

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
in Karlsruhe i. B. (Chefarzt: Prof. Hugo Starck.)

„Novalgin“, ein neues Antipyretikum und Analgetikum.

Von Dr. Aloys Auer, Sekundärarzt.

Seit etwa 9 Monaten wurden am hiesigen Krankenhaus mit einem neuen Präparat der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. Main, klinische Prüfungen ausgeführt, deren Resultate für den Praktiker von größtem Interesse sein dürften. Der geschützte Name des Präparates ist „Novalgin“; es ist ein weißes, kristallinisches, nahezu geschmackloses, in Wasser mit gelblicher Farbe äußerst leicht lösliches Pulver. Hinsichtlich seiner Konstitution und physiologischen Wirkung steht es den beiden Pyrazolonderivaten Pyramidon und Melubrin sehr nahe; von letzterem unterscheidet es sich nur durch den Methylsubstituenten in der Aminogruppe; es ist also ein phenyldimethylpyrazolonmethylamidosulfonsaures Natrium. Ebenso wie beim Melubrin, ist es auch für Novalgin ein Charakteristikum der Mixturen und sterilen wäßrigen Lösungen, daß sie sich allmählich gelb-rot färben, was jedoch weder für die therapeutische Wirkung, noch für die Unschädlichkeit des Medikaments irgendwie von Belang ist.

Bei der Anwendung dieses neuen Pyrazolonabkömmlings stand die Frage im Vordergrund, ob bei günstiger therapeutischer Wirksamkeit keine Schädigungen, sei es lokal oder an irgendeinem Organ, auftreten, oder ob sich sonst irgendwelche unangenehme Nebenwirkungen geltend machen. Alle Antipyretika, die bis heute in Form von Pyrazolon-, Anilin-, Chinolin- und Salizylsäurederivaten zur Anwendung kommen, werden doch mit einer gewissen Reserve vom Praktiker gewählt, da sie alle nicht frei von Nebenwirkungen sind und sehr häufig Schädigungen der verschiedensten Organe je nach der Konstitution des Patienten in höherem oder geringerem Grade hervorrufen. Von all diesen störenden Nebenwirkungen wurde so gut wie nie ein Fall registriert, trotzdem bei der vielseitigen Anwendungsmöglichkeit des „Novalgins“, das per os, subkutan, intramuskulär und intravenös¹⁾ verabreicht werden kann, die Möglichkeit hierzu groß genug war. Ebensowenig wurden bis heute Arzneiexantheme oder Idiosynkrasiefälle bei der protrahierten Darreichung beobachtet.

Das Bestreben der Arzneimittelsynthese wird stets darauf hinauslaufen, Präparate herzustellen, die ein Optimum der Wirksamkeit bieten, verbunden mit einem Minimum der Toxizität und Dosierung; dies scheint bei der Herstellung des „Novalgins“ gelungen zu sein. Denn hier erreichen wir bei minimaler Dosierung ein Optimum der Wirkung, und darin ist das neue Präparat auch seiner Stammsubstanz, dem Altmelubrin, weit überlegen; bei allen Applikationsarten wird die Melubrinwirkung durch die halbe Dosis Novalgin erreicht.

„Novalgin“ ist vor allem ein hervorragendes Antipyretikum. In allen Fällen von fieberhaften Erkrankungen, in denen es angewendet wurde, erfolgte der Fieberabfall prompt, teilweise unter ganz mäßigem Schweißausbruch. Die antipyretische Wirkung hält ungefähr 5—8 Stunden an, dann steigt die Temperatur wieder langsam an, um aber selten wieder die ursprüngliche Höhe zu erreichen und in verhältnismäßig kurzer Zeit die Temperatur auf die Norm zu bringen. Bei der Art der Anwendung haben wir den Eindruck gewonnen, daß die enterale Applikation in Pulvern zu 0,1—0,2 g möglichst stündlich 6—10 mal pro die eine schonendere Wirkung zeigt, der Temperaturabfall fast stets lytisch war und nie auch nur die geringste Störung von seiten des Magen-Darmtraktes beobachtet wurde, auch nicht bei äußerst empfindlichen Patienten, z. B. Kindern mit habituellem Erbrechen.

Die subkutane und intramuskuläre Darreichung (in täglichen Dosen von 0,25—1 g als 50%ige Lösung) kommt im Wirkungsmechanismus derjenigen per os gleich. Ein Infiltrat oder gar eine Abszeßbildung wurde nie beobachtet; ganz selten wurde geringe lokale Schmerzempfindung angegeben, die aber sehr rasch wieder schwand.

Die intravenöse Applikation kommt überall da in Frage, wo eine rasche Entfieberung erwünscht ist, oder eine analgetische Wirkung das Ziel der therapeutischen Anwendung ist. Eine ungenügende Beherrschung der Technik der intravenösen Einspritzung kann hier keinen Schaden setzen, da, wie oben gesagt, nie Reizerscheinungen bei etwaigen Infiltraten des Subkutangewebes beobachtet wurden, wie dies bei der Anwendung anderer wasserlöslicher

Pyrazolon- und Chinolinabkömmlinge nach heutiger Erfahrung für nicht vollkommen ausgeschlossen gilt.

Die Entfieberung bei der intravenösen Darreichung geschieht wesentlich rascher als bei jeder anders gewählten Applikationsart. Oft schon nach 1—2 Stunden fällt die Temperatur auf normale Werte herab, um nach 4—5 Stunden wieder langsam anzusteigen. Gibt man „Novalgin“ zu Beginn eines Temperaturanstieges, so bleibt dieser aus. Die Dosierung bewegte sich in Grenzen von 0,25—1 g einmal täglich; größere antipyretische Gaben wurden intravenös nicht gegeben, da sonst der Temperatursturz zu jäh wird, namentlich dann, wenn die antipyretische Wirkung mit einem Temperaturabfall zusammentrifft. Störungen seitens des Herzens, auch bei schweren Vitien, oder von seiten des Gefäßsystems wurden nie beobachtet. Der Blutdruck, der vielfach kontrolliert wurde, blieb nach Darreichung des Präparates unverändert; der Harn war stets frei von Eiweiß und Zucker. Fast immer erfolgte auf die Injektion ein subjektives Wohlbefinden, ja manchmal trat geradezu eine Euphorie auf.

Diese günstigen Eigenschaften des „Novalgins“ bei seiner zuverlässigen antipyretischen Wirkung setzen seiner Anwendung als Fiebermittel keinerlei Grenzen. Es kamen wohl fast alle fieberhaften Erkrankungen in Frage (über 100 Fälle); ich erwähne hiervon nur, daß das Präparat bei Polyarthritiden rheumatica, Endo- und Perikarditis, akut und rezidivierend, prompte und schonendste Entfieberung und Erleichterung der subjektiven Beschwerden brachte; bei Pneumonien, Grippe und Pleuritiden neben Entfieberung Begünstigung der Diaphorese, bei Typhus sichere und anhaltende Entfieberung, bei Erysipelas faciei außerdem Nachlassen der Kopfschmerzen und der Benommenheit.

Bei Phthisen wurde „Novalgin“ von uns ebenfalls angewandt. Im allgemeinen war auch hier, wie bei allen anderen Antipyretika, der Erfolg nur vorübergehend; doch bei Tuberkulosen im Anfangsstadium, namentlich bei Kindertuberkulose, war der Erfolg als ein günstiger zu bezeichnen: allmählicher Abfall der Temperatur bis zum fieberfreien Stadium.

Auch bei Sepsis kam die antipyretische Wirkung des Präparates zur Geltung. Hier konnte das Fieber zwar nicht beseitigt werden, doch wurde die Temperatur um 1—2° tiefer gehalten und so das subjektive Befinden des Patienten erheblich gebessert. Die Applikation erfolgte in diesen Fällen nur per os, da bei der intravenösen Darreichung die Remissionen zu groß waren, namentlich wenn die antipyretische Wirkung mit dem Fieberabfall zusammentrifft, und die Patienten Frieren oder eine stärkere Diaphorese äußerten.

Neben seinen antipyretischen Eigenschaften besitzt „Novalgin“ eine starke analgetische und in gewissem Grade antiphlogistische Wirkung, indem „Novalgin“ im Organismus wohl Formol abspaltet und dadurch eine antiseptische und pathogene Mikroorganismen beeinflussende Wirkung erzeugt, neben der Wirkung des Pyrazolonderivates. Diese dreifach günstige Wirkung zeigte sich besonders in der Therapie der akuten und chronischen Polyarthritiden. In vielen Fällen war auch hier, besonders bei der Behandlung der akuten Form, der Erfolg äußerst günstig. Die Verabfolgung geschah fast ausschließlich intravenös in Dosen von 0,25 bis 1 g. Schon oft eine Stunde nach der Injektion gaben die Patienten Nachlassen der Schmerzen in den betroffenen Gelenken an; es konnten manchmal sogar aktive und passive Bewegungen in geringem Grade in den stark entzündlichen und geschwollenen Gelenken ohne jede Schmerzäußerung ausgeführt werden. Schweißausbrüche in stärkerem Grade, Schüttelfröste oder sonstige Störungen wurden nicht beobachtet. Immer war auffallend, wie rasch das subjektive Befinden sich besserte.

Im allgemeinen hatte man den Eindruck, als ob der ganze akute Prozeß rascher abließ: lytischer Abfall der Temperatur, rasches Abschwellen der entzündeten Gelenke; vielleicht wurde auch in einigen Fällen eine Endokarditis verhindert. Auch bei Arthritis deformans und Ischias wurde stets ein deutliches Nachlassen der Schmerzen angegeben. In einem Fall von Tendovaginitis crepitans stand die analgetische Wirkung so stark im Vordergrund, daß sich der Gedanke aufdrängte, ob „Novalgin“ nicht überhaupt an Stelle anderer schmerzstillender Mittel treten könne.

Um eine eindeutige und sichere Beobachtung zu haben, wurden die meisten Fälle ausschließlich mit „Novalgin“ behandelt, ohne jede andere Medikation, nur mit Unterstützung physikalischer Heilmethoden (Lichtkasten, Bäder, Packungen usw.).

Aus dem reichen Beobachtungsmaterial lasse ich einige charakteristische Kurven mit kurzer Krankengeschichte folgen. Ich wähle hierzu fünf schwere und komplizierte Krankheitsbilder, aus denen die günstige und unschädliche Wirkung des neuen Präparates zusammenfassend ersichtlich ist.

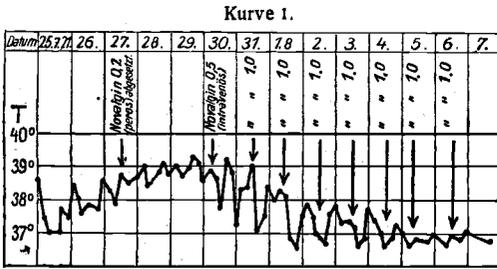
Kurven, wie sie Typhus, Tuberkulose, Erysipel usw. boten, sind des Raum mangels wegen hier nicht aufgeführt.

B. M., 23 Jahre, 9. VII. 1921 eingeliefert. 1917 zum erstenmal Polyarthritiden rheumatica, die sich seither immer meist im Frühjahr oder Winter wiederholte. Vor 14 Tagen starke Schmerzhaftigkeit und Schwellung in allen Gelenken, desgleichen bei der Aufnahme. Herz: starke Verbreiterung nach links; an der Basis ein schabendes, kratzendes Geräusch. Diagnose: Polyarthritiden rheumatica (Rezidiv), Pericarditis sicca (und später hinzukommende Pleuritis exsudativa sinistra). — Verlauf: Auf die 4 ersten Novalgininjektionen 0,5 g intravenös wurde die Temperatur unter leichter Diaphorese etwas herabgesetzt, die Schmerzhaftigkeit in den Gelenken wurde nicht

¹⁾ Das Präparat wird von den Höchster Farbwerken bis jetzt in Tabletten zu 0,5 g für die orale Applikation und in sterilen 50%igen Lösungen zu 1 und 2 ccm (ohne sonstigen Zusatz) für die parenterale Applikation in den Handel gebracht.

wesentlich beeinflusst; Pyrazetin brachte keine Erleichterung. Im weiteren Verlauf wurde Novalgin 3mal 0,1 pro die per os gegeben, worauf die Temperaturen bis auf normale Werte sanken, doch blieben die Remissionen verhältnismäßig groß, offenbar infolge der sich langsam entwickelnden und am 15. VII. deutlich nachweisbaren Pleuritis exsudativa sinistra. Es werden 100 ccm trüb-serösen Exsudates abgelassen.

Am 27. VII. wird Novalgin per os abgesetzt, und, wie ersichtlich, steigt die Temperatur wieder sehr rasch an. Am 30. VII. setzen regelmäßige Injektionen von Novalgin intravenös ein in Gaben von 0,5—1,0 als Höchsttages- und Einzeldosis. Ohne jede weitere Medikation Ausnahme von Herzmitteln und physikalischen Anwendungen fällt jetzt die Temperatur rasch lytisch ab, um schon nach

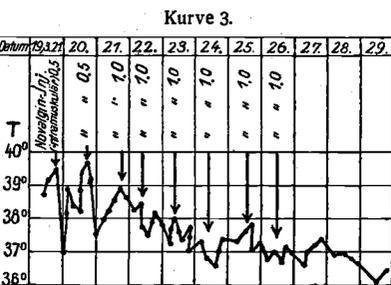


sechs Tagen auf die Norm zurückzukehren und zu bleiben. Zugleich schwinden die Schmerzen in den Gelenken, die Schwellungen gehen zurück, das perikarditische Reiben über der Herzbasis wird kaum hörbar. Die Dämpfung links hinten unten geht um 1½ Querfinger zurück. Später tritt nochmals ein leichtes Rezidiv mit geringem Temperaturanstieg auf, das auf 5 weitere intravenöse Novalgininjektionen à 1,0 g kuptiert ist. Patient ist temperaturrei, die Gelenke sind abgeschwollen und schmerzfrei, Bewegungen unbehindert, Allgemeinbefinden sehr gut. Inzwischen geheilt entlassen.

W. K., 18 Jahre. Mit 11 Jahren zum ersten Male Gelenkrheumatismus; Krankenlager damals von 1½ Jahr Dauer, zur selben Zeit wurde ein Herzfehler festgestellt. 1913 Rezidiv. Anfangs Januar 1921 erneutes Rezidiv mit Schmerzen in beiden Fußgelenken, die aber bald wieder zurückgingen, um in beiden Kniegelenken mit größerer Heftigkeit wieder aufzutreten; die übrigen Gelenke frei, hohes Fieber. Am 28. I. 1921 Einweisung. Das linke Kniegelenk ist stark angeschwollen, die Haut ist entzündlich gerötet; deutlicher Erguß nachweisbar; Bewegungen äußerst schmerzhaft. Herz: Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz (+ ? Stenose).

Therapie: Digi purat-Glycerin 3mal 10 Tropfen täglich, Novalgin intravenös, Alkoholwickel.

Schon am 4. Tag nach den täglichen Applikationen von 1,0 cm³ Novalgin sind Schwellung und Rötung des linken Kniegelenkes, sowie Schmerzhaftigkeit auf Druck und bei Bewegungen erheblich zurückgegangen; Allgemeinbefinden des Patienten wesentlich gebessert. Die Temperatur beginnt lytisch abzufallen, um schon am 6. Tage nach der Einlieferung normale Werte zu erreichen, die auch bestehen blieben. Am 10. Tage nach der Einweisung sind Schwellung, Erguß, Rötung und Schmerzhaftigkeit vollständig verschwunden; Bewegungen im linken Kniegelenk frei; subjektives Befinden sehr gut. Im ganzen wurden 7 Novalgininjektionen à 0,5 g als Höchst-einzel- und -tagesgabe intravenös verabreicht, ohne daß je irgendeine störende Nebenerscheinung beobachtet wurde. Der Blutdruck, der häufig kontrolliert wurde, blieb unbeeinflusst. Auch hier wurden keinerlei andere Medikamente, seien es Antipyretika oder Analgetika, verabreicht. 5 Wochen



nach der Aufnahme mit unverändertem Herzbefund arbeitsfähig entlassen.

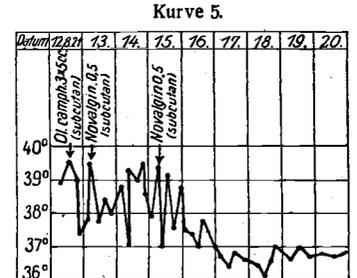
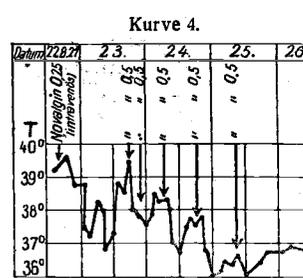
A. K., 18 Jahre. Diagnose: Polyarthritits rheumatica acuta.

Einlieferung am 19. III. 1921. 3 Tage zuvor Kopfschmerzen, Schwindel, Brechreiz und hohes Fieber, verbunden mit Schmerzen in den Metatarsophalangealgelenken des rechten Fußes, die am Aufnahme-tag am stärksten sind. Starker Druck- und Bewegungsschmerz in den Mittelfuß-Zehengelenken rechts, geringe Schwellung, keine Rötung; die übrigen Gelenke frei.

Auch hier wird gleich bei der Einlieferung Novalgin (0,5—1,0 g) verabreicht, aber im Gegensatz zu den anderen Fällen intramuskulär. Die analgetische und antipyretische Wirkung trat auch hier schon am 4. Tage nach der Einlieferung auf. Die Temperatur fällt lytisch ab mit geringen Remissionen, um am 10. Tage auf der Norm zu bleiben; 5 Tage nach der ersten Injektion war Patient frei von Schmerzen. Lokale Reaktionen oder Infiltrate wurden nicht beobachtet. 14 Tage später trat ein leichter Schmerzrückfall auf ohne Temperatur,

der nach 4 ernennten Novalgininjektionen kuptiert war. Am 11. IV. kam eine Angina hinzu, die die Entlassung bis zum 10. V. 1921 verzögerte. Geheilt und arbeitsfähig entlassen.

W. F., 23 Jahre. Am 20. VIII. Erkrankung mit Atembeschwerden, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, hohem Fieber mit teilweiser Benommenheit und Delirien. Starker Husten und Auswurf. Am 22. VIII. 1921 Einweisung. Befund: links hinten ab Schulterblattgräte und links vorne starke Schallverkürzung mit Bronchialatmen und Knistern. Herz o. B. Diagnose: Pneumonia crupposa lob. sup. et inf. sin.



Gleich am ersten Tage der Einlieferung werden 0,25 g Novalgin intravenös gegeben, worauf, wie aus beigefügter Kurve ersichtlich, die Temperatur unter gleichzeitiger Diaphoresis, die ja bei der Pneumonie erwünscht ist, abfällt. Am zweiten Tage erfolgte nochmals eine Remission ohne jeden Schüttelfrost. Auf intravenöse Applikation von je 0,5 g Novalgin morgens und abends täglich ab 23. VIII. fällt die Temperatur mit geringen Remissionen lytisch ab, um schon am Abend des dritten Tages die Norm zu erreichen und beizubehalten. Das Allgemeinbefinden des Patienten hob sich sehr rasch. Der physikalische Befund blieb vorerst noch unverändert. Außer Novalgin, Digi purat und physikalischen Anwendungen wurde kein anderes Antipyretikum oder Diaphoretikum gegeben. Inzwischen geheilt entlassen.

W. H., 18 Jahre. Aufgenommen am 12. VIII. 1921. Vor drei Tagen (9. VIII. 1921) an Uebelkeit, Kopf- und Kreuzschmerzen, hohem Fieber und namentlich stechenden Schmerzen in der rechten Brustseite erkrankt; häufig Schweißausbrüche. Diagnose: Pneumonia crupposa lob. infer. dext.

Zuerst wurde hier die Kampfertherapie angewendet (3mal 5 cm pro die), die ja auch nicht ganz gleichgültig ist, da hier wiederholt Vergiftungen beobachtet wurden¹⁾. Am 2. Tage nach der Einweisung wurde Novalgin subkutan 0,5 g injiziert. Aus der Kurve ist ersichtlich, daß die entfiebernde Wirkung anhaltend blieb; doch erfolgte am folgenden Tage wieder deutlicher Temperaturanstieg. Die zweite Injektion wurde erst 2 Tage später gemacht. Von diesem Tage an fällt die Temperatur lytisch ab mit verhältnismäßig großen Remissionen, wobei es nicht ganz ausgeschlossen ist, daß die antipyretische Wirkung mit der Lysis zusammenfiel. Die Temperatur bleibt vom 6. Tage ab normal. Lokale Reizerscheinungen an den Injektionsstellen traten nicht auf. Befinden des Patienten sehr gut. Geheilt entlassen.

Zusammenfassend möchte ich berichten: „Novalgin“ Höchst hat sich bei allen fieberhaften Erkrankungen als ausgezeichnetes Antipyretikum bewährt. In Gaben von 0,1—1,0 g bewirkt es eine schonende, lytische und prompte Entfieberung. Es kann bei Kindern wie bei Erwachsenen jeglicher Konstitution angewendet werden. Als Dosierung ist für die orale Applikation 6—10mal täglich 0,1—0,2 g oder 3mal 0,5 g, für die parenterale Applikation 0,25—2 g täglich zu empfehlen. Um eine anhaltende Entfieberung und eine sichere analgetische Wirkung zu erzielen, ist die intravenöse Darreichung jeder anderen vorzuziehen. Eine Schädigung oder unangenehme Nebenwirkung auf Herz, Blutgefäßsystem, Magen-Darmtrakt, Nieren oder sonstige Störungen, wie Exanthem, wurden nie beobachtet. Im Subkutangewebe ruft die sterile 50%ige Lösung keine Reizungen oder Infiltrate hervor.

„Novalgin“ ist ein Spezifikum gegen akute und chronische Polyarthritits ohne Berücksichtigung etwa vorhandener Herzkomplikationen, wobei neben der entfiebernden Wirkung die analgetische Wirkung stark betont ist; ebenso günstig ist seine analgetische Wirkung bei Ischias und Muskelrheumatismus.