

4 Therapie

Therapieverfahren

Medikamentöse Therapie

M. Strohmeier

Die in diesem Kapitel angeführten Anwendungen sind Beispiele aus der klinischen Praxis.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind beispielhaft aufgeführt, es gelten prinzipiell die Angaben der Fachinformationen.

Nichtopioidanalgetika

■ Saure antiphlogistische antipyretische Analgetika



Merke:

Jede Entzündung im Gewebe führt zur Nozizeptorenreizung, jeder Nozizeptorenreizung folgt ein Entzündungsprozess.

Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind in der Lage, die Bildung von Prostaglandinen aus Arachidonsäure zu unterdrücken und so direkt in Entzündungsprozesse einzugreifen. Der zu-

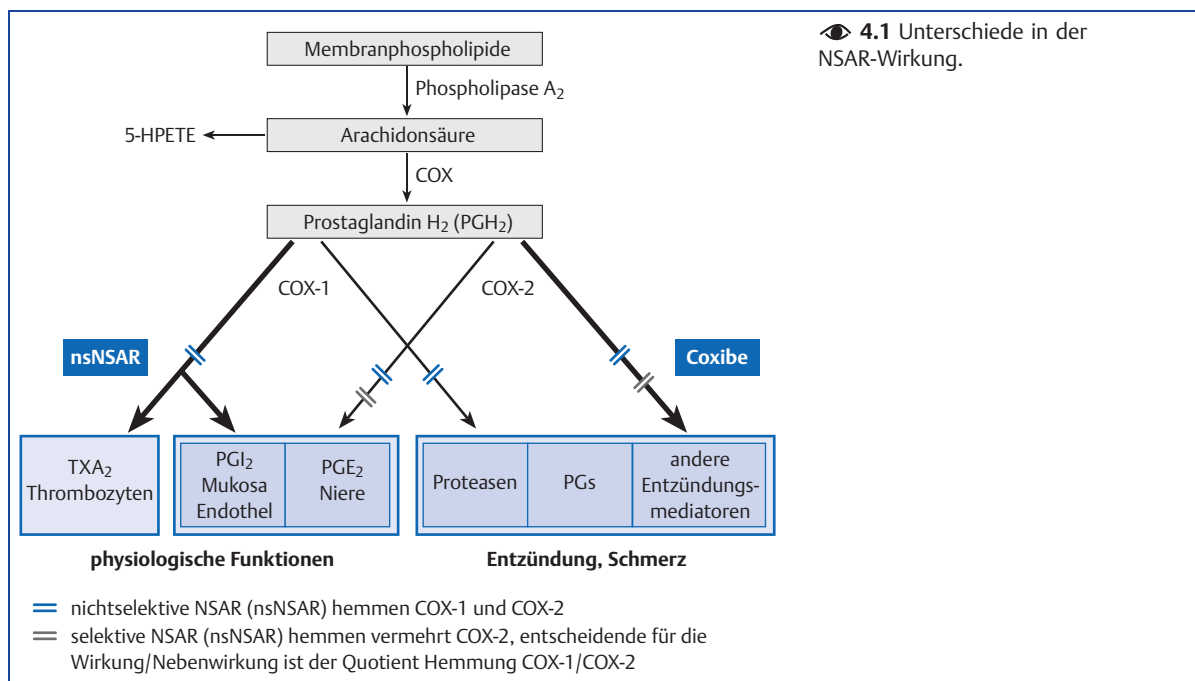
grunde liegende Wirkmechanismus ist die Hemmung der beiden Cyclooxygenasen, COX-1 und COX-2.

Nichtselektive Cyclooxygenasehemmer

Nichtselektive Cyclooxygenasehemmer hemmen beide Isoenzyme COX-1 und COX-2.

Die nichtselektiven Cyclooxygenasehemmer lassen sich entsprechend ihrer chemischen Struktur in wenige Untergruppen einteilen. **T 4.1** zeigt die chemischen Kurzbezeichnungen, Präparatenamen und empfohlenen Tageshöchst Dosen einiger bekannter Vertreter der einzelnen Untergruppen.

Klassische NSAR hemmen beide Cyclooxygenasen. Der COX-2-Hemmung ist die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung zuzuschreiben, der COX-1-Hemmung die Verminderung der Magenschutzfunktionen, aber auch die Thrombozytenaggregationshemmung. Damit wirken sowohl unselektive COX-Hemmer als auch selektive COX-2-Hemmer schmerzlin- dernd, unselektive jedoch zusätzlich mit einem unerwünschten Effekt auf die Magenschleimhaut und auf die Blutgerinnung (**4.1**).



T 4.1 Nichtselektive Cyclooxygenasehemmer (Auswahl).

Wirkstoffe	Handelspräparat (Beispiele)	Tageshöchst-dosis
Salicylate		
Acetylsalicylsäure	Aspirin	3 g
Pyrazolone		
Phenylbutazon	Ambene	600 mg
Arylessigsäurederivate		
Acemetacin	Rantudil	180 mg
Diclofenac	Voltaren	150 mg
Indometacin	Indomet-ratiopharm	150 mg
Arylpropionsäurederivate		
Ibuprofen	Aktren	2400 mg
Dexibuprofen	Dolomagon	1200 mg
Naproxen	Proxen	1250 mg
Oxicamderivate		
Piroxicam	Pivobeta	20 mg
Meloxicam	Mobec	15 mg

Selektive COX-2-Hemmer (Coxibe)

Die COX-2-selektiven NSAR (**T 4.2**) wirken, wie die unselektiven klassischen NSAR, analgetisch und antiphlogistisch, sie unterdrücken jedoch nicht die Produktion der COX-1-vermittelten Prostaglandine. Die Hoffnung, dass hierdurch weniger Nebenwirkungen, insbesondere weniger gastrointestinale Risiken entstehen, erfüllte sich jedoch nur bedingt. Studien haben gezeigt, dass unter COX-2-Hemmern das Risiko für die Entwicklung eines Ulkus oder anderer gastrointestinaler Komplikationen zwar gegenüber den klassischen NSAR reduziert ist, doch keineswegs auf Placeboniveau liegt. Bei längerfristiger Anwendung verschwindet der Unterschied zu den unselektiven COX-Hemmern sogar ganz. Zudem zeigten Studien, dass unter selektiven COX-2-Hemmern kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) häufiger auftraten als in der unbehandelten Population. Diese Problematik könnte darauf beruhen, dass COX-2-Inhibitoren im Gegensatz zu konventionellen NSAR keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation besitzen).

Einige COX-2-Hemmer wurden bereits wieder vom Markt genommen, sodass **T 4.2** nur beispielhaft gilt.

T 4.2 COX-2-Hemmer, Handelspräparate und Tageshöchstdosen.

Wirkstoffe	Handelspräparate	Dosierung
Celecoxib	Celebrex	1–2 × 100–200 mg p. o.
Etoricoxib	Arcoxia	1 × 60–120 mg p. o.
Parecoxib (post-operativ)	Dynastat	1 × 40 mg i. v. oder i. m. bzw. nach Bedarf alle 6–12 h 20 oder 40 mg, max. 80 mg tgl.

Anwendung. NSAR sind indiziert bei allen schmerzhaften Störungen der Stütz- und Bewegungsorgane und sowohl episodisch als auch evtl. dauernd anwendbar. Spezielle Indikationen innerhalb der Gruppe der „klassischen“ NSAR aufgrund von Kriterien der Wirksamkeit bzw. der Nebenwirkungen gibt es nicht. Aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung sind sie in ihrer Langzeitwirkung bei nozizeptiven Schmerzen den nichtsauren Analgetika oft überlegen. Wissenschaftliche Studien bestätigen, dass bei posttraumatischen Schmerzen der Stütz- und Bewegungsorgane Analgetika mit antiinflammatorischem Potenzial am wirksamsten sind.

Aufgrund der kardiovaskulären Problematik sollten COX-2-Inhibitoren nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Da das kardiovaskuläre Risiko mit Dosis und Therapiedauer ansteigt, sollten sie in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum verabreicht werden.

Generell sollte bei der Therapieentscheidung sowohl das gastrointestinale Risiko (z. B. Ulkusanamnese, Alter, Begleitmedikation) als auch das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt werden. Insgesamt hängt die Sicherheit der Behandlung immer von einer sorgfältigen Kontrolle der Therapie ab. Regelmäßige Befragungen des Patienten, klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen (Blutbild, Leber- und Nierenwerte) sind bei längerer Anwendung unbedingt notwendig.

**Cave:**

Ulkus, Schwangerschaft und Stillzeit sind Kontraindikationen für ihren Einsatz.

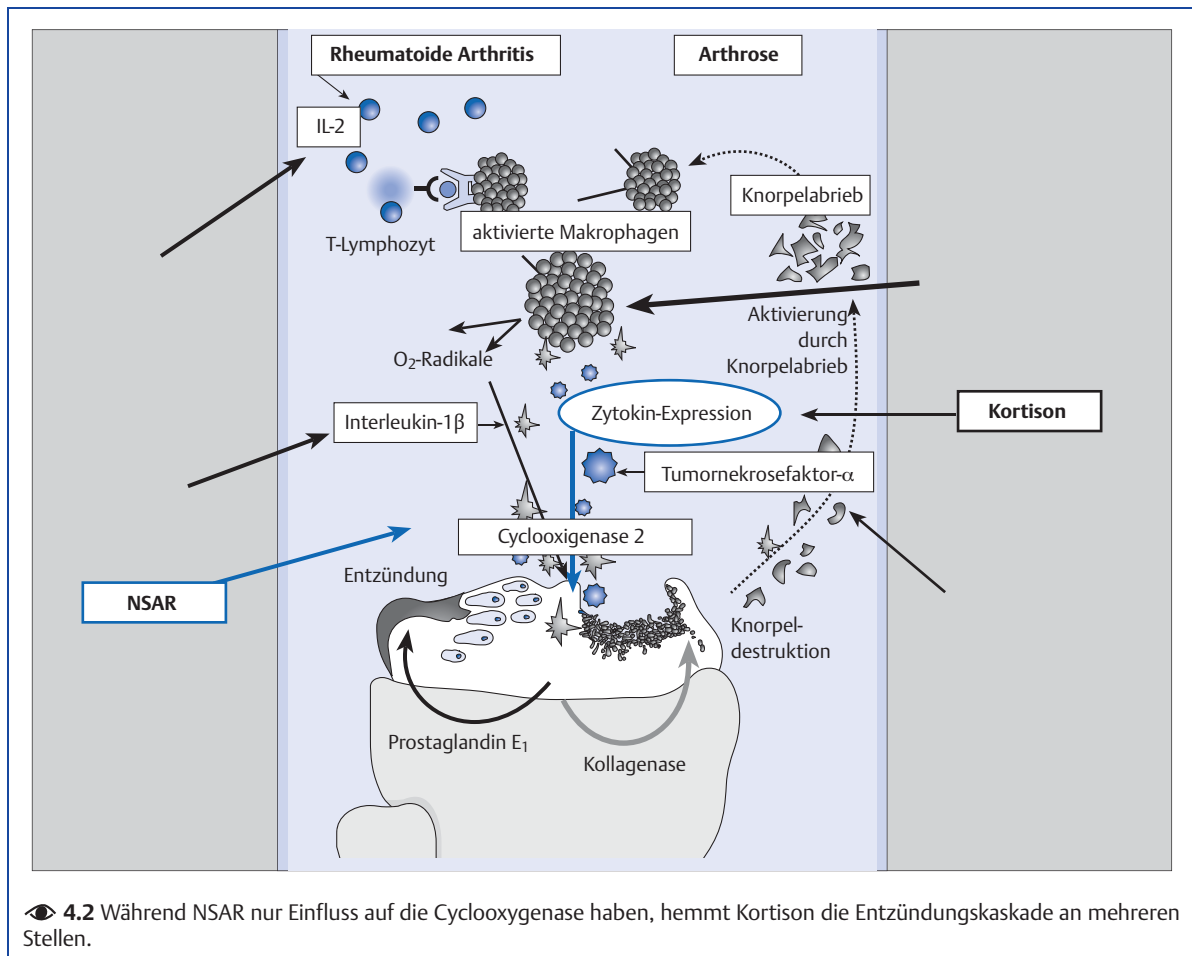
Magenschutz bei NSAR-Therapie. Aufgrund der bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist bei länger dauernder Einnahme klassischer NSAR ein zusätzlicher Magenschutz erforderlich. Dies gilt insbesondere für Patienten mit folgenden Risikofaktoren:

- früheres Ulkus bzw. Ulkuskomplikationen,
- Alter ≥ 65 Jahre,
- hohe NSAR-Dosis, mehrere NSAR, NSAR + niedrig dosierte Acetylsalicylsäure,
- Kontraindikationsmedikation mit Kortikoiden bzw. mit oralen Antikoaganzien.

Etabliert hat sich als Therapie der Wahl die kombinierte Gabe eines NSAR mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI):

- Pantoprazol 20 mg,
- Es-/Omeprazol 20 mg,
- Lansoprazol 15mg,
- Rabeprazol 10 mg.

Die Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern sollte möglichst gleichzeitig mit der NSAR-Gabe begonnen werden.



■ Steroide

Kortikosteroide wirken stark antiphlogistisch und antiödematös.

Kortison hemmt neben der Cyclooxygenase auch innerhalb der Mastzellen die Expression von Interleukin-1-beta (IL1-β) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), sodass die Entzündungskaskade an oberster Stelle blockiert wird. Gerade in den Gelenken wird über Kortison der von IL1-β durch Aktivierung der Kollagenasen, sog. Matrixmetalloproteinasen (MMP), induzierte Abbauprozess verhindert (☞ 4.2).

Anwendung. Kortison als steroidales Antirheumatikum nimmt in der Orthopädie/Rheumatologie bei allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und in der Schmerztherapie eine zentrale Rolle ein, neben dem oralen und parenteralen Einsatz vor allem lokal, z.B. als Kristallsuspension in Gelenken, an Sehnenansätzen, perineural u.v.m. Kristallbedingte Reizungen können durch Einsatz eines auf Lipidbasis gebundenen Kortisonpräparats umgangen werden. Die Nebenwirkungen wie Anstieg des Blutzuckers, Ausbildung einer Osteoporose bei Langzeitanwendung, Suppression der Neben-

niere u. a. bedingen für Kortisonpräparate eine strenge Indikationsstellung.

! Cave:

Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, aktive Infektionen und Glaukom sind als Kontraindikationen anzusehen, enge Indikationsstellung während Schwangerschaft und Stillzeit.

■ Nichtsaure antipyretische Analgetika

Paracetamol

Paracetamol unterscheidet sich bezüglich seiner analgetischen und antipyretischen Wirkung wenig von der Acetylsalicylsäure, hat jedoch deutlich weniger Nebenwirkungen. Als Wirkmechanismus wird eine zentrale Hemmung der Cyclooxygenase vermutet, eine antiphlogistische Wirkung fehlt.

Anwendung. Paracetamol wird vor allem zur Behandlung leichter bis mittlerer Schmerzzustände und zur Fiebersenkung eingesetzt, es ist für Kinder gut geeignet.

In **Kombination mit Opioiden** (Fix-Kombination) eignet es sich auch zur Behandlung mittelstarker und starker Schmerzen. Schwere Leberschäden sind als Kontraindikation anzusehen, bei vorgeschädigter Leber muss eine Dosisanpassung und Laborüberwachung erfolgen. Tagesdosen > 6 g können zu einer Leberschädigung führen.

Metamizol

Der Wirkmechanismus von Metamizol entspricht dem von Paracetamol. Weiterhin wurde tierexperimentell ein Angriffspunkt der Schmerzhemmung im periäquiduktalen Grau beschrieben.

Anwendung. Wegen seiner spasmolytischen Wirkung wird Metamizol häufig bei kolikartigen Schmerzen eingesetzt, oft auch als Komedikation in Verbindung zu NSAR oder anderen Schmerzmitteln. Als Kontraindikation gelten Überempfindlichkeit gegen Pyrazolon/Pyrazolidine, akute Porphyrie und Störungen der Knochenmarkfunktion. Extrem selten tritt als Nebenwirkung eine Agranulozytose auf, vermutlich über einen Metaboliten. Schockzustände sind bei intravenöser Gabe beschrieben.

Opioidanalgetika

Opioide koppeln im Körper an 3 Rezeptortypen. Während δ - und κ -Rezeptoren vorwiegend eine Analgesie auf Rückenmarksebene vermitteln, entsteht die Analgesie über den μ -Rezeptor vorwiegend auf supraspinaler Ebene. Neben der Analgesie induziert gerade der μ -Rezeptor auch Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und Obstipation.

■ Nicht-BTM-rezeptpflichtige Opioide

Zu dieser Gruppe gehören Tramadol, Tilidin-Naloxon, Codein und Dihydrocodein.

Die Bedeutung von Codein und Dihydrocodein als Einzelsubstanz ist in der Orthopädie gering. Durch Kombination mit Paracetamol stehen jedoch preisgünstige und hochwirksame Schmerzmittel zur Verfügung, die ein geringes Nebenwirkungsspektrum haben.

Tramadol und Tilidin-Naloxon sind u. a. in retardierter Form und verschiedenen Stärken erhältlich, sodass mit einer zweimaligen Gabe ein kontinuierlicher Wirkungsspiegel erreicht werden kann.

Ab einer Dosis von ca. 600 mg Tramadol sollte die Umstellung auf ein BTM-pflichtiges Opiat erfolgen.

Anwendung. Die genannten Stoffe werden meist bei mittelstarken bis starken Schmerzen eingesetzt. Kontraindikation bestehen bei Unverträglichkeit auf die genannten Stoffe. Als Nebenwirkung treten vor allem Benommenheit, Schwindel und zentrale Störungen auf. Tendenziell treten Schwindel und Erbrechen eher

unter Tramadolgabe auf, während bei Tilidin-Naloxon häufiger zentralnervöse Symptome beklagt werden.

■ BTM-rezeptpflichtige Opioide

Opiate

In der Orthopädie spielen vor allem retardiertes **Morphin**, **Oxycodon**, **Sufentanyl** (epidural) und **transdermales Fentanyl** bzw. **Buprenorphin** eine wichtige Rolle. Die Abgabe dieser Medikamente unterliegt in Deutschland der BtMVV. Gerade niedrig dosiertes **Oxycodon** oder Opiatpflaster haben ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als höher dosierte Opioide und können problemlos wieder abgesetzt werden. Die häufig beschriebene Obstipation fällt unter einer transdermalen Therapie meist weniger stark aus, unter einer neuen Kombination von Oxycodon und **Naloxon** spielt sie kaum mehr eine Rolle. Oxycodon zeichnet sich bei Schmerzen der Stütz- und Bewegungsorgane durch flexible Handhabung und geringe Nebenwirkungen bei sehr guter Wirkung aus. Ausschleichen und Wiederabsetzen des Mittels sind in praxi gut zu handhaben.

Neu auf dem Markt ist **Tapentadol**, das zwei Wirkmechanismen vereint: μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (NRI). Studien bei chronischen Schmerzen zeigen bei gleicher Analgesie bessere Verträglichkeiten gegenüber bisherigen Opiaten.

Anwendung. Mittelstarke und starke opiatensible Schmerzen, als Nebenwirkung werden Atemdepression, Obstipation, Harnverhalt und Hautreaktionen beschrieben. Besonders durch μ -Rezeptor-aktive Opiate wird die Osteokalzinsynthese signifikant gehemmt. Diese Hemmung des Knochenstoffwechsels kann in der Langzeitbehandlung eine Osteoporose begünstigen. Durch Zugabe von Naloxon wird diese Inhibition von Osteokalzin unterbunden. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und schwere Nierenfunktionsstörung gelten als Kontraindikation.

Cannabinoide

Cannabinoide verfügen neben analgetischen, muskelrelaxierenden und antientzündlichen Effekten auch über hypnotische, antidepressive und anxiolytische Wirkungen. Bezüglich des Symptoms Schmerz scheinen Cannabinoide bei einigen Krankheitsbildern, z. B. der multiplen Sklerose, anderen Schmerzmedikamenten deutlich überlegen zu sein. In Deutschland darf derzeit nur **Dronabinol** über BTM-Rezept verordnet werden.

Anwendung. Schwere Schmerzzustände, vor allem bei multipler Sklerose. Nebenwirkungen sind Sedierung, Tachykardie und Hypotension. Schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen gelten als Kontraindikation.

Myotonolytika (Muskelrelaxanzien)



Merke:

Im Wide-dynamic-Range-Neuron (WDR-Neuron) im Hinterhorn des Rückenmarks werden die Schmerzfasern auch auf das Alpha- und Gamma-Motoneuron verschaltet. Dies bedeutet, dass jeder Schmerzimpuls eine Aktivierung dieser Neurone und damit eine Aktivierung des Muskeltonus auslöst. Länger dauernde Aktivierungen führen daher zwangsläufig zu Muskelverspannungen, zunächst der dem Reizort nahe liegenden Muskelgruppen (☞ 4.3).

■ Pridinolmesilat

Pridinol blockiert Muskarinrezeptoren und verhindert so die Weiterleitung der Aktionspotenziale vom WDR zum Alpha-Motoneuron und somit das Auftreten muskulärer Verspannungen über Aktivierung des Alpha-Motoneurons. Höhere zerebrale Zentren werden nicht beeinflusst.

Pridinol zeigt als primäres Myotonolytikum einen sehr schnellen Wirkungseintritt bei seltenen geringen Nebenwirkungen.

Anwendung. Muskuläre Verspannungen, zervikogener Kopfschmerz Spannungskopfschmerz, zentrale und periphere Muskelspasmen. Benommenheit, Übelkeit und Sehstörungen können als Nebenwirkungen auftreten, oft hilft eine Umstellung auf einmalige, abendliche Einnahme. Keine Verordnung in der Stillzeit und bei Engwinkelglaukom.

■ Zentral wirksame Muskelrelaxanzien

Baclofen, Carisoprodol, Tizanidin

Die Wirkung dieser Präparate beruht, ähnlich der der Benzodiazepine, auf einer präsynaptischen, teilweise postsynaptischen Hemmung exzitatorischer Transmitter.

Anwendung. Da **Baclofen** noch über eine direkte postsynaptisch hemmende Aktivität am Motoneuron verfügt, gilt es als stärkstes Muskelrelaxanz und wird vor allem bei Spastiken nach zentralen Läsionen u. ä. eingesetzt. **Carisoprodol** und **Tizanidin** zeigen eine nicht so ausgeprägte Wirkung und werden daher als muskelrelaxierende Medikamente eingesetzt. Häufige Nebenwirkungen dieser Präparate sind Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Mundtrockenheit, Schwindel usw. Eine Abhängigkeitstendenz wird bei den o.g. Stoffen nicht beschrieben. Spastizität bei rheumatischen Erkrankungen, Morbus Parkinson und traumatisch zerebrale Erkrankungen gelten als Kontraindikation.

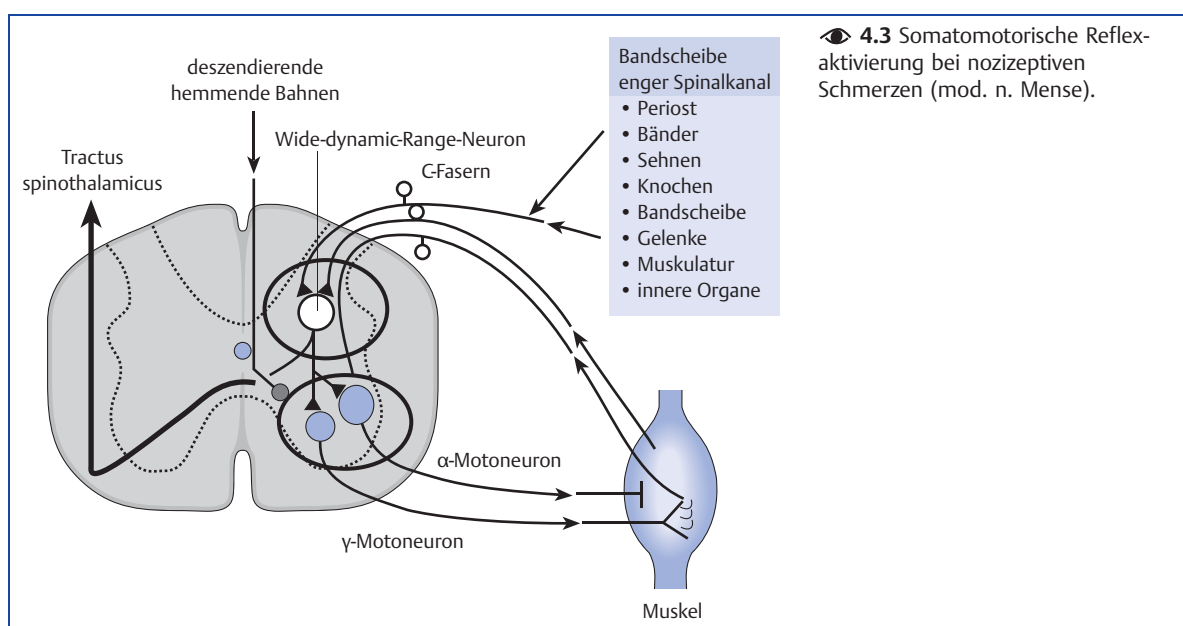
Benzodiazepine

s. u. Psychopharmaka S. 144.

Botulinusneurotoxin

Die Botulinusneurotoxine A–G sind Produkte der Clostridien und zählen zu den am stärksten wirkenden Giften. Letale Dosen liegen zwischen 0,1–1 ng/kg Körpergewicht, der Wirkmechanismus ist die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung.

Anwendung. Seit Beginn der 80er-Jahre wird Botulinusneurotoxin A zunehmend in niedriger Dosierung direkt im Muskel angewendet. Indikationen waren ur-



sprönglich Dystonien, wie Torticollis spasticus, Blepharospasmus u. a. Studien liegen aber auch bezüglich der Behandlung verschiedener Kopfschmerzformen vor, aus der ästhetischen Medizin auch zur Faltenbehandlung. Als Nebenwirkung werden u. a. lokale Muskelschwäche, Hautreaktionen, Unwohlsein und Schmerzzustände beschrieben. Als Kontraindikation gelten die Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom.

Neuromuskulär blockierende Stoffe

Neuromuskulär hemmende Stoffe wie z. B. **Atracurium**, **Hexamethonium** oder **Suxamethonium** greifen an Nicotinrezeptoren in der Peripherie und zentral an. Dieser Wirkmechanismus spielt vor allem in der Anästhesie eine wichtige Rolle, nicht jedoch in der medikamentösen Therapie der Stütz- und Bewegungsorgane.

Schmerzmittel mit unterschiedlichem Wirkansatz (T 4.3)

■ Flupirtin

Die Wirkung von Flupirtin beruht auf einer selektiven Öffnung neuronaler Kaliumkanäle und gilt daher als sog. „Selective Neuronal Potassium Channel Opener“ (SNEPCO).

Durch Aktivierung dieser Kanäle kommt es zum Ausstrom von Kaliumionen und zu einer Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials. Dies bewirkt eine indirekte Hemmung des NMDA-Rezeptors, da dessen Mg-Block erst bei Depolarisation der Zellmembran aufgehoben wird. Die sensibilisierende Wirkung von in die Nervenzelle einströmenden Kalziumionen wird so abgefangen. Aus der hieraus resultierenden Hemmung der Erregungsüberleitung auf das Alpha- und Gamma-Motoneuron erklärt sich der verspannungslösende Effekt.

Anwendung. Flupirtin ist schnell wirksam und muss individuell dosiert werden. Einsatz bei mittelstarken bis starken Schmerzen, akut und chronisch, oft in Kombination mit anderen Schmerzmitteln. Als relevante Nebenwirkung wird eine Hepatotoxizität beschrieben, weswe-

gen bei längerer Anwendung (> 2–4 Wochen) laborchemische Kontrollen angezeigt sind, außerdem Müdigkeit und Benommenheit. Kontraindikation daher besonders bei hepatischer Enzephalopathie und Myasthenia gravis.

■ Methocarbamol

Nach neuen Untersuchungen beruht der Wirkungsmechanismus von Methocarbamol auf einer direkten Verstärkung der hemmenden Wirkung von Interneuronen im Rückenmark. Hieraus resultiert eine Verminderung der Weiterleitung von nozizeptiven Signalen aus dem Hinterhorn des Rückenmarks. Ausschlaggebend ist hierbei die Erhöhung der Leitfähigkeit von Chloridionen an den spinalen Neuronen durch GABA und Glycin. Die in ihrem Wirkmechanismus ähnlichen inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin erhöhen hierbei, als Gegenspieler zu Glutamat, die Leitfähigkeit für Chloridionen. Diese Erhöhung der Chloridionenleitfähigkeit führt zur Hyperpolarisation und somit zur Hemmung GABA- bzw. glycinsensitiver Nervenzellen. Hierdurch kommt es zu einer Beeinflussung und Verminderung des Durchgangs von Schmerzimpulsen am WDR. Aus dieser Hemmung der Schmerzimpulse resultiert auch eine Hemmung der reflektorischen Aktivierung der Motoneurone, was eine augenfällige Muskelentspannung mit sich bringt. Für Methocarbamol besteht eine selektive Verstärkung der glycinergen Hemmung, die vor allem im Rückenmark vorkommt, während sich die GABA-ergen hemmenden Systeme überwiegend im Zerebellum finden. So ist auch zu erklären, dass trotz guter Schmerzhemmung kaum eine Beeinträchtigung von Vigilanz und Lernfähigkeit auftritt.

Anwendung. Mittelstarke und starke Schmerzzustände, wobei selten Benommenheit, Übelkeit und allergische Reaktionen beobachtet werden. Nierenerkrankungen und Epilepsie stellen für die Infusionsanwendung Kontraindikation dar.

■ Tolperison

Tolperison wird als orales Lokalanästhetikum bezeichnet, da es bei relativer Nebenwirkungsfreiheit wirkungsvoll spannungsgesteuerte Natriumkanäle hemmt. Diese werden erst bei länger bestehenden Aktionspotenzialen generiert, weshalb Tolperison bei akuten Schmerzen meist nicht gut wirkt.

Der muskelentspannende Effekt beruht sekundär auf der Hemmung der Aktionspotenziale vom WDR auf das Alpha-Motoneuron durch Blockierung der Impulse zum WDR.

In der praktischen Anwendung sollte Tolperison individuell in der Dosis gesteigert werden, bis ein Optimum der Schmerzreduktion erreicht ist. Teilweise werden hierbei Dosen bis 900 mg beschrieben. Bei erfolgreicher Schmerzbehandlung kann nach einigen Wochen der Versuch einer Dosisreduktion durchgeführt werden.

T 4.3 Muskelrelaxanzien mit unterschiedlichem Wirkansatz.

Zentraler Wirkungsmechanismus (Zerebellum)

- Diazepam (Valium)
- Tetrazepam (Musaril)
- Orphenadrin (Norflex)
- Baclofen (Lioresa)
- Carisoprodol (Sanoma)
- Tizanidin (Sirdalut)

Anderer Wirkungsmechanismus

- Methocarbamol (Ortoton)
- Tolperison (Mydocalm)
- Flupirtin (Katadolon)
- Pridinolmesilat (Myoson)

Anwendung. Chronische Schmerzzustände. Als Nebenwirkung werden Schwindel, Benommenheit und Mundtrockenheit beschrieben. Myasthenia gravis gilt als Kontraindikation.

■ Calcitonin

Calcitonin ist eigentlich ein Medikament der zweiten Wahl zur Behandlung der Osteoporose.

Anwendung. Es werden deutlich schmerzreduzierende Eigenschaften vor allem bei Knochenbrüchen oder der CRPS I (Morbus Sudeck) beschrieben. Auftretende gastrointestinale Beschwerden sind mit MCP-Tropfen gut behandelbar. Kontraindikation ist die Unverträglichkeit gegen Calcitonin vom Lachs oder Schwein. Die Anwendung als Nasenspray erleichtert die Patientencompliance.

■ Knorpelaktive Substanzen

! Merke:

SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis, früher sog. Chondroprotektiva) haben keine primär schmerzbeeinflussenden Eigenschaften. Durch Aktivierung des Knorpelstoffwechsels und Stabilisierung sind es jedoch kurative Behandlungsalternativen bei chondropathischen Schmerzzuständen degenerativer oder traumatischer Art.

Glucosamin-/Chondroitinsulfat

Die in dieser Gruppe hauptsächlich eingesetzten Substanzen Glucosamin- und Chondroitinsulfat sind Monosaccharide, aus denen im Körper zunächst Chondroitinsulfat, im Weiteren Hyaluronsäure synthetisiert wird. Anabole Eigenschaften durch Stimulation der Proteoglykansynthese bei Inhibition kataboler Prozesse.

Anwendung. Schmerzhafte Zustände bei Arthrose, Chondropathie oder Chondromalazie. Als Nebenwirkung werden Unwohlsein und Magenbeschwerden aufgeführt, wobei keine COX-1-Hemmung induziert wird. Kontraindikation sind bekannte Allergien auf die Substanzen.

Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein Glucosaminoglykan, das im Gelenk als großes Molekül einerseits dämpfende Eigenschaften in der Gelenkflüssigkeit wahrnimmt, andererseits in den Knorpel eingebaut ist und die Knorpeloberfläche bildet. Neben einem schmerzlindernden Soforteffekt werden auch Langzeiteffekte mit Stimulation körpereigener Hyaluronsäuresynthese beschrieben.

Anwendung. Arthrose und chondropathische Schmerzzustände. Nebenwirkungen sind Schwellungszustände und lokale Reizungen. Kontraindikation ist eine be-

kannte Eiweißallergie bei tierisch hergestellter Hyaluronsäure. Allergien konnten noch nie bewiesen werden.

■ Lokalanästhetika

Lokalanästhetika werden zur Unterbrechung der Schmerzleitung peripher und zentral eingesetzt. Die in der Neuraltherapie noch eingesetzten Esterverbindungen sind wegen ihrer Allergiegefahr als obsolet anzusehen. Die heutigen Amidverbindungen vereinigen lang anhaltende Wirkung bei schnellem Wirkungseintritt und geringer Komplikationsrate.

! Merke:

Lokalanästhetika in der orthopädischen Schmerztherapie: Entweder Mischung aus z. B. 1 % Xylonest (schnell wirkend) 1:1 mit 0,25 % Bupivacain (lang wirkend) oder alleiniger Einsatz von Ropivacain 2 mg/ml (schnell einsetzend und lang wirkend).

Anwendung. Lokale und/oder zentrale Schmerzzustände, akut oder länger anhaltend. Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen (Esterverbindung oder Konservierungsstoffe), durch intravasale Gabe oder Überdosierung zentrale Störungen bis zum zerebralen Krampfanfall, Störungen der kardialen Funktionen bis zum Kammerflimmern. Kontraindikationen sind eine bekannte Allergie gegen Konservierungsstoffe, schwere Reizleitungs-/Reizbildungsstörungen und Methämoglobinämie.

Phytopharmaka

■ Brennesselextrakt

Die Wirkung der Brennessel beruht auf der 13-Hydroxi-Octadekatriensäure, die als TNF- α - und Interleukin-1- β -hemmende Substanz wirkt und so direkt in Entzündungsprozesse eingreift. Wirkungseintritt nach 2–3 Wochen.

Anwendung. Vor allem bei arthritischen Prozessen, sehr gut bei der Behandlung von aktivierten Heberden-Arthrosen. Manchmal Magen-Darm-Beschwerden. Kontraindikation ist eine bekannte Wirkstoffallergie.

■ Teufelskralle

Wirksubstanz ist ein Stoff aus der Pflanzenwurzel (Harpagophytum). Wirkmechanismus vermutlich über Cyclooxygenasehemmung und Einfluss auf Leukotrienbildung. Wirkeintritt nach ca. 4 Wochen.

Anwendung. Natürliches entzündungshemmendes Mittel, keine spezifischen Nebenwirkungen.

■ Weidenrindenextrakt

Wirkstoff der Weidenrinde ist das Salicin, das in der Leber und an Entzündungsherden zu Salicylsäure um-

gewandelt wird. Weidenrinde zählt vom Wirkmechanismus her zu den NSAR.

Anwendung. wie NSAR.

■ Capsaicin

Capsaicin findet sich in Cayennepfeffer, Paprika, Chili, verarbeitet z. B. in Tabasco. Capsaicin leert Substanz P aus den Nervenendigungen und kann zu reversiblen Funktionsverlust und Degeneration nozizeptiver Neurone führen. Medikamentös steht Capsaicin in Salbenanwendungen zur Verfügung.

Anwendung. Neuropathische Schmerzzustände, z. B. diabetische Neuropathie. Meist kommt es zunächst zu einer Schmerzverstärkung (bis Substanz P entleert ist)! Kontraindikation ist eine bekannte Allergie gegen die Inhaltsstoffe.

Psychopharmaka

A. Meyer

Psychotrope und zentral wirkende Pharmaka, besonders **Antidepressiva** und **Antikonvulsiva**, stellen als Koanalgetika eine wichtige Säule der Schmerztherapie in allen Stadien des WHO-Stufenschemas dar. Bei verschiedenen Arten des neuropathischen Schmerzes und bei einigen Kopf- und Gesichtsschmerzen sind trizyklische Antidepressiva (TZA) und Antikonvulsiva Mittel erster Wahl (Lindner 2004). Auch bei chronischen viszerale oder Nozizeptorschmerzen können sie als Koanalgetika eingesetzt werden. **Benzodiazepine** wirken über ihren muskelrelaxierenden Effekt gering analgetisch, haben jedoch ein hohes Suchtpotenzial. **Neuroleptika** dagegen besitzen keine eigene analgetische Wirkung und werden nur bei zusätzlich bestehenden psychiatrischen Erkrankungen oder schweren Schlafstörungen adjuvant eingesetzt. In der Palliativmedizin haben Neuroleptika allerdings zur Symptomkontrolle bei speziellen Therapieproblemen wie Erbrechen, Halluzinationen oder Agitiertheit eine besondere Bedeutung.

■ Wirkmechanismen

Trizyklische Antidepressiva (TZA, nach neuer Nomenklatur NSMRI, nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren) haben eine höhere analgetische Potenz als selektive Antidepressiva wie z. B. SSRI (selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren) oder SNARI (selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren). TZA wirken über eine Verstärkung der deszendierenden Hemmung mit Stabilisierung der Hinterhornneurone, indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen. Zudem blockieren sie ektopische Natriumkanäle im Spinalganglion und wirken sympatholytisch. Zusätzliche diskutierte Mechanismen sind:

- NMDA-Rezeptor-Blockade im Kaudatum,
- Interaktion mit Opiatrezeptoren (Erhöhung der Enkephalinspiegel im Tierexperiment),
- Kaliumkanalöffnung im ZNS,
- Hochregulation der 5-HT_{1A}-Rezeptoren, als Erklärung einer Wirkungszunahme bei Langzeittherapie.

Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin modulieren v. a. präsynaptische, zentrale Kalziumkanäle, während Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin oder Phenytoin ihre Wirkung über eine Natriumkanalblockade mit Membranstabilisierung entfalten. Weitere Angriffsorte sind die Verstärkung der inhibitorischen (GABA-ergen) synaptischen Übertragung bzw. Hemmung der glutamatgesteuerten exzitatorischen Transmission (insbesondere der NMDA-Rezeptoren) und der posttetanischen Potenzierung (z. B. Gabapentin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure). Experimentell fanden sich zudem Hinweise für eine Unterdrückung der Spontanaktivität spinaler Neurone. Die meisten Antikonvulsiva haben mehrere Wirkmechanismen.

Benzodiazepine wie Tetrazepam, Diazepam oder Clonazepam verstärken die GABA-Aktivität und haben nur einen mild ausgeprägten analgetischen (antinozizeptiven) Effekt. Bei Vorliegen einer tonischen Reflexaktivität mit Muskelverspannung kann die muskelrelaxierende Eigenschaft der Benzodiazepine negative Rückkopplungsmechanismen günstig beeinflussen. Der zentral dämpfende und entspannende Effekt kann bei akuten Schmerzzuständen mit ängstlich-agitierter Komponente genutzt werden, erklärt aber auch das hohe Suchtpotenzial bei längerer und unkontrollierter Einnahme.

■ Behandlungsindikation und differenzierte Anwendung

! Merke:

Aufgrund der genannten Wirkmechanismen sollten Antidepressiva und Antikonvulsiva besonders bei neuropathischen Schmerzen wie dem CRPS, Phantomschmerzen, Herpes zoster, Trigeminusneuralgie, Mono- oder Polyneuropathien und zentralen Schmerzsyndromen im Sinne einer frühen Prävention zu Beginn der Therapie eingeführt werden.

Beim kontinuierlich-neuropathischen Schmerz wird initial Amitriptylin empfohlen, bei nicht ausreichender Wirksamkeit andere TZA oder Gabapentin. Der attackenförmig-neuropathische Schmerz sollte zu Beginn mit Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin behandelt werden.

**Merke:**

Besonders bei Migräne, Spannungs- und anderen Kopfschmerzen sollte frühzeitig an eine präventiv-prophylaktische Therapie mit Antidepressiva und Antikonvulsiva gedacht werden, auch um medikamenteninduzierten Kopfschmerzen vorzubeugen.

Mittel erster Wahl sind:

- Amitriptylin bei Spannungskopfschmerzen,
- Topiramat bei Migräne,
- Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin bei der Trigeminusneuralgie.

Andere, eher unspezifische chronische Schmerzen wie Rückenschmerzen („low back pain“), Arthritis und Polyarthritis sprechen weniger sicher an.

In der speziellen Schmerztherapie sind die substanzspezifischen analgetischen Eigenschaften vorrangig. Die stimmungsaufhellende und antidepressive Wirkung ist aufgrund der häufigen psychischen Begleiterkrankungen in vielen Fällen chronifizierter Schmerzsyndrome jedoch von großer Bedeutung. Dies gilt v. a. für die Antidepressiva, aber auch für Antikonvulsiva. So sind z. B. Pregabalin zur Therapie von Angststörungen und Lamotrigin als Phasenprophylaktikum bei bipolaren Erkrankungen zugelassen.

Im Rahmen einer differenzierten Therapie mit Antidepressiva müssen begleitende, somatische und psychische Symptome integriert werden. Bei Ein- und Durchschlafstörungen sollten sedierende Substanzen wie Amitriptylin, Trimipramin oder Mirtazapin abends eingenommen werden. Clomipramin sediert weniger als Amitriptylin, wirkt jedoch nach eigener Erfahrung dennoch überwiegend schlafanstoßend. Bei therapieresistenter Insomnie kommen weitere Hypnotika zur Anwendung. Besonders bei älteren Menschen hat sich das niedrigpotente Neuroleptikum Melperon bewährt. Substanzen wie Zopiclon oder Zolpidem sollten wegen ihres (wenngleich geringeren) Suchtpotenzials ebenso wie Benzodiazepine nur kurzzeitig und bei Versagen anderer Optionen angewendet werden. Eine Aktivierung bei Antriebsstörungen kann besonders durch morgendliche Einnahme von Imipramin, Desipramin oder SSRI erreicht werden, diese Substanzen können deshalb jedoch auch zur Auslösung oder Verstärkung von Schlafstörungen führen.

Steht eine Depression im Vordergrund, z. B. als somatisierte Depression, und/oder liegen kardiale Kontraindikationen oder Gewichtsprobleme vor, kann die Anwendung eines SSRI wie Citalopram oder Sertralin indiziert sein, da ihre Verträglichkeit besonders in den zur Behandlung einer Depression erforderlichen, höheren Dosisbereichen besser als die der TZA ist. Allerdings ist zu bedenken, dass SSRI zwar indirekt über eine Stimmungsaufhellung und Besserung der Depression

schmerzlindernd wirken können, jedoch kaum eine direkte analgetische Wirkung besitzen.

Die komplexe Ätiopathogenese des Fibromyalgiesyndroms umfasst unter anderem zentrale Störungen der Schmerzregulation mit Verminderung der Neurotransmitter Serotonin und Tryptophan. Antidepressiva stellen eine wichtige Therapieoption dar, hier insbesondere das schlafunterstützende und deszendierende Schmerzbahnen aktivierende Amitriptylin. Auch für die SSRI gilt bei der Behandlung des Fibromyalgiesyndroms, dass eindeutige Hinweise für eine Schmerzlinderung fehlen, jedoch die häufig im Vordergrund stehenden Symptome von Depression und Angst gut behandelt werden können. Der moderne Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine konnte in einer größeren Studie sowohl die Depression als auch den Schmerz positiv beeinflussen (Arnold 2004). Auch für die moderne Substanz Pregabalin aus der Klasse der Antikonvulsiva konnte ein wesentlicher Schmerzlinderungseffekt gezeigt werden. Allerdings besteht für keine der genannten Substanzen eine Zulassung zur speziellen Schmerzbehandlung beim Fibromyalgiesyndrom.

■ Aufklärung und allgemeine Therapievorschläge

**Merke:**

Bei der Behandlung mit Psychopharmaka sind einige Besonderheiten und Empfehlungen zu berücksichtigen, da Psychopharmaka in der Schmerztherapie bei vielen Patienten initial Abneigung hervorrufen

Die Schmerzanalyse ist auch hier von großer Bedeutung. So kann ein Tumorschmerz beispielsweise durch eine Plexusinfiltration verursacht und somit überwiegend neuropathischer Genese sein und sollte dementsprechend behandelt werden.

**Merke:**

Der Patient muss im Einzelfall ausführlich aufgeklärt werden, dass er keine Depression, Epilepsie oder Psychose hat, die zur Behandlung mit diesen Medikamenten führt.

Falls jedoch beispielsweise eine primäre oder eine reaktive Depression im Rahmen eines chronischen Schmerzsyndroms vorliegt, sollte er erfahren, dass die schmerzlindernde Wirkung unabhängig von der antidepressiven ist und meistens etwas früher einsetzt. Hilfreicher und wünschenswerter „Begleiteffekt“ ist die schlaffördernde Wirkung vieler Antidepressiva und Antiepileptika.

Schmerzpatienten müssen über die initial bestehende Einschränkung der Kfz-Tauglichkeit aufgeklärt werden. Wichtig ist auch die Information, dass Antidepressiva und Antikonvulsiva im Gegensatz zu Benzodiazepinen keine Sucht hervorrufen und nicht zu einer

Gewöhnung führen und deshalb langfristig verabreicht werden können. Bei der Erstkonsultation sollte keine Therapie begonnen werden, um diese am Schmerzkalendar ausrichten zu können und dem Patienten Zeit zum Nachdenken zu geben. Auch im Verlauf der Behandlung kann geduldiges Ausprobieren für Arzt und Patient notwendig sein, bis eine wirksame Substanz oder Kombination gefunden ist. Die Wirkung tritt im Gegensatz zu NSAR im Allgemeinen erst nach 1–4 Wochen ein, kann aber z. B. bei der Therapie einer Trigeminusneuralgie mit (hochdosierten) Antikonvulsiva bereits nach 1 Tag einsetzen. Wenn eine sofort erwartete Wirkung nicht einsetzt, ist der Patient möglicherweise enttäuscht und kann ggf. von einer Fortführung nicht überzeugt werden.



Merke:

Bei der Anwendung von Psychopharmaka in der speziellen Schmerztherapie ist zu berücksichtigen, dass nur einige Präparate eine Zulassung für die Indikation Schmerz haben.

Manche Substanzen haben darüber hinaus entweder nur eine Zulassung als Markenpräparat (so können mehrere Amitriptylin-Generika nur bei depressiven Erkrankungen „on label“ gegeben werden) oder eine sehr umschriebene Zulassung (u. a. Duloxetin zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, Pregabalin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen). In Einzelfällen muss über die „Off-label“-Problematik aufgeklärt werden.

■ Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wird der Patient im Beipackzettel lesen, sie sollten auch deshalb besprochen und erklärt werden. Wichtiger Hinweis ist der zumeist vorübergehende Charakter zentralnervöser Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Ataxie, Tremor, Übelkeit oder Erbrechen.



Merke:

Besonders junge Frauen müssen auf eine therapielimitierende, durch Diät kaum zu beeinflussende Gewichtszunahme unter GABA-ergen Substanzen wie Valproinsäure, Gabapentin, Pregabalin und trizyklischen Antidepressiva hingewiesen werden. Viele dieser Substanzen sind potenziell teratogen, sodass eine Schwangerschaft möglichst ausgeschlossen werden sollte.

Hautallergien bei Anwendung von Carbamazepin oder Lamotrigin können durch eine sehr vorsichtige Aufdosierung (T 4.4) weitgehend vermieden werden. Auch seltene Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen (Leukopenie bei Carbamazepin) oder Leberwerterhöhungen müssen erwähnt werden. Laborkontrollen sind obligat (vor Beginn der Therapie, nach 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten und alle 6 Monate; Lindner 2004).

Vor Behandlung mit diesen Substanzen müssen EKG-Veränderungen wegen seltener Überleitungsstörungen ausgeschlossen werden. Enzyminduzierende Substanzen (wie Carbamazepin oder Phenytoin) führen zu Wirkungsabschwächung oder -verlust von oralen Antikonzeptiva und Marcumar.



Cave:

Bei älteren Menschen sind die zentralnervösen Nebenwirkungen besonders zu berücksichtigen, u. a. da anticholinerge Eigenschaften ein Delir auslösen können (besonders auch in Kombination mit Opioiden) und die Sturzgefährdung durch eine Reihe von Psychopharmaka verstärkt wird.

■ Therapiebeginn und -verlauf



Merke:

Für den Beginn der Behandlung gilt „start low, go slow, but go ...“.

Die Anfangsdosis für TZA sollte im ambulanten Bereich bei 10 mg, für Carbamazepin und Neurontin bei 100 mg, für Pregabalin bei 25–75 mg und für Lamotrigin bei 5–10 mg liegen (T 4.4). Besonders bei älteren Patienten und im Rahmen einer Polypharmakotherapie sollten diese niedrigen Dosisbereiche berücksichtigt werden, da sie wegen geringerer Nebenwirkungen zu einer deutlich besseren Compliance führen.

Retardpräparate sollten bevorzugt werden, da sie besser verträglich sind, seltener eingenommen werden müssen, gleichmäßigere Wirkspiegel und weniger Nebenwirkungen erzeugen. Initial kann eine Serumspiegelbestimmung sinnvoll sein. Besonders bei Phenytoin besteht wegen der exponentiellen Kinetik die Gefahr einer Überdosierung. Vor einem Wechsel wegen Wirkungslosigkeit sollten Antikonvulsiva und Antidepressiva ausdosiert werden (T 4.4). Dabei gilt für TZA, dass die schmerztherapeutische Dosis im Allgemeinen niedriger als die antidepressive ist. Aufgrund unterschiedlicher Wirkungsmechanismen kann die Kombination von TZA und Antikonvulsiva oder unterschiedlicher Antikonvulsiva sinnvoll sein (z. B. Gabapentin und Lamotrigin).

Im Verlauf der Behandlung sind die konsequente Behandlung von Nebenwirkungen und Kontrollen mit effektiver Dosisanpassung nötig.

Antidepressiva und Antikonvulsiva können Absetzphänomene verursachen und müssen daher bei geplanter Beendigung der Therapie langsam ausgeschlichen werden.