

Wirkmechanismen von Analgetika NSAID's, Opiode und andere

Helmut Hoffmann-Menzel

Zentrum für Palliativmedizin
Malteser Krankenhaus
Seliger Gerhard
Bonn / Rhein-Sieg

Klinik für Palliativmedizin
Universitätsklinikum Bonn



Honorare: Grünenthal, Nycomed, MD-Horizonte
Ärztammer Nordrhein, Ärztekammer Berlin
Apothekammer Nordrhein, Apothekammer Berlin
Wiss. Verlagsgesellschaft, Thieme-Verlag, Springer-Verlag
Es bestehen keinerlei Interessenkonflikte

Monika, 50 Jahre, verheiratet, 2 Kinder (7+9 Jahre)

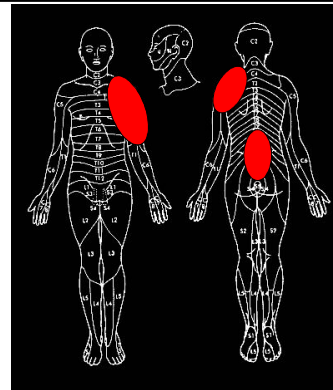
Mamma-Ca links, ED 2012

Lokalrezidiv 2017 mit Wirbelkörpermetastasen,
Infiltration von Haut und Plexus brachialis links

Beendigung von Chemo- und Immuntherapie aufgrund
Tumorprogress und nicht tolerierter Nebenwirkungen.



**Monika, 50 Jahre,
verheiratet, 2 Kinder (7+9 Jahre)**



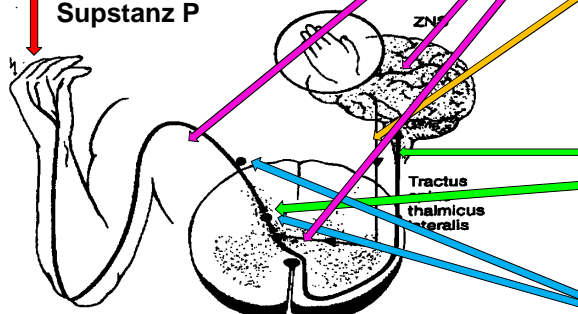
Rückenschmerzen

Schmerzen linke Schulter und linker Arm

Schmerz Schmerzentstehung

Nozizeptoren

(freie Nervenendigungen
von C- und A δ -Fasern)
**PGE₂, Bradikinin, Serotonin, pH,
 Supstanz P**



Endorphin-Rezeptoren
 (μ , K , δ , ORL)
 Enkephaline, Opiode

Absteigende Bahnen
 (Schmerzhemmung/-verstärkung)
 Serotonin, Noradrenalin

2. Neuron
 Rezeptoren: **Glutamat, NMDA**
 Na-Kanäle

1. Neuron (C- und A δ -Fasern)
 Glutamat, Substanz P
 Ca-Kanäle

Wirkmechanismen von Analgetika Cyclooxygenase

Prostaglandine, Eicosanoide
seit 1930 Jahre bekannt

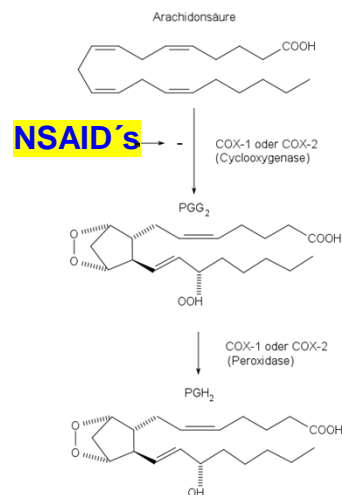
1970/71 Entdeckung der
Cyclooxygenasen und Nachweis
der Hemmung durch damals gebräuchliche NSAID's

Frühe 1990 Jahre: Strukturanalysen COX1+COX2

1999 Markteinführung der ersten selektiven COX2-Hemmer

Nobelpreis 1982 (Samuelsson, Bergström, Vane)

Wirkmechanismen von Analgetika Prostaglandinsynthese



Wirkmechanismen von Analgetika Cyclooxygenase

Trennung durch Gen-Duplikation
bereits bei Wirbellosen

COX 1 Chrom. 9
576 Aminosäuren
Isoleucin Pos. 523
ubiquitär (wichtig: Magen, Niere, Thrombos)

COX 2 Chrom. 1
585 Aminosäuren
Valin Pos. 523, dadurch aktives Zentrum größer
leicht induzierbar (Schmerz, Inflammation)

Wirkmechanismen von Analgetika Klassische NSAID´s (saure), COX1+2

Hemmung der Prostaglandinwirkungen
in Magen, Niere, Thrombozyten u.a. (Thromboxan + PG D2)

Normalisierung der durch Prostaglandine
erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptoren
durch Hemmung des 1. Schrittes
der Prostaglandinsynthese

Wirkmechanismen von Analgetika **Selektive COX2-Hemmer (saure)**

**Normalisierung der durch Prostaglandine
erhöhten Empfindlichkeit der Nozizeptoren
durch Hemmung des 1. Schrittes
der Prostaglandinsynthese (Prostacyclin + PG D2)
Verschiebung des Prostacyclin/Thromboxanverhältnisses**

Wirkmechanismen von Analgetika **Anilide und Pyrazolinone (nichtsauer)**

Paracetamol

Novaminsulfon
Prodrug von 4-Methylaminoantipyrin

**Wirkungsmechanismen beider Substanzen letztlich
immer noch nicht sicher bekannt.
Für beide konnte jedoch in vitro eine COX2-Hemmung
nachgewiesen werden ⁽¹⁾**

Morphin

Geschichte

1803/ Isolation
1804

Friedrich Wilhelm Sertürner
(Armand Seguin, Bernard Courtois)

1848 **Summenformel** **Auguste Laurent**

Morphin

Geschichte

Endorphinsystem

1973 **Nachweis der Opioidrezeptoren (Snyder, Pert, Terenius)**

1975 **Enkephaline, Endorphine als natürliche Liganden entdeckt (Hughes, Kosterlitz, in Schweinehirnen)**

Wirkmechanismen von Analgetika

Opioiddrezeptoren

Rezeptorsystem mit körpereigenen Liganden
(Endorphine, Enkephaline, Metorphamid, Dynorphin)

G-Protein-gekoppelt, cAMP-Hemmung,
Aktivierung von Kalium-, Hemmung von Ca-Kanälen

Lokalisation: Gehirn, Rückenmark, peripher

Wirkmechanismen von Analgetika

Opioiddrezeptoren

μ 1 Analgesie

μ 2 Analgesie, CO₂-Toleranz, Euphorie
gastrointestinale Symptome

K Analgesie, Sedierung, Dysphorie

δ gastrointestinale Nebenwirkungen

ORL Hyperalgesie (1994, endogen: **Nociceptin**)

Wirkmechanismen von Analgetika Opioide – Pharmakologie

Opioid	First-Pass Effekt	Bio-Verfügbarkeit	Eiweißbindung	aktive Metab.
Morphin (μ)	ausgeprägt	ca. 30 %	20-30 %	M-6-G Kumulation bei Niereninsuffizienz
Hydromorphon (μ)	ausgeprägt	ca. 30 %	ca. 10 %	keine
Oxycodon (μ)	mäßig	60-70 %	ca. 45 %	Norox. wenig aktiv

Wirkmechanismen von Analgetika Opioide – Pharmakologie

Opioid	First-Pass Effekt	Bio-Verfügbarkeit	Eiweißbindung	aktive Metab.
L-Methadon (μ , NMDA-ant.)	gering	50-90 %	70-90 %	keine
Buprenorphin (<i>part.</i> μ , κ -ant.)	ausgeprägt	20-50 %	ca. 95 %	keine
Fentanyl (μ)	ausgeprägt	20-50 %	80-90 %	keine
Tapentadol (schwach μ , NRI)	ausgeprägt	< 30 %	20 %	weniger gastroint. Symptome

Wirkmechanismen von Analgetika (Neue) Substanz

Tapentadol Palexia® /2010
(BTM-pflichtig) (Nucynta®/USA 2009)

Duales Wirkprinzip:
 μ -Agonist + Norepinephrin-Reuptakeinhibition

Bioverfügbarkeit: 30%, Keine aktiven Metabolite

μ -Affinität: 1/50 Morphin

Cave bei Rotation weg von starken Agonisten → Entzug

Gesamt-Wirkäquivalenz: 0,25-0,5 Morphin

Wirkmechanismen von Analgetika Opioide - Unterschiede

Rezeptoraffinität

Aktivität am Rezeptor

Rezeptorsubtypen

(genetische) Unterschiede im Metabolismus

Kumulation wirksamer oder toxischer Metabolite

Wirkmechanismen von Analgetika

Suchtpotential

1890 Heroin als nicht suchterzeugende
Alternative zu Morphin
und zur Entzugsbehandlung

1898 Hustensaft für Kinder

Wirkmechanismen von Analgetika

Opioide - Nebenwirkungen

Mythos(?): Sucht und Atemdepression

Realität: Übelkeit und Verstopfung

Wirkmechanismen von Analgetika

Koanalgetika - Antidepressiva

**Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin
(und Serotonin) in den absteigenden Bahnen aus
Raphe-Kernen und Locus coeruleus.
Hemmung des 1.+2. Neurons über interspinale Neurone.**

Tricyclische (Amitriptylin, Doxepin)

Serotonin/Noradrenalin-RI (Duloxetin, Venlafaxin)

SSRI u. a. (Mirtazapin, Citalopram u. andere)

Wirkmechanismen von Analgetika

Koanalgetika - Antikonvulsiva

Gabapentin, Pregabalin
**Reduktion des Calciumeinstroms durch
Bindung an spannungsabhängige zentrale
Ca-Kanäle. Verminderte Freisetzung von
Noradrenalin, Glutamin und Substanz P.**

Carbamazepin, Lamotrigin
**Am ehesten über Membranstabilisierung durch
Modulation zentraler Natrium-Kanäle**

Wirkmechanismen von Analgetika

Koanalgetika - andere

Ketamin

NMDA-Antagonist (am Glutamat-NMDA-Komplex)

Dosisabhängige Wirkung Analgesie/Anästhesie
Dissoziative Anästhesie/Wahnvorstellungen

Glucocortikoide (Dexamethason u.a.)

wahrscheinlich nur über Oedemminderung wirkend

Wirkmechanismen von Analgetika

Ist weniger mehr?

Wissen wir um Interaktionen?

Interaktion im CYP-System

Substrate

CYP3a4 Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin,
Tilidin, Midazolam, Clonazepam, Flunitrazepam,
Carbamazepin, Quetiapin, Amitriptylin,
Citalopram, Venlafaxin, Haloperidol

CYP2d6 Tramadol, Codein, Metoclopramid, Ondansetron u.a.

Wirkmechanismen von Analgetika Ist weniger mehr?

Wissen wir um Interaktionen?

Interaktion im CYP-System Induktoren

CYP3a4	Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Johanniskraut Dexamethason
CYP2d6	keine relevanten

Wirkmechanismen von Analgetika Ist weniger mehr?

Wissen wir um Interaktionen?

Interaktion im CYP-System Inhibitoren

CYP3a4	Makrolide, Fluconazol, Metronidazol, Levomepromazin, Grape-Frucht
CYP2d6	Duloxetin, SSRI, Metoclopramid, Levomepromazin
CYP2c19	Omeprazol, Esomeprazol

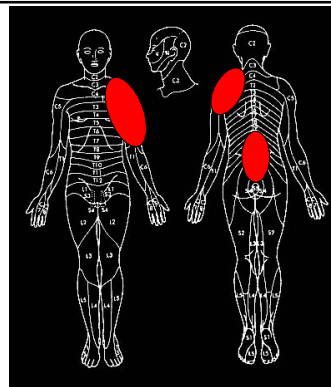
Wirkmechanismen von Analgetika Ist weniger mehr?

Wissen wir um Interaktionen?

Konkurrenz um Trägerproteine (Plasmaeiweißbindung)

Hydromorphon	8-10%	Novaminsulfon	20%
Morphin	20-30%	NSAID's	90%
Oxycodon	ca 45%	Carbamazepin	80%
Fentanyl	80-90%	PPI	90%
Levomethadon	70-90%	Amitriptylin	95%

**Monika, 50 Jahre,
verheiratet, 2 Kinder (7+9 Jahre)**



Schmerzanamnese

**Rückenschmerzen thorakolumbal,
belastungsabhängig, stechend.**

**Schmerzen linke Schulter und linker Arm, brennend,
teils einschießend, bei Belastung, in Ruhe und nachts.**

tagüber in Ruhe NRS 5, bei Belastung und nachts NRS 8-10

**Monika, 50 Jahre,
verheiratet, 2 Kinder (7+9 Jahre)**

Untersuchung

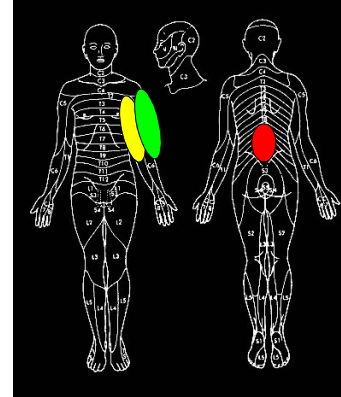
Druck- und Klopfschmerz BWK 12/LWK 1

Sensibilitätsminderung Innenseite

Allodynie Außenseite linker Oberarm

Schmerzdiagnose

somatische Nozizeptor- und neuropathische Schmerzen



**Monika, 50 Jahre,
verheiratet, 2 Kinder (7+9 Jahre)**

Morphin ret. 2 x 60 mg

Ibuprofen 3 x 600 mg (unter Pantoprazol-Schutz)

Pregabalin 2 x 150 mg (langsam eindosiert)

Amitriptylin 25 mg zur Nacht

Macrogol/Na-Picosulfat (Obstipationsprophylaxe)

Haloperidol 3 x 0,5 mg (Emesisprophylaxe für 7 Tage)

Morphin akut 20 mg (bei Durchbruchschmerz)

Radiatio wird abgelehnt

Wirkmechanismen von Analgetika

NSAID's, Opioide und andere

Herzlichen Dank,
ich freue mich auf Ihre Fragen



Wirkmechanismen von Analgetika

NSAID's, Opioide und andere

Literatur:

1. Laufenberg-Feldmann R et al (2012) Tumorschmerz in der Palliativmedizin. *Anaesthesist* 61:457-470
2. Lux A (2017) Behandlung des Tumordurchbruchschmerzes. *Schmerzmedizin* 33(1): 18-21
3. Radbruch L (2016) Tumorschmerz. Neue Perspektiven. *Der Schmerz* 30(6):493-495
4. Rolke R, Radbruch L (2015) Tumorschmerz und palliative Schmerztherapie. *Der Schmerz* 29(5):557-561
5. Rolke R et al (2016) Update palliative Schmerztherapie. *Internist* 57:959.
6. Stamer U M et al (2017) Metamizol. *Der Schmerz* 31(1):5-13
7. Überall M (2015) NSAR in der Schmerztherapie. *Schmerzmedizin* 31(5):18-25
8. Hoffmann-Menzel H (2017) Aktuelle Schmerztherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. *Der Gynäkologe* 50(12):927-933
9. Hoolmann M et al (2017) Die Symptome kontrollieren. *DAZ157 (50): 65-69*
10. S1-Leitlinie Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen (2015) federführend: Baron R, AWMF-Register Nr. 030/114
11. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2015) federführend: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, AWMF-Register Nr. 128/001OL

