

2) Welche Nicht-Opioide-Analgetika stehen für die Schmerztherapie zur Verfügung? Erklären Sie, wodurch sich die einzelnen Substanzen durch ihre Wirkdauer, ihre Wirkstärke, ihre Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen unterscheiden. Auf welche Co-Morbiditäten richten Sie vor allem Ihr Augenmerk?

Die Nicht-Opioide-Analgetika werden grob in nicht-saure Nicht-Opioide-Analgetika (ohne anti-phlogistische Wirkungen) und Analgetika mit antiphlogistischer Wirkung unterteilt. Letztere teilen sich wiederum in die sogenannten „klassischen“ sauren NSAID (Non-steroidal Antiinflammatoric Drugs; auch als NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) bezeichnet) und in die nicht-sauren Coxibe auf.

Die meisten Nicht-Opioideanalgetika (saure und nicht-saure) wirken analgetisch und antipyretisch, indem sie das Enzym Cyclooxygenase reversibel hemmen (Ausnahme ASS – hemmt irreversibel) und dadurch d. Synthese von Prostaglandinen inhibieren. NSAID und Coxibe wirken außerdem auch antiphlogistisch, da sie sich (anders als d. nicht-sauren Nicht-Opioide-Analgetika) im entzündeten Gewebe gut anreichern können. Die Cyclooxygenase kommt in den Isoformen COX-1 und COX-2 vor. COX-1 wird in den meisten Zellen konstitutiv exprimiert; die Expression der COX-2 dagegen wird durch verschiedene humorale und mechanische Faktoren induziert. Überdies wird die COX-2 auch konstitutiv in verschiedenen Bereichen der Nieren, im Gehirn sowie im Endothel der Blutgefäße exprimiert. Die Cyclooxygenasen katalysieren d. Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandin-G₂ (PGG₂) und dann weiter zu Prostaglandin-H₂ (PGH₂). Aus PGH₂ werden verschiedene weitere Prostanoiden gebildet, die in d. Entstehung von Entzündungsreaktionen und Fieber involviert sind.

Cave: der folgende Abschnitt dient lediglich dem besseren Verständnis des Lernstoffes und ist nicht als Teil der eigentlichen Antwort zu betrachten bzw. zu lernen!

Einige ausgewählte (für das Entzündungsgeschehen bedeutende) Prostanoiden:

PGE₂ - wirkt vasodilatierend und ist bedeutend für die Offenhaltung des Ductus arteriosus botalli vor der Geburt. Wesentlicher Mediator für lokale Entzündungsreaktionen (verursacht lokale Vasodilatation, Ödembildung), bewirkt Sensitivierung peripherer Nervenendigungen für schmerzauslösende Mediatoren (Substanz P, Bradykinin etc.) im Rahmen entzündlicher Reaktionen und wirkt außerdem pronozizeptiv im Hinterhorn des Rückenmarks. Zentraler Mediator der Fieberreaktion im Hypothalamus! Überdies wirkt PGE₂ an der Magenschleimhaut zytoprotektiv (Förderung der Bildung von Schleim und Bicarbonat sowie der Durchblutung u. Inhibition d. H⁺-Ionen-Sekretion) und fördert die Durchblutung der Nieren (bei gleichzeitiger Hemmung d. Wasserresorption durch ADH). Zuletzt wirkt PGE₂ bei bestehender Schwangerschaft kontraktionsfördernd auf die Uterusmuskulatur (während es auf die Muskulatur des nichtschwangeren Uterus relaxierend wirkt).

PGI₂ - wird in Endothelzellen durch COX-2 synthetisiert. Relaxiert die glatte Muskulatur von Blutgefäßen, Bronchien und Uterus und hemmt die Thrombozytenfunktion (Aggregation). In den Nieren wirkt PGI₂ durchblutungsfördernd und ist an der Freisetzung von Renin beteiligt. Im lokalen Entzündungsgeschehen wirkt PGI₂ wie PGE₂.

TxA₂ - wird durch COX-1 in Thrombozyten gebildet. Wirkt vasokonstriktorisch sowie verstärkend auf die Thrombozytenaktivierung. Weiters wirkt TxA₂ kontrahierend auf die glatte Muskulatur der Bronchien und des Uterus.

PGD₂ - u. a. von Mastzellen gebildet und freigesetzt. Wirkt vasodilatierend, bronchokonstriktorisch und hemmend auf die Thrombozytenfunktion.

Nicht-saure (nicht antiphlogistische) Nicht-Opioid-Analgetika:

Paracetamol

Wirkt über zentrale COX-Hemmung analgetisch und antipyretisch. Gut geeignet zur Behandlung leichter Schmerzen (etwa Kopf-/Zahnschmerzen) und zur Fiebersenkung. Kann auch in der Schwangerschaft, in der Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern angewendet werden.

Gute Resorption; Halbwertszeit 2 Stunden. Metabolisation auf mehreren Wegen (60% Konjugation mit Glukuronsäure, 35% Konjugation mit Schwefelsäure, 5% Oxidation über CYP450 mit Bildung eines toxischen Metaboliten (Entgiftung desselben mit Glutathion)). Geringe therapeutische Breite (max. therapeutische Einzeldosis 1 g, max. Tagesdosis 4 g, toxische Einzeldosis ab 6 g)!

Bei zeitlich begrenzter Anwendung und Einhaltung d. Maximaldosis ist Paracetamol sehr gut verträglich. Bei chronischem Abusus und insbesondere bei Kombination mehrerer Analgetika können sog. „Analgetikakopfschmerzen“ auftreten; außerdem kann es durch den Abusus zu Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrosen, Niereninsuffizienz) kommen.

Bei bestehendem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (Favismus) kann der oben erwähnte toxische Paracetamolmetabolit nicht adäquat entgiftet werden; in der Folge lysieren Erythrozyten (Hämolyse). Zur Hämolyse kann es auch bei Neugeborenen unter Paracetamoltherapie kommen, da bei ihnen die Enzymaktivität noch nicht voll ausgebildet ist.

Kontraindikationen sind schwere Leber- und Nierenschäden/-insuffizienz sowie Favismus.

Metamizol

Stärkstwirksames Pyrazolinon; sein Wirkmechanismus ist nicht vollends geklärt (wirkt aber auch zentral hemmend auf d. Prostaglandinsynthese). Ausgeprägt analgetisch, antipyretisch und außerdem auch spasmolytisch. Es eignet sich zur Behandlung akuter starker Schmerzen nach Verletzungen/Operationen, spastischer Schmerzen, von Koliken, hohem Fieber und Tumorschmerzen.

Unerwünschte Wirkung sind die selten auftretende, meist letale Agranulozytose (deshalb bei Anwendung von Metamizol Blutbildkontrollen!), weiters Blutdruckabfall und Schock v. a. bei parenteraler Anwendung (daher Metamizol i. v. sehr langsam und vorsichtig verabreichen!), epileptische Anfälle sowie eine (harmlose) Rotfärbung des Urins.

Saure (antiphlogistisch wirksame) Nicht-Opioide-Analgetika (NSAID/NSAR):

Diese Analgetika erreichen ihre Wirkung ebenfalls über eine Hemmung der Prostaglandin-synthese durch unselektive COX-Hemmung. Aufgrund ihrer schwach sauren Beschaffenheit können sie sich auch gut in Geweben mit niedrigem extrazellulärem pH-Wert (etwa unter Entzündungsbedingungen) anreichern und dort antiphlogistisch wirken.

NSAID sind v. a. zur Schmerztherapie, zur Behandlung von Fieber u. akuten/chronischen Entzündungen indiziert; weitere Indikationen sind ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, Dysmenorrhö und Bartter-Syndrom (hypokalämische Alkalose u. Hypotonie durch renale Tubulusfunktionsstörungen).

Ihre Resorption erfolgt gut und rasch, ihr Plasmaeiweißbindung ist hoch. Sie reichern sich in der Magenwand, in den Nieren, der Leber und in Entzündungsherden an. NSAID unterscheiden sich u. a. hinsichtlich ihrer biologischen Halbwertszeit:

Kurz wirksam – ASS (2-8 h), Diclofenac, Indometacin (2 h), Ibuprofen (3 h)

Mittellang wirksam – Naproxen (12 h)

Lang wirksam – Piroxicam (40 h), Phenylbutazon (70 h)

Unerwünschte Wirkungen der NSAID insgesamt sind

Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, vasomotorische Rhinitis, asthmatische Beschwerden), selten echte allergische Reaktionen

Schädigung der Magen-/Darmschleimhaut (da zytoprotektive Prostaglandinwirkung wegfällt)

Verlängerung der Blutungszeit (Hemmung d. Thrombozytenaggregation wg. TxA_2 -Reduktion)

Nierenschädigung (Reduktion der Prostaglandinsynthese führt zu Minderdurchblutung; u. U. akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis u./o. Schrumpfnieren)

Natrium-/Wasserretention (natriuretische Wirkung der Prostaglandine fällt weg; außerdem steigt als Folge der fehlenden prostaglandininduzierten Hemmung die ADH-Wirkung an, wodurch vermehrt Wasser retiniert wird).

Blutdruckanstieg

Wehenhemmung (Prostaglandine fördern die Wehentätigkeit)

Beim Fötus vorzeitiger Schluß des Ductus arteriosus botalli (Prostaglandine halten d. Ductus offen)

Besondere unerwünschte Wirkungen werden bei den jeweiligen Wirkstoffen angegeben.

Kontraindikationen für NSAID sind Magen-Darm-Ulzera, Asthma bronchiale, Blutgerinnungsstörungen, Leber-/Nierenschäden, letztes Trimenon der Schwangerschaft und postoperative Analgesie.

Der Inhalt des folgenden Abschnitts ist nicht zwingend prüfungsrelevant (da er nicht explizit erfragt wird); im Hinblick auf andere sehr wohl explizit gefragte Punkte (Comorbiditäten, Kontraindikationen, Nebenwirkungen) ist es aber dennoch sinnvoll, ihn mitzulernen.

Wechselwirkungen:

NSAID – Glukokortikoide > erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen

NSAID – Thrombozytenaggregationshemmer > erhöhtes Risiko für GIT-Blutungen

NSAID – Blutgerinnungshemmer > verstärkt die Wirkung letzterer

NSAID – Diuretika > vermindert die Wirkung letzterer

NSAID – Antihypertensiva > vermindert die Wirkung letzterer (insb. bei ACE-Hemmern)

NSAID – orale Antidiabetika > vermindert die Wirkung letzterer

NSAID – Lithium > Ausscheidung von Lithium wird vermindert

Einzelne NSAID im Vergleich:

Indometacin

Sehr starker COX-Hemmer (COX-1 > COX-2); im Vergleich häufiger gastrointestinale u. zentrale (Kopfschmerzen, psychotisches Syndrom) Nebenwirkungen.

Diclofenac

Sehr starker Cox-Hemmer; im Vergleich häufiger Transaminasen-Anstieg. Stärker analgetisch als ASS oder Ibuprofen.

Ibuprofen

Stärker wirksam als ASS; im Vergleich niedrigstes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Gut geeignet als Antipyretikum für Kinder.

Naproxen

Niedrigstes kardiovaskuläres Risiko.

Piroxicam

Häufiger allergische Hautreaktionen u. gastrointestinale Nebenwirkungen. Sehr lange Halbwertszeit.

Meloxicam

Hemmt COX-2 > COX-1; dieser Effekt geht aber bei höherer (antirheumatischer) Dosierung verloren.

Phenylbutazon

Sehr stark antiphlogistisch, sehr lange Wirkdauer; zugleich auch häufiger schwere Nebenwirkungen (z. B. allergisch bedingte Agranulozytose) – deshalb Anwendung nur noch bei akutem Gichtanfall u. Morbus Bechterew (chron.-entzündl. rheumatische Erkrankung mit Schmerzen und Versteifung von Gelenken), wenn andere Mittel versagen.

„Sonderfall“ ASS

Irreversibler unselektiver COX-Hemmer, der zusätzlich zu d. anderen NSAID-Wirkungen auch thrombozytenaggregationshemmend wirkt. Dieser besonderen Wirkung entsprechend wird ASS über d. für NSAID üblichen Indikationen hinaus auch als Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. bei KHK, akutem Koronarsyndrom, St. p. Apoplex, PAVK) eingesetzt. Je nach Indikation muß ASS unterschiedlich hoch dosiert werden:

Thrombozytenaggregationshemmung – 75-100 mg/d; bei akutem MCI 250-500 mg i. v.

Schmerzen, Fieber – 1-2 g

Rheumatische Beschwerden – 3-5 g

ASS selbst hat eine kurze Halbwertszeit von ca. 15 Minuten (rascher Abbau zu Salicylsäure in Magenschleimhaut u. Leber durch Esterhydrolyse). Die Salicylsäure ist – anders als ASS – ein reversibler COX-Hemmer.

Die Elimination der Salicylsäure ist dosisabhängig: bei niedriger Dosierung erfolgt der Abbau in einer Kinetik 1. Ordnung mit einer Halbwertszeit v. 2-3 Stunden. Bei hoher Dosierung (ab ca. 6 g/d) erfolgt der Abbau in einer Kinetik 0. Ordnung mit einer Halbwertszeit von 15-60 Stunden.

Unerwünschte Wirkungen d. ASS sind neben den generellen NSAID-Nebenwirkungen außerdem Übelkeit, Erbrechen, Tinnitus, Höchton-Schwerhörigkeit, Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie und fettige Degeneration der Leber bei Anwendung von ASS bei Kindern mit viralen Infekten), Harnsäureretention (Konkurrenz von ASS mit Harnsäure um den renalen Säuresekretionsmechanismus, erhöhte Blutungsneigung und Entkopplung d. oxidativen Phosphorylierung (durch Stimulation der Atmung kommt es zur respiratorischen Alkalose; kompensatorisch werden vermehrt Carbonat-Ionen ausgeschieden, wodurch der Säure-Basen-Haushalt leicht in eine Azidose umkippen kann)).

Die Kontraindikationen entsprechen denjenigen für die übrigen NSAID; außerdem ist ASS bei Kindern mit viralen Infekten kontraindiziert (da aus d. Kombination viraler Infekt plus ASS ein Reye-Syndrom entstehen kann (s. o.)).

Selektive COX-2-Hemmer (Coxibe):

Hemmen selektiv die v. a. in entzündetem Gewebe exprimierte COX-2. Ihre Anwendung ist in d. niedrigstmöglichen Dosis über kurze Zeit für Schmerzen bei aktivierter Arthrose, rheumatoide Arthritis, Gichtarthritis, primäre Dysmenorrhö und postoperative Schmerzen indiziert.

Die Wirkstoffe *Celecoxib* u. *Etoricoxib* haben eine gute orale Bioverfügbarkeit. Der Wirkstoff *Parecoxib* muß i. v. oder i. m. verabreicht werden; er ist ein Prodrug u. wird zum lange wirksamen *Valdecoxib* metabolisiert.

Unerwünschte Wirkungen der Coxibe sind ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall) insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen, weiters Ödeme, gastrointestinale Beschwerden/Komplikationen u. embryonale Fehlbildungen. Im Gegensatz zu den NSAID verlängern Coxibe aber nicht die Blutungszeit!

Kontraindikationen sind bekannte KHK, Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), aktives peptisches Ulkus, gastrointestinale Blutungen sowie schwere Leber- und Niereninsuffizienz.

Da Coxibe über CYP450-Enzyme metabolisiert werden, können sich Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka ergeben (z. B. Verstärkung der Wirkung von Cumarinen).

Weitere Nicht-Opioid-Analgetika:

Flupirtin

Selektiver neuronaler Kaliumkanalöffner, der einen Kaliumausstrom aus dem Neuron u. damit Hyperpolarisation bewirkt. Dadurch wird die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren verhindert (weil diese erst nach Depolarisation d. Neurons aktivierbar sind - „Indirekter NMDA-Rezeptorantagonismus“) u. d. Weiterleitung aufsteigender nozizeptiver Impulse im Rückenmark gehemmt.

Die Wirkung ist zentral analgetisch und muskelrelaxierend, aber weder antiphlogistisch noch antipyretisch. Flupirtin hat kein Abhängigkeitspotential und verursacht auch keine gastrointestinalen Ulzerationen.

Indiziert ist Flupirtin zur Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen, Neuralgien, Dysmenorrhoe, Spannungskopfschmerzen und Tumorschmerzen.

Kontraindikationen für Flupirtin sind Myasthenia gravis, hepatische Enzephalopathie u. Cholestase.

Ziconotid

ω -Conotoxin MVIIA; Antagonist an präsynaptischen spannungsabhängigen N-Typ-Kalziumkanälen (Typ $\text{Ca}_v2.2$) an Neuronen insbesondere im Hinterhorn des Rückenmarks, welche die Freisetzung von Neurotransmittern für d. Schmerzverarbeitung steuern. Ziconotid hemmt den präsynaptischen Kalziumeinstrom u. somit die Transmitterfreisetzung. Es wirkt dadurch zentral analgetisch, nicht antiphlogistisch und nicht antipyretisch.

Ziconotid ist b. starken chronischen Schmerzen indiziert, wenn andere Analgetika nicht mehr wirksam sind. Es muß intrathekal (i. d. Rückenmarksliquor) injiziert werden. Seine Halbwertszeit dort beträgt ca. 4-5 Stunden. Die Elimination erfolgt durch Abflutung in die systemische Blutzirkulation und den darauffolgenden Abbau durch ubiquitäre Peptidasen.

Als unerwünschte Wirkungen können Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Nystagmus, Verschwommensehen, Somnolenz, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Capsaicin

Aus Chilischoten gewonnener Agonist an TRPV1-Vanilloid—Rezeptoren. Wird lokal in Salbenform angewandt u. verursacht durch Aktivierung d. TRPV1-Vanilloid-Rezeptoren ein Wärmegefühl, welches zur Linderung von Muskelschmerzen beitragen soll.