

Pharmakologische Schmerztherapie

Schmerzen gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch. Nach Abklärung der Ursachen erwartet der Patient eine optimale Therapie zur raschen Linderung der Schmerzen.

Ulrich Honegger, Ulrich Wiesmann



Ulrich Honegger



Ulrich Wiesmann

Schmerz ist ein uraltes Phänomen. Bereits menschliche Schädel aus der Steinzeit zeigen Trepanationen, die als Zeichen einer Kopfschmerztherapie gedeutet werden. Schmerz ist eine subjektive Sinneswahrnehmung und kann einen seelischen Zustand beschreiben. Unterschieden werden drei Arten von Schmerzen:

1. **der nozizeptorische Schmerz**, der über Schmerzsensoren, das heisst Nozizeptoren vermittelt wird
2. **der neuropathische Schmerz**, der in den schmerzleitenden Nervenfasern entsteht
3. **der psychosomatische Schmerz**.

Die verschiedenen Schmerzarten werden pharmakologisch unterschiedlich behandelt.

Nozizeptorischer Schmerz

Akute Schmerzen sind Warnsignale, die Hinweise geben auf oft lebensbedrohende Erkrankungen oder Verletzungen. Bei sofortiger, korrekter Behandlung verschwinden diese Schmerzen, sobald ihre Ursache erkannt und behoben ist. Obwohl der akute Schmerz unangenehm sein kann, ist er dank seiner Warnfunktion sinnvoll.

Chronische Schmerzen hingegen haben keine Warnfunktion mehr, sie sind deshalb nur noch äusserst belastend.

Es sind Schmerzzustände, die auf dem Weiterbestehen einer zunächst akuten Erkrankung beruhen, die nicht angemessen behandelt wurde oder behandelt werden konnte. Länger als sechs Monate andauernde Schmerzen werden zu einem eigenständigen Krankheitsbild. Dabei kommt es zu einer Bahnung in bestehenden Schmerzleitungen sowie zu Veränderungen an Zellstrukturen, welche auf weitere Reize mit abnormen Schmerzempfindungen reagieren.

Der nozizeptorische Schmerz ist die verbreitetste Schmerzart und das Resultat einer Gewebs- oder Organverletzung, -entzündung oder -infektion.

Pathophysiologie des Schmerzes

Kenntnisse der physiologischen Grundlagen der Schmerzentstehung und -weiterleitung erleichtern das Verständnis für die pharmakologische Wirkungsweise von Analgetika.

Schmerzentstehung

Aufgrund einer Gewebeschädigung mechanischer, thermischer, chemischer oder auch elektrischer Art

werden Schmerzstoffe wie H^+ , K^+ , Bradykinin, Serotonin und Histamin freigesetzt. Diese Stoffe reizen die nozizeptiven Schmerzsensoren (freie Nervenendigungen). Durch die gleichzeitige lokale Bildung von Prostaglandin wird die Reizschwelle der Rezeptoren herabgesetzt und die Entstehung eines Aktionspotentials als Schmerzsignal erleichtert.

Schmerzweiterleitung

Über myelinisierte $A\delta$ -Fasern wird der stechende, gut lokalisierbare Oberflächenschmerz schnell zum Rückenmark geleitet, während der dumpfe Tiefenschmerz von den langsameren, nicht myelinisierten C-Fasern übertragen wird. Die Impulse werden im Rückenmark zum Schmerzzentrum in der Hirnrinde weitertransportiert. In diesem Hirnareal wird der Schmerz bewertet, charakterisiert und lokalisiert, gleichzeitig wird eine motorische Abwehrreaktion ausgelöst.

Endogene Regulation der Schmerzempfindung

Die Intensität der Schmerzempfindung wird neuronal reguliert. Nervenbahnen, die vom Gehirn absteigen, können die sensorischen, aufsteigenden Schmerzeregerungen hemmen, und zwar sowohl auf der Ebene der supraspinalen Zentren als auch des Rückenmarks. Neurotransmitter wie Noradrenalin, Serotonin, GABA und Glycin vermindern die Stärke der Schmerzsignale durch Aktivierung von hemmenden Neuronen.

Bei akuten, sehr starken Schmerzen kommt es zur Ausschüttung von körpereigenen Peptiden, Endorphinen und Enkephalinen, die an Opioidrezeptoren andocken und die Schmerzübertragung hemmen.

Prostanoidbildung

An den Schmerzsensoren verstärkt das Gewebshormon Prostaglandin die Wirkung der aus den geschädigten Gewebezellen freigesetzten Schmerzstoffe (*Kasten 1*). Die durch das Enzym Phospholipase-A2 aus Membranphospholipiden freigesetzte Arachidonsäure dient als Substrat für die Zykllooxygenasen (COX). COX-1 findet sich konstitutiv in allen Zellen. Neben der unerwünschten Schmerzverstärkung haben Prostanoid aber auch positive, essenzielle Funktionen, wie die Steuerung der Blutgerinnung, die schützende Schleimproduktion im Magen und die neutralisierende Bicarbonatsekretion im Zwölffingerdarm. Ferner regulieren sie die Nierendurchblutung und damit die Filtrationsrate in den Glomeruli. In der Lunge bewirken sie eine Erweiterung der Bronchien.

COX-2 ist ein Enzym, das nach Verletzung von Gewe-

ben und bei Entzündungen lokal induziert wird und die vermehrte Bildung von Prostanoiden einleitet.

Pharmakologische Wirkungsweise der Analgetika

«Schwache» Nicht-Opioid-Analgetika: Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Diese Medikamente unterdrücken die Bildung von Prostanoiden durch Hemmung der Zyklooxygenasen. Dies verhindert an den Nervenendigungen eine Verstärkung der Schmerzstoffimpulse, sodass keine oder nur abgeschwächte Schmerzsignale entstehen.

NSAR sind eine heterogene Gruppe von sauren Substanzen. Innerhalb dieser Gruppe unterscheiden wir nicht selektive Wirkstoffe, die sowohl COX-1 und -2, und solche, die überwiegend die induzierbare COX-2 hemmen.

Der am besten bekannte Hemmer aller COX ist die Acetylsalicylsäure (ASS), die seit Langem gegen Fieber und Schmerzen entzündlicher Genese verwendet wird. Zu den sauren NSAR gehören nicht selektive COX-Hemmer wie Ibuprofen, Indometacin, Mefenaminsäure und Diclofenac. Alle hemmen die peripheren COX-1 und COX-2, aber auch die zentralen COX.

Prostanoide lösen zudem Fieber und Entzündungen aus, deshalb wirken die analgetischen Aspirin und NSAR gleichzeitig auch fiebersenkend und entzündungshemmend.

Zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen sind dadurch bedingt, dass die NSAR nicht nur die unerwünschten, sondern auch die erwünschten Funktionen der Prostanoide hemmen, was im Magen-Darm-Trakt zu Ulzera und in den Bronchien zu Asthmaanfällen führen kann. Bei Patienten mit bekannten Magen-Darm-Ulzera oder Asthmaanfällen sind deshalb Aspirin und die nicht selektiven COX-Hemmer kontraindiziert.

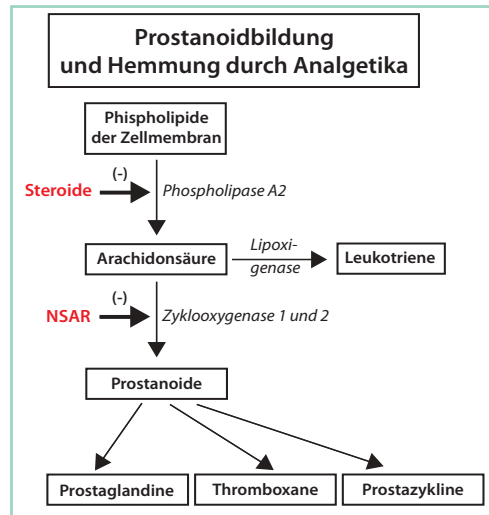
Selektive COX-2-Hemmer unterdrücken vorwiegend die Entzündungs- und Infektions-assoziierte COX-2 und haben deshalb weniger unerwünschte Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Bronchien. Vertreter dieser Gruppe sind Etoricoxib (Arcoxia®) und Celecoxib (Celebrex®). Sie wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Beide Präparate werden hauptsächlich bei arthrotischen Schmerzen eingesetzt. Während die Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt seltener sind, besteht andererseits die Gefahr von kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen.

Arcoxia ist erst seit 2009 in der Schweiz und vorerst nur bei Arthroseschmerzen zugelassen.

Nicht saure Substanzen, die vor allem die zentrale Prostanoidsynthese hemmen, haben peripher weniger Nebenwirkungen. Paracetamol und Metamizol sind Schmerzmittel ohne antiphlogistische Wirkung. Durch ihre Hemmung des Wärmesentrums sind sie stark fiebersenkend und bewirken starkes Schwitzen. In selten erreichten Überdosen von Paracetamol kann es zu Leberzellschädigungen durch Glutathionmangel kommen. In diesen Fällen ist Acetylcystein sofort und in hohen Dosen als Antidot einzusetzen.

Die analgetische Wirkung von Paracetamol kann durch Kombination mit Codein und neuerdings mit Tramadol (Zaldiar®) verstärkt werden.

Metamizol ist trotz seiner ausgeprägten analgetischen Wirkung kein Medikament der ersten Wahl. Es ist ein



Kasten 1

Pyrazolonderivat, deshalb besteht die Gefahr der (seltenen) Knochenmarkschädigung. Metamizol hemmt die Erregbarkeit der glatten Muskulatur und kann deshalb mit Erfolg als spasmolytisches Analgetikum bei Gallen- und Harnwegkoliken eingesetzt werden.

Glukokortikoide

Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden (Cortison, Prednison) zur Bekämpfung von entzündungsbedingten Schmerzen wäre an sich sehr effektiv, erfolgt aber wegen der potenziellen Nebenwirkungen nur selten und nur kurzfristig als Stosstherapie bei schweren Arthritiden oder Diskopathien.

Verbreitet angewandt werden lokale Infiltrationen oder intraartikuläre Injektionen von mikrokristallinen Suspensionen zur Behandlung von isolierten Arthritiden und Arthrosen. Aus den mikrokristallinen Suspensionen wird das Medikament nur langsam freigesetzt, wodurch oft eine lang dauernde Besserung der Beschwerden erreicht wird.

Wenn die «schwachen» Analgetika nicht ausreichend sind, um den Schmerz zu lindern, so muss zu den Opioidschmerzmitteln gegriffen werden.

«Starke» Opioidanalgetika

Diese von Morphin abgeleiteten pflanzlichen, halbsynthetischen und vor allem synthetischen Arzneistoffe haben keine Effekte auf das Prostanoid-/Schmerzrezeptorensystem.

Sie hemmen die schmerzleitenden Nervenbahnen, indem sie über Opioidrezeptoren an den Synapsen die Reizübertragung durch Schmerztransmitter (Substanz P) hemmen und so die Weiterleitung des Schmerzsignals in Rückenmark und Gehirn unterdrücken.

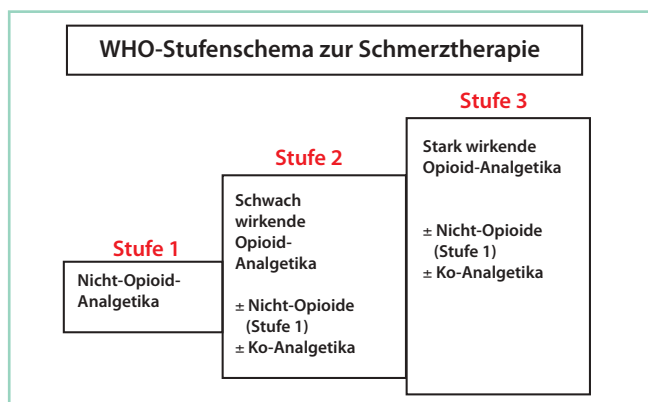
Natürliche Opioide, Morphin und Codein, werden durch Extraktion aus dem Schlafmohn gewonnen, wobei Codein aber vorwiegend halbsynthetisch hergestellt wird.

Vollsynthetische Opioide haben dagegen eine zehnis bis hundertmal höhere Wirkungsstärke als Morphin. Dazu gehören Methadon, Fentanyl und Buprenorphin. Pethidin ist dank seinen spasmolytischen Eigenschaften das Opioid der Wahl bei viszeralen Kolikschmerzen.

Bei der Dosierung von Morphin ist darauf zu achten, dass die Bioverfügbarkeit von oralem Morphin nur zirka 30 Prozent der parenteralen Applikation beträgt.

Neben den stark wirksamen Opioiden gibt es die «zentral» mittelstark wirksamen Analgetika wie Tramadol, Dihydrocodein (Codicontin®) oder Codein, die etwa einen Zehntel der Wirkstärke von Morphin aufweisen. Sie besitzen eine geringere Affinität zu den Opioidrezeptoren. Tramadol hat zusätzliche analgetische Effekte über noradrenerge und serotoninerge hemmende Neurone. Bedingt durch das geringere Abhängigkeitspotential, fallen diese Substanzen nicht unter die Betäubungsmittelverordnung.

Die hauptsächlichen Indikationen, bei denen die NSAR ungenügend wirken, sind Schmerzzustände bei Herzinfarkt und Angina-pectoris-Anfällen, Unfallverletzungen, postoperativen und Karzinomschmerzen oder viszeralen Kolikschmerzen.



Kasten 2

Opiode, vor allem die analgetisch schwach wirksamen (Codein), werden auch bei starkem Husten oder extremer Diarrhö (Tinctura Opii) angewandt.

Diese Substanzen, die in der Drogenszene missbraucht werden, machen beim indizierten Einsatz bei starken Schmerzzuständen in der Regel keine psychische Abhängigkeit! Mit Morphin und seinen Abkömmlingen behandelte Schmerzpatienten werden also kaum süchtig. Bei ihrer Anwendung ist dosisabhängig auf akute Nebenwirkungen wie Atemdepression, Blutdruckabfall, Harnverhalten oder spastische Obstipation zu achten.

Die langzeitliche Anwendung von Opioiden führt aber zu physischer Abhängigkeit mit der Notwendigkeit der Dosissteigerung. Das Absetzen einer chronischen Opioidtherapie muss durch langsames Ausschleichen der Dosierung erfolgen.

Bei Überdosierungen mit Opioiden können schwere Nebenwirkungen, vor allem Atemdepression, durch die Gabe von Antagonisten innerhalb von Sekunden aufgehoben werden. Es ist aber darauf zu achten, dass diese Antagonisten, Naloxon oder Naltrexon, nur kurze Zeit wirken und deshalb nachinjiziert werden müssen, um das Wiederauftreten von toxischen Opioidnebenwirkungen zu verhindern.

Ko-Medikation zur Analgetikabehandlung

Einzelne Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Lamotrigin) und Antidepressiva (Imipramin,

Amitriptylin, Duloxetin, Venlafaxin) werden mit Erfolg in Kombination mit Schmerzmitteln zur Schmerztherapie eingesetzt.

Die Überlegung hinter dieser Therapie ist einerseits eine Beeinflussung der Schmerzverarbeitung im Gehirn, andererseits eine Verstärkung der hemmenden absteigenden Bahnen (Antidepressiva) und eine abgeschwächte Weiterleitung des Schmerzsignals (Antikonvulsiva). Diese Kombinationstherapie kommt vor allem bei chronischen Schmerzzuständen zum Einsatz, wenn die verwendeten Analgetika allein keine ausreichende Wirksamkeit mehr zeigen.

Bei durch Muskelspasmen verursachten Schmerzen werden auch Muskelrelaxanzien wie Tizanidin, Tolperison, Baclofen und Benzodiazepine zusätzlich zu den Analgetika angewandt.

Schmerzen, die in Hohlorganen durch Spasmen der glatten Muskulatur entstehen, werden erfolgreich mit einem Spasmolytikum (Scopolamin) zusammen mit einem Analgetikum behandelt.

Pharmakotherapie von Schmerzen

Das Vorgehen bei der medikamentösen Therapie von Schmerzen erfolgt normalerweise nach dem WHO-Stufenschema (Kasten 2). Auf Stufe 1 werden Schmerzen mit Nicht-Opioid-Analgetika behandelt. Bleibt der Erfolg aus oder ist die Wirkung ungenügend, werden schwach wirkende Opioidanalgetika der Stufe 2, eventuell zusammen mit Medikamenten der Stufe 1 oder zusammen mit Ko-Analgetika, eingesetzt. Für sonst nicht beherrschbare Schmerzen und in der Langzeit-Palliativtherapie werden in der Stufe 3 stark wirkende Opioidanalgetika alleine oder in Kombination mit Nicht-Opioid-Medikamenten oder mit Ko-Analgetika verwendet.

Kombinationen von Analgetika der gleichen Stufe sind nicht sinnvoll. Kann mit einem Analgetikum in therapeutischen Dosen keine Schmerzlinderung erzielt werden, darf die Dosierung nicht überschritten werden. Erstens wird die Wirkschwelle nicht erreicht, und zweitens nehmen nur noch die Nebenwirkungen zu. In diesem Fall ist nur ein Ausweichen auf die nächsthöhere Stufe sinnvoll (Übersicht der Analgetika: Kasten 3).

Neuropathischer Schmerz

Schmerzzustände, die aufgrund von Veränderungen und Schädigungen an den schmerzleitenden Nervenzellen entstehen, können durch die bisher beschriebenen Analgetika, einschliesslich der Opiode, kaum behoben oder gelindert werden. Neuropathische Schmerzen können als Folge von Multipler Sklerose, Borreliose, Herpesinfektionen (Gürtel- oder Gesichtsrrose) und rheumatischen Erkrankungen entstehen.

Pharmakotherapie: Die Mittel der Wahl sind trizyklische oder modernere Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme hemmende Antidepressiva, wie Amitriptylin, Duloxetin, Venlafaxin, und den Natrium- oder Kalziumionenkanal schliessende Antikonvulsiva, in erster Linie Pregabalin oder Gabapentin.

Die Wirkung wird auf eine Verstärkung des körpereigenen analgetischen Systems im Rückenmark und auf eine Hemmung der Weiterleitung des Schmerzsignals zurückgeführt.

Psychosomatischer Schmerz

Hier ist es schwierig, pharmakotherapeutische Angaben zu machen, da die Ursachen und die Ansprechbarkeit sehr unterschiedlich sein können und auf einer veränderten Schmerz Wahrnehmung beruhen.

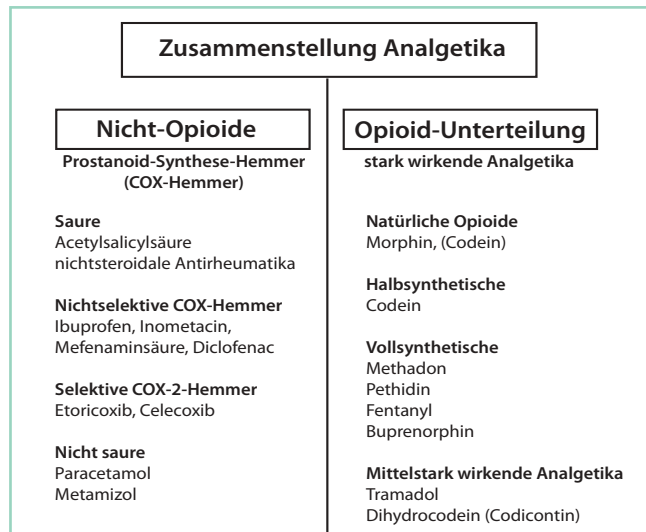
Pharmakotherapie

Im Vordergrund stehen Benzodiazepine zur psychosomatischen Entkopplung oder Antidepressiva. Auch Neuroleptika werden eingesetzt, was aber wegen des Nebenwirkungspotenzials eher abzulehnen ist.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Ulrich Honegger
 3033 Wohlten b. Bern
 E-Mail: uehonegger@bluewin.ch

Ko-Autor:

Prof. Dr. med. Ulrich Wiesmann ist emeritierter Professor und war am Universitäts-Kinderspital in Bern tätig.



Kasten 3