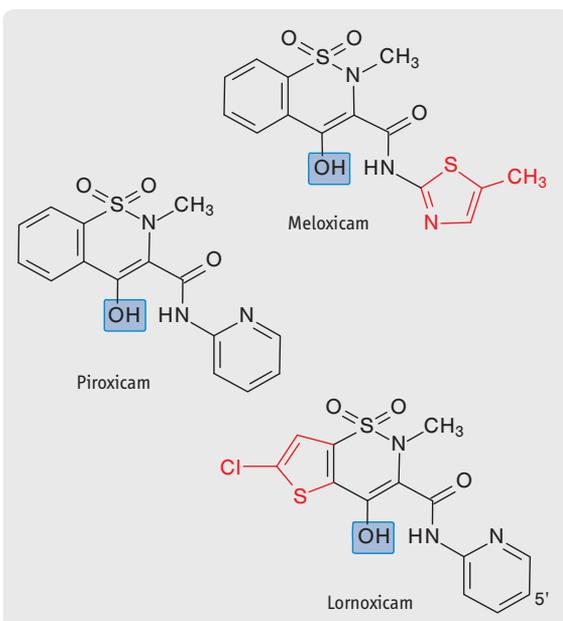


Abb. 8.35 Oxicame

8.4.6 Oxicame

Verschiedene heteroaryl-substituierte Amide der 1,2-Benzothiazin-3-carbonsäure, die als Oxicame bezeichnet werden, besitzen aufgrund ihrer ausgeprägten COX-Hemmung eine gute entzündungshemmende und analgetische Wirkung. Aufgrund der vinylogenen Carbonsäurestruktur stellen Oxicame saure Verbindungen dar. Mit einem pK_a -Wert von 5,5 ist **Piroxicam** ([Abb. 8.35](#)) allerdings ein schwächer saures Enol als die Pyrazolidindione ([Kap. 8.4.8](#)) und reagiert auch schwächer sauer als die Salicylsäure bzw. die Profene und Fenamate. Die Oxicame unterscheiden sich v. a. aufgrund ihrer relativ langen Halbwertszeiten von anderen NSAR.

Piroxicam ist ein sehr potenter COX-Inhibitor. Der Wirkstoff wird nach peroraler Einnahme praktisch voll-

ständig resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit ist mit ca. 50 h sehr lang. Die Metabolisierung von Piroxicam erfolgt überwiegend (zu 50 %) durch Hydroxylierung am Pyridinring in *para*-Position und anschließender Glucuronidierung. Die Metaboliten sind praktisch inaktiv.

Meloxicam ist ein Wirkstoff mit COX-2-Präferenz. Es wird umfassend unter Beteiligung von CYP2C9 metabolisiert, wobei die Oxidation der Methylfunktion am Thiazolring und die Öffnung des Thiazinrings im Vordergrund stehen. Die Hauptmetaboliten sind biologisch inaktiv.

Der unselektive COX-Hemmer **Lornoxicam** unterscheidet sich von den anderen Oxicamen v. a. durch die kurze biologische Halbwertszeit von 3–5 h. Lornoxicam wird in der Leber durch CYP2C9 zum inaktiven Metaboliten 5'-Hydroxy-Lornoxicam abgebaut.

8.4.7 Coxibe

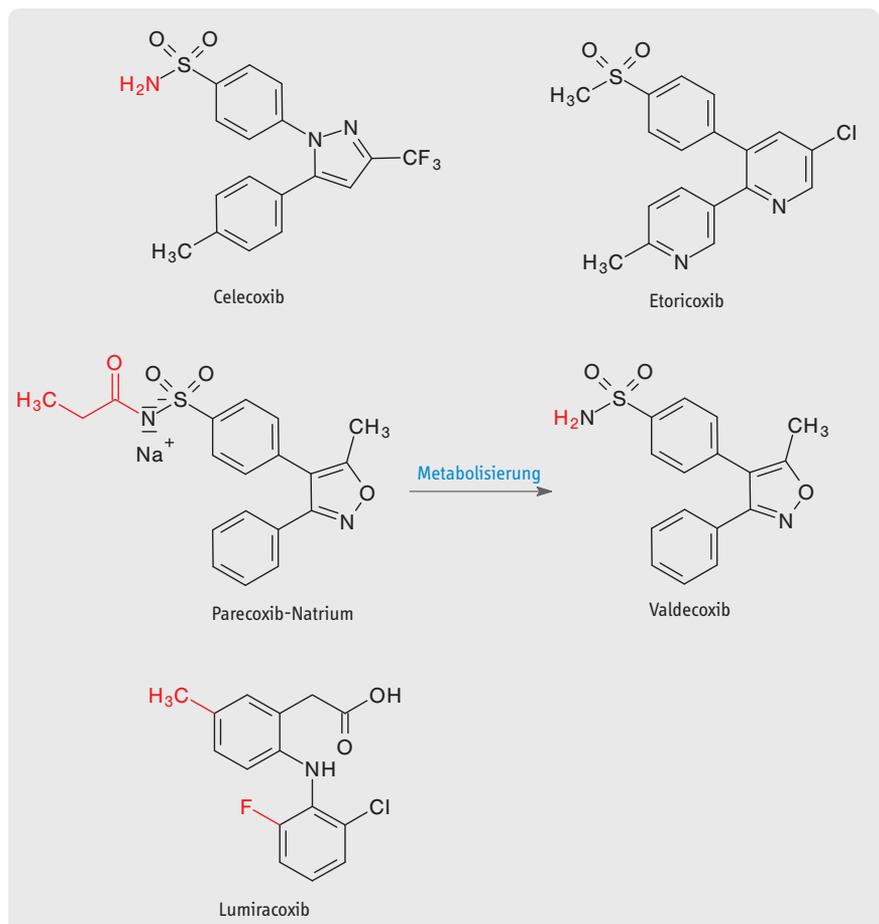
Coxibe (COX-2-Inhibitoren) sind weniger ulcerogen als die klassischen NSAR. Allerdings verschieben sie das Thromboxan-Prostacyclin-Gleichgewicht zugunsten des

Thromboxans ([▷ Abb. 8.31](#)) was mit erhöhten kardiovaskulären Nebenwirkungen im Zusammenhang steht.

Im Gegensatz zu den klassischen NSAR stellen die Coxibe keine sauren Verbindungen dar. Fast alle Coxibe (Ausnahme: Etoricoxib) weisen einen fünfgliedrigen Heterozyklus auf, der vicinal mit zwei Aromaten substituiert ist. Als zentrale Heterozyklen kommen eine Vielzahl von Strukturen, z. B. Pyrrol, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyridin usw. in Frage. Eine optimale COX-2-Selektivität wird erreicht, wenn einer der beiden Phenylringe mit einer Methylsulfonyl- oder Sulfonamid-Struktur in *para*-Stellung substituiert ist. Dadurch passen die COX-2-Inhibitoren genau in die etwas größere Bindungstasche der COX-2 ([▷ Abb. 8.27](#)). Von den Coxiben zeigt **Celecoxib** ([▷ Abb. 8.36](#)) die geringste COX-2-Selektivität ([▷ Abb. 8.26](#)). Es wird durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Gleichzeitig ist die Verbindung ein Hemmer von CYP2D6, so dass Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, zu erwarten sind.

Etoricoxib ([▷ Abb. 8.36](#)) weist eine sehr hohe COX-2-Selektivität auf ([▷ Abb. 8.26](#)). Der Wirkstoff wird vollstän-

Abb. 8.36 Coxibe



Synopse

- ▶ NSAR sind Hemmstoffe der Cyclooxygenasen. Die sog. klassischen NSAR sind unspezifische COX-Inhibitoren während die Coxibe eine ausgeprägte COX-2-Selektivität aufweisen.
- ▶ Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ist ein relativ selektiver COX-1-Inhibitor. Aufgrund der COX-1-Selektivität und der damit verbundenen Verschiebung des Thromboxan-A₂-Prostacyclin-Gleichgewichts zugunsten des Prostacyclins lässt sich die Acetylsalicylsäure auch als Thrombozytenaggregations-Inhibitor verwenden.
- ▶ Charakteristisch für die klassischen NSAR mit Ausnahme der Coxibe ist die Säurefunktion bzw. saure Gruppe sowie eine oder mehrere aromatische bzw. heteroaromatische Ringsysteme, welche die Säurefunktion und den ausgedehnten lipophilen Bereich des COX-Substrats Arachidonsäure imitieren.
- ▶ Coxibe enthalten meistens einen 5-gliedrigen Heterozyklus, der vicinal mit zwei Phenylringen substituiert ist.
- ▶ Bei Plasma- und Gewebe-pH-Werten ist die Dissoziation der sauren Antirheumatika fast vollständig. Als amphiphile Anionen und Fettsäure-imitierende Stoffe besitzen sie eine hohe Plasmaeiweißbindung (v. a. zu Albumin).
- ▶ Aufgrund ihres sauren Charakters reichern sich NSAR im Entzündungsgewebe an, da Letzteres einen erniedrigten pH-Wert aufweist.
- ▶ Die NSAR unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften z. T. erheblich. Verbindungen mit einer Carboxylfunktion besitzen in der Regel eine kurze HWZ, Oxicame dagegen eine relativ lange.
- ▶ Durch Biotransformation wird die Säurefunktion bei den meisten Wirkstoffen in Konjugate (meist mit Glucuronsäure) überführt.

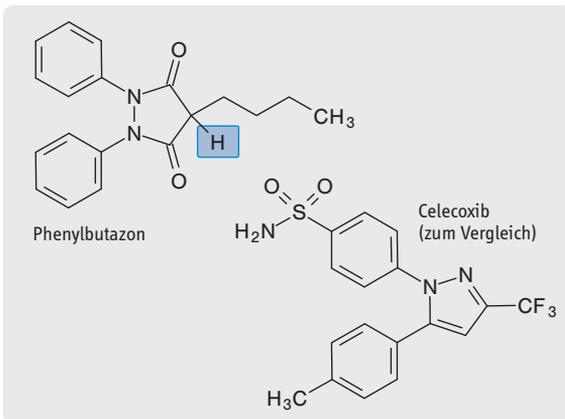


Abb. 8.37 Phenylbutazon

dig resorbiert und besitzt eine HWZ von durchschnittlich 22 h. Durch CYP3A4-vermittelte Hydroxylierung entsteht der Hauptmetabolit, das 6'-Hydroxymethyl-Derivat von Etoricoxib.

Mit **Parecoxib** steht ein Coxib zur parenteralen Anwendung zur Verfügung. Die Verbindung wird rasch in der Leber zu dem selektiven COX-2-Hemmer **Valdecoxib**, der eigentlichen Wirkform, hydrolysiert. Valdecoxib hat eine HWZ von ca. 8 h und wird wie Celecoxib durch CYP2C9 und CYP3A4 verstoffwechselt. Die bei Parecoxib auftretenden allergischen Reaktionen sollen mit der Sulfonamid-Teilstruktur in Verbindung stehen.

8.4.8 Pyrazolidindione

Wegen häufiger Nebenwirkungen ging die Bedeutung von **Phenylbutazon** (▶ Abb. 8.37) in den letzten Jahren stark zurück. Die Indikation wurde stark eingeschränkt und umfasst nur noch Morbus Bechterew und den akuten Gichtanfall. Die Behandlungsdauer sollte eine Woche nicht überschreiten. Phenylbutazon wird gut resorbiert und besitzt eine sehr lange Halbwertszeit. Die Verbindung wird zum Teil durch die CYP-vermittelte Hydroxylierung eines der beiden Aromaten in *para*-Stellung zum ebenfalls aktiven Metaboliten Oxyphenbutazon umgewandelt. Phenylbutazon weist ein acides Proton auf (blau unterlegt, $pK_a = 4,5$) und zeigt eine starke strukturelle Ähnlichkeit zu den Coxiben.

8.5 Nichtsteroidale Analgetika

Nicht steroidale Analgetika wie Paracetamol und die Pyrazolinone besitzen analgetische und antipyretische Eigenschaften, sie weisen jedoch nur gering ausgeprägte entzündungshemmende Aktivitäten auf. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die analgetischen Effekte zumindest teilweise auf die Hemmung von Cyclooxygenasen (COX) zurückzuführen sind. Die Inhibition ist im Gegensatz zu den NSAR

nicht auf eine hochaffine und kompetitive Bindung an die Arachidonsäurebindungsstelle der COX zurückzuführen, sondern auf die Reduktion des Eisens im aktiven Zentrum des Enzyms. Dies führt dazu, dass die Wirkstoffe bei hohen Peroxidkonzentrationen, wie sie im Entzündungsgewebe auftreten, nur moderate COX-Inhibitoren darstellen, während sie bei niedrigen Peroxidspiegeln die Prostaglandinbiosynthese effektiver hemmen. Dies könnte zumindest eine Erklärung für die geringe entzündungshemmende Wirkung der nichtsteroidalen Analgetika sein.

8.5.1 Anilin-Derivate

Nach der zufälligen Entdeckung der fiebersenkenden Wirkung von Acetanilid (1886) begann die systematische Suche nach Anilid-Analgetika. **Paracetamol** (> Abb. 8.38)

ist neben der Acetylsalicylsäure das weltweit am meisten gebrauchte Analgetikum. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Paracetamol hemmt nach einer Einmaldosis die Ex-vivo-COX-1- und -COX-2-Aktivitäten zu 56 % bzw. ca. 80 %. Paracetamol ist ein effizienter COX-Inhibitor wenn der Peroxidspiegel niedrig ist. Die Peroxid-abhängige Hemmung der COX könnte eine Erklärung sein, warum Paracetamol im Entzündungsgewebe, wo die Peroxidkonzentration hoch ist, nicht wirksam ist, wogegen der Wirkstoff im ZNS aktiv ist, wo ein niedriger Peroxidspiegel vorliegt. Eine weitere Erklärung für die analgetische Wirkung von Paracetamol besteht darin, dass Paracetamol nach Desacetylierung durch die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) zu *N*-(4-Hydroxyphenyl)-arachidonoylamid (AM404) metabolisiert wird. AM404 ist ein COX-Inhibitor, ein potenter Aktivator von Vanilloid-

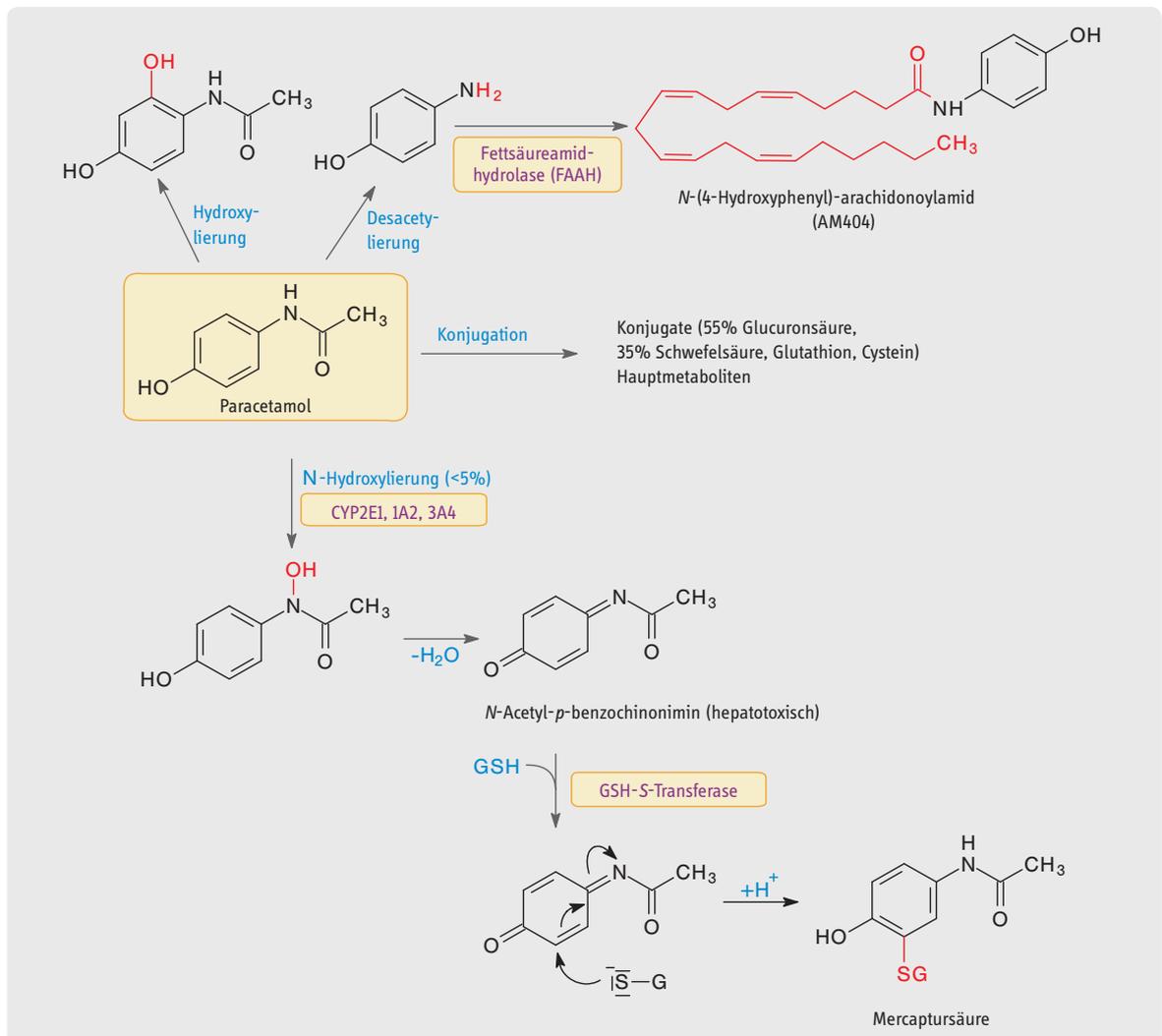


Abb. 8.38 Paracetamol mit Metabolismus

Rezeptorsubtyp1 (TRPV1) und ein Inhibitor der zellulären Anandamidaufnahme durch Hemmung des Anandamid-Membrantransporters (AMT). Die erhöhte extrazelluläre Anandamidkonzentration aktiviert CB₁-Rezeptoren (Anandamid ist ein endogener Ligand für CB₁-Rezeptoren, Kap 3.2.4). Da der K_i-Wert von AM404 für den CB₁-Rezeptor relativ hoch ist (1760 nM), wird angenommen, dass die analgetische Wirkung von AM404 nicht auf der direkten Bindung von AM404 an den CB₁-Rezeptor beruht, sondern auf der Erhöhung der endogenen Anandamidkonzentration (indirekter CB₁-Agonismus).

Paracetamol wird vollständig resorbiert, unterliegt aber einem First-Pass-Metabolismus, so dass die absolute Bioverfügbarkeit dosisabhängig bei 70–90 % liegt. Die HWZ ist mit 2 h relativ kurz, die Ausscheidung von Paracetamol erfolgt fast ausschließlich renal. Nur 2 bis 5 % der Paracetamol-Dosis werden unverändert ausgeschieden, etwa 80 % werden zuvor in der Leber mit Glucuronsäure (55 %), Schwefelsäure (35 %) oder mit Cystein und Glutathion konjugiert. In geringem Umfang kommt es zur Hydroxylierung am Aromaten sowie zu *N*-Hydroxylierung mit anschließender Dehydratation unter Entstehung von *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin. Das *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin kann als reaktionsfähiges, elektrophiles Intermediärprodukt mit Elektrophilen unter Adduktbildung stabilisiert werden. Bei ausreichender Kapazität der mikrosomalen Enzyme führt die Übertragung eines SH-haltigen Substrats wie Glutathion oder Cystein zur Entgiftung des reaktiven Metaboliten, wobei eine Mercaptursäure gebildet wird. Als Nebenreaktion bzw. bei Überschreitung der Kapazität der Glutathion-S-Transferase kann das reaktive Intermediärprodukt unter kovalenter Fixierung mit nucleophilen Gruppen in Proteinen reagieren, was zu Leber- und Nierenzellnekrosen führen kann.

8.5.2 Pyrazolinone (Pyrazolone)

Die im medizinischen und pharmazeutischen Sprachgebrauch unzutreffend als Pyrazolone bezeichneten Wirkstoffe sind Derivate des 2,3-Dihydro-2-phenyl-1*H*-pyrazol-3-ons. Analgetisch wirkende oder entzündungs-

hemmende Pyrazolin-Derivate mit entsprechender Substitution in den Positionen N(1), N(2), C(4) und C(5) besitzen in Position 3 eine Carbonylgruppe. Es sind 1,2-Dihydropyrazol-3-one, die früher, bei einer anderen Zählweise, als 3-Pyrazolin-5-one bezeichnet wurden. Die Bedeutung dieser Wirkstoffklasse ist in den letzten Jahren aufgrund des im Vergleich zu Paracetamol und den NSAR ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses stark zurückgegangen. Die therapeutisch eingesetzten Pyrazolinone unterscheiden sich durch die Substituenten am C(4).

Phenazon (> Abb. 8.39) wurde bereits 1884 erstmals beschrieben. Der Wirkstoff wird nach peroraler Einnahme vollständig resorbiert. Die HWZ ist individuell stark schwankend und erstreckt sich von 5 bis 35 h, das Mittel liegt bei etwa 12 h. Phenazon wird in der Leber CYP-abhängig zu 30 bis 40 % in inaktive Metaboliten wie 4-Hydroxyphenazon bzw. 3-Hydroxymethylphenazon umgewandelt. Die in der Leber gebildeten inaktiven Metaboliten werden überwiegend als Konjugate der Glucuronsäure und/oder als Sulfatkonjugat renal ausgeschieden.

Die HWZ von **Propyphenazon** ist im Vergleich zu den anderen Pyrazolinonen mit ca. 2 h am kürzesten. Der Wirkstoff unterliegt einem First-Pass-Metabolismus, bei dem ca. 25 % der Dosis in inaktive Metaboliten überführt werden.

Metamizol-Na, das von der Konzeption her ein wasserlösliches Aminophenazon-Derivat ist, kann als 50%ige wässrige Lösung i. v. injiziert werden. Nach oraler Applikation wird Metamizol bereits im Magensaft zum Hauptmetaboliten 4-Methylaminoantipyrin hydrolysiert, der schnell resorbiert wird. Nach peroraler Einnahme lässt sich keine Muttersubstanz im Plasma oder Serum nachweisen. Unverändertes Metamizol kann im Serum oder Plasma nur nach intravenöser Applikation festgestellt werden. Die Plasmahalbwertszeit liegt dann bei ca. 15 Minuten, weil Metamizol rasch zu 4-Methylaminoantipyrin umgewandelt wird. In der Leber wird der Metabolit weiter zu 4-Formylaminoantipyrin oxidiert und CYP-abhängig zu dem ebenfalls aktiven Metaboliten 4-Aminoantipyrin demethyliert. Acetylierung von 4-Aminoantipyrin führt zum 4-Acetylaminoantipyrin, welches praktisch keine analgetische Wirkung mehr besitzt.

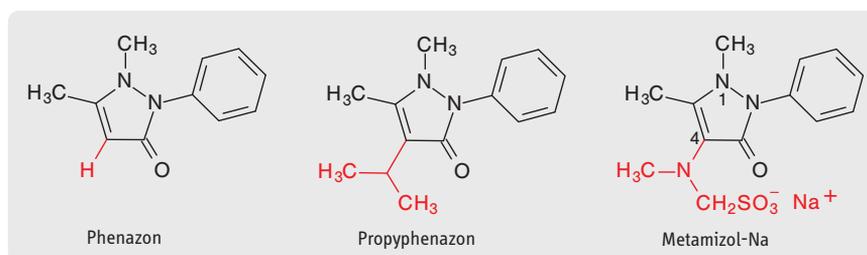


Abb. 8.39 Pyrazolinone

Tab. 8.12 Pharmakokinetische Daten von NSAR

Wirkstoff	Absorption (%)	Bioverfügbarkeit (%)	HWZ	Plasmaproteinbindung (%)	Elimination incl. Metaboliten
Salicylate					
Acetylsalicylsäure	80–100	50	15–20 min (ASS) 3 h (Salicylsäure) 15–20 h (Salicylsäure) ¹	66–98	v. a. renal
Anthranilsäure-Derivate					
Etofenamat	k. A.	100	2 h	> 98	renal (35–50%)
Arylessigsäure-Derivate					
Diclofenac	100	56–60	1–3 h	> 99	biliär und renal
Aceclofenac	100	100	4 h	> 99	renal
Indometacin	98	98	4–11 h	99	biliär und renal
Acemetacin	100	60–100	4–11 h (Indometacin)	82–94	biliär und renal
Nabumeton	–	36% (als 6-MNA)	22 h (6-MNA)	99 (6-MNA)	biliär (10%) und renal (80%)
Arypropionsäure-Derivate					
Ibuprofen	100	ca. 50	1,8–3,5 h	99	renal (90%)
Ketoprofen	100	ca. 95	1,5–2,5 h	99	renal (92–98%)
Tiaprofensäure	90	–	1,5–3 h	98	renal (50–80%)
Naproxen	100	ca. 94	13–15 h	> 99,5	renal (95%)
Oxicame					
Piroxicam	100	100	50 h	> 98	extrarenal (90%)
Meloxicam	k. A.	89	ca. 20 h	99	biliär und renal
Lornoxicam	k. A.	90–100	3–5 h	99	biliär (2/3) und renal (1/3)
Coxibe u.a.					
Celecoxib	k. A.	22–40	11 h	97	biliär (58%) und renal (27%)
Etoricoxib	100	100	22 h	92	biliär (20%) und renal (70%)
Lumiracoxib		74	4 h	98	biliär (43%) und renal (54%)
Parecoxib	k. A.	k. A.	5 min (i. v.) 15–50 min (i. m.) 8 h (Valdecoxib)	98 (Valdecoxib)	renal (75%)
Pyrazolidindione					
Phenylbutazon	100	90–100	75 h	98–99	biliär (30%) und renal (70%)
Anilin-Derivate					
Paracetamol	100	70–90	2 h	ca. 10	renal (> 90%)
Pyrazolinone					
Phenazon	100	95–100	5–35 h	< 10	renal (> 92%)
Propyphenazon	> 90	max. 75	2,1–2,4 h	ca. 10	renal (> 80%)
Metamizol-Natrium	100	85	3,3 h (4-Methylaminoantipyrin)	58 (4-Methylaminoantipyrin)	renal (80–90%)

¹ bei wiederholter Gabe hoher Dosen