

Pharmakologie des Schmerzes

2

Kay Brune, Claudia Hoffmann

2.1 Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen von Analgetika

Schmerz ist häufig das Symptom eines Gewebeschadens. Diese Sinneswahrnehmung unterliegt in besonderem Umfang der Bewertung und Kontrolle des Gehirns („without brain no pain!“). Die Intensität der Wahrnehmung hängt von der Aufmerksamkeit, der psychischen Grundstruktur und der Lebenssituation des Patienten ab. Der akute Schmerz übt eine wichtige Schutzfunktion aus. Bei kongenitaler Analgesie kommt es bald zu Verstümmelungen und zum frühen Tod. Der chronische Schmerz hat oft seine Schutzfunktion verloren und muß als eigene Krankheitsentität gesehen werden. Die Ursachen der Chronifizierung sind weitgehend unbekannt.

Einerseits gibt es Analgetika, die im Rückenmark und Gehirn die Verarbeitung bestimmter Afferenzen aus der Peripherie zum Symptom Schmerz beeinflussen und dadurch analgetisch wirken. Sie können als narkotische Analgetika bezeichnet werden. Je nach Herkunft werden sie als Opiate (Alkaloide des Opiums) oder als Opioide (synthetische Analoga) bezeichnet. Sie aktivieren vor allem (Opiat-)- μ -Rezeptoren im ZNS.

Andere Analgetika unterdrücken in der Peripherie oder im Rückenmark die Erregung von Nozizeptoren oder die Weiterleitung dieser Erregungen und wirken dadurch schmerzhemmend. Diese Analgetika wirken zusätzlich auch fiebersenkend. Sie werden daher als antipyretische Analgetika bezeichnet. Alle Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen die Synthese der an der Schmerzentstehung beteiligten Prostaglandine (Cyclooxygenasehemmer).

Der Wirkungsort der hypnotischen/narkotischen Analgetika (Opioide) ist weitgehend geklärt, die verantwortlichen Rezeptoren sind isoliert und charakterisiert. Im Gegensatz dazu ist der Wirkungsmechanismus der antipyretischen Analgetika nicht vollkommen gesichert. Lange Zeit war man der Meinung, daß eine systematische Klassifikation der analgetischen Wirkstoffe aufgrund ihres jeweiligen Wirkortes möglich wäre. Die Einteilung in zentral wirkende Analgetika und peripher wirkende Analgetika beruhte auf dem Befund von Lim [28], der im Tierversuch zeigte, daß Morphin und seine Verwandten in erster Linie dann schmerz-korrelierte (nozizeptive) Reaktionen ausschalten können, wenn sie ins Zentralnervensystem eingebracht werden, und daß antipyretische Analgetika nur dann wirken, wenn sie genügend hohe Konzentrationen in dem Organ erreichen, in dem der Schmerz entsteht. Der Hundever-such nach Lim, bei dem zwei Hunde nebeneinander gelagert und die Kreisläufe beider Tiere miteinander verbunden wurden, sollte zur Differenzierung der Angriffspunkte (peripher vs. zentral) von Analgetika beitragen. Die Einteilung richtete sich danach, ob die Injektion bei Tier A oder Tier B eine analgetische Wirkung hervorrief.

Diese Unterscheidung der Analgetika nach einem zentralen oder peripheren Wirkort kann nach neueren Erkenntnissen nicht mehr als eindeutiges Kriterium akzeptiert werden. Denn einerseits wurde gezeigt, daß auch hohe lokale Konzentrationen von Morphin im traumati-

sierten (entzündlich veränderten) Gewebe die Entstehung von Schmerz unterdrücken können. Andererseits lieferte die Forschung der vergangenen Jahre Hinweise darauf, daß antipyretische Analgetika (z.B. Metamizol, Phenazon, Propyphenazon, Paracetamol) im Zentralnervensystem – vermutlich vor allem im Rückenmark – ihre schmerzdämpfende Wirkung entfalten.

Auch Acetylsalicylsäure und ihre Verwandten gehören zu den antipyretischen Analgetika. Diese Wirkstoffe zeichnen sich durch die zusätzliche Eigenschaft der Entzündungshemmung aus und werden daher auch als antiphlogistische (antipyretische) Analgetika bezeichnet. Es kann heute als gesichert gelten, daß sich ihre antiphlogistische Wirkung am Ort des geschädigten Gewebes entfaltet. Die entzündungshemmende Aktivität der Acetylsalicylsäure und ihrer Verwandten geht einher mit einer antinozizeptiven (analgetischen) Wirkung, die zum Teil ebenfalls im geschädigten Gewebe lokalisiert ist, darüber hinaus jedoch auch eine spinale Wirkebene besitzt.

Aufgrund der dargelegten Befunde hat die Einteilung in Opioidanalgetika die herkömmliche Unterscheidung aufgrund des vermuteten zentralen oder peripheren Wirkortes abgelöst.

2.2 Antipyretische Analgetika

2.2.1 Geschichte der antipyretischen Analgetika

Die Geschichte antientzündlicher Wirkstoffe beginnt bereits im griechisch-römischen Altertum, als Weidenrindendekokte als Fiebermittel verwendet wurden. Ab dem 18. Jahrhundert erlebte die Weidenrinde eine Renaissance, die in der Identifizierung des Salicins und der Entwicklung der Salicylsäure und anderer antipyretischer Analgetika (z.B. Acetylsalicylsäure, Phenazon, Acetanilid) in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts gipfelte. Erst ab dem zweiten Drittel unseres Jahrhunderts konnten sukzessive die Wirkmechanismen der Substanzen geklärt werden. Vane beschrieb erstmals 1971 die Hemmung der Cyclooxygenase durch antipyretische Analgetika [37]. Der Befund einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese als Wirkungsmechanismus der „aspirin-like drugs“ ist insofern sinnvoll, da die in den 60er Jahren charakterisierten Prostaglandine maßgeblich an Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsprozessen beteiligt sind. Diese einfache, monokausale Hypothese erklärte jedoch nicht alle experimentellen Befunde: So wurde z.B. gezeigt, daß Salicylsäure und Paracetamol (Acetaminophen) im entzündeten Gewebe keine Hemmung der Prostaglandin-Synthese hervorrufen, aber in der Lage sind, die Konzentrationen der bei akuten Schmerzen im ZNS freigesetzten Prostaglandine zu senken.

Heute gehören die antipyretischen Analgetika zu den weltweit am häufigsten eingenommenen Arzneimitteln. Neben gut charakterisierten Monopreparaten befinden sich jedoch Kombinationen mit zum Teil wenig plausibler Zusammensetzung auf dem Markt.

Tab. 2.1: Wirkorte und Wirkprofile von antipyretischen Analgetika

Substanz (Gruppe)	Hauptwirkort (zusätzliche Wirkorte)	Wirkung			
		analgetische	antipyretische	antiphlogistische	spasmodolytische
Acetylsalicylsäure (saure antipyretische Analgetika)	Nozizeptor (Hinterhorn des Rückenmarks)	gut	gut	gut	keine in therapeutischen Dosen ^a
Paracetamol (Anilinderivat, nichtsaure)	Hinterhorn des Rückenmarks (Nozizeptor, Gehirn)	gut	gut	keine in therapeutischen Dosen	keine in therapeutischen Dosen
Metamizol (Pyrazol-derivat, nichtsaure)	Hinterhorn des Rückenmarks (Nozizeptor, Gehirn)	stark	stark	gering in therapeutischen Dosen	gering

^a relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur des Uterus über die Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Alle antipyretischen Analgetika können hinsichtlich ihres pharmakologischen Wirkprofils und ihrer physiko-chemischen Eigenschaften noch einmal in Untergruppen eingeteilt werden (Tab. 2.1). Sie hemmen die Produktion der Prostaglandine, d.h. von Mediatoren, die im traumatisierten Gewebe, aber auch im Gefolge von Gewebeschäden im ZNS gebildet werden und an der Ausbildung der Kardinalsymptome der Entzündung beteiligt sind. Prostaglandine werden von der Cyclooxygenase synthetisiert, die in zwei Isoformen existiert: COX-1 und COX-2. Ältere antipyretische Analgetika hemmen beide Isoenzyme (nicht-selektive Cyclooxygenase-Hemmstoffe), neue nur die COX-2 (selektive Cyclooxygenase-Hemmstoffe). Die nicht-sauren Wirkstoffe verfügen in therapeutischen Dosen über keinen meßbaren antiphlogistischen Effekt.

Wirkstoffe, die bei therapeutischer Dosierung auch deutlich antiinflammatorisch wirken, sind nach ihrer chemischen Natur ausschließlich Säuren ($pK_a \sim 3-6$) und werden als antiphlogistische (antipyretische) oder saure antipyretische Analgetika bezeichnet. Die gebräuchlichen sauren Wirkstoffe hemmen beide Cyclooxygenasen. In der Entwicklung befinden sich aber Säuren, die nur die COX-2 blockieren. Die sauren Analgetika werden auch als nichtsteroidale Antiphlogistika (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) bezeichnet und damit von den ebenfalls entzündungshemmend wirkenden Glucocorticoiden und ihren Derivaten (steroidale Antiphlogistika) abgegrenzt. Der Name nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ist ebenfalls gebräuchlich.

2.2.2 Stoffeigenschaften

Innerhalb der sauren antipyretischen Analgetika besteht eine deutliche pharmakologische und physiko-chemische Ähnlichkeit. Die sauren nichtsteroidalen antiphlogistischen/analgetischen Wirkstoffe zeigen aufgrund eines hydrophilen und eines lipophilen Molekülteils eine ausgeprägte hydrophile/lipophile Polarität, besitzen Säurecharakter (pKa-Werte 3–5,5) und werden im Plasma hochgradig (>90%) an Eiweiße gebunden. Saure Analgetika reichern sich besonders im Blut, in Leber, Milz und Knochenmark, aber auch in Kompartimenten mit saurem extrazellulärem pH-Wert an, während sich die nicht-sauren Wirkstoffe weitgehend homogen im Körper verteilen. Zu letzterem Kompartimenttyp zählen insbesondere das entzündete Gewebe, die Wand des oberen Gastrointestinaltrakts und die Sammelrohre der Nieren. Die Akkumulation saurer Analgetika im entzündeten Gewebe wird als entscheidender Faktor ihrer antiinflammatorischen Effekte angesehen. Bei schmerzhaft-inflammatorischen Reaktionen kommt es im entzündeten Gewebe zu Kapillarschäden und zu einem Austritt von Plasmaeiweißen mit gebundenen Arzneistoffen in den Extravasalraum. Aufgrund des im entzündeten Gewebe üblicherweise erniedrigten pH-Wertes können die analgetischen Säuren aus dem Extrazellulärraum leichter in die Zelle eindringen. Auf diese Weise läßt sich auch erklären, warum die Wirkdauer der sauren Analgetika im allgemeinen länger ist als man aufgrund ihrer Plasmahalbwertszeit vermuten könnte. Das entzündete Gewebe verhält sich vermutlich wie ein „tiefes“ Kompartiment, dessen Auffüllung und Entleerung sich mit erheblicher Verzögerung der Konzentration im Plasma anpaßt.

Auf der anderen Seite lassen sich auch eine Reihe unerwünschter Effekte saurer antipyretischer Analgetika im Gastrointestinaltrakt (Ulcerationen), in der Niere (Flüssigkeits- und Kalium-Retention) und bei der Blutgerinnung (Hemmung der Plättchenaggregation) mit der charakteristischen Verteilung analgetischer Säuren erklären (Tab. 2.2). Im chronisch entzündeten Gewebe der Lunge führen saure antipyretische Analgetika durch Hemmung der Prostaglandin-Synthese zur erhöhten Bildung von Leukotrienen und damit zu asthmaähnlichen Reaktionen.

Für neutrale (Paracetamol) bzw. schwach basische (Phenazon und Derivate) nichtsaure antipyretische Analgetika mit nur geringgradiger Plasmaproteinbindung konnte hingegen eine schnelle und homogene Distribution im Organismus nachgewiesen werden. Wie erwartet, zeigten diese Verbindungen eine gute Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Diese Substanzen unterdrücken in der Peripherie die Prostaglandin-Synthese nur schwach. Die für saure Analgetika typischen unerwünschten Wirkungen (v. a. im Gastrointestinaltrakt und in den Nieren) wurden auch bei diesen Substanzen nachgewiesen.

2.2.3 Pharmakodynamik – Hemmung der Cyclooxygenase-Isoformen

Bis Mitte der 80er Jahre vermutete man, daß die Bildung von Prostaglandinen allein von der zellulären Verfügbarkeit des Substrats Arachidonsäure abhängt. Die Metabolisierung erfolgte offensichtlich durch eine ubiquitäre „Cyclooxygenase“ (COX-1). Erste Hinweise auf die Existenz einer weiteren, induzierbaren COX-Isoform gab es, als man nach Stimulation von Monozyten mit Lipopolysaccharid (LPS) eine Neusynthese eines COX-Proteins fand. Diese

Tab. 2.2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der sauren Analgetika

Organsystem	Symptome	Besonders bei
Magen-Darm-Trakt	Übelkeit, Schmerzen, Durchfälle, Verstopfung, Blutungen, Ulcerationen	Acetylsalicylsäure, Indometacin
Niere	Wasser- und Salzretention, Papillenschäden und interstitielle Nephritiden (selten)	Phenylbutazon
Blut	Hemmung der Thrombozytenaggregation Blutungen während der Schwangerschaft	Acetylsalicylsäure (100%)
Knochenmark	Zellschäden (selten)	Phenylbutazon
Leber	Zellschäden (selten)	Phenylbutazon
Zentralnervensystem	Bei Dauertherapie: Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen bis zu Psychosen Bei Überdosierung: Hör- und Sehstörungen, Fieber, Störungen des Säure-Basen-Haushalts allergische Reaktionen Geburtsverzögerung	Indometacin Salicylate Acetylsalicylsäure

Induktion konnte durch Präinkubation der Zellen mit Dexamethason verhindert werden. Wenig später gelang die Identifizierung der neuen Isoform (COX-2). Strukturanalysen zeigten, daß die COX-Isoenzyme eine Homologie von ca. 60% in ihrer Aminosäuresequenz aufweisen (Tab. 2.3). Die von unterschiedlichen Genen kodierten Isoformen unterscheiden sich hinsichtlich Gewebeverteilung und Expressionsregulation (Abb. 2.1). COX-1 ist in fast allen Zelltypen (u.a. Niere, Magen, Thrombozyten, Gefäßendothel) konstitutiv exprimiert und wirkt bei physiologischen Adaptationen mit. Die Induktion von COX-2 erfolgt bei besonderen Belastungen, z. B. im Rahmen von Gewebeschädigungen und Entzündungen. Eine COX-2-Induktion wurde unter anderem in Makrophagen/Monozyten, Endothelzellen, Chondrozyten und Osteoblasten beschrieben. Erhöhte COX-2-Konzentrationen sind auch im Synovialgewebe von Patienten mit Rheumatoid- und Osteoarthritis registriert worden. Diese Befunde führten zur Hypothese, daß eine selektive Hemmung der COX-2 zur Inhibition von Entzündung und Schmerz führen müßte, während COX-1-abhängige Schutzwirkungen im Magen-Darm-Trakt, in der Niere und bei der Blutgerinnung nicht beeinträchtigt würden (Abb. 2.1).

Spätere Studien zeigten, daß die Induktion der COX-2-Expression nicht nur durch Glucocorticoide, sondern auch durch antiinflammatorische Cytokine (IL-4, IL-10, IL-13) gehemmt

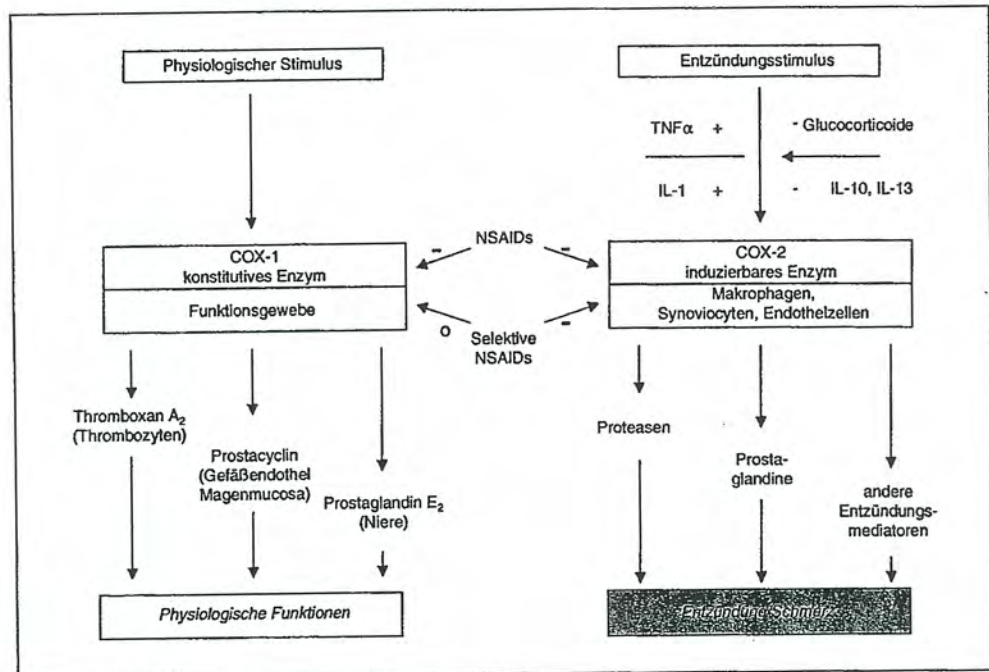


Abb. 2.1: Schematische hypothetische Darstellung der physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Cyclooxygenase-Isoenzyme (nach Vane 1994). + stimulierend, – unterdrückend, ○ kein Einfluß

wird. Glucocorticoide hemmen die Bildung proinflammatorischer, die COX-2 induzierender Cytokine (TNF α , IL-1, IL-6 u. a. m.) und unterdrücken die Bildung der COX-2 im Entzündungsgewebe.

Selektive Hemmung der Cyclooxygenase-2

Die Idee, die COX selektiv zu hemmen, war attraktiv, so daß viele Arzneimittelhersteller umgehend ihre antipyretischen Analgetika auf eine Wirkung an der COX-2 testeten. In einigen experimentellen Systemen erwiesen sich längst bekannte Substanzen (Etodolac, Meloxicam, Nabumeton) als scheinbar selektiv. Eine gründliche Nachuntersuchung der behaupteten COX-2-Spezifität der genannten Arzneistoffe zeigte jedoch, daß die COX-2-Selektivität in Abhängigkeit vom Testsystem und den Versuchsbedingungen erheblich variiert. Als relevante Alternative erwies sich daher der sogenannte Vollblutassay, mit dem die COX-1/COX-2-Selektivität einer Verbindung an klinisch relevanten humanen Blutzellen (z. B. ex vivo) bestimmt wird, die COX-1 (Thrombozyten) oder COX-2 (Monozyten nach LPS-Stimulation) exprimieren. Dadurch konnte differenziert werden, ob ein Arzneistoff unter den Bedingungen der Therapie beim Menschen die COX-1 funktionsfähig läßt, während die COX-2 gehemmt wird. Keines der derzeit therapeutisch eingesetzten sauren antipyretischen Analgetika hemmt die COX-2 selektiv. Einige Substanzen (Diclofenac, Meloxicam, Nimesulid) las-

Tab. 2.3: Unterschiede und Ähnlichkeiten der Cyclooxygenasen

	COX-1	COX-2
Homologie (AS-Segment)	ca. 60%	
mRNA (kiloBasen)	2,8 kB	4,5 kB
Protein (kiloDalton)	71 kDa	71 kDa
Expressionsrate (Variabilität)	2- bis 4fach	10- bis 80fach
Gewebeverteilung	Thrombozyten Endothelzellen Magen, Niere, Glatte Muskulatur	in den meisten Geweben, bes. ZNS, Niere, Gefäße, entzündete Gewebe
Lokalisation	ER	ER, Kernmembran
Hemmung der Expression	?	Glucocorticoide IL-4, IL-10, IL-13
Induktion der Expression	(Östrogene?)	Cytokine, TNF α , IL-1 etc., LPS, Wachstumsfaktoren

sen sich bestenfalls als „präferentielle“ Hemmer der COX-2 bezeichnen, wobei Meloxicam bei vergleichbarer Dosierung mit z.B. Diclofenac durchaus vergleichbare Magen-Darmschäden verursacht.

Moleküleigenschaften der beiden COX-Isoenzyme (Tab. 2.3)

Beide COX-Isoenzyme sind sehr ähnlich gebaut. Die katalytischen Zentren beider Enzymproteine liegen am Ende eines hydrophoben Kanals, der bei der COX-2-Isoform ein etwa 20 % größeres Volumen aufweist. Neben dem hydrophoben Tunnel befindet sich ein zweiter Kanal (*side pocket*), der sich nur bei der COX-2-Isoform im geöffneten Zustand befindet und bei der COX-1 durch einen voluminösen Isoleucin-Rest verschlossen bleibt. Dieser geringe strukturelle Unterschied gilt als Basis der COX-2-selektiven Hemmwirkung von 1,2-Diarylheterocyclen mit Sulfon- bzw. Sulfonamid-Seitenkette, die eine etwa 100- bis 1000fach höhere Affinität zur COX-2- als zur COX-1-Isoform aufweisen. Unterschiede in der Größe der Substratbindungsstellen könnten darüber hinaus auch die unterschiedliche Substratspezifität der COX-Isoformen erklären: COX-1 ist spezifisch für Arachidonsäure und Dihomo- γ -linolensäure; COX-2 ist spezifisch für Arachidonsäure, Dihomo- γ -linolensäure, Eicosapentaensäure, γ -Linolensäure, α -Linolensäure und Linolensäure.

Funktionen der Cyclooxygenase-Isoformen

Die ursprüngliche Annahme, COX-2 sei ein ausschließlich bei Entzündung und Schmerz auftretendes Enzym, läßt sich heute nicht mehr halten. So wird das COX-2-Isoenzym unter anderem konstitutiv in Gehirn und Rückenmark exprimiert und ist in der Niere an der Regu-

lation des Wasser- und Elektrolythaushaltes beteiligt. COX-2 wird im Uterusepithel zu verschiedenen Zeitpunkten der Frühschwangerschaft exprimiert und spielt eine Rolle bei der Nidation des befruchteten Eies sowie bei der für den Aufbau der Plazenta notwendigen Angiogenese. Eine konstitutive COX-2-Expression wurde auch im unstimulierten Magengewebe des Menschen und verschiedener Versuchstiere gefunden. Die Gabe selektiver COX-2-Inhibitoren verzögert die Heilung chronischer Ulcera bei Maus und Ratte. Ob dieser Befund auf den Menschen übertragbar ist, wird derzeit untersucht. Studien der letzten Jahre schreiben der endothelialen COX-2 eine vasoprotektive und antiatherogene Wirkung zu. Auch bei diesem Befund bleibt die klinische Bedeutung zunächst unklar.

Versuche mit Knock-out-Mäusen, die infolge selektiver Gendelektion das jeweilige Isoenzym nicht exprimieren, brachten ebenfalls überraschende Befunde: Wenn die COX-1 nicht exprimiert wird, sind die Tiere gut lebensfähig. Sie bekommen keine spontanen Magenulcera, die durch Indometacin jedoch ausgelöst werden können, und zeigen eine geringere Ausprägung von akuten Entzündungsreaktionen. Nach der ursprünglichen Hypothese des reinen, induzierbaren Enzyms hätte man beim Fehlen der COX-2 nicht mit wesentlichen Funktionsstörungen gerechnet. Die Tiere entwickelten schwere Organfunktionsstörungen (Nephropathien, kardiale Fibrose, fehlende Ovulation), die nicht selten zum Tode führten. Andererseits lassen sich auch verschiedene experimentelle Entzündungen an COX-2-Knock-out-Mäusen induzieren. Trotzdem kann postuliert werden, daß die selektive Hemmung nur der COX-2 einen Fortschritt im Vergleich zu der bisher üblichen Hemmung beider Enzyme darstellen muß – vorausgesetzt, die alleinige Hemmung der COX-2 ist therapeutisch ausreichend.

Prostaglandine als Mediatoren der Hyperalgesie

Cyclooxygenaseprodukte (Prostaglandine) spielen offensichtlich auch eine wesentliche Rolle bei der Schmerzentstehung. Nach einer Gewebeschädigung werden sie nicht nur im betroffenen Gewebe, sondern auch im Rückenmark gebildet. Sie modulieren dort die Übertragung schmerzrelevanter Informationen vom geschädigten Gewebe zum Großhirn. Die in Nerven- und Gliazellen produzierten Prostaglandine fördern in bisher noch unbekannter Weise die Glutamat- und Substanz-P-medierte synaptische Übertragung nozizeptiver Informationen in der Substantia gelatinosa des spinalen Hinterhorns, d.h. vom ersten (Nozizeption) auf das zweite Neuron.

Im traumatisierten Gewebe stellen Prostaglandine per se keine bedeutenden Schmerzmediatoren dar, sondern erhöhen nur die Empfindlichkeit von Nozizeptoren für andere Stimuli, indem sie normalerweise kaum erregbare, polymodale Rezeptoren (*silent nociceptors*) in einen Zustand leichter Erregbarkeit überführen (Abb. 2.2). Diese fast ubiquitär vorhandenen Nozizeptoren sind im gesunden Gewebe mechanoinsensitiv („schlafende“ Nozizeptoren) und werden erst infolge einer pathophysiologischen Alteration (postoperativer oder traumatischer Gewebeschaden) „aufgeweckt“, d.h. ihre Schwellen für mechanische und/oder thermische Reize werden soweit gesenkt, daß nicht-schmerzhafte Reize eine Erregung der Nozizeptoren hervorrufen. Für diesen Prozeß werden gegenwärtig zwei Mechanismen diskutiert: Die erste Hypothese geht davon aus, daß unter dem Einfluß von Prostaglandinen mehr streßabhängige (mechanisch aktivierbare) Ionenkanäle am Nozizeptor verfügbar werden. Im zweiten Modell wird die Kontraktion der Schwann-Zellen im entzündeten Gewebe als Ursache einer ver-

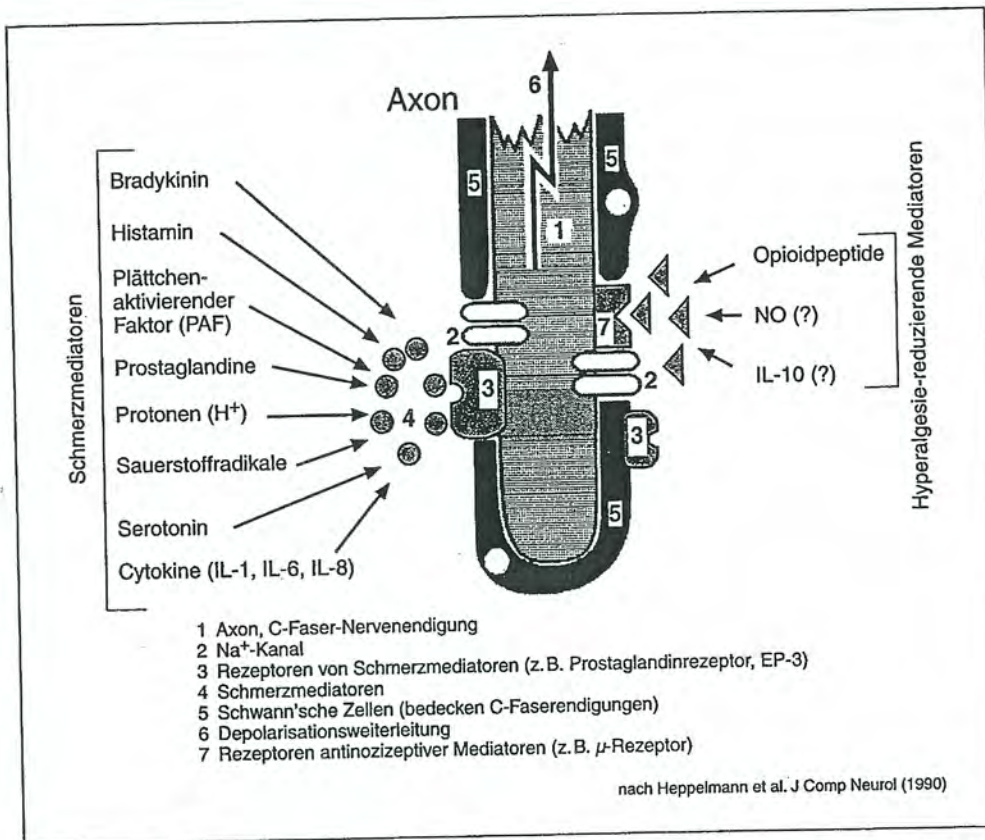


Abb. 2.2: Aktivatoren und Modulatoren polymodaler (wide-dynamic range) Nozizeptoren. Gewebeschädigende Noxen führen zu einer Freisetzung von Kalium-Ionen, Protonen und Bradykinin sowie zur Synthese von Prostaglandinen. Neuropeptide (Bradykinin) und Ionen erregen die Nozizeptoren, während Prostaglandine eine Erhöhung der Empfindlichkeit der Nozizeptoren hervorrufen. Die aus Mastzellen, Blutplättchen und anderen Zellen freigesetzten Mediatoren Histamin und Serotonin begünstigen Vasodilatation und Plasmaextravasation. Proinflammatorische (hyperalgetische) Mediatoren erhöhen die Sensitivität nozizeptiver C-Faser-Nervenendigungen durch Erhöhung der Anzahl rezeptorgekoppelter Ionenkanäle oder durch Kontraktion von Schwann-Zellen: Für Opioidpeptide wird eine inhibitorische Wirkung auf die Nozizeptoren diskutiert. Die Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) und Cytokinen ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen

größerten Nozizeptoroberfläche angesehen. In jüngsten Studien konnte gezeigt werden, daß Prostaglandin E2 und andere inflammatorische Mediatoren Tetrodotoxin(TTX)-resistente Natrium-Kanäle in Neuronen der Hinterwurzelganglien aktivieren, die die Somata dünner und unmyelinisierter C- und A δ -Nervenfasern sind, die nozizeptive Informationen ins ZNS zu transportieren.

Es gilt heute als gesichert, daß die wesentlichste Wirkung der sauren antiphlogistisch/analgetischen Substanzen in der Normalisierung der (PG-abhängig) erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptoren im geschädigten Gewebe besteht. Cyclooxygenase-Hemmer lösen keinen

analgetischen Effekt im engeren Sinne aus, sondern wirken durch Normalisierung der Sensitivität von Nozizeptoren „antihyperalgetisch“. Neben dieser peripheren Komponente trägt auch die Blockade der Prostaglandin-Synthese im Hinterhorn des Rückenmarks zur Antihyperanalgesie bei, was in verschiedenen experimentellen Studien nachgewiesen werden konnte. Im Hinterhorn des Rückenmarks, einer „Filterstation“ der Schmerzleitung, ist die COX-2 konstitutiv exprimiert und stellt das dominante Isoenzym dar, das durch eine periphere Gewebsschädigung induziert wird. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß der spezifische COX-2-Inhibitor Celecoxib zu einer Senkung der durch eine periphere Entzündung induzierten Prostaglandin-E₂-Synthese in der Zerebrospinalflüssigkeit führt, während ein entsprechender Effekt nach Gabe eines selektiven COX-1-Hemmers ausblieb.

Neben der Verminderung der Prostaglandin-Synthese tragen augenscheinlich auch erhöhte Konzentrationen andere Arachidonsäuremetabolite zur analgetischen Wirkung von antipyretischen Analgetika bei. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, daß die Aktivierung von μ -Rezeptoren durch Opioide zu einer Aktivierung der Phospholipase A₂ führt. Der infolgedessen vermehrt synthetisierte Metabolit des 12-Lipoxygenase-Weges, 12-Hydroperoxyeicosatetraensäure (12-HPETE) aktiviert spannungsabhängige Kaliumkanäle, vermindert die Dauer des Aktionspotentials und führt zu einer Hemmung der Transmitterfreisetzung, was durch saure antipyretische Analgetika verstärkt werden kann (Lipoxygenaseshift).

Das Rückenmark ist der Hauptwirkort antipyretischer Analgetika. Die Senkung der erhöhten Aktivität spinaler Neurone durch Metamizol geht mit einer Reduktion der Prostaglandin-Synthese im Zentralnervensystem einher. Hohe Dosen von Paracetamol bewirken ebenfalls eine Verminderung der Prostaglandinsynthese im Zentralnervensystem, ohne daß dieser Effekt jedoch schlüssig erklärt werden kann, da Paracetamol keine direkte COX-Hemmung verursacht.

Prostaglandine als Mediatoren der Fieberentstehung

Die Körpertemperatur wird durch hypothalamische Zentren reguliert. Das hochvaskularisierte, mit fenestrierten Kapillaren und weitem, flüssigkeitsgefülltem Perivaskularraum versehene Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) ist ein Sensorsystem für im Blut zirkulierende endogene Pyrogene sowie für die Kommunikation zwischen peripherem Immunsystem und Zentralnervensystem. Hier lokalisierte Zellen (subarachnoidale Endothelzellen) setzen unter dem Einfluß von IL-1 und TNF α Prostaglandine, vor allem Prostaglandin E₂, frei. Im Tierversuch konnte nach intrazerebroventrikulärer Injektion von Prostaglandinen Fieber erzeugt werden. Zentral synthetisiertes Prostaglandin E₂ scheint also der zentrale Signalüberträger in der Fieberentstehung zu sein, da die Fieberreaktion durch Mikroinjektionen von Metamizol und Ketorolac in die entsprechende Hypothalamusregion unterdrückt werden kann. Die normale Thermoregulation wird durch antipyretische Analgetika jedoch nicht beeinflusst.

Insbesondere nicht-saure antipyretisch wirksame Analgetika treten relativ leicht in das Zentralnervensystem über. Ein Teil der antipyretischen Wirkung erfolgt wahrscheinlich über Hemmung der zentralen Prostaglandinsynthese im Bereich des vorderen Hypothalamus und ist somit zentraler Art.

2.2.4 Pharmakokinetik: Aufnahme, Verteilung, Elimination, Arzneimittelinteraktionen

Saure antipyretische Analgetika

Alle im Modell des Carrageeninödems wirksamen Substanzen zeigen ein ähnliches physiko-chemisches Profil (lipophile/hydrophile Polarität, ähnliche pKa-Werte sowie eine hochgradige Plasmaproteinbindung, vgl. Tab. 2.4). Die sauren antipyretischen Analgetika lassen sich hinsichtlich ihrer Potenz (die für den antiinflammatorischen Effekt notwendige Einzeldosis) sowie ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (Tab. 2.4) differenzieren. Im folgenden werden wichtige Vertreter folgender Gruppen besprochen:

- Saure antipyretische Analgetika mit geringer Potenz und kurzer Eliminationshalbwertszeit
- Saure antipyretische Analgetika mit hoher Potenz und kurzer Eliminationshalbwertszeit
- Saure antipyretische Analgetika mit mittlerer Potenz und mittlerer Eliminationshalbwertszeit
- Saure antipyretische Analgetika mit hoher Potenz und kurzer Eliminationshalbwertszeit
- Saure antipyretische Analgetika mit hoher Potenz und langer Eliminationshalbwertszeit.

Saure antipyretische Analgetika mit geringer Potenz und kurzer Eliminationshalbwertszeit

Das pharmakokinetische Profil einer Substanz hat sich als wichtiges Kriterium für die optimale therapeutische Auswahl eines antipyretischen Analgetikums erwiesen (Tab. 2.4). So sind bei akuten Schmerzzuständen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, Schmerzen nach Bagatellverletzungen) zuverlässig und schnell anflutende, auf der anderen Seite aber auch schnell eliminierbare saure Analgetika indiziert (Tab. 2.5). Prototypen dieser Gruppe sind Ibuprofen und Acetylsalicylsäure.

Ibuprofen ist ein Vertreter der 2-Arylpropionsäuren. Von den optischen Isomeren hemmt augenscheinlich nur die S-Form peripher die COX. Ibuprofen ist in Deutschland als Racemat (1:1-Gemisch der Enantiomere) zugelassen. Man kann von einer protrahierten Wirkung des Racemats ausgehen, da R-Ibuprofen in vivo fast vollständig in die S-Form umgewandelt wird. S-Ibuprofen hat keine gesicherten Vorteile. In Abhängigkeit von seiner galenischen Formulierung zeigt Ibuprofen ein unterschiedliches Absorptionsverhalten (z. B. schnelle Absorption von Salzen) bei insgesamt ausgezeichneter Bioverfügbarkeit. In analgetischer Dosierung (bis 1,2 g pro Tag) ist das Risiko von Ulcerationen nicht meßbar erhöht.

Ibuprofen ist hinsichtlich seines Sicherheitsprofils der Acetylsalicylsäure vorzuziehen. Nach Einnahme von Ibuprofen wurden einige Fälle von Pseudotumor cerebri, Kopfschmerz, Sehstörungen sowie Meningitis beschrieben (meist Lupus-erythematodes-Patienten). Ibuprofen kann in einigen seltenen Fällen zur Retention von Lithium sowie zu einer verminderten renalen Elimination von Methotrexat führen.

Acetylsalicylsäure (ASS) wird in einer Einzeldosis von 0,5–1 g als Analgetikum und Antipyretikum, in höherer Dosierung (Einzeldosis > 1 g) als Antiphlogistikum eingesetzt. ASS wird z. T. bereits im Magen absorbiert und im Plasma und Gewebe mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 15 min (bei Dosen < 1 g) deacetyliert. Die Substanz führt häufig zu uner-

Tab. 2.4: Pharmakokinetische Eigenschaften saurer antipyretischer Analgetika (nach Brune und Lanz, 1985)

Pharmakokinetische/ chemische Subklassen	Orale Bioverfügbarkeit (%)	$t_{1/2\beta}^2$ (t_{max})	Einzel- dosis (maximale Tagesdosis) bei Erwachsenen
a) Geringe Potenz/Schnelle Elimination			
Salicylate:			
Acetylsalicylsäure	~50% dosisabhängig	~15 min	0,05–1 g ³ (~6 g)
2-Arylpropionsäuren:			
Ibuprofen	100%	2 h	200–800 mg (2,4 g)
b) Mittlere Potenz/ Mittlere Eliminationsgeschwindigkeit			
Salicylate:			
Diflunisal	80–100%	8–12 h dosisabhängig	250–500 mg (1 g)
2-Arylpropionsäuren:			
Naproxen	90–100%	12–15 h ⁴	250–500 mg (1,25 g)
Arylessigsäuren:			
6-Methoxy-2-naphthyl- essigsäure (aktiver Nabumeton-Metabolit)	20–50%	20–24 h	0,5–1 g (1,5 g)
c) Hohe Potenz/Schnelle Elimination			
2-Arylpropionsäuren:			
Ketoprofen	~90%	2–4 h	25–100 mg (200 mg)
Aryl-/Heteroaryl- essigsäuren:			
Diclofenac	~50% dosisabhängig	1–2 h	25–75 mg (150 mg)
Indometacin	~100%	2–3(–11 h) ⁴	25–75 mg (200 mg)
d) Hohe Potenz/ Langsame Elimination			
Oxicame:			
Piroxicam	~100%	14–160 h ⁴	20–40 mg; initial: 40 mg
Tenoxicam	~100%	25–175 h ⁴	20–40 mg; initial: 40 mg
Meloxicam	~90%	20 h ⁵	7,5–15 mg

¹ Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach oraler Applikation.

² Terminale Eliminationshalbwertszeit.

³ Thrombozytenaggregationshemmende Einzeldosis: 50–100 mg; analgetische Einzeldosis: 0,5–1 g.

⁴ Enterohepatischer Kreislauf.

⁵ Monolithische säurefeste Tabletten oder ähnliche galenische Zubereitungen.

Tab. 2.5: Indikationen und Dosierungen von antipyretischen Analgetika

Wirkstoff (Markenname)	ASS (Aspirin)	Diclofenac (Voltaren)	Ibuprofen (Brufen)	Naproxen (Naprosyn)	Ketoprofen (Orudis)	Piroxicam (Feiden)	Metamizol (Novalgin)	Paracetamol (Tylenol)	Propyphenazon (Optalidon)
Fieber	1-3 x tgl. ~10 mg/kg	** 10 mg/kg ^b	1-3 x tgl. 10 mg/kg ^b	*	*	*	1-3 x tgl. 15 mg/kg	1-3 x tgl. 15 mg/kg ^b	1-3 x tgl. 15 mg/kg ^b
Kopfschmerz	0,5-1 g	* 0,2-0,6 g ^c	0,2-0,6 g ^c	*	20-50 mg ^c	*	0,5-1 g ^c	0,5-1 g ^c	0,5-1 g ^c
Dysmenorrhoe	*	* 0,2-0,6 g ^c	0,2-0,6 g ^c	0,25-0,5 g ^d	20-50 mg ^c	*	*	(0,5-1 g ^f)	(0,5-1 g ^f)
Kolik	*	75 mg, p.e.	*	*	*	1,5 g p.e.	*	*	*
Arthrose	0,5-1 g ^c	25-50 mg ^c	0,2-0,6 g ^c	0,25-0,5 g ^d	25-50 mg ^c	(20 mg ^e)	*	(0,5-1 g ^c)	(0,5-1 g ^c)
Rheumatoide Arthritis	*	50 mg ^c	0,8 g ^c	0,5 g ^c	50-100 mg ^c	20 mg ^e	*	?	?
Gichtanfall	*	50 mg ^c	0,8 g ^c	0,5 g ^c	50-100 mg ^c	20 mg ^e	*	*	*
Metastasen- schmerz	**	50 mg ^c	0,8 g ^c	0,5 g ^c	100 mg ^c	20 mg ^e	1 g ^c	1 g ^c	1 g ^c

a * Keine Indikation der 1. Wahl (Ansicht des Autors).
 b Kinderdosierungen sind gleich.
 c Einzeldosen (bis zu 4 x tgl. wiederholbar).

d Einzeldosis (bis zu 2 x tgl. wiederholbar).
 e Einmal täglich (Initialdosis mgl.), keine besonders geeignete Indikation.
 f evtl. als Zusatzmedikation zur Kupierung von Schmerzspitzen.

wünschten Wirkungen im Gastrointestinaltrakt (Inzidenz von Magenulcera und schweren Blutungen 1:5000 bei regelmäßiger Gabe analgetischer Dosen). Neben einer Synthesehemmung zytoprotektiver Prostanoiden ist für die unerwünschten gastralen Wirkungen auch ein lokal irritierender Effekt der ASS verantwortlich. ASS liegt im Magensaft überwiegend in nicht-dissoziierter Form vor, wird bei der Mucosapassage in Salicyl- und Essigsäure gespalten und kann auf diese Weise die Epithelzellen direkt schädigen. ASS führt bei ca. 10% aller Patienten mit Asthma bronchiale zum sogenannten „Aspirin-Asthma“. Als Mechanismus des dabei ausgelösten Bronchospasmus wird ein Konzentrationsabfall von bronchodilatierendem Prostaglandin E₂ sowie eine vermehrte Bildung bronchokonstriktorischer Leukotriene („Lipoxygenase-Shift“) diskutiert. Hohe Salicylatdosen (>5 g/Tag) verstärken die Wirkung von indirekten Antikoagulantien (4-Hydroxycumarin-Derivate) und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe).

ASS ist kontraindiziert bei Patienten mit Magen-Darm-Ulcera, erhöhter Blutungsneigung und Asthma bronchiale. Das Reye-Syndrom, eine Meningoencephalopathie mit fettiger Degeneration von Leber und anderen parenchymatösen Organen, kann nach ASS-Einnahme durch Kinder mit fieberhaften Virusinfekten (z.B. Windpocken) entstehen. Kinder vor der Pubertät, die an Virusinfektionen erkrankt sind, dürfen daher nicht mit ASS behandelt werden. Aufgrund von Blutungsneigung und vorzeitigem Verschluss des Ductus Botalli sollte Acetylsalicylsäure im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft nicht verwendet werden.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung niedriger ASS-Dosierungen (50–100 mg) werden für die Reinfarktprophylaxe genutzt. Dieser Effekt hält etwa 7 Tage an, da die thrombozytäre COX-1 irreversibel gehemmt wird.

Anthranilsäurederivate (Fenamate), die eine dem Ibuprofen äquivalente analgetische Wirkung besitzen, haben heute wegen ihrer unerwünschten Wirkungen (häufige Diarrhöen, einige Fälle von Nephrotoxizität, Krämpfe) in der Schmerztherapie kaum noch Bedeutung.

Saure antipyretische Analgetika mit mittlerer Potenz und mittlerer Eliminationshalbwertszeit

Zu Vertretern dieser Gruppe gehören Naproxen und Diflunisal. Das als reine S-Form zugelassene Naproxen ist bei schmerzhaften Regelblutungen, nach der Geburt und bei Migräne indiziert. Diflunisal (Difluorphenylsalicylat) verfügt im Vergleich zu ASS über eine längere Halbwertszeit (8–12 h) (vgl. Tab. 2.4).

Saure antipyretische Analgetika mit hoher Potenz und kurzer Eliminationshalbwertszeit

Antipyretische Analgetika dieser Gruppe werden bevorzugt zur Therapie entzündlicher Schmerzen (chronische Polyarthrit, Wundschmerzen nach operativen Eingriffen an Muskulatur und Knochen) verwendet. Das für diese Indikationen weltweit am häufigsten eingesetzte Diclofenac hemmt die COX-2-Isoform etwas stärker als das COX-1-Enzym und besitzt eine im Vergleich zu anderen sauren Analgetika relativ geringe Inzidenz unerwünschter gastroin-

testinaler Ereignisse. Die Schwachstellen des Diclofenac liegen in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften begründet (Tab. 2.4). Die klassische, magensaftresistent-ummantelte (monolithische) Diclofenac-Natrium-Tablette kann gelegentlich viele Stunden im Magenumen verweilen, so daß die Absorption und damit der Wirkeintritt u. U. um Stunden verzögert werden. Nach der Absorption von Diclofenac kommt es durch eine variable hepatische Extraktion zu einem First-pass-Verlust des Wirkstoffs. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften limitieren den therapeutischen Einsatz von Diclofenac bei akuten Schmerzen. Durch die Einführung neuer galenischer Formen (dispergiertes oder an Ionenaustauscherharz gebundenes Diclofenac) ist es möglich, die Schwächen des Wirkstoffs in den bisher üblichen galenischen Formen zu überwinden. Diclofenac bedingt bei ca. 5% der Patienten einen (meist passageren) Anstieg der Transaminasen.

Weitere Vertreter potenter saurer Analgetika mit kurzer Eliminationshalbwertszeit – z. B. Indometacin, Ketoprofen – weisen eine hohe orale Bioverfügbarkeit, jedoch auch ein relativ hohes Risiko unerwünschter Wirkungen auf.

Saure antipyretische Analgetika mit hoher Potenz und langer Eliminationshalbwertszeit

Viele Oxicame (Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam) werden aufgrund ihrer langen Halbwertszeit (Tab. 2.4) bei chronischen, den ganzen Tag über andauernden intensiven Schmerzen eingesetzt (z. B. bei chronischer Polyarthrit und Knochenmetastasen). Sie sind für die Therapie akuter passagerer Schmerzen und Fieberzustände jedoch ungeeignet, da sie langsam eliminiert werden und über einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf verfügen. Grundsätzlich besteht bei diesen Substanzen auch ein größeres Risiko unerwünschter Wirkungen im Gastrointestinaltrakt und in der Niere. In Vergleichsstudien mit Indometacin weist Piroxicam schwerwiegendere unerwünschte Wirkungen im Gastrointestinaltrakt auf, verursacht aber auch andere unerwünschte Effekte, wie z. B. Leukopenie, Transaminasenanstieg, Nierenfunktionsstörung, Phototoxizität und schwere Hautschäden.

Saure antipyretische Analgetika mit langer Halbwertszeit sollten aufgrund der bestehenden Kumulationsgefahr bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden.

Nichtsaure antipyretische Analgetika

Anilin-Derivate

Von den Anilin-Derivaten findet heute nur noch Paracetamol therapeutische Anwendung für leichte bis mittelstarke Schmerzen nicht viszeralen Ursprungs oder febrile Zustände (Tab. 2.6). Die Substanz weist in den üblichen Dosierungen gering einzuschätzende unerwünschte Wirkungen auf. Paracetamol ist der Hauptmetabolit des aufgrund nephrotoxischer Effekte aus dem Verkehr gezogenen Phenacetins (interstitielle Nephritis). Paracetamol wird erst im Dünndarm resorbiert und sollte bei Pylorospasmen (bei Migräne auftretend) rektal appliziert werden. Paracetamol wird hauptsächlich in Phase-II-Reaktionen zum Glucuronid und Sulfat metabolisiert (Abb. 2.3). Ein in geringem Ausmaß ($\leq 3\%$) via Cytochrom P-450

Tab. 2.6: Pharmakokinetische Eigenschaften nichtsaurer antipyretischer Analgetika

Subklassen	Proteinbindung (%)	Orale Bioverfügbarkeit (%) (t_{max} , Std.)	$t_{1/2}$, β^b	Einzeldosis (maximale Tagesdosis)
Anilin-Derivate:				
Paracetamol	5–50% dosisabhängig	70–100% dosisabhängig (~1)	1,5–2,5 h	0,5–1 g (4 g)
Pyrazolinon-Derivate:				
Phenazon	<10%	~100% dosisabhängig (~1)	5–15 h	0,5–1 g (4 g)
Propyphenazon	~10%	~100% dosisabhängig (~1)	1–2,5 h	0,5–1 g (4 g)
Metamizol-Natrium ^c	<20%	variabel/Prodrug (Tropfen ~0,3 Tabl. ~1)	–	0,5–1 g (4 g)
4-Methylamino-phenazon ^d	58%	~100%	2–4 h	–
4-Aminophenazon ^d	48%	–	4–5,5 h	–
Selektive COX-2-Inhibitoren:				
Celecoxib ^e	~97%	~80% (2–4)	11 h	100–200 mg (400 mg)
Rofecoxib ^f	~98%	~100% (2–4)	~17 h	12,5–25 mg (50 mg)

^a Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach oraler Applikation.

^b terminale Eliminationshalbwertszeit.

^c Noraminopyrinmethansulfonat-Natrium.

^d Metamizol-Metaboliten.

^e Daten mit Erlaubnis von Searle; nachgewiesene Wirkung bei Osteoarthritis.

^f Daten mit Erlaubnis von MSD; nachgewiesene Wirkung bei Osteoarthritis.

entstehender reaktiver Metabolit (N-Acetyl-p-benzochinonimin) wird normalerweise durch Kopplung an Glutathion inaktiviert (Abb. 2.3). Eine Erschöpfung der hepatischen Glutathion-Reserven tritt jedoch bei Paracetamol-Überdosierung (>6–8 g) auf, so daß unter diesen Umständen der reaktive Metabolit kovalente Bindungen mit zellulären Proteinen eingehen kann. Dadurch kann es dosisabhängig zu reversiblen funktionellen Störungen, Leberzellnekrosen und Leberkoma kommen. Im Falle einer vorgeschädigten Leber sollen entsprechende lebensbedrohliche Leberzellschädigungen auch bereits bei noch zugelassener hoher Dosierung vorgekommen sein. Ein hohes Risiko beim Alkoholiker wird behauptet, konnte aber bisher nicht belegt werden. Zur Behandlung von Paracetamol-Intoxikationen wird vor allem der Sulfhydryldonor N-Acetylcystein eingesetzt.

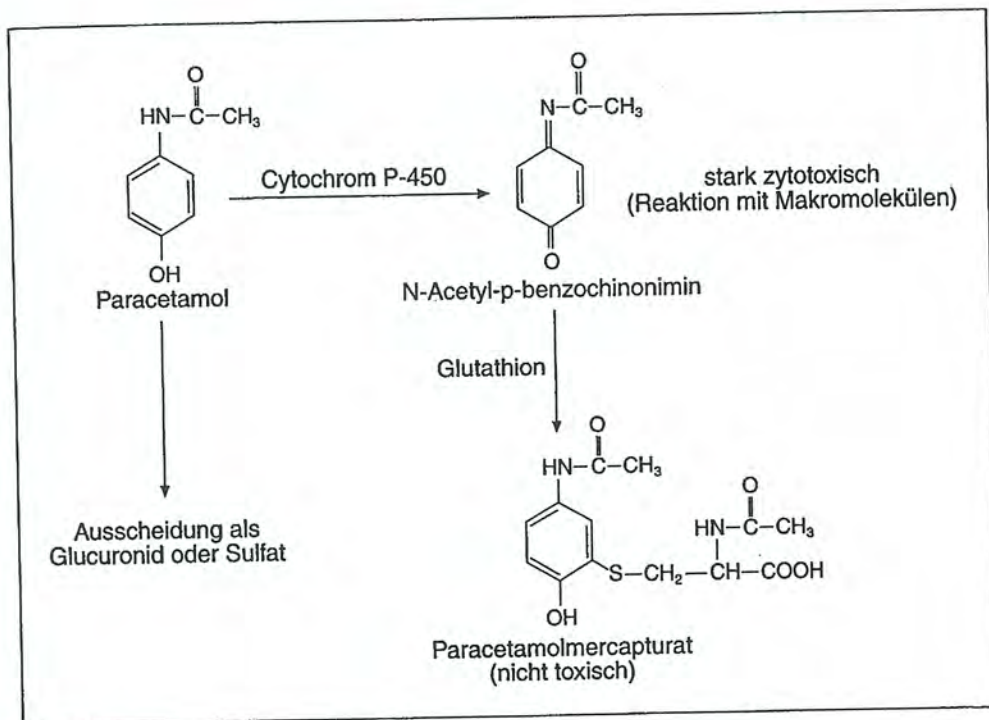


Abb. 2.3: Schematische Darstellung des Paracetamol-Metabolismus

Paracetamol sollte aufgrund der beschriebenen möglichen unerwünschten Effekte nicht bei Leberkranken und bei Alkoholikern angewendet werden. Die geringe analgetische Potenz und die scheinbare Ungefährlichkeit führt immer wieder zu Leberschaden (Koma) durch Überdosierung.

Pyrazolinon-Derivate

Pyrazolinone (Tab. 2.6) verfügen über gute analgetische Effekte und werden bei mäßigen bis mittelstarken Schmerzen eingesetzt. Metamizol, Phenazon und Propyphenazon stellen die vorherrschend eingesetzten antipyretischen Analgetika in Lateinamerika, vielen Ländern Asiens sowie Ost- und Mitteleuropas dar. Phenazon und Propyphenazon sind Bestandteil einer großen Anzahl analgetischer Kombinationspräparate.

Das bei schweren Fieberzuständen indizierte Metamizol ist hinsichtlich seiner analgetischen und antipyretischen Potenz Phenazon, Paracetamol und Acetylsalicylsäure überlegen. Der Substanz wird eine direkte spasmolytische Wirkung an der glatten Muskulatur zugeschrieben. Das gut wasserlösliche Metamizol findet bei der Therapie akuter Ureter- und Gallenkoliken Anwendung (intravenöse Applikation).

Da nach (besonders schneller) intravenöser Injektion von Metamizol-Schockreaktionen mit tödlichem Ausgang und (häufiger) Schockfragmente beschrieben worden sind, sollte die Substanz langsam injiziert und unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Zum Risiko einer Schockreaktion gibt es nur Schätzungen. Dabei zeigt sich, daß Schock und Schockfragmente bei allen COX-Hemmern – insbesondere bei parenteraler Applikation – auftreten [35]. Das Agranulozytose-Risiko nach Metamizol-Gabe wird inzwischen mit einer Größenordnung von 1:1000000 angegeben. Es ist bei rechtzeitiger Gabe von gentechnisch hergestelltem koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) gut reversibel. Pyrazolonderivate führen – wie auch COX-Hemmer – sehr selten zu schweren allergischen Hauterkrankungen oder zu Blutdruckabfällen.

Im Gegensatz zu dem nicht mehr auf dem Markt befindlichen Aminophenazon wirken die heute therapeutisch eingesetzten Pyrazolinon-Derivate nicht nitrosaminbildend und sind daher im Magen nicht kanzerogen. Trotz unselektiver Hemmung der COX-1 und COX-2 kommt es unter der Therapie mit Pyrazolinon-Derivaten nicht zu Magen-Darm-Schäden, Flüssigkeitsretention und Hemmung der Blutgerinnung – im Gegensatz zu allen sauren anti-phlogistischen Analgetika.

Kontraindikationen für Pyrazolinone sind Blutbildungsstörungen, hepatische Porphyrie, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel und Nierenfunktionsstörungen.

Selektive COX-2-Inhibitoren

Seit der Entdeckung der COX-2-Isoform sind eine Reihe neuer Verbindungen synthetisiert und hinsichtlich ihrer COX-2-Selektivität getestet worden. Wie erwähnt, wird als Basis der COX-2-selektiven Hemmwirkung von 1,2-Diarylheterocyclen mit Sulfon- bzw. Sulfonamid-Seitenkette (z.B. Celecoxib, SC-58125) eine spezifische Einlagerung in die „side pocket“ im hydrophoben Tunnel der COX-2-Isoform diskutiert.

Der selektive COX-2-Hemmstoff Celecoxib wurde zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis und Arthroseschmerzen zugelassen. Der selektive COX-2-Inhibitor Rofecoxib wurde an Patienten mit Rheumatoid- und Osteoarthritis erprobt. In einer klinischen Studie an Patienten mit Kniegelenksarthrose zeigte Celecoxib analgetische und antiphlogistische Effekte in Dosen von 100–200 mg (2mal täglich), ohne schwere gastrointestinale Komplikationen und Störungen der Blutgerinnung hervorzurufen. Die Substanz zeigt in vitro eine 375fach höhere Affinität zu COX-2 als zu COX-1. Sowohl Celecoxib als auch Rofecoxib erwiesen sich beim Menschen weiterhin als effektive Analgetika bei moderaten bis schweren Schmerzzuständen nach Zahnoperationen.

Ersten klinischen Berichten zufolge scheinen selektive COX-2-Hemmer wenig gravierende Nebenwirkungen aufzuweisen, vor allem fehlen Magen-Darm-Ulcerationen. Allerdings sind diese Substanzen bisher nur an ausgewählten Patientenkollektiven getestet worden. Zu möglichen Langzeitwirkungen der entsprechenden Testsubstanzen können zur Zeit noch keine Angaben gemacht werden. Zur Therapie postoperativer Schmerzen eingesetzte selektive COX-2-Inhibitoren könnten – theoretisch – die Wundheilung über Hemmung der Angiogenese verzögern. Aufgrund von Tierversuchen an Mäusen, denen man das COX-2-Gen dele-

tiert hat, kann eine Beeinträchtigung der Fetalentwicklung oder weiblichen Fertilität durch selektive COX-2-Hemmer nicht ausgeschlossen werden. Einflüsse auf den Wasser- und Elektrolythaushalt sind wahrscheinlich. Eine endgültige Beurteilung möglicher Risiken wird auch dadurch erschwert, daß die Rolle der COX-Isoformen bei einer Reihe physiologischer Prozesse (z. B. Kontrolle des Gefäßtonus) nicht vollständig aufgeklärt ist.

Auf der anderen Seite könnte der Einsatz selektiver COX-2-Inhibitoren ein Spektrum neuer Indikationen eröffnen. Spezifische COX-2-Inhibitoren könnten zur Therapie kolorektaler Karzinome Einsatz finden. Auch die Möglichkeit, selektive COX-2-Hemmer zur Verzögerung des Auftretens des Alzheimerischen Krankheit einzusetzen, wird diskutiert.

2.3 Nichtopioidanalgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkung

Neben den zwei großen Gruppen der antipyretischen (z. T. auch antiphlogistischen) Analgetika und der narkotischen Analgetika (Opiate, Opioide) gibt es noch einzelne in der Schmerztherapie verwendete Pharmaka, die nicht einer dieser Gruppen zugeordnet werden können. Es handelt sich dabei um die Substanzen Flupirtin, Nefopam sowie das aus der Anästhesiologie stammende Ketamin (chemische Strukturen vgl. Tab. 2.7).

2.3.1 Flupirtin

Pharmakodynamik

Flupirtin besitzt eine analgetische Wirkung und zusätzlich einen Skelettmuskeltonus-normalisierenden Effekt, aber keine antipyretische oder antiphlogistische Wirkung. Es wird vermutet, daß es die Aktivität der deszendierenden antinozizeptiven Bahnen im Rückenmark verstärkt.

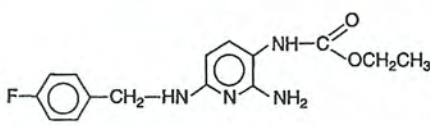
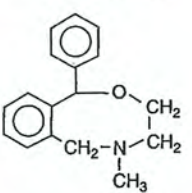
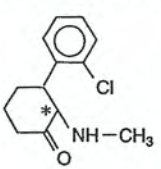
Verschiedene Transmittersysteme werden mit der analgetischen Aktivität von Flupirtin in Verbindung gebracht. Jedenfalls reichert sich Flupirtin nach oraler und parenteraler Applikation schnell in der Substantia gelatinosa und in der gesamten grauen Substanz des Rückenmarks und den paravertebralen Ganglien an. Die Beeinträchtigung des noradrenergen Systems vermindert die analgetischen Effekte von Flupirtin im Tierversuch.

Über eine selektive Öffnung von Kaliumkanälen im ZNS soll es ähnlich wie bei Morphin zu einer Hyperpolarisation kommen. Aufgrund der zentralen analgetischen und entspannenden Wirkung auf die Muskulatur wird die Substanz schwerpunktmäßig bei muskuloskeletalen Nacken- und Rückenschmerzen, Spannungskopfschmerz und schmerzhaften Muskelverspannungen im Gefolge verschiedener Krankheiten des Bewegungsapparates eingesetzt.

Dosis und unerwünschte Wirkungen

Bei Flupirtin muß in erster Linie mit sedierenden Effekten gerechnet werden, die sich in Form von Konzentrationsstörungen und Benommenheit bei etwa 20–25% der Patienten manifestieren. Deshalb sollte die Therapie mit Flupirtin abends oder zur Nacht begonnen werden. In etwa 5% ist mit Schwindel zu rechnen. Die mittlere Tagesdosis liegt bei 300–400 mg, die

Tab. 2.7: Pharmakokinetische Daten und Dosierungen von Flupirtin, Nefopam und Ketamin. V_D : Verteilungsvolumen

	pK_a	Proteinbindung %	Orale Bioverfügbarkeit	V_D l/kg	$t_{1/2}$	Dosierung
Flupirtin (Katadolon®)	5,05	85	90%	1	10 (h)	100 mg 3 × tgl.
						
Nefopam (Ajan®)	-	70-75	?	?	4 h	30-90 mg 3 × tgl.
						
Ketamin (*Razemat)	~7,5	~10	20	1,8	2,5	50 mg
						

Tageshöchstdosis bei 600 mg (Tabletten zu 100 mg, Suppositorien zu 150 mg, Kinder-Suppositorien zu 75 mg).

Interaktionen

Flupirtin kann über eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung die sedierende Wirkung von Diazepam bzw. den hypothermischen Effekt von Warfarin verstärken. Gegenüber der Kombination mit NSAR bzw. Opioidanalgetika bestehen bei entsprechender Indikation keine Einwände.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten von Flupirtin sind in Tabelle 2.7 zusammengestellt. Flupirtin wird nach oraler Applikation schnell und nahezu vollständig absorbiert. Maximale Plas-

makonzentrationen werden nach 1,5–2,5 Stunden erreicht. Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit ist mit etwa 10 Stunden als mittellang zu beurteilen. Die Elimination der Substanz und ihrer Metabolite erfolgt größtenteils renal (etwa 70% der Dosis). Ob Flupirtin selbst oder einer seiner Metabolite Träger der Hauptwirkung ist, ist noch nicht geklärt.

Therapeutische Verwendung

Flupirtin soll insbesondere bei Schmerzen mit Muskelverspannungen wirksam sein. Desweiteren liegt eine placebokontrollierte klinische Studie vor, in der die Wirksamkeit von Flupirtin bei chronischem Spannungskopfschmerz untersucht wurde [40]. Flupirtin war Placebo in der Wirksamkeit signifikant überlegen. Allerdings waren bei 40% der Patienten keine befriedigenden therapeutischen Ergebnisse zu erzielen. Die Autoren führen dieses Versagen vor allem darauf zurück, daß die Diagnose Spannungskopfschmerz in sich heterogen ist und wahrscheinlich nur einem Teil der Betroffenen mit Flupirtin geholfen werden kann. Hinsichtlich der Sicherheit gab es keine Unterschiede zu Placebo. In allen bisher vorliegenden klinischen Untersuchungen fanden sich keine Hinweise auf die Entwicklung einer Flupirtinbedingten Abhängigkeit.

2.3.2 Nefopam

Nefopam zeigt eine analgetische, aber keine antipyretische oder antiphlogistische Wirkung. Bei Gesunden wurden Herzfrequenz- und Blutdruckanstiege beobachtet, aber auch ein Blutdruckabfall. Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind nur lückenhaft bekannt (Tab. 2.7). Für die orale Bioverfügbarkeit von Nefopam liegen keine Daten vor; maximale Plasmaspiegel werden nach rund 2 Stunden erreicht. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über die Niere (95% der Dosis).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem anticholinergen Wirkstoff erhöht sich das Risiko einer Harnretention bei älteren Menschen. Bedingt durch eine verminderte zelluläre Aufnahme von Monoaminen kann die zentrale Wirkung von trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmstoffen durch Nefopam gesteigert werden. Ferner scheint Nefopam die Lebertoxizität von Paracetamol zu erhöhen. In der Schmerztherapie spielt Nefopam praktisch keine Rolle mehr.

2.3.3 Ketamin

Pharmakodynamik

Ketamin (Tab. 2.7) unterscheidet sich in seinen pharmakodynamischen Eigenschaften sehr deutlich von den anderen Injektionsnarkotika. Ketamin blockiert NMDA-Rezeptoren-gekoppelte Ionenkanäle im Rückenmark, die für die Fortleitung nozizeptiver Erregungen verantwortlich sind. Besonders hervorzuheben ist die starke analgetische Wirkung, die wesentlich länger anhält als die Bewußtseinsbeeinträchtigung.

Ketamin ist ein Racemat, d.h. eine Mischung aus zwei optischen Isomeren, dem rechtsdrehenden Enantiomer (S)-Ketamin und dem linksdrehenden Enantiomer (R)-Ketamin. Inzwischen steht in isolierter Form das analgetisch und hypnotisch potentere (S)-Ketamin zur Verfügung. Untersuchungen haben gezeigt, daß (S)-Ketamin gegenüber dem (R)-Ketamin eine 3fach höhere analgetische und 1,5fach höhere hypnotische Wirkung hat. Klinische Vorteile von (S)-Ketamin gegenüber dem bisherigen Ketamin sind vor allem:

- 2fach stärkere analgetische Wirkung
- bessere Steuerbarkeit
- schnelleres Aufwacherhalten und rascheres Wiederherstellen kognitiver Funktionen

Unerwünschte Wirkungen

Blutdruck und Herzfrequenz steigen zu Beginn der Narkose durch eine Katecholaminausschüttung an. In der Aufwachphase können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten. Psychische Erscheinungen (unangenehme Träume, Verwirrheitszustände, Halluzinationen), die als sehr unangenehm empfunden werden, können manchmal längere Zeit nach der letzten Gabe (Tage bis Wochen) wiederkehren. Diese Ereignisse sind bei Kindern und Jugendlichen seltener und weniger ausgeprägt. Sie können sehr effektiv durch eine Prämedikation mit Diazepam bzw. Midazolam oder Thiopental vermindert werden.

Ketamin ist nur unter ärztlicher Überwachung (bes. Intensivstation) zur Sedierung und Analgesie anwendbar.

Interaktionen

Bei Einsatz von Ketamin im Rahmen von Anästhetikakombinationen sind die Nebenwirkungen, vor allem diejenigen psychotomimetischer Art, deutlich geringer ausgeprägt. In Kombination mit Hypnotika, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Ketamin zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer, aber auch zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen. Die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien kann verlängert sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Aminophyllin tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika kann im Zusammenhang mit der Ketamin-Gabe zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie und einer Tachykardie führen.

Pharmakokinetik

Ketamin flutet nach intravenöser Bolusgabe im Gehirn rasch an; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb einer Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Die Dauer der anästhetischen Wirkung wird nach einmaliger Bolusgabe durch die Verteilungshalbwertszeit (5,5–18 min) bestimmt. Ketamin ist nach i. m. Applikation zu 93% bioverfügbar. Es wird zu etwa 47% an Plasmaprotein gebunden. Die Metabolisierung erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Dabei entstehen verschiedene Metabolite, die zum Teil biologisch aktiv, wenn auch schwächer wirksam sind als die Mutter-

substanz. Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketamin liegt zwischen 79 und 186 Minuten (je nach Applikationsmodus), für Norketamin wurden 240 Minuten gemessen. Nach vorliegenden vereinzelt Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlung nicht wesentlich ändern. Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert.

Therapeutische Verwendung

Ketamin hat seinen Platz in der Analgosedierung der Intensivtherapie. Die Substanz wird ausschließlich parenteral appliziert.

2.4 Opioidanalgetika: Opiate und Opioide

2.4.1 Geschichte der Opioidanalgetika

Opium ist seit Jahrtausenden bekannt und diente bis in das 19. Jahrhundert hinein als eine Art Allheilmittel (Tab. 2.8). Zur Linderung von Durchfall und Husten, aber auch bei schweren Schmerzen, wurde es von den Ärzten des Orients und des Mittelmeerraums verwendet. Galen beklagt die heterogenen, im Rom der Kaiserzeit verwendeten opiumhaltigen Arzneistoffe, die aufgrund von Dosierungsproblemen gelegentlich zum Atemstillstand führten, aber auch mißbräuchlich verwendet wurden. Das europäische Mittelalter verwendete Opium als Bestandteil des Allheilmittels „Theriak“. Eine wissenschaftlich fundierte Anwendung war erst nach der Isolierung von Morphin durch Sertürner zu Beginn des 19. Jahrhunderts möglich. Erst die parenterale Anwendung und die weite Verbreitung des Opiumrauchens (vor allem in Asien) führte zum weit verbreiteten Auftreten von Sucht und Abhängigkeit. Heute werden für

Tab. 2.8: Zur Geschichte des Opiums

4000 v. Chr.	Die Babylonier nutzen die sedierende Wirkung
2000 v. Chr.	Verwendung zur Beruhigung von Kindern bei den Ägyptern
900 v. Chr.	Homer erwähnt einen Trank (Pharmakon Nepenthes), der Kummer und Leid vertreibt
700 v. Chr.	Assyrische Schriften berichten von der Verwendung von Opium zur Schmerzlinderung
100 v. Chr.	Galen beklagt den Mißbrauch von ihm formulierter Opiumpräparationen
100 n. Chr.	In chinesischen Medizinalschriften erscheint Opium als Mittel gegen Diarrhö
1000 n. Chr.	Avicenna benutzt Opium ebenfalls gegen Durchfälle
1500 n. Chr.	Paracelsus verwendet Opium als Schmerzmittel und Narkotikum
1700 n. Chr.	Araber bringen Opium nach Persien, Indien und China
18. Jhd.	In China wird das Tabakrauchen verboten, statt dessen wird Opium populär
1803	Isolierung und Reindarstellung von Morphin durch Sertürner
1840	In China wird das Rauchen von Opium verboten
19. Jhd.	Reine Alkaloide verdrängen das Opium aus der Therapie, erste Versuche von Entzugstherapien
2000 n. Ch.	Die Suche nach abhängigkeitsfreien Opiaten hält an

die Therapie chronischer Schmerzen orale, retardierte Darreichungsformen empfohlen. Die retardierten Tilidin/Naloxon- und Tramadolpräparate besitzen gegenüber den Morphinderivaten deutliche Vorteile.

2.4.2 Stoffeigenschaften

Alle Pharmaka dieser Gruppe zeigen trotz wesentlicher Unterschiede in der Struktur einige gemeinsame physiko-chemische Charakteristika und ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum. Es handelt sich um Basen (Tab. 2.9 und 2.10), deren pKa-Werte zwischen 8 und 10 liegen. Die Proteinbindung beträgt zwischen 30% und 90% im Einklang mit dem Grad der Lipophilie.

Unterschiede in der Lipophilie bewirken bei der Anwendung ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten, denn diese Eigenschaft ist wesentlich für die Bioverfügbarkeit, aber auch für die Verteilung und Elimination verantwortlich. An den pharmakokinetischen Daten hat sich deshalb die therapeutische Auswahl der Opioide und der Applikationsform zu orientieren.

Die Strukturanforderungen (Struktur-Wirkungsbeziehung) an zentral wirkende Analgetika sind noch nicht exakt definiert. Die angeführten Strukturbilder sollen die Heterogenität der wirksamen Strukturen, aber auch einige konfigurative Ähnlichkeiten verdeutlichen (Tab. 2.10). Über die chemische Struktur des Opioidrezeptors (spezifische Bindungsstellen) gibt es bisher nur Spekulationen (Abb. 2.4).

2.4.3 Pharmakodynamik, Wirkungen

Die heutigen Vorstellungen besagen, daß die Opioidanalgetika ausnahmslos als Agonisten an enkephalineren Rezeptoren wirken. Enkephaline sind Peptide, die vermutlich die Neurotransmission einer Reihe zentralnervöser Synapsen modulieren (z.B. GABAerge und dopaminerge Synapsen). Die Aminosäuresequenz der Enkephaline findet sich auch in erheblich

Tab. 2.9: Einige physiko-chemische und pharmakokinetische Eigenschaften von Opioiden im Vergleich. Opioide sind Basen (pK_a-Werte). Der Verteilungskoeffizient (VK) wurde für ein Heptan/Wasser-System bestimmt. Die publizierten Werte für die Plasmaproteinbindung (PB) beim Menschen können zum Teil erheblich voneinander abweichen.

Opioid	pK _a	VK	PB (%)
Morphin	7,9	0,0001	35
Pethidin	8,7	3,4	60
Fentanyl	8,4	20,0	85
Levomethadon	8,3	45,0	85
Buprenorphin	8,5	65,0	96

Tab. 2.10: Opioide: Namen und Strukturen

Freiname	Handelsname	Strukturformel		
Morphin	MST Mundipharma®		R ₁ H— Doppelbindung an C ₇ -C ₈ hydriert	R ₂ —OH
Hydromorphon	Dilaudid®		—H	=O
Codein	in Dolviran®		—CH ₃	—OH
Dihydrocodein	DHC 60 Mundipharma®		—CH ₃	—OH
Diamorphin	(Heroin)		H ₃ C—C(=O)—	—O—C(=O)—CH ₃
Pethidin	Dolantin®		R ₁ —CH ₃	R ₂ R ₃
Fentanyl	Fentanyl-Janssen®		R ₁ —H	R ₂ —CH ₂ -CH ₂ -
Sufentanil	Sufenta®		—CH ₂ -O-CH ₃	—CH ₂ -CH ₂ -
Tramadol	Tramal®			
Tilidin → Nortilidin (aktiver Metabolit)	in Valoron®N (+ Naloxon)			
Levomethadon	L-Polamidon®			

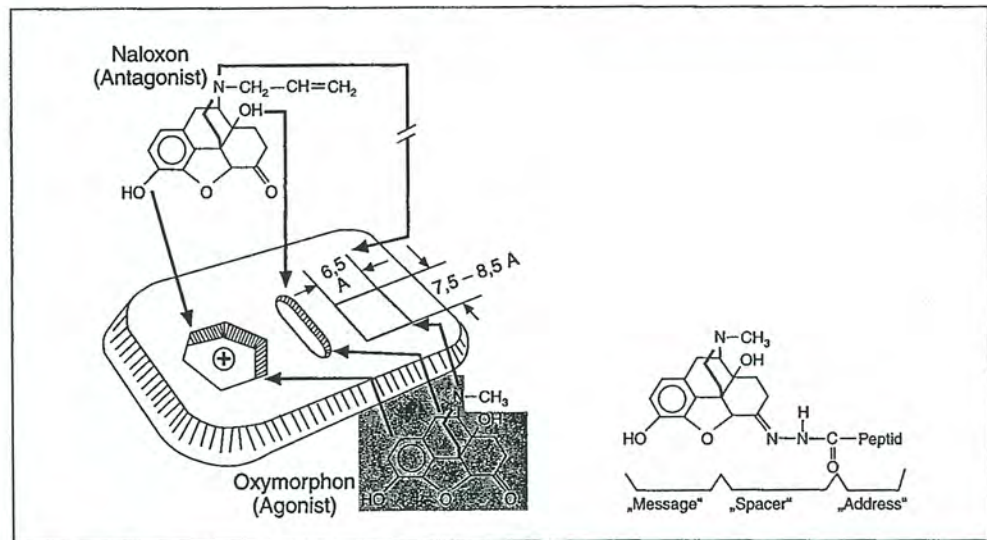


Abb. 2.4: Der Morphinrezeptor (hypothetisch). Der Agonist Oxymorphon paßt optimal zur Rezeptorstruktur, während der reine Antagonist Naloxon einen zu großen Substituenten am Stickstoffatom trägt

größeren Peptiden, den Endorphinen und im Hypophysenhormon β -Lipotropin, das als Vorstufe der Endorphine aufgefaßt werden kann. Welche Rolle Endorphine in der Schmerzperzeption spielen, ist umstritten.

Opiatrezeptoren

Opiatrezeptoren finden sich im ZNS vor allem im limbischen System, in der Medulla oblongata und im Rückenmarkhinterhorn. Entsprechende Rezeptoren finden sich aber auch in der Peripherie (z. B. vegetative Nerven, die glattmuskuläre Strukturen versorgen). Aufgrund der Ergebnisse von Rezeptorbindungsstudien wurden verschiedene Rezeptorsubtypen postuliert (Tab. 2.11). Opiatrezeptoren werden unterteilt in μ , δ - und κ -Rezeptorfamilien, die prä- und postsynaptisch lokalisiert sein können und generell G-Protein-gekoppelt sind. Die präsynaptischen Rezeptoren senken die Öffnungswahrscheinlichkeit eines spannungsabhängigen, präsynaptischen Calciumkanals durch Phosphorylierung, wodurch der depolarisationsbedingte Calciumeinstrom und nachfolgend die Freisetzung von Transmittern vermindert wird. Viele zentrale und periphere Opioideffekte lassen sich so erklären (vgl. Tab. 2.12). Zusätzlich kann durch Aktivierung des μ -Rezeptors auf der postsynaptischen Membran von Nervenzellen die Kaliumleitfähigkeit erhöht werden, was zur Hyperpolarisation und damit ebenfalls zu einer verminderten Erregbarkeit führt. Muskelspasmen und Tonussteigerung im Magen-Darmkanal und im Urogenitaltrakt können durch erhöhte Konzentrationen von Transmittern und Hormonen (ADH, Acetylcholin) infolge der Hemmung der GABA-Freisetzung durch Opiate ausgelöst werden. Als schwache Basen können diese Analgetika Histamin aus Mastzellen freisetzen und dadurch Blutdruckabfall, fleckige Hautrötungen und Juckreiz provozieren.

Tab. 2.11: Unterschiedliche Wechselwirkungen von Endorphin, Enkephalinen und Opioiden mit verschiedenen Morphinrezeptoren (μ , δ und κ). AG: Agonist, pAG: partieller Agonist, ANT: Antagonist

Rezeptor	μ^1	δ	κ
Lokalisation	A: μ_1 präsynaptisch B: μ_2 postsynaptisch	präsynaptisch	präsynaptisch
Transduktor	G_i -Protein	G_i -Protein	G_i -Protein
Second Messenger	cAMP \downarrow ²	cAMP \downarrow	cAMP \downarrow
Kanal	A: Ca^{2+} \downarrow ³ B: K^+ \uparrow ⁴	A: Ca^{2+} \downarrow ?	A: Ca^{2+} \downarrow ?
Zellfunktion	A: Transmitter- ausschüttung \downarrow B: Hyperpolarisation Erregbarkeit \downarrow	Transmitter- ausschüttung \downarrow	Transmitter- ausschüttung \downarrow
Wirkungen	A: supraspinale und spinale Analgesie, Sedation, Hypo- thermie, Euphorie, Miosis, physische Abhängigkeit B: Atemdepression, Hemmung der gastrointestinalen Propulsivmotorik	spinale Analgesie	spinale Analgesie, Atemdepression, Sedation, Dysphorie, Miosis, physische Abhängigkeit

Peptid/Opioid	μ	δ	κ
β -Endorphin	AG	AG	AG
Met-Enkephalin	AG	AG	-
Leu-Enkephalin	AG	AG	-
Morphin	AG	AG	AG
Buprenorphin	pAG	-	-
Pentazocin	ANT	AG	AG
Nalorphin	ANT	pAG	pAG
Naloxon	ANT	ANT	ANT

¹ Bei den μ -Rezeptoren unterscheidet man heute μ_1 - und μ_2 -Subtypen. Agonisten am δ -Rezeptor sollen eine Potenzierung der Morphinanalgesie bewirken. Jedoch ist zur Zeit eine klare Unterscheidung zwischen μ - und δ -Rezeptoren-vermittelten Effekten noch nicht möglich.

² cAMP \downarrow : Hemmung der Adenylatzyklase, intrazelluläre Konzentration von cAMP nimmt ab.

³ Ca^{2+} -Kanal \downarrow (spannungsabhängiger Kanal): Öffnungswahrscheinlichkeit und intrazelluläre Kalziumkonzentration sinken.

⁴ K^+ -Kanal \uparrow : Öffnungswahrscheinlichkeit ist erhöht, Kaliumausstrom, Hyperpolarisation.

Tab. 2.12: Morphinwirkungen

Zentral dämpfende Wirkungen	Mechanismen (Auswahl)
Analgesie (spinal, supraspinal, zentral) und Hemmung spinaler Fluchtreflexe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hyperpolarisation nozizeptiver Bahnen (2. Neuron) 2. Freisetzung von Neurotransmittern ↓ (1. Neuron, z. B. Substanz P) 3. Hemmung der NO-Synthase 4. Aktivierung des serotoninerger Systems (zentral)
Atemdepression (Rhythmus, Minutenvolumen ↓, Frequenz ↓)	Empfindlichkeit der Chemorezeptoren gegenüber $p\text{CO}_2$ ↓ (häufigste Todesursache bei Überdosierung, alleinige O_2 -Gabe kann zum Atemstillstand führen!)
Sedation	Formatio reticularis: Hemmung projektiver Bahnen
Anxiolyse	Locus coeruleus: Hemmung noradrenerger Neurone
antitussiv, antiemetisch (Husten- und Brechreflex ↓, Späteeffekt)	Hyperpolarisation entsprechender Neurone in Medulla oblongata
Körpertemperatur ↓	Hypothalamus: Aktivität der auf Kälte reagierenden Neurone ↓ (die der auf Wärme reagierenden ↑)
Hormonfreisetzung verändert	GnRH ↓, CRF ↓, LH ↓, FSH ↓, ACTH ↓, ADH ↑
Krampfschwelle ↓ (Überdosierung)	Hemmung der GABA-Freisetzung in hippocampalen Pyramidenzellen
Dysphorie	Hemmung der mesolimbischen Dopaminfreisetzung
Orthostatische Reaktion	Hemmung des Barorezeptorreflexes
Zentral aktivierende Wirkungen	Mechanismen (Auswahl)
Euphorie	Aktivierung dopaminergischer Projektionsbahnen zum Nucleus accumbens
Miosis	Aktivierung des Nucleus Edinger-Westphal
Nausea und Emesis (individueller Früheffekt)	Aktivierung der Chemorezeptoren in Triggerzone der Area postrema
Bradykardie	Aktivierung des Nucleus dorsalis des Nucleus vagus
Rigidität der Skelettmuskulatur	Stimulation der Basalganglien (andere Hypothesen: Dopamin im Striatum ↓, Stimulation GABAerger Interneurone im limbischen System)
Hyperalgesie (subtherapeutische Dosen)	scheinbar paradoxe Umkehr der morphininduzierten K^+ - und Ca^{2+} -Kanalströme (klinische Relevanz?)

Tab. 2.12 (Fortsetzung)

Periphere Wirkungen	Mechanismen (Auswahl)
Bronchosekretion ↑	Aktivierung vegetativer parasympathischer Ganglien
Bronchokonstriktion, Hemmung der Zilienbewegung	Histaminfreisetzung (Baseneffekt des Morphins)
Magenentleerung verzögert, atonische Obstipation	Dehnungsreflex ↓, Propulsivperistaltik ↓
Harn- und Gallerverhalt, spastische Obstipation	Aktivierung vegetativer parasympathischer Ganglien mit Tonuserhöhung glattmuskulärer Strukturen
Wehenhemmung	Oxytocinempfindlichkeit ↓
Blutdruckabfall	Histaminfreisetzung

Beachte (s. Tab. 2.12):

- Die zentralen Wirkungen unterliegen im Gegensatz zu den peripheren der Toleranz.
- Analgetisch äquivalente Dosen der Opioide führen zur äquivalenten Atemdepression mit Versagen der automatischen Funktion.
- Der Schmerz ist ein starker Atemantrieb. Fällt er durch Medikation weg, kann eine Atemdepression resultieren.
- Kontraindikation bei globaler Ateminsuffizienz (Blue Bloater).

Auf die unterschiedlichen Affinitäten von Opioiden zu μ -, δ - und κ -Rezeptoren begründet sich die Hoffnung, reine δ -(κ -)Agonisten zu finden und damit nicht euphorisierende Analgetika (keine Abhängigkeit!). Derartige Substanzen sind zur Zeit nicht auf dem Markt. Bei Pentazocin wurde der antagonistische Effekt am μ -Rezeptor (Tab. 2.11) mit der Hoffnung verknüpft, daß es kein Mißbrauchspotential besitze, was sich jedoch als nicht richtig erwies. Pentazocin mußte der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterstellt werden. Wegen der geringen Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe und wegen psychotomimetischer Eigenschaften eignet es sich nicht für die langzeitige Schmerztherapie.

Aufgrund der unterschiedlichen Affinität zu den verschiedenen Opioidrezeptoren und des unterschiedlichen Agonismus-/Antagonismus-Potentials zeigen die verschiedenen Opioide im Vergleich zu Morphin ein unterschiedliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum.

Eigenschaften und unerwünschte Wirkungen

Aus der Gruppe der Opioide dominieren heute Tilidin- und Tramadol-haltige Präparate, gefolgt von Dihydrocodein und Dextropoxyphen (Kap. 2.4.4, Tab. 2.15). Sie sind analge-

tisch schwächer wirksam als Morphin, besitzen aber in Art und Ausprägung eindeutige Vorteile. Die Bioverfügbarkeit ist bei oraler Gabe besser und speziell in der Langzeitbehandlung ist die fehlende Obstipation von Tilidin/Naloxon ein wichtiger Vorteil. In der Behandlung des chronischen Schmerzes werden heute Retardpräparate bevorzugt, um unerwünschte Effekte zu minimieren (Neuroplastizität: Schmerzgedächtnis, Mißbrauch und Euphorie). Psychotrope Effekte werden bei diesen Präparaten wegen der verzögerten und stetigen Freisetzung und damit dem Fehlen hoher Spitzenkonzentrationen vermieden. Hingegen sind unretardierte, kurzwirksame Substanzen in der Langzeitbehandlung obsolet, sie besitzen einen kritischen Einfluß auf die Neuroplastizität.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei älteren, multimorbiden Menschen besitzen Tilidin/Naloxon weitere Vorteile. Mit Abnahme der Filtrationsleistung der Nieren erhöhen sich dagegen die Risiken bei Morphingabe, da der aktive Metabolit M-6-G (s. Kap. 2.4.4) kumulieren kann. Damit steigt das Risiko unerwünschter Wirkungen, einschließlich atemdepressiver Effekte.

Naloxon ist ein reiner Antagonist in allen bisher untersuchten Rezeptorpräparationen (Tab. 2.11, Abb. 2.4). Das entspricht dem klinischen Befund, daß Naloxon allein praktisch keine pharmakologischen Wirkungen beim Menschen (nach einmaliger Gabe) auslöst, aber in der Lage ist, alle Wirkungen von Morphin und anderen agonistisch wirkenden Opioiden zu antagonisieren.

Wegen der rein antagonistischen Wirkung wird heute zur Opioidantagonisierung (z. B. Aufhebung einer Atemdepression) fast ausschließlich Naloxon und nicht wie früher ein partieller Antagonist wie Nalorphin (vgl. Tab. 2.11) verwendet.

2.4.4 Pharmakokinetik: Aufnahme, Verteilung, Elimination

Alle Opiate und Opioide aktivieren enkephalinerge Rezeptoren im ZNS. Nicht nur Morphin oder andere Opioide können diese enkephalinergen Rezeptoren besetzen, sondern auch einige Metabolite. Solche aktiven Metabolite sind zum Beispiel Morphin-6-glucuronid (M-6-G), Nortilidin und Norpethidin (Tab. 2.13). Unter diesem Aspekt muß die Bedeutung der pharmakokinetischen Parameter für die Wirksamkeit von Opioiden überdacht werden.

So gilt immer noch, daß bei oraler Gabe von Morphin nur 15–50% der verabreichten Dosis bioverfügbar und damit systemisch wirksam werden. Ein erheblicher Anteil aber wird in der Leber und möglicherweise auch im ZNS in das (ähnlich aktive) M-6-G umgewandelt. M-6-G akkumuliert bei verminderter Nierenfunktion, was sowohl zur verlängerten Wirkung als auch zur Atemdepression führen kann.

Somit kann die Wirkdauer des applizierten Morphins nicht verbindlich angegeben werden. Sie resultiert aus der Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz Morphin (2–3 Stunden) und zusätzlich derjenigen ihres aktiven Metaboliten (Plasmaeliminationshalbwertszeit von M-6-G ~2 Stunden, im ZNS evtl. länger).

Tab. 2.13: Pharmakokinetische Parameter von Opioidanalgetika. F: Bioverfügbarkeit (oral), PB: Plasmabindung, Cl: Clearance, Vss: Verteilungsvolumen im „steady state“, L: Leberinsuffizienz, N: Niereninsuffizienz, $t_{1/2}$ β : terminale Halbwertszeit, s.l. sublingual

Arzneistoff	oral F (%)	PB (%)	Cl (ml/min)	Vss (l)	$t_{1/2}$ β (Std.)	$t_{1/2}$ (L/N)
Buprenorphin	50–55 s.l.	~96	650–1300	200–400	3–6	?
Codein	50–55	4–7		210–350 ¹	2,5–3,5	akt.z.Morphin ⁴ (L)
Dihydrocodein	12–34			80–90 ¹	3,3–4,5	?
Fentanyl		80–86	600–1000	200–560 ¹	3–5(–8,7 ²)	?
Methadon	41–99	70–90	50–200	240–330 ¹	19–58	verlängert (N) ³
Morphin	15–50	20–35	800–2000	70–330	1,5–4,5 (~2)	verlängert (L/N) ³
M-6-G			150–190	8–30	1–2	verlängert (N) ³
Pethidin	48–56	60–80	470–730 ¹	260–320 ¹	3–7	verlängert (L) ³
Norpethidin					12–24	verlängert (N) ³
Propoxyphen	30–70	80	600–1200	700–1800	11–16	verlängert (L) ³
Norpropoxyphen			220–450		23–37	verlängert (N) ³
Oxycodon	60–87	38–45	0,8 ⁵	2,6 l/kg	2–5	verlängert (L,N) ³
Tilidin	6					akt.z.Nortilidin ⁴ (L)
Nortilidin	99				3,3–4,9	unverändert (N) ³
Tramadol	65–75		440–490	200–300	5–6	verlängert (L/N) ³
O-demethyltramadol					~9	verlängert (L/N) ³

¹ normalisiert, 70 kg, Erwachsener.

² bei ausreichend langer Probengewinnung zur Bestimmung der terminalen Phase.

³ Dosisreduktion sinnvoll.

⁴ Dosiserhöhung sinnvoll.

⁵ Plasmaclearance.

Da fast alle Opioide überwiegend metabolisch eliminiert werden (~90%), ist bei Nierenfunktionsstörungen meist nicht mit einer wesentlich verlängerten Wirkungsdauer zu rechnen. Ausnahmen stellen Morphin, Pethidin und Tilidin dar. Die renal eliminierten Metabolite M-6-G, Norpethidin und Nortilidin sind analgetisch und konvulsiv (Norpethidin) wirksam. Eine deutliche Störung der Leberfunktion (fortgeschrittene Zirrhose) kann zu relevanten Ausscheidungsproblemen und Wirkungsverlängerungen (Verstärkungen) führen (Tab. 2.13). Alle Opioide passieren die Plazenta und können auch in die Muttermilch übergehen.

2.4.5 Therapeutische Verwendung

Im Gegensatz zu den antipyretischen Analgetika beeinflussen die Opioidanalgetika nicht in erster Linie die Empfindlichkeit von Nozizeptoren und schon gar nicht die (z.B. entzündliche) Ursache, sondern bewirken eine zentralnervöse Schmerzhemmung über das physiologische Endorphin-Enkephalin-System.

Aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte ist die Kombination von Stoffen dieser beiden Gruppen bei verschiedenen Indikationen, z. B. Frakturschmerz, postoperativen oder rheumatischen Schmerzen möglich (Tab. 2.14). Bei schmerzhaften Arthrosen und Arthritiden werden retardierte Opioidanalgetika wie Tilidin/Naloxon zunehmend langfristig verwendet, seit die Risiken der NSAR bei langfristiger Anwendung immer deutlicher geworden sind. Bei Kolikschmerzen sollten stark wirksame Opioide wegen ihrer spasmogenen Effekte mit Spasmolytika kombiniert werden (z. B. Morphin + Atropin i. m. bei Gallenkoliken). Bei neuropathischem Dauerschmerz werden retardierte Opioidanalgetika wie Tramadol, Tilidin/Naloxon und Oxycodon langfristig erfolgreich eingesetzt.

Applikationsform und Dosierung des geeignetsten Opioids bei einem bestimmten Schmerzzustand sollten sich vor allem daran orientieren, ob eine schnelle, aber vermutlich nicht oft zu wiederholende analgetische Wirkung erzielt werden soll, oder ob eine langdauernde Therapie erforderlich ist.

Bei kurzzeitiger Anwendung liegt eine parenterale Therapie mit einem kurz wirksamen Opioid nahe. Bei leichten Schmerzen kann mit schwach wirksamen Opioiden behandelt werden. Bei unbefriedigendem Erfolg ist es geboten, BTM-pflichtige Wirkstoffe zu verwenden (Tab. 2.15).

Tab. 2.14: Indikationen und Kontraindikationen für Opioidanalgetika

Indikationen	Kommentare
Kolikschmerz	Mit Spasmolytika kombinieren
Infarktschmerz	Nicht mit Benzodiazepinen in der gleichen Spritze injizieren
Frakturschmerz	Kombination mit antipyretischen Analgetika möglich
Operationsschmerz	Kombination mit antipyretischen Analgetika möglich
Tumorschmerz	Als Grundlage der Therapie bei Tumorschmerzen weltweit in Gebrauch
Kontraindikation	Begründung
Schwangerschaft	Unklares teratogenes Potential, Abhängigkeit beim Neugeborenen
Geburt	Atemdepression beim Neugeborenen, Verlängerung der Geburt
Laktation	Atemdepression beim Säugling
Akutes Abdomen	Ileus, Verschleierung der Symptome
Kopfverletzungen	Atemdepression, Verschleierung der Symptome
Atemdepression	Verstärkung

Eine längerfristige Therapie sollte p.o. mit einem lang wirksamen Opioid erfolgen, z. B. bei Tumorschmerzen Morphin (retardiert) oder Levomethadon p.o. (hohe Bioverfügbarkeit und lange Wirkdauer).

Da alle Opioide die Plazenta passieren und mit der Muttermilch weitergegeben werden, ist während der Schwangerschaft, während der Geburt und Laktation der Gebrauch von Opioiden nur bei besonderer Indikation (Präeklampsie, Lungenödem) zulässig (Tab 2.14).

Untrennbar von der analgetischen Wirkung der Opioide ist bisher ihre antitussive und ihre obstipierende Wirkung, mit Ausnahme von Tilidin/Naloxon. Bei Dauertherapie mit Morphin oder ganz ähnlichen Substanzen sollten Laxantien wie z. B. Lactulose gegeben werden.

Um die systemischen Nebenwirkungen der Opioide bei chronischer Zufuhr zu vermeiden, kann ausgewählten Patienten Morphin epidural (peridural) über einen Dauerkatheter appliziert werden. Man nimmt an, daß genügend Morphin in den Liquorraum diffundiert, Rezeptoren des Rückenmarks erreicht und dort die Verarbeitung von analgetischen Afferenzen blockiert. Die für Tage anhaltende „lokale Analgesie“ unterstützt diese Annahme. Die systemischen Nebenwirkungen des Morphins sind bei dieser Applikation gering, das Risiko einer Beeinträchtigung des Atemzentrums steigt jedoch.

Tab. 2.15: Opiate und Opioide

Substanzen Freiname	Handelsname	Dosierung/Einzeldosis (mg)	
schwach wirksam		parenteral	p.o.
Codein	z. B. in Gelonida® In Combaren® Codipertussin®	entfällt	30–60 mg
Dihydrocodein	DHC 60 Mundipharma®	entfällt	20–60 mg
Tilidin (+ Naloxon)	z. B. Valoron N® retard	–	50
Tramadol	z. B. Tramal® long	50–100	50–100
stark wirksam			
Buprenorphin	Temgesic®	0,3	0,4 sublingual
Levomethadon	L-Polamidon®	2,5	2,5
Pentazocin	Fortral®	30	50
Pethidin	Dolantin®	50–100	50–100
Piritramid	Dipidolor®	7,5–30 i.v. u. i.m.	–
Morphin Tageshöchstdosis	z. B. MHC Mundipharma	8–15 2000	ca. 25–100 2000

Prodrug Tilidin

In Valoron N[®] ist das „Prodrug“ Tilidin mit Naloxon kombiniert. Nach der Absorption wird Tilidin zu Nortilidin aktiviert, Naloxon aber metabolisch inaktiviert (Abb. 2.5). In der Darmwand liegen demnach während der Absorption der Antagonist Naloxon und das Prodrug Tilidin (+ geringe Mengen bereits gebildeten Nortilidins) vor. Daher sollte bei Anwendung von Valoron N[®] keine Obstipation auftreten (Tab. 2.15). Aufgrund seines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles ist Valoron N[®] hinsichtlich seiner Eignung für die Langzeittherapie untersucht worden. Nur in wenigen Fällen, meist bedingt durch eine Verschlechterung der Grunderkrankung, war eine Dosiserhöhung notwendig. Die initial beobachteten unerwünschten Wirkungen verminderten sich im Laufe der Therapie. Im Gegensatz zur Therapie mit anderen Opioiden wurde bei keinem Patienten eine relevante Obstipation beobachtet.

Entscheidend für die Fortschritte in der Therapie chronischer Schmerzen maligner und non-maligner Genese ist die Entwicklung und klinische Prüfung von neuen retardierten galenischen Formulierungen verschiedener zum Teil jahrelang vernachlässigter Opiate und Opiode. Die Retardformen ermöglichen eine konsequente Applikation nach Zeitplan, die sowohl der bekannten Dosissteigerung vorbeugt als auch das Risiko der psychischen Abhängigkeit (fast) völlig ausschließt. Die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit unter einer Opioidtherapie wurde bislang ausschließlich dann beobachtet, wenn Patienten mit kurzwirksamen Opioiden (bzw. nicht-retardierten Zubereitungen) nach Bedarf behandelt wurden, nicht jedoch bei Gabe einer angemessenen Dosis nach festem Zeitplan.

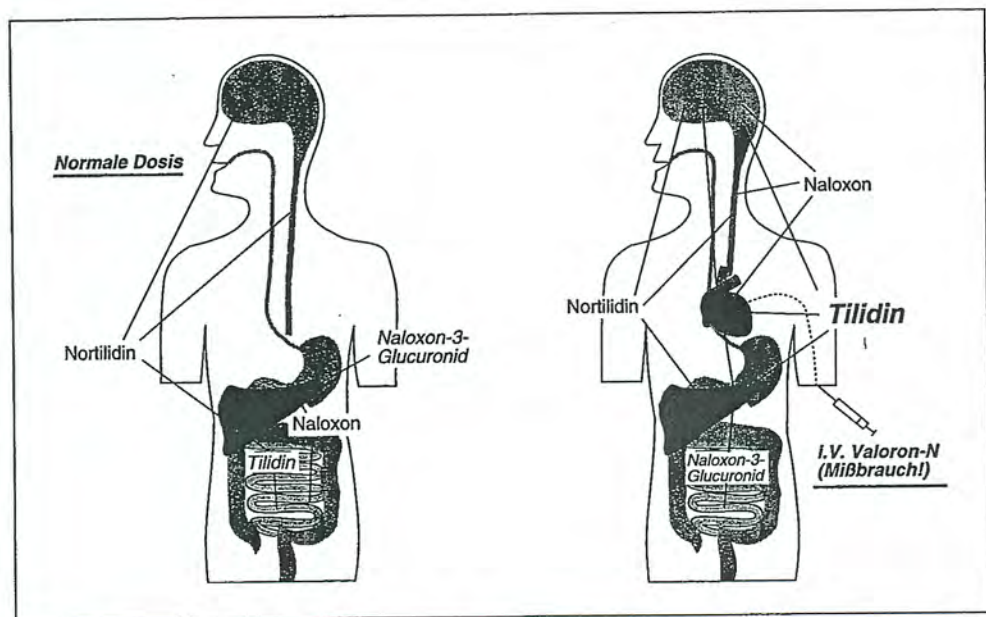


Abb. 2.5: Kinetisches Verhalten von Valoron N[®] bei Einnahme therapeutischer Dosierungen und bei Mißbrauch

Transdermale Applikation

Durch die Einführung eines transdermalen therapeutischen Fentanyl-Systems ergaben sich neue Möglichkeiten der basalen Schmerztherapie für chronische Schmerzpatienten. Diese Applikationsform ist besonders dann geeignet, wenn Patienten behandelt werden sollen, bei denen die orale Gabe oder enterale Absorption erschwert oder beeinträchtigt ist, z. B. Patienten mit Stomatitis, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen der Darmschleimhaut oder Darmobstruktionen als Erkrankungs- oder Therapiefolge (Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, des Magen-Darm-Trakts, Schädigungen durch Chemo- oder Strahlentherapie).

Für die Effektivität der transdermalen Applikation ist ein guter Hautkontakt notwendig. Das Pflaster muß alle 72 Stunden gewechselt werden. Die geringe Molekülgröße von Fentanyl erlaubt der Substanz eine gute Passage des Stratum corneum, die Absorption aus den unteren Hautschichten erfolgt im wesentlichen unabhängig von der regionalen Hautdurchblutung. Bei erhöhter Hauttemperatur (z. B. bei Fieber) ist mit einer erhöhten Absorption zu rechnen, die normalerweise durch eine verstärkte Metabolisierung abgefangen werden kann. Trotzdem sollten diese Patienten intensiver überwacht werden. Im Vergleich zu retardiertem oral applizierten Morphin ist die Rate gastrointestinaler unerwünschter Wirkungen deutlich geringer. Nachteilig sind die relativ schlechte Steuerbarkeit, das lange Zeitintervall bis zum Erreichen wirksamer Konzentrationen und die lange Abklingzeit nach Entfernung des Pflasters.

Für die Sicherheit der Therapie ist die initiale Dosistitration von entscheidender Bedeutung, da sonst die Gefahr einer iatrogenen Opioidintoxikation besteht.

Ein Fall einer solchen Überdosierung wurden von Klockgether-Radke und Hildebrand beschrieben [18]. Bei dem betroffenen Patienten wurde neben Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit auch eine Atemdepression beobachtet. Nach Entfernung des Pflasters kam es innerhalb der nächsten 16 Stunden zu einer Restitutio ad integrum. Interessant an dieser klinischen Fallbeschreibung ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Applikation und Auftreten der Symptome und deren Reversibilität nach Entfernung des Pflasters. Verursacht wurde diese Überdosierung durch die Auswahl einer falschen Pflastergröße bzw. die Annahme, mit dem Teilen eines vorhandenen Pflasters die Freisetzungsrates einer kleiner Pflastergröße zu erreichen. Applikationsformen für die pädiatrische Schmerztherapie befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung.

Neue retardierte Formulierungen von Oxycodon zeichnen sich durch einen biphasischen Absorptionsmechanismus aus. Initial wird ein Teil des Wirkstoffs schnell absorbiert, gefolgt von einer Phase der prolongierten Absorption, d. h. das pharmakokinetische Profil ist gut vorhersagbar und konstant. Die äquieffektiven Dosen von Morphin und Oxycodon verhalten sich wie 1:0,5. Die Wirkung tritt nach etwa einer Stunde ein und hält ca. 12 Stunden an. In klinischen Studien (Indikationen: Schmerzen des Bewegungsapparates, postherpetische Neuralgie, Tumorschmerz) wurde eine geringere Inzidenz unerwünschter Wirkungen, insbesondere von Pruritus und psychotropen unerwünschten Effekten gefunden. Die Begleiterscheinungen nahmen meist mit zunehmender Therapiedauer ab. Bei Auslaßversuchen wurden keinerlei Entzugssymptome bei Dosierungen bis zu 60 mg täglich beobachtet.

Diese modernen Entwicklungen von Substanzen und Applikationsformen erweitern das therapeutische Spektrum für den Schmerztherapeuten um wichtige medikamentöse Möglichkeiten, die eine stärkere Individualisierung der Therapie („jedem Patienten sein abgestimmtes Opioid in angepaßter Applikationsform“) und damit auch der Akzeptanz der Behandlung erlauben.

2.4.6 Kombinierte Anwendung von Opioidanalgetika mit anderen Wirkstoffen

Bei Nozizeptorschmerzen sind Opiate und Opioide sehr effektiv, bei Metastasen-bedingten Knochenschmerzen gibt es jedoch bessere Alternativen.

Die Wirksamkeit bei Schmerzzuständen im muskuloskelettalen System kann (wenn nötig) deutlich erhöht werden durch die in diesem Falle sinnvolle Kombination mit antipyretischen Analgetika (s. u.), insbesondere mit nichtsteroidalen, antiphlogistischen Analgetika.

Bei neuropathischen Beschwerden kann der Versuch unternommen werden, Morphin mit Glucocorticoiden zu kombinieren. Gelegentlich führt auch die epidurale Koapplikation von Morphin mit einem Lokalanästhetikum (z.B. Bupivacain) zu erheblicher Besserung. In Erprobung befindet sich die Kombination von Morphin mit Ketamin (blockiert den NMDA-Rezeptor-abhängigen Ionenkanal, s. u.).

Bei manchen zentralen Schmerzen, z.B. nach Nervenwurzelaustrissen oder beim Thalamussyndrom, sind sie kaum wirksam, während sie bei neuropathischen Schmerzen mit peripherem Ausgang (z.B. diabetische Neuropathie) überzeugend wirksam sind. Die Kombination von Opioidanalgetika mit Gabapentin, einem Antikonvulsivum, ist bei neuropathischen Schmerzen erfolgversprechend.

Die Ursache der sehr selten beobachteten Opioidresistenz ist nicht klar. Die neuere Kombinationstherapie hat zum Verlassen der neurochirurgischen Therapie (Durchtrennung aufsteigender Bahnen) bei bis dahin therapieresistenten Schmerzen geführt.

Die Wirkung von Opioidanalgetika läßt sich durch die Kombination mit bestimmten trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Imipramin) deutlich erhöhen.

2.4.7 Abhängigkeit, Sucht

Der Gebrauch von Opium für medizinische und nichtmedizinische Zwecke ist Jahrtausende alt (vgl. Tab. 2.8). Während dieser Zeit hat es immer wieder Gruppen gegeben, die in großem Umfang den oralen Gebrauch von Opium als Genußmittel praktizierten, ohne daß daraus wesentliche Gesundheitsschäden oder soziale Probleme resultierten. Erst im 18. Jahrhundert entwickelte sich in China das Rauchen von Opium zum sozialen Problem (schnelle Resorption durch die Lunge im Gegensatz zur langsameren und unvollständigen Resorption bei oraler Zufuhr). In Europa schufen die Entwicklung der Injektionsspritze und die Reindarstellung des Morphins die Grundlagen für den gezielten Einsatz des Morphins als Analgetikum. Aber damit traten auch die ersten Fälle psychischer und physischer Abhängigkeit auf. Aus dieser Zeit stammen auch die ersten Versuche, Morphinsüchtige mit Hilfe anderer

Pharmaka zu entziehen. Diese Versuche werden heute mit weniger Enthusiasmus, aber mit etwas geeigneteren Pharmaka (Levomethadon) fortgesetzt. Sie führen selten zur echten Entwöhnung, ermöglichen es vielen Abhängigen jedoch, einen Beruf auszuüben und ein verhältnismäßig normales, sozial integriertes Leben zu führen. Aber auch bei diesen Abhängigen führt eine Unterbrechung der Zufuhr oder die Injektion von Opioid-Antagonisten (Naloxon) zum Auftreten von Entzugssymptomen, die durch Opioidzufuhr sofort beendet werden können.

Die Entzugssymptome können nach ihrem Höhepunkt noch vier Wochen in gemilderter Form fortbestehen. Besonders die anhaltenden Bauchkrämpfe machen den abrupten Selbstentzug fast unmöglich. Medikamentöse Hilfe beim Entzug besteht in symptomatischen Maßnahmen (Wasser-Elektrolyt-Substitution) und der Gabe von Clonidin und sedierenden Antidepressiva, insbesondere Doxepin.

Alle Opioide können beim chronischen Gebrauch nicht nur zur Abhängigkeit, sondern auch zum Phänomen der Gewöhnung führen, d.h. zum Erreichen des gleichen analgetischen Effekts werden mit der Zeit höhere Dosen notwendig.

Gewöhnung tritt vor allem bei kurz wirksamen Opioiden und parenteraler Verabreichung ein (Diamorphin im Vergleich zu Levomethadon). Sie kann zu einer Dosissteigerung bis zum 20fachen führen.

Diese Gewöhnung läßt sich nicht durch einen beschleunigten Metabolismus bzw. beschleunigte renale Elimination erklären, sondern möglicherweise dadurch, daß die körpereigene Enkephalin-(Endorphin?)-Synthese regional zum Erliegen kommt und ihre Wirkung durch „externe“ Opioide ersetzt wird. Bei regelmäßiger Zufuhr kann es jedoch auch zu einer Veränderung der Rezeptorempfindlichkeit und/oder -zahl kommen. Die heute empfohlene Praxis der Opiat- (Opioid-)gabe im festen zeitlichen Abstand in richtiger Dosierung, so daß die Schmerzen nicht durchbrechen, hat das Auftreten von Gewöhnung zurückgedrängt. Es wird vermutet, daß das Wiederauftreten von Schmerzen am Ende des Dosisintervalls ein Faktor auf dem Weg zur Gewöhnung ist.

Darum sollte der Patient mit chronischen Schmerzen sein Opiat/Opioid nicht „bei Bedarf“ einnehmen, sondern in festem Rhythmus. Aufgrund experimenteller Befunde und rationalen Überlegungen werden bei chronischen Schmerzen Retardpräparate empfohlen.

Diese Erkenntnisse sowohl aus der schmerztherapeutischen Praxis als auch aus klinischen Studien sollten sowohl Ärzten als auch Patienten die Angst vor einer indizierten, gut kontrollierten Opiat/Opioidtherapie nehmen und so den Weg ebnen für eine adäquate schmerztherapeutische Versorgung aller chronischen Schmerzpatienten unabhängig von der Genese des Schmerzes.

Literatur

1. Andrade SE, Martinez C, Walker AM (1998): Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 51(12):1357–1365
2. Bouckoms AJ, Masand P, Murray GB, Cassem EH, Stern TA, Tesar GE (1992): Chronic nonmalignant pain treated with long-term oral narcotic analgesics. *Ann. Clin. Psychiatry* 4:185–192
3. Brogden RN (1986): Pyrazolone derivatives. *Drugs* 4:60–70
4. Brune K (1997): The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1:33–40
5. Brune K, Lanz R (1985): Pharmacokinetics of non-steroidal antiinflammatory drugs. In: Bonta IL, Bray MA, Parnham MJ (eds). *Handbook of Inflammation. Vol 5. The Pharmacology of Inflammation*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Science Publishers
6. Chakraborty I, Das SK, Wang J, Dey SK (1996): Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol* 16:107–122
7. Cooper, KE (1987): The neurobiology of fever: Thoughts on recent developments. *Ann Rev Neurosci* 10:297–324
8. Dertwinkel R, Wiebalck A, Zenz M, Stumpf M (1996): Orale Opiode zur Langzeittherapie chronischer Nicht-Tumorschmerzen. *Anaesthesist* 45:495–505
9. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ et al. (1995): Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 378:406–409
10. Foley KM (1985): The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 313:84–95
11. Forster C, Maglerl W, Beck A et al. (1992): Differential effects of dipyron, ibuprofen, and paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents Actions* 35:112–121
12. Furst DE (1997): Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 26 (6 Suppl 1):21–27
13. Glare PA, Walsh TD (1991): Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 13:1–23
14. Gray AM et al. (1999): The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception. *Eur J Pharmacol* 365:149–157
15. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. (1996): Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 312:1563–1566
16. Heppelmann B, Messlinger K, Neiss W F et al. (1990): Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and group IV sensory nerve endings („free nerve endings“) in the knee joint capsule of the cat: evidence for multiple receptive sites. *J Comp Neurol* 292:103–116
17. Herz A (Eds) (1993): Opioids I-II. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 104/1–2. Berlin, Heidelberg, New York. Springer
18. Klockgether-Radke A, Hildebrand J (1997): Opioidintoxikation – unsachgemäße Anwendung von transdermalem Fentanyl. *Anaesthesist* 46:428–429
19. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK et al. (1996): Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 384:644–648
20. Langenbach R, Morham SG, Tian HF et al. (1995): Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 83:483–492
21. Lanz R, Polster P, Brune K (1986): Antipyretic analgesics inhibit prostaglandin release from astrocytes and macrophages similarly. *Eur J Pharmacol* 130:105–109
22. Lim, RKS (1970): Pain. *Annu Rev Physiol* 32:269–288
23. Lipsky PE, Isakson PC (1997): Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 49:9–14

24. Martin WR (1983): Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35:283–323
25. Masferrer JL, Zweifel BS (1994): Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3228–3232
26. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL (1993): Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 268: 6610–6614
27. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et al. (1997): Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112:387–397
28. Neugebauer V, Schaible G, He X et al. (1994): Electrophysiological evidence for a spinal antinociceptive action of dipyrone. *Agents Actions* 41:62–70
29. Niiro H, Otsuka T, Izuhara K et al. (1997): Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. *Blood* 89:1621–1628
30. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG et al. (1997): Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 48:623–631
31. Pillans PI et al. (1995): Adverse reactions associated with nefopam. *N Z Med J* 108:382–384
32. Safer arthritis drugs on the horizon. *Harv Health Lett* (1998) 23(6):7.
33. Schulz S, Gleim M, Maier C (1993): Morphintabletten bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen. Welche Faktoren beeinflussen Erfolg oder Mißerfolg einer Langzeittherapie? *Anaesthesist* 42:545–556
34. Szelenyi I, Nickel B (1991): Pharmacological profile of flupirtine, a novel centrally acting, non-opioid analgesic drug. *Agents Actions Suppl* 32:119–123
35. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis (1998) *Epidemiology* 9:141–146
36. Twycross RG (1994): Opioids. In: *Textbook of Pain*, 3rd ed. Wall PD and Melzack R (eds.) Churchill Livingstone, London
37. Vane JR, Botting RM (1998): Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104(3A):2S–8S; discussion 21S–22S
38. Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA et al. (1997): How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 390:611–614
39. Watson CPN, Babul N (1998): Efficacy of oxycodone in neuropathic pain – a randomized trial in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 50:1837–1841
40. Wörz R, Lobisch M, Schwittmann B, Gessler M, Grotemeyer KH, Langohr HD, Lüben V, May A, Nehrlich D, Schabet M, Sommer K (1995): Wirksamkeit von Flupirtin bei chronischem Spannungskopfschmerz – Ergebnisse einer Doppelblindstudie versus Placebo. *Fortschritte der Medizin* 132:463–467
41. Wörz R, Wörz E (1995): Langzeitbehandlung chronischer Schmerzen mit Tilidin-Naloxon – eine Analyse an 50 Patienten mit chronischen Schmerzzuständen nichtmaligner Genese. *Fortschritte der Medizin* 113: 388–392
42. Zech DFJ, Grond S, Lehmann KA (1995): Transdermales Fentanyl zur Behandlung von Tumorschmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 92:2554 ff.
43. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (1990): Orale Opiattherapie bei Patienten mit „nicht-malignen“ Schmerzen. *Der Schmerz* 4:14–21
44. Zielmann S et al. (1995): Auswirkungen der Langzeitsedierung auf die intestinale Funktion. *Anaesthesist* 44 Suppl 3:549–558