

Analgetika

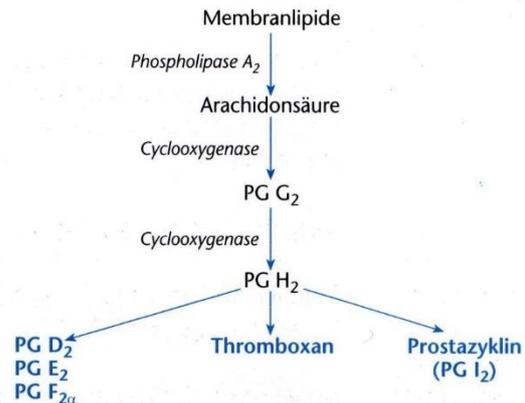
Analgetika sind Medikamente zur Behandlung von Schmerzen. Sie werden in Opioid-Analgetika und Nicht-Opioid-Analgetika unterteilt.

Nicht-Opioid-Analgetika

Es gibt drei große Gruppen von Nicht-Opioid-Analgetika:

- nicht saure Analgetika
- saure Analgetika bzw. nicht-steroidale Antiphlogistika
- selektive COX2-Inhibitoren

Sie alle hemmen die Cyclooxygenase (COX) und dadurch die Synthese des Entzündungsmediators Prostaglandin (Abb. 1).



Prostaglandin E₂ (PG E₂) sensibilisiert Nozizeptoren, fördert eine Entzündungsreaktion und erhöht zentral die Temperatur (über Thermoregulatoren im Hypothalamus).

Tabelle 1 fasst Wirkungen und häufigste Nebenwirkungen der Nicht-Opioid-Analgetika zusammen.

| Wirkstoff | Angriffsort | Wirkung | Nebenwirkungen |
|-----------------------------|---|--|---|
| Paracetamol | Reversible Hemmung der COX im ZNS Aktivierung schmerz-hemmender Bahnen | Analgetisch Antipyretisch Nicht-antiphlogistisch | Hepatotoxisch Nephrotoxisch |
| Metamizol | Reversible Hemmung der COX | Analgetisch Antipyretisch Schwach antiphlogistisch Spasmolytisch | Allergische Reaktionen Agranulozytose Schock |
| Acetylsalicylsäure | Irreversible Hemmung der COX | Analgetisch Antipyretisch Antiphlogistisch Thrombozytenaggregations-hemmend | Gastrointestinale UAW Magen-Darm-Ulzera Allergische Reaktionen Reye-Syndrom Blutungen Harnsäureretention, Ödeme Tinnitus, Schwindel |
| Diclofenac | Reversible Hemmung der COX | Analgetisch Antiphlogistisch Antipyretisch | Gastrointestinale UAW |
| Ibuprofen | Reversible Hemmung der COX | Analgetisch Antiphlogistisch Antipyretisch | Gastrointestinale UAW Kopfschmerz, Tinnitus |
| Selektive COX-2-Inhibitoren | Selektive Hemmung der COX-2 | Antiphlogistisch | Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) Na ⁺ -Wasser-Retention |

Nicht-saure Analgetika

Paracetamol. Paracetamol wirkt analgetisch und antipyretisch. Die Wirkung beruht auf einer reversiblen Hemmung der Prostaglandinfreisetzung im ZNS. Zusätzlich aktiviert Paracetamol absteigende, schmerzhemmende Bahnen.

Paracetamol kann man oral, i.v. oder rektal verabreichen und es stellt die erste Wahl zur Behandlung leichter Schmerzen bei Kindern dar. Die normale Dosis liegt zwischen 0,5-1,0 g und die Gabe kann alle 4-6 h (HWZ = 2 Stunden) wiederholt werden.

Vorsicht ist bei leberinsuffizienten Patienten geboten, da der Abbau die Leber stark belastet. Überdosierungen (> 7 g) können zur Leberzellnekrose mit Gefahr des akuten Leberversagens führen. Aus diesem Grund ist Paracetamol auch zukünftig in größeren Dosierungen rezeptpflichtig. Intoxikationen werden mit N-Acetylcystein (NAC) behandelt und durch Allgemeinmaßnahmen wie Erbrechen, Magenspülung und/oder Hämodialyse unterstützt. NAC reduziert Glutathion, was zum Abbau von Paracetamol benötigt wird. Bei chronischem Missbrauch von Paracetamol können Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis) auftreten.

Metamizol (Novalgin®). Metamizol hemmt die COX reversibel und ist zur Behandlung von starken OP-Schmerzen, spastischen Schmerzen, Koliken, hohem Fieber und Tumorschmerzen geeignet. Selten wird durch Metamizol eine Agranulozytose (CAVE: Heiserkeit, Angina, Rachenwandulzera, Schüttelfrost, Fieber!) ausgelöst. Es ist verschreibungspflichtig und erfordert regelmäßige Blutbildkontrollen. Metamizol kann oral oder langsam i.v. (CAVE: systemischer Schock) verabreicht werden.

Merke:

Metamizol besitzt die höchste antipyretische und analgetische Wirksamkeit aller Nicht-Opioid-Analgetika und ist das einzige mit spasmolytischer Wirkung.

saure Analgetika: NSAR / NSAID

Beispiele: Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Phenylbutazon

Die sauren Analgetika umfassen eine große Gruppe von Analgetika, die unselektiv die COX Hemmen.

Während sich die Hemmung von COX2 antiphlogistisch auswirkt, ist eine Hemmung von COX1 meist unerwünscht und erzeugt die meisten Nebenwirkungen der NSAID:

- allergische Reaktion
- pseudoallergische Reaktion: Asthmaanfall (bronchokonstriktorische Leukotriene steigen)
- Schädigung der Magen-/Darm-Schleimhaut bei 40% der mit ASS 500 mg behandelten Patienten und 20% der mit Diclofenac und Ibuprofen behandelten Patienten. Ein sehr hohes Risiko für gastrointestinale Komplikationen (Blutung, Ulcus) besteht bei der Kombination von NSAID mit Glukokortikoiden, Antikoagulantien und SSRI-Antidepressiva.
- Verlängerung der Blutungszeit durch irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit (der Lebenszeit eines Thrombozyten entsprechend für ca. 10 Tage).
- Nierenschädigung: interstitielle Nephritis und Minderdurchblutung, da Prostaglandin sinkt
- Natrium- und Wasserretention (RAAS beeinträchtigt)
- Schwangerschaftsverlängerung, durch Wegfall der kontrahierenden Prostaglandin-Wirkung auf den Uterus
- Kopfschmerz, Schwindel, Hör- und Sehstörung durch ungeklärten Wirkmechanismus auf das ZNS

NSAID hemmen COX1 und COX2 gleichermaßen. Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer HZW. Am kürzesten wirksam sind ASS und Diclofenac mit ca. 2 h und am längsten wirksam ist Phenylbutazon mit bis zu 70 h.

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS ist der wichtigste Vertreter der klassischen NSAID. Es hemmt die Cyclooxygenase durch Acetylierung irreversibel. Die normale Dosis für einen antipyretischen und analgetischen Effekt liegt bei ca. 0,6 g (Thrombozytenaggregationshemmung ab 0,5g). Ab einer Dosis von 5 g/d wirkt ASS auch antiphlogistisch. Wenn ASS bei Durchblutungsstörungen verschrieben wird, liegt die Dosierung bei 100 mg/d. Magen-/Darmulcera (gilt nicht für ASS 100mg), Asthma, Blutgerinnungsstörungen, Leber- bzw. Nierenschäden und Kinder mit Virusinfekten (CAVE: Reye-Syndrom!) sind eine Kontraindikation für das Medikament. Bei einer Intoxikation sind allgemeine Hilfemaßnahmen angezeigt, es gibt kein Antidot.

Diclofenac (Voltaren®)

Diclofenac wird bei rheumatischen Erkrankungen angewendet. Es wirkt stärker analgetisch als ASS oder Ibuprofen. Diclofenac hat häufig gastrointestinale Nebenwirkungen.

Ibuprofen

Ibuprofen hemmt die COX reversibel. Es wirkt weniger schädlich auf die Magen-Darm-Schleimhaut als ASS oder Diclofenac.

Selektive COX2-Inhibitoren

Beispiele: Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib etc.

Selektive COX2-Hemmer werden zur Behandlung von Arthrose und rheumatoider Arthritis verwendet. Unerwünschte Nebenwirkungen, die durch die COX1-Hemmung bei einer NSAID-Therapie entstehen, fallen weg. Dafür ergeben sich in der Klinik neue Nebenwirkungen: Herzinfarkte und Schlaganfälle haben bereits zur Marktrücknahme von Rofecoxib (VIOXX®) geführt und auch Valdecoxib wurde wegen UAW (dermatologischer Art) vom Markt genommen. Coxibe sollen deshalb allgemein möglich kurz, in geringer Dosierung und nicht bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.

Weitere Nicht-Opioid-Analgetika

Flupirtin

Flupirtin bewirkt zentral eine Aktivierung der neuronalen Kaliumkanäle. Ausströmendes Kalium stabilisiert das Ruhemembranpotential und die neuronale Aktivität nimmt ab. Indirekt werden dadurch NMDA-Rezeptoren gehemmt. Man verwendet Flupirtin zur Therapie des Hexenschusses, Neuralgien, Spannungskopfschmerzen und Tumorschmerzen. Es hat weder antipyretische noch antiphlogistische Wirkung. Bei Myasthenia gravis, Lebererkrankungen und Cholestase ist Flupirtin kontraindiziert.

Nefopam

Nefopam wirkt zentral analgetisch. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Man vermutet, dass Nefopam die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin beeinflusst. Nefopam hat keinen antipyretischen oder antiphlogistischen Effekt. Die zeitliche Anwendung von Paracetamol ist wegen der erhöhten Toxizität nicht empfohlen. Nefopam darf nicht bei Epileptikern, Leberstörungen, KHK, Glaukom und Prostatahyperplasie angewandt werden.

Opioide

Körpereigene Schmerzabwehr

Im Körper gibt es drei Systeme zur Schmerzabwehr: **Endorphine**, **Enkephaline** und **Dynorphine**. Sie differieren in ihrer Verteilung, ihrem Vorkommen und ihrer Affinität zu den jeweiligen Opioidrezeptoren. Die Opioidrezeptoren liegen vor allem in Thalamus, Medulla oblongata, limbischen System und Rückenmark. Man unterscheidet die Wirkung dreier Rezeptorsubtypen (Tab. 1).

| μ -Rezeptorwirkung | κ -Rezeptorwirkung | δ -Rezeptorwirkung |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">▶ Analgesie▶ Atemdepression▶ Miosis▶ Euphorie▶ Bradykardie▶ Abhängigkeit▶ Obstipation | <ul style="list-style-type: none">▶ Analgesie▶ Sedierung▶ Dysphorie (depressive Verstimmung) | <ul style="list-style-type: none">▶ Analgesie▶ Abhängigkeit▶ Halluzinationen |

Aktivierte Opioidrezeptoren führen zu einer verminderten Schmerzleitung und –empfindung. Sie sind an inhibitorische G-Proteine gekoppelt, welche die Wirkung vermitteln. Endorphine werden im ZNS und im Nebennierenmark gebildet.

Wirkstoffe

Dazu gehören (absteigend nach Wirkstärke): Sufentanil > Remifentanil > Fentanyl > Alfentanil > Buprenorphin > Levomethadon > Morphin > Piritramid > Nalbuphin > Pentazocin > Codein > Pethidin > Tramadol > Tilidin.

Merke:

Opioide sind natürliche oder synthetisch produzierte Substanzen, die ähnliche Eigenschaften haben wie das Morphin.

Opioide werden auch synthetisch hergestellt. Sie werden nach ihrer Stärke bzw. analgetischen Potenz eingeteilt.

Merke:

Die analgetische Potenz bzw. Wirkstärke der Opioide wird in Relation zum Morphin angegeben. Morphin hat die Wirkstärke und analgetische Potenz 1.

Beispielsweise hat das stärkste Opioid Sufentanil eine analgetische Potenz von 1000 und ist damit 1000-mal so wirkungsstark wie Morphin.

Als **maximale Analgesie** bezeichnet man die maximal erreichbare schmerzdämpfende Wirkung, die durch Dosiserhöhung nicht weiter ansteigen kann.

Klassifikation

Durch die unterschiedliche Affinität und Wirkung auf den Rezeptor (agonistisch, antagonistisch) kann man Opiode nach ihren klinischen Effekten in vier Gruppen einteilen (Tab. 2).

| Gruppe | Effekt | Beispiel |
|--|---|---|
| Reine Agonisten | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Immer aktivierend ▶ Hohe Affinität und intrinsische Aktivität (Wirkstärke) am μ-Rezeptor ▶ Geringe Affinität zum κ-Rezeptor. | Tramadol, Pethidin, Codein, Piritramid, Morphin, Levomethadon, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil |
| Gemischte Agonisten/ Antagonisten | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Komplexe Wirkung ▶ Hohe Affinität, aber schwache intrinsische Aktivität am μ-Rezeptor ▶ Hohe Affinität und intrinsische Aktivität am κ-Rezeptor. | Pentazocin, Nalbuphin |
| Partielle Agonisten | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Sehr hohe Affinität, aber schwache intrinsische Aktivität am μ-Rezeptor. | Buprenorphin |
| Reine Antagonisten | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kompetitiver Antagonismus an allen Rezeptor-subtypen. | Naloxon, Naltrexon |

Gemischte Agonisten / Antagonisten sollten niemals nach der Gabe reiner Agonisten verabreicht werden, da sie deren Wirkung aufheben können. Der Patient hätte nach der Zweitapplikation stärkere Schmerzen als vorher.

Der partielle Agonist **Buprenorphin** hat die höchste Affinität zum Rezeptor und kann deshalb auch von stärker wirksamen Opioiden nicht verdrängt werden. Vor der Gabe eines stärker wirksamen Opioids müsste man erst das Wirkungsende von Buprenorphin abwarten. Opiode sollten nicht abwechselnd oder in Kombination verabreicht werden.

Morphin

Morphin oder Morphinum (frühere Bezeichnung) war das erste in Reinform isolierte Alkaloid. Es wird aus **Opium** gewonnen. Opium besteht aus vielen (ca. 25) verschiedenen Alkaloiden, z.B. Morphin, Codein, Thebain, Noscapin und Papaverin, die für seine Wirkung verantwortlich sind und Opiate genannt werden.

Übrigens ...

Opiate sind Alkaloide, die man aus Opium gewinnen kann.

Morphin ist mit ca. 10% der Hauptbestandteil des Opiums. Es wirkt:

- analgetisch
- sedativ
- antitussiv
- atemdepressiv
- emetisch und antiemetisch

Außerdem nimmt durch Morphin der Tonus der glatten Muskulatur zu und führt dadurch zu einem Sekretstau in Drüsen, Harnverhalt in der Blase und zu spastischen Obstipationen im Darm. Es wird bei starken Schmerzzuständen verabreicht. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist es kontraindiziert, da es den Hirndruck zusätzlich steigert.

Morphin wird, oral gegeben, gut resorbiert, verliert aber einen Großteil der Wirkung durch einen ausgeprägten First-pass-Effekt.

Abhängigkeit und Abusus

Mit dem chronischen Abusus entwickelt sich eine Toleranz gegen Opiode. Die Entzugssymptomatik äußert sich wie das Fehlen endogener Opiode beim Gesunden: Es kommt zu Schweißausbrüchen, Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Kreislaufversagen.

Ein Entzug dauert 5-10 Tage. Opiode sind plazentagängig und führen zur Abhängigkeit und Entzugssymptomatik bei Neugeborenen abhängiger Mütter.

Opioidintoxikation

Eine Überdosis Opiode ist lebensgefährlich.

Klinik

Die typische Trias bei einer Intoxikation besteht aus:

- Atemdepression
- Koma
- Miosis (Cave: bei gleichzeitiger Hypoxie auch Mydriasis!)

Weitere klinische Zeichen sind Zyanose, verminderte Körpertemperatur, Areflexie und reduzierter Muskeltonus.

Therapie

Oberste Priorität hat die Beatmung bzw. Freihaltung der Atemwege. Opiode können mit **Naloxon** antagonisiert werden. Dabei muss beachtet werden, dass Naloxon eine kürzere Halbwertszeit als die meisten Opiode hat.

Stufenschema der WHO

Das Stufenschema der WHO ist ein Leitfaden zur Therapie von Tumorschmerzen. Dabei beginnt man mit der niedrigsten Stufe. Reicht diese nicht mehr aus, steigert man sich, bis ein schmerzfreier Zustand erreicht ist.

Stufe 1: Nicht-Opioid (Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol) + evtl. Adjuvans

Stufe 2: schwachwirksames Opioid (Codein, Dihydrocodein, Tramadol, Tilidin) + evtl. Nicht-Opioid + evtl. Adjuvans.

Stufe 3: starkes Opioid (Morphin, Buprenorphin, Fentanyl) + evtl. Nicht-Opioid + evtl. Adjuvans.

Adjuvantien sind Substanzen, die selbst keine analgetische Wirkung haben, aber Analgetika in ihrer Wirkung verstärken. Dazu gehören Antidepressiva, Neuroleptika, Glukokortikoide und Carbamazepin. Da es bei einer Therapie mit Opioiden immer zu Obstipation kommt, gehören Laxantien zur ständigen Comedikation!

Zusammenfassung

Nicht-Opioidanalgetika unterteilt man in saure (peripher wirksame) und nicht-saure (zentral wirksame) Substanzen. Beide Gruppen hemmen die Cyclooxygenase und damit die Produktion des Entzündungsmediators Prostaglandin.

Es gibt **selektive COX2-Hemmer**, die weniger unerwünschte Nebenwirkungen haben (noch nicht erwiesen) als unselektive COX-Hemmer.

Opioide sind natürliche oder synthetisch hergestellte Substanzen mit ähnlichen Eigenschaften wie das Morphin.

Die körpereigene Schmerzabwehr besteht aus **Endorphinen, Enkephalinen** und **Dynorphinen**, die zusammen mit den Rezeptoren μ , κ und δ unterschiedliche Wirkung vermitteln (G-Protein-gekoppelt).

Morphin ist die Referenzsubstanz aller Opiode mit der analgetischen Potenz 1.

Sufentanil ist das am stärksten wirksame Opioid unter den eingesetzten Analgetika.

Opioide werden nach ihrer klinischen Wirkung, d.h. agonistischer oder antagonistischer Wirkung auf die körpereigenen Rezeptoren in vier Gruppen eingeteilt.

Opioide können falsch angewandt zur **Abhängigkeit** führen.

Bei einer Überdosis mit Opioiden ist auf eine stabile Atmung zu achten. **Naloxon** (reiner Antagonist) ist **Antidot** der Wahl.

Das WHO-Stufenschema ist ein Leitfaden zur Therapie von Tumorschmerzen.