

Diplomarbeit

Pharmakologische Schmerztherapie in der Geriatrie

eingereicht von

Lisa-Maria Rossegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard BEUBLER

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard LIPPE

Graz, am 14.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14. November 2021

Lisa-Maria Rossegger eh.

Vorwort

Im Zuge meiner Diplomarbeit habe ich mich ausführlich mit der Pharmakologie der Schmerztherapeutika befasst. Um meine Arbeit für die Leser gut verständlich zu machen, werden in der Einleitung die Besonderheiten geriatrischer Patienten und die Pharmakologie der antinozizeptiven Pharmaka erläutert.

Im Zuge der Arbeit habe ich ein Augenmerk auf die Wirkungen und Nebenwirkung von nicht-opioiden sowie opioiden Analgetika gelegt und dabei versucht auf die physiologischen Besonderheiten bei älteren Menschen einzugehen.

Danksagungen

Allem voran möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die Möglichkeit der Erstellung meiner Diplomarbeit und die problemlose Betreuung dieser bedanken.

Außerdem gilt auch Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c Irmgard Lippe besonderer Dank für die Zweitbetreuung und Begutachtung meiner Diplomarbeit.

Mein größtes Dankeschön gilt jedoch meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern und Großeltern, welche mich im Laufe meines Studiums nicht nur finanziell unterstützten, sondern auch jederzeit ein offenes Ohr für meine Ängste und Sorgen, vor allem vor Prüfungen, hatten. Somit war meine gesamte Familie eine große Stütze durch das gesamte Studium hinweg. An dieser Stelle möchte ich daher Danke sagen!

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	II
DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
ZUSAMMENFASSUNG	VIII
ABSTRACT	IX
1. EINLEITUNG	10
1.1. DER GERIATRISCHE PATIENT	10
1.1.1 <i>Problemkonstellationen geriatrischer Patienten</i>	12
1.1.2 <i>„Geriatrischer Schmerz“</i>	14
1.2. PHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IM ALTER UND DEREN KLINISCHE KONSEQUENZ IM HINBLICK AUF SCHMERZ UND DESSEN THERAPIE	16
1.3. SCHMERZ	18
1.3.1 <i>Epidemiologie des Schmerzes</i>	18
1.3.2 <i>Wichtige Begriffe im Hinblick auf das Thema „Schmerz“</i>	18
1.3.3 <i>Schmerzeinteilung nach Zeit</i>	19
1.3.4 <i>Schmerzeinteilung nach Ätiologie</i>	20
1.3.5 <i>(Patho-)physiologische Grundlagen bei Schmerz</i>	22
1.3.6 <i>Chronifizierung von Schmerz</i>	24
1.3.7 <i>Schmerzdiagnostik</i>	25
PHARMAKOLOGISCHE SCHMERZTHERAPIE	28
1.4. ANALGETIKA UND ANTIPHLOGISTIKA	28
1.4.1 <i>Antipyretische Analgetika</i>	28
1.4.2 <i>Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)</i>	29
1.5. OPIOIDE UND OPIATE	31
1.5.1 <i>Opioide Wirkstoffe</i>	32
1.5.2 <i>Opioidtypische Nebenwirkungen</i>	36
1.6. ADJUVANTE PHARMAKOLOGISCHE SCHMERZTHERAPIE	38
1.6.1 <i>Antidepressiva</i>	38
1.6.2 <i>Antikonvulsiva</i>	39

1.6.3	<i>Glukokortikoide</i>	39
1.6.4	<i>Bisphosphonate</i>	40
1.7.	DAS WHO-STUFENSHEMA DER SCHMERZTHERAPIE	41
1.7.1	<i>Aktualität des WHO-Stufenschemas</i>	45
2.	MATERIAL UND METHODEN	48
3.	ERGEBNISSE	49
3.1.	BESONDERHEITEN DER PHARMAKOLOGISCHEN SCHMERZTHERAPIE IN DER GERIATRIE	49
3.1.1	<i>Nicht-opioide Analgetika in der Geriatrie</i>	50
3.1.2	<i>Opioide in der Geriatrie</i>	52
3.1.3	<i>Weitere Arzneimittelgruppen in Anwendung gegen Schmerz in der Geriatrie</i>	53
3.2.	PHARMAKOLOGISCHE INTERAKTIONEN VON ANALGETIKA MIT HÄUFIG VERWENDETEN MEDIKAMENTENGRUPPEN IN DER GERIATRIE	55
3.2.1	<i>Arzneimittelinteraktionen der Opioide mit in der Geriatrie häufig verwendeten Pharmaka</i> ..	56
3.2.2	<i>Arzneimittelinteraktionen der NSAID mit Pharmaka, welche häufig in der Geriatrie verwendet werden</i>	57
4.	DISKUSSION	60
5.	LITERATURVERZEICHNIS	63

Abkürzungen und deren Erklärung

Bzw.	beziehungsweise
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
Ca.	Circa
COX	Cyclooxygenase
TZA	Trizyklische Antidepressiva
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
mg	Milligramm

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1, Periphere Nozizeption, Schmerzleitung und -wahrnehmung</i>	23
<i>Abbildung 2, somatisensorischer Humunkulus Duale Reihe Physiologie [22]</i>	24
<i>Abbildung 3, VAS-Score[14]</i>	26
<i>Abbildung 4, VRS-Skala [14]</i>	26
<i>Abbildung 5, NRS-Skala [14]</i>	27
<i>Abbildung 6, Synopsis der von Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen der Opioid-Analgetika, Übersicht über die durch Aktivierung der verschiedenen Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen [24]</i>	31
<i>Abbildung 8, 3-Stufen-Schema der WHO für Schmerztherapie [31]</i>	44
<i>Abbildung 9, Mögliche Interaktionen bei Einnahme von antinozizeptiven Pharmaka [10]</i>	59

Für die in der Diplomarbeit beinhalteten Bilder wurde beim jeweiligen Verlag um die Lizenzen zur Verwendung angefragt und genehmigt.

Zusammenfassung

Titel

Pharmakologische Schmerztherapie in der Geriatrie

Hintergrund

Aufgrund der steigenden Prävalenz für Schmerz mit steigendem Lebensalter und unserer immer älter werdenden Gesellschaft gilt es für Ärzte und Ärztinnen als unabdinglich, sich mit den Besonderheiten der Schmerztherapie bei älteren Menschen zu befassen. Um eine gute antinozizeptive Therapie, ohne schwerwiegende Folgen durch Nebenwirkungen, garantieren zu können, gilt es die physiologischen Besonderheiten in geriatrischen Patienten und Patientinnen und die Wirkungen und Nebenwirkungen von Schmerztherapeutika zu kennen und zu verstehen.

Methoden

Diese Diplomarbeit wurde als Literaturrecherche angelegt und ausgeführt. Die Quellen dafür waren Lehrbücher aus der Online-Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, Artikel aus Online-Datenbanken wie ‚PubMed‘ und ‚Google Scholar‘.

Schlussfolgerung

Mit Wissen über die Wirkungen und Nebenwirkungen der antinozizeptiven Pharmaka, insbesondere auf die teils eingeschränkte Physiologie bei älteren Menschen sollte immer jene Schmerztherapie gewählt werden, welche bei geringem Risiko den besten Nutzen für den Patienten hat.

Schlüsselwörter

Analgetika, Adjuvanzien, nicht-opioide Analgetika, Opioide, Geriatrie

Abstract

Title

Pharmacological therapy of pain in geriatric patients

Background

On account of the increasing prevalence of pain with age and our population aging, it is absolutely necessary for physicians to pay attention to the characteristics and particularities of pain therapy for older patients. To ensure a good anti-nociceptive therapy, without severe implications due to side effects, it is important to know and understand the physiological characteristics of geriatric patients and the effects and side effects of therapeutic pain agents.

Methods

This thesis was intended and executed as literature research. The sources are textbooks from the online libraries of the Medical University of Graz as well as articles out of online databases like 'PubMed' and 'Google Scholar'.

Conclusion

Knowing the effects and side effects of anti-nociceptive pharmaceuticals, especially on the somewhat limited physiology of older patients, one should always choose the pain therapy which provides the most benefits for the patient at low risk.

Keywords

analgetics, adjuvants, non-opioid analgetics, opioids, geriatrics

1. Einleitung

1.1. Der Geriatrische Patient

Der Begriff ‚Geriatric‘ kommt aus dem Griechischen und bedeutet Altersheilkunde, zu griechisch gérōn = Greis und iatρεία = das Heilen. [1]

Bedeutung Altersheilkunde: Teilgebiet der Medizin, das sich mit den spezifischen Erkrankungen des alten Menschen, ihrer Vorbeugung und Behandlung befasst. [2]

Die EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) definiert die Geriatric folgendermaßen:

‚Die Geriatric ist die medizinische Spezialdisziplin, die sich mit physischen, psychisch funktionellen und sozialen Aspekten bei der medizinischen Betreuung älterer Menschen befasst. Dazu gehört die Behandlung alter Patientinnen und Patienten bei akuten Erkrankungen, chronischen Erkrankungen, präventiver Zielsetzung, (früh-)rehabilitativen Fragestellungen und speziellen, auch palliativen Fragestellungen am Lebensende.‘ [3]

Weltweit steigt der prozentuelle-, sowie der absolute Teil an immer älter werdenden Menschen. Man geht davon aus, dass schon im Jahr 2030, in Europa 25% der Bevölkerung über 65 Jahre alt sein wird. [4]

Somit stellt die Problematik der Behandlung geriatrischer PatientInnen einen immer wichtiger werdenden Teil der heutigen Medizin dar.

Um nun diese Zielgruppe in der Medizin adäquat zu behandeln, ist es wichtig zu wissen, was nun ein ‚geriatrischer Patient‘ eigentlich ist, welche PatientInnen man als ‚geriatrisch‘ klassifizieren sollte.

Geriatrische Patientinnen und Patienten definieren sich üblicherweise durch erhöhtes Lebensalter (> 80 Jahre), drohende oder bereits vorhandene funktionelle Einschränkungen durch das Vorhandensein von Komorbiditäten. Jedoch können

Patientinnen und Patienten, insofern sie gewisse Kriterien erfüllen, auch ab 65 Jahren schon als geriatrisch betrachtet werden. [5]

Weitere Merkmale, welche einen Patienten als geriatrisch einstufen, sind:

- Alter 80 (85) Jahre oder älter
- Gebrechlichkeit (frailty)
- Pflegestufe vorhanden oder beantragt
- Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner
- (drohende) Einschränkung basaler Aktivitäten des täglichen Lebens

Weitere Hinweise auch bei jüngeren Patientinnen und Patienten (ab etwa 65–70 Jahren):

- Stürze in der Anamnese
- progrediente Mobilitätseinschränkung
- Apoplex in den letzten 3 Monaten
- Delir (auch postoperativ bzw. medikamentös induziert), auch bei bestehender Demenz
- Depression
- Demenz
- Mangelernährung
- ungeplanter Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Monaten
- prolongierte Immobilität nach schwerer Erkrankung oder Operation
- Inkontinenz
- chronischer Schmerz
- Dekubitus, chronische Wunde

[5]

Einen weiteren wichtigen Punkt der Geriatrie stellt der Begriff der ‚Gebrechlichkeit‘ dar. Unter ‚Gebrechlichkeit‘ versteht sich eine eingeschränkte- oder nicht

vorhandene Funktionsreserve, welche zur Krankheitsbewältigung und Vermeidung von Komplikationen gebraucht wird. [6]

1.1.1 Problemkonstellationen geriatrischer Patienten

Eine Besonderheit der Geriatrie gegenüber anderen Fachdisziplinen in der Medizin stellt die Tatsache dar, dass die Patienten sich nicht durch die Erkrankung eines bestimmten Organsystems definieren, sondern durch deren Multimorbidität und ein Zusammenspiel aus mehreren Problemlagen, welche in ihrer Gesamtheit die Patientinnen und Patienten und deren Behandlung beeinflussen können. [7]

Diese wären:

- Multimorbidität, Mehrfacherkrankungen
- Chronizität der Erkrankungen
- Die Bedeutung der Folgen, welche eine gewisse Krankheit mit sich bringt
- Probleme im Umgang mit Erkrankungen
- Der Zusammenhang zwischen Erkrankung und sozialen Problemen

1.1.1.1. Multimorbidität

Die Multimorbidität, der Begriff der Mehrfacherkrankungen, stellt das wichtigste Charakteristikum der Geriatrie dar. Von Multimorbidität spricht man, wenn bei Patientinnen und Patienten mindestens drei relevante Erkrankungen zugleich bestehen. In der Geriatrie hat man somit das Ziel, diese Erkrankungen hierarchisch einzuordnen und zu gewichten, um die Ziele der Therapie so zu setzen, dass die Patientinnen und Patienten die größtmögliche Autonomie und Lebensqualität erreichen können. [7]

1.1.1.2. Chronizität der Erkrankungen

Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten verlaufen ca. 80% der Erkrankungen chronisch. Dies bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten für lange Zeit, oft sogar bis ans Lebensende an einer Erkrankung leiden, und sie diese über lange Zeit begleitet. Somit ist es nötig, bei der Wahl der Therapie immer an die Langzeitversorgung der Patientinnen und Patienten zu denken, jedoch immer unter Berücksichtigung der Beschwerden und Wünsche jedes Menschen als Individuum. In der Geriatrie wird somit nicht wie in anderen Disziplinen die ‚Restitutio ad integrum‘, die Wiederherstellung voller Gesundheit, sondern eine ‚Restitutio ad optimum‘, die Wiederherstellung der Gesundheit, so gut es unter den vorliegenden Umständen möglich ist, angestrebt. [7]

1.1.1.3. Bedeutung der Folgen der Erkrankungen

Bei vielen Erkrankungen geriatrischer Patientinnen und Patienten werden die Folgen dieser als stärkere Einschränkungen der Lebensqualität empfunden als die Krankheit an sich. Die WHO beschreibt dieses Phänomen als Kaskadenmodell.

Die Erkrankung bewirkt eine Schädigung des Organismus, diese bewirkt eine Störung bestimmter Fähigkeiten und diese wiederum bewirkt eine Verhinderung der Teilnahme an ansonsten selbstverständlichen Aktivitäten, was mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Besonders relevante Fähigkeitsstörungen für geriatrische Patientinnen und Patienten sind:

- Störungen/Einschränkungen der Mobilität
- Störungen von Aktivitäten des täglichen Lebens
- Störungen in der Kommunikation

Aus diesen Gründen sollte eine Therapie in der Geriatrie, insofern dies möglich ist, immer eine rehabilitative Komponente beinhalten, um eine Steigerung der Lebensqualität zu erreichen. [7]

1.1.1.4. Probleme im Umgang mit Erkrankungen

Für viele geriatrische Patientinnen und Patienten bedeutet ihre Erkrankung einen existenziellen Einschnitt, welcher häufig mit Ängsten einhergehen und ohne geeignete Therapie zur Aggravierung führen kann. In solchen Situationen ist es wichtig, als behandelnder Arzt oder behandelnde Ärztin, auf diese Probleme einzugehen, diese zu bearbeiten und in das Therapiekonzept einzubringen. [7]

1.1.1.5. Zusammenhang zwischen Erkrankung und sozialen Problemen

Eine Verflechtung zwischen medizinischen und sozialen Problemen, in Bezug auf das ‚bio-psycho-soziale Modell von Krankheit‘ ist unumstritten und stellt auch in der Geriatrie eine Grundlage des Handelns dar. Eine Einbeziehung der Umgebungsbedingungen in alle therapeutischen Planungen sollte ausnahmslos erfolgen. Dies stellt eine herausfordernde, jedoch unabdingbare Aufgabe jedes Arztes, jeder Ärztin dar. [7]

1.1.2 ‚Geriatrischer Schmerz‘

Neben anderen degenerativen Veränderungen und multiplen Komorbiditäten steigt auch die Prävalenz für chronische Schmerzen im Alter. Diese schwankt bei geriatrischen Patientinnen und Patienten zwischen 50% bis 75% des Patientenkollektivs und bleibt nebenbei auch minderdiagnostiziert und nicht ausreichend therapiert. [6]

Nicht ausreichend therapierter Schmerz beeinträchtigt die betroffenen Patientinnen und Patienten in nahezu allen Aktivitäten des täglichen Lebens. Dies kann zu Defiziten in der Stimmungslage, der Mobilität als auch in der kognitiven Leistungsfähigkeit des/der betroffenen Patienten/Patientin führen.

Als umso wichtiger gilt es, Schmerzen bei älteren Menschen richtig und ausreichend zu diagnostizieren und auch effektiv zu therapieren.

Einige häufige Ursachen für chronische Schmerzen in der Geriatrie sind:

- Tumor-assoziierte Schmerzen
- Chronischer postoperativer Schmerz
- Diabetisch-polyneuropathischer Schmerz
- Fibromyalgie
- Myofaszialer Schmerz
- Osteoarthritis
- Peripherer, vaskulär bedingter Schmerz (Ischämisch bedingt)
- Spinalkanalstenosen
- Postherpetischer Schmerz (Post-Zoster Neuralgie)
- Trauma-assoziierte Schmerzen

[8]

Obwohl die Prävalenz für Schmerz mit dem Alter steigt, ist dieses Symptom keine Begleiterscheinung des Alterns. Dass Schmerz ein Begleiter des ‚Älterwerdens‘ sei, gilt es gegenüber Patientinnen und Patienten jedoch zu widerlegen. Um dies zu erreichen, gilt es als hohe Priorität jedes Arztes und jeder Ärztin, den Schmerz als Symptom bewusst und ausreichend zu behandeln. [9]

1.2. Physiologische Veränderungen im Alter und deren klinische Konsequenz im Hinblick auf Schmerz und dessen Therapie

Mit fortschreitendem Alter kommt es in jedem menschlichen Organismus zu biophysikalischen sowie zu psychischen Veränderungen, beziehungsweise funktionellen Leistungsminderungen hinsichtlich der Organfunktionen, welche unter anderem auch eine Verminderung der Funktion von Kompensationsmechanismen mit sich bringen. [9]

1.2.1.1. Veränderungen des Nervensystems

Am Nervensystem kommt es im Laufe des Lebens, und somit im Zuge des Alterungsprozesses, zu Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung sowie der Schmerzverarbeitung. Die endogene Schmerzhemmung wird mit steigendem Lebensalter herabgesetzt und die Nervenleitgeschwindigkeit vermindert.

Durch die verminderte Schmerzhemmung durch die A δ -Fasern wird einerseits die Schmerztoleranz erhöht. Durch eine verstärkte Antwort der C-Fasern wird der Schmerz, bei älteren Personen, später jedoch stärker wahrgenommen als bei jüngeren Menschen.

Ebenso nimmt die Rezeptordichte, z.B. der Dopaminrezeptoren oder der adrenergen α - und β -Rezeptoren, und die Ausschüttung der meisten Neurotransmitter mit dem Alter ab. Die Opioidwirkung nimmt mit steigendem Alter generell zu. [9]

1.2.1.2. Herz-Kreislauf

Die Pumpfunktion des Herzens nimmt mit dem Älterwerden ab. [10]

Aufgrund des verminderten Pump-Volumens des Herzens dauert die Anflutungszeit der Medikamente zu den Metabolisierungsorganen länger und somit wird auch die Wirkdauer von Medikamenten, z.B. Opioiden, verlängert. Kardiovaskuläre

Erkrankungen bergen eine erhebliche Risikoerhöhung für Arzneimittelnebenwirkungen.

Auch die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen, vor allem bei Verabreichung von Antidepressiva, ist bei älteren Patientinnen und Patienten erheblich erhöht. [10]

1.2.1.3. Niere

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann ein erhöhtes Risiko für eine Potenzierung diverser Nebenwirkungen mit sich bringen. Durch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate und eine verminderte Kreatinin-Clearance besteht die Gefahr für die Akkumulation von Medikamenten oder deren Metaboliten. [9]

1.2.1.4. Leber

Durch einen reduzierten Blutfluss in der Leber und ihrer reduzierten Syntheseleistung, vor allem die Proteinbiosynthese betreffend, kann es zu einer verminderten Metabolisierung mit Akkumulation sowie einer Wirkzeitzunahme der verabreichten Medikamente kommen. [9]

1.2.1.5. Magen-Darm-Trakt

Im Alter kommt es zu einer Abnahme der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens, verminderter Darmperistaltik und einer global verminderten Durchblutung des Gastrointestinaltraktes. Die Konsequenz daraus stellen einerseits eine verminderte Resorption der Medikamente bzw. ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen dar. [11]

1.3. Schmerz

Schmerz definiert sich als unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller- oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. [12]

1.3.1 Epidemiologie des Schmerzes

Akute Schmerzen treten in jedem Alter in etwa demselben Ausmaß auf. Andererseits treten chronische Schmerzen mit zunehmendem Lebensalter bis zur siebten Lebensdekade häufiger bzw. zunehmend auf. Diese Tendenz zeigt sich bis zur siebten Lebensdekade steigend, danach jedoch gleichbleibend. [13]

Bei älteren Personen treten chronische Schmerzen vor allem in den größeren Gelenken, im Bereich des Rückens, der Beine und der Füße am häufigsten auf. Viszerale Schmerzen sowie Schmerzen im Bereich des Kopfes werden weniger oft beschrieben. [13]

1.3.2 Wichtige Begriffe im Hinblick auf das Thema ‚Schmerz‘

- Allodynie: ein für gewöhnlich nicht schmerzhafter Reiz löst eine schmerzhaftere Wahrnehmung dieses aus
- Ästhesie: Empfindung, Empfindungsvermögen
- Dysästhesie: eine abnorme Empfindung, welche als unangenehm wahrgenommen wird
- Parästhesie: eine abnorme, jedoch nicht schmerzhaftere Empfindung
- Hyperästhesie: unangemessen verstärktes Empfindungsvermögen
- Hypästhesie: vermindertes Empfindungsvermögen
- Hyperalgesie: überschießend starke Wahrnehmung eines Schmerzreizes

- Neuralgie: Schmerzen, welche sich genau auf das Innervationsgebiet eines- oder mehrerer Nerven beziehen, meist schneidende Schmerzqualität
- Deafferenzierungsschmerz: ein Schmerz, welcher nach kompletter Durchtrennung eines Nerves oder eines Nervenwurzel auftritt, einhergehend mit sensiblen und motorischen Störungen Hyperalgesie, Allodynie und Dysästhesie

[14]

1.3.3 Schmerzeinteilung nach Zeit

1.3.3.1. Der akute Schmerz

Der akute Schmerz stellt einen Teil eines Frühwarnsystems dar, z.B. nach einer Verbrennung, nach einem Messerschnitt, einem Trauma, und ist somit eine physiologisch sinnvolle Funktion, welche schmerzvermeidendes- und somit gewebeschonendes Verhalten fördern soll. [14]

1.3.3.2. Der chronische Schmerz

Der chronische Schmerz ist ein zeitlich länger dauernder Zustand, der sich in weiterer Folge zu einem Syndrom und sich letztendlich zu einem eigenen Krankheitsbild entwickeln kann. Die körpereigene Warn- und Schutzfunktion geht verloren, wofür es hier mehrere auslösende Ursachen gibt. [14]

Chronischer Schmerz, wird als solcher definiert, welcher auch noch nach der Heilung einer gewissen Gewebsschädigung existiert, bzw. auch ohne tatsächliche Gewebsschädigung auftritt. [15]

Wenn Schmerzen also länger auftreten als man diese für ein bestimmtes Krankheitsbild oder ein Trauma erwartet, wird dieser Zustand als chronischer Schmerz bezeichnet.

Die ‚International Association for the Study of Pain‘ (IASP) klassifiziert chronischen Schmerz länger als 3 Monate anhaltend. [16]

1.3.4 Schmerzeinteilung nach Ätiologie

1.3.4.1. Der nozizeptive Schmerz

Als nozizeptive Schmerzen betrachtet man jene ‚klassischen Schmerzen‘ welche nach einer Schädigung von Geweben auftreten. In den Qualitäten präsentieren sich diese meist dumpf, drückend, krampf- oder auch kolikartig. Sie entstehen durch einen Reiz an den Nozizeptoren im betroffenen Gewebe, welche diese Information als Schmerzsignal weiterleiten. Der Reiz kann ätiologisch gesehen von verschiedenen Einwirkungen ausgehen, diese können mechanischer-, chemischer-, thermischer- sowie endogener Herkunft sein.[17]

Die Reizherkunft eines nozizeptiven Schmerzes kann mechanisch, z.B. durch Druck oder einen Schnitt, chemisch durch Säure, thermisch durch Hitze oder Kälte und endogen, wie z.B. durch Entzündungen bzw. Entzündungsbotenstoffe sein. [17]

Als Beispiele für primär nozizeptiv bedingten Schmerz können z.B. Arthrosen, ischämische Schmerzen, Tumorschmerzen (ohne Nervenschädigung), Rückenschmerzen (ohne Nervenschädigung) oder auch eine Schnittwunde genannt werden. [17]

Abhängig vom Ort der Schmerzentstehung kann man den nozizeptiven Schmerz in viszeral, somatisch und entzündungsbedingt einteilen.

Viszerale Schmerzen entstehen in den inneren Organen. Diese Art von Schmerz manifestiert sich als dumpfer, schwer lokalisierbarer Schmerz.

Somatische Schmerzen können einerseits von Haut und Schleimhäuten ausgehen, dann sind diese als Oberflächenschmerz zu bezeichnen. Im Gegenzug dazu kann sich somatischer Schmerz auch als Tiefenschmerz manifestieren. Dies ist dann der Fall, wenn der Schmerz von Bändern, Gelenken, Sehnen, Muskeln, Knochen, Blutgefäßen etc. ausgeht. Der Oberflächenschmerz wird anfangs als stechend wahrgenommen und später als dumpf, während Tiefenschmerzen meist gleich als dumpfe Schmerzen empfunden werden. Oberflächenschmerzen treten zumeist bei

Verbrennungen ersten Grades oder kleineren Verletzungen auf, während ein Tiefenschmerz z.B. bei Verstauchungen oder Knochenbrüchen entsteht.

Beim entzündungsbedingten, nozizeptiven Schmerz lösen körpereigene, Schmerzmediatoren chemische Reize und somit einen Schmerzzustand aus. [17]

1.3.4.2. Der neuropathische Schmerz

Der neuropathische Schmerz wurde von der ‚International Association for the Study of Pain‘ definiert als „Schmerz, der als direkte Konsequenz aus einer primären Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems entsteht“. [18]

Als Ursachen für diese Nervenschädigungen liegen verschiedene Gründe vor. [19]

Für die Patientinnen und Patienten lösen neuropathische Schmerzen oft großes Leid aus, da diese mit ‚gewöhnlichen Schmerzmedikamenten‘ oft schwer beherrschbar sind, bzw. die Medikation meist nicht ausreicht, um Schmerzfreiheit zu erreichen. [20]

Bei neuropathischen Schmerzen kann man zwei Ursachenlokalisationen unterscheiden. Neuropathische Schmerzen können peripherer Genese sein, z.B. bei Engpasssyndromen, Phantomschmerzen oder Postzosterneuralgien. Die andere mögliche Lokalisation der Ursache ist der neuropathische Schmerz zentraler Genese. Beispielsweise können der Thalamusschmerz, Parkinson-Syndrom bedingter Schmerz oder auch Multiple Sklerose genannt werden. [20]

1.3.4.3. Mixed pain

Bei Vorliegen von nozizeptiven als auch neuropathischen Schmerzkomponenten spricht man von ‚Mixed pain‘. [17]

1.3.4.4. Nicht somatisch bedingte Schmerzen

Wenn sich ein Schmerz weder auf einen physischen noch auf einen psychischen Auslöser zurückführen lässt, spricht man von somatoformen Schmerzen. Solche Schmerzen äußern sich oft durch Merkmale wie wechselnder Lokalisation, unklarer Schmerzintensität und Schmerzqualität. Weiter ist der Schmerz oft dauerhaft präsent, ohne auch nur einer kurzfristigen Verbesserung. Es können sich atypische Reaktionen nach Einnahme von pharmakologischen Mitteln zeigen. [21]

1.3.5 (Patho-)physiologische Grundlagen bei Schmerz

1.3.5.1. Schmerzleitung

Bei einer Schädigung von Gewebe kommt es zu einer Aktivierung der schmerzwahnehmenden, aufsteigenden Nervenbahn, die sogenannte nozizeptive Afferenz. Die nozizeptive Afferenz besteht aus dem Neuron, dem Nozizeptor, welcher im Hinterhorn des Rückenmarks liegt, und den peripheren, freien Nervenendigungen, welche sich in allen Organen sowie der Haut befinden. [22]

Auf dem Boden eines Gewebeschadens kommt es zur Ausschüttung von ATP, Arachidonsäure aus der Zellmembran. Diese wird durch Cyclooxygenasen in schmerzfördernde Prostaglandine, Bradykinin, Zytokine und Neuropeptide, umgewandelt. Durch diese Substanzen wird die Reizschwelle in den Nervenfasern herabgesetzt. Es kommt zu einer Aktivierung der Nozizeptoren, was zu einer Veränderung in der peripheren und zentralen Schmerzwahrnehmung führt, und in weiterer Folge zu einer Steigerung der Empfindung in der betroffenen Körperregion, einer lokalen Hyperalgesie. [22]

Im Hinterhorn des Rückenmarks wird der Reiz auf das sekundäre Neuron umgeschaltet. Dort kreuzt die Nervenbahn auf den kontralateralen Vorderseitenstrang des Rückenmarks. Im Tractus spinothalamicus steigen die Neurone dann nach zentral auf. [22]

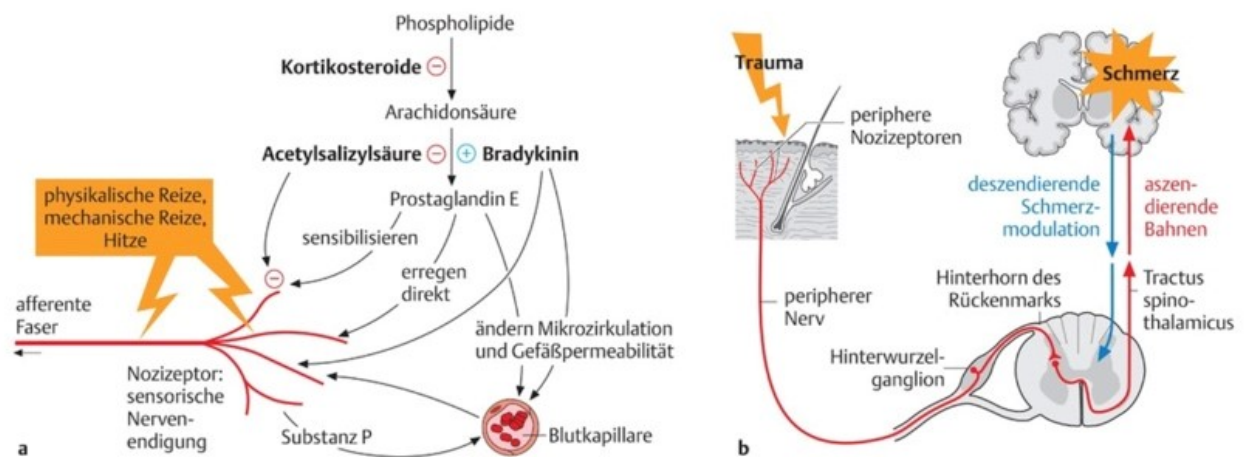


Abbildung 1, Periphere Nozizeption, Schmerzleitung und -wahrnehmung

a Periphere Nozizeption: Dargestellt sind die freien Nervenendigungen, die durch verschiedene Transmitter erregt werden.

b Schmerzleitung und Schmerzperzeption von dem peripheren Nerv bis zum zentralen somatosensorischen Kortex. [22]

Die zentrale Schmerz Wahrnehmung erfolgt im zentralen Nervensystem (ZNS). Die Impulse ascendieren im Tractus spinothalamicus. Dabei wird das System immer in einen medialen und lateralen Teil gegliedert.

Im medialen Teil, welcher hauptsächlich aus sogenannten C-Fasern besteht, die in den medialen Thalamus und in die Formatio reticularis des Mittelhirnes ziehen und in engem Kontakt mit dem limbischen System stehen, findet die emotionale Verarbeitung von Schmerzen statt. [22]

Im lateralen Teil findet man zahlreiche A δ -Fasern und C-Fasern. Diese führen zum lateralen Thalamus und von dort über die Umschaltung auf das dritte Neuron, zum somatosensorischen Kortex. Der somatosensorische Kortex wird strikt in somatotope (= eine der relativen Lage der Körperteile entsprechende Gliederung) Areale nach dem Homunkulus eingeteilt. Das bedeutet, dass diese Areale in der Großhirnrinde, je nach Anzahl der Nervenfasern im jeweiligen Bereich, unterschiedlich groß ausfallen. Das Areal für Hände, Finger und Lippen fällt somit

größer als jenes am Oberschenkel, da sich in diesen Körperregionen eine höhere Dichte an Nozizeptoren befindet. [22]

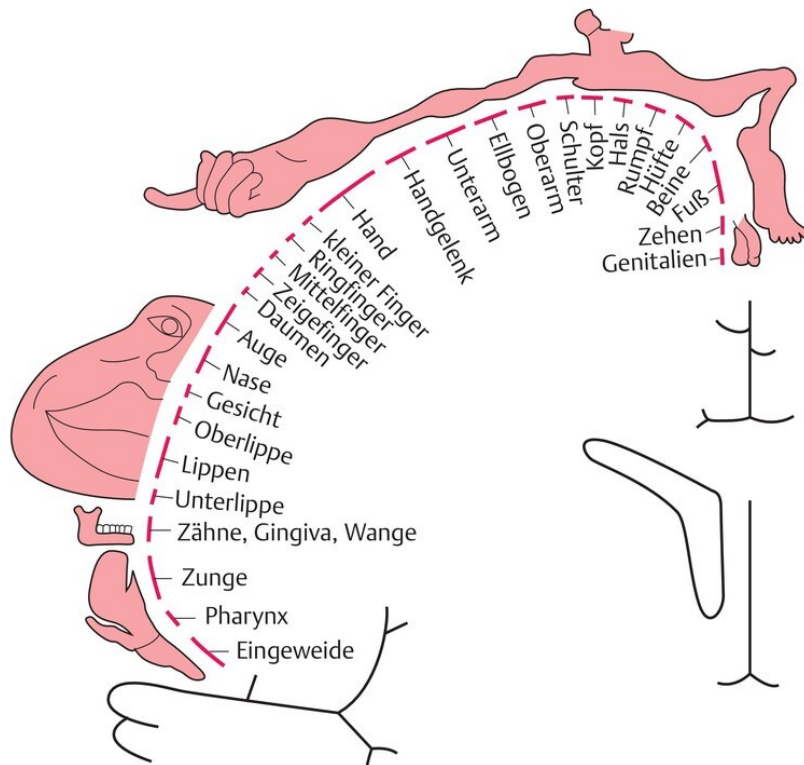


Abbildung 2, somatisensorischer Humankulus Duale Reihe Physiologie [22]

1.3.6 Chronifizierung von Schmerz

Wenn man über die Chronifizierung von Schmerz spricht, kommt man an dem Begriff des ‚Schmerzgedächtnis‘ nicht vorbei.

Die Pathophysiologie zur Schmerzchronifizierung, ist biochemisch sehr komplex und noch nicht vollständig geklärt, lässt sich am besten mit dem Begriff der Neuroplastizität erklären. Diese zentralnervöse Plastizität entsteht durch molekularbiologische Veränderungen in der Proteinsynthese, aus denen Veränderungen von Neurotransmittern und Rezeptorproteinen im nozizeptiven System resultieren. [21]

Durch körpereigene schmerzhemmende Systeme, in absteigende Bahnen, welche zum Beispiel im Mittelhirn vorkommen, können diese Vorgänge eingedämmt werden. Übersteigt die Schmerzintensität jedoch die Kapazität dieser endogenen Mechanismen, kommt es zu akuten beziehungsweise chronischen Schmerzen. Diese Art von Schmerzen sind nur noch mit exogenen Maßnahmen zu behandeln. Eine Löschung dieses Schmerzgedächtnisses ist dennoch möglich, und zwar mit der Anwendung von Opiaten. [21]

1.3.7 Schmerzdiagnostik

Um eine objektivierte Schmerzdiagnostik durchzuführen, gibt es verschiedene Hilfsmittel, vor allem verschiedene Skalen können dabei hilfreich sein.

Einige Beispiele für die objektive Schmerzmessung werden in diesem Kapitel zusammengefasst.

Neben der Erhebung einer genauen Schmerzanamnese und einer ausführlichen körperlichen Untersuchung gibt es Möglichkeiten um die beschriebenen Schmerzen adäquater beurteilen und einordnen zu können.

Eine qualitativ hochwertige Schmerzanamnese sollte auf jeden Fall Fragen nach folgenden Punkten beinhalten:

- momentaner Schmerz
- Art der Beeinträchtigung durch den Schmerzzustand
- allgemeine Krankengeschichte/Komorbiditäten
- bisherige Therapie
- Sozialanamnese
- psychisches Befinden

[14]

Um Schmerz klassifizieren zu können existieren einige hilfreiche Skalen, welche sich im klinischen Alltag als hilfreich erweisen können. Einige Beispiele dafür wären

z.B. die Visual-analog-scale, die numeric-rating-scale oder die verbale Ratingskala (siehe Abb 3-5).

VAS-Score = visual-analog-Scale:

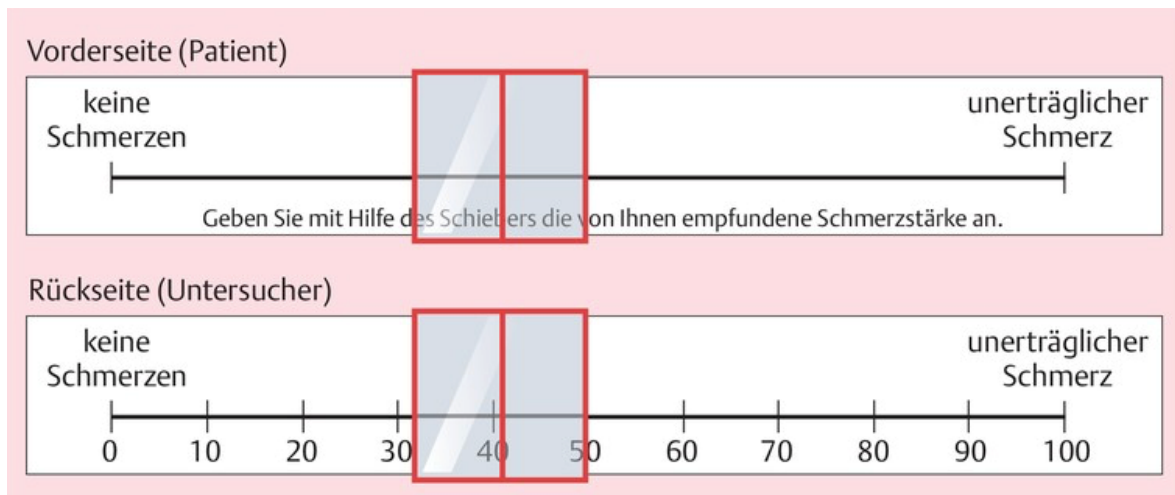


Abbildung 3, VAS-Score[14]

VRS = verbale Ratingskala:

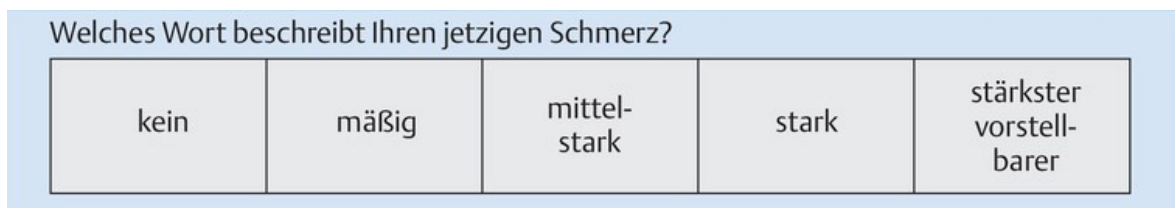


Abbildung 4, VRS-Skala [14]

NRS = numerische Ratingskala:

Geben Sie bitte die Stärke der von Ihnen empfundenen Schmerzen an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

kein Schmerz unerträglicher Schmerz

Abbildung 5, NRS-Skala [14]

Pharmakologische Schmerztherapie

1.4. Analgetika und Antiphlogistika

1.4.1 Antipyretische Analgetika

Diese Substanzgruppe wirkt gut analgetisch (schmerzstillend), jedoch auch fiebersenkend (antipyretisch). In die Gruppe der antipyretischen Analgetika gehören Paracetamol, Phenazon und Metamizol.

Der Wirkmechanismus der antipyretischen Analgetika ist bisher noch nicht gänzlich geklärt. [23]

1.4.1.1. Paracetamol

Das Hauptanwendungsgebiet von Paracetamol ist leichter Schmerz. Dieses Medikament wird zum Beispiel bei Zahn- oder Kopfschmerzen eingesetzt. Weniger wirksam ist Paracetamol bei viszeralen Schmerzen. Einen Vorteil von Paracetamol stellt die stark antipyretische Wirkung dar.

Paracetamol wird zum Großteil renal eliminiert, ein kleiner Teil wird jedoch in der Leber durch CYP450 in einen reaktiven Metaboliten umgewandelt, welcher bei Überdosierung, in akzidentiellen oder suizidalen Absichten, ein Problem darstellen kann. Somit sollte Paracetamol bei hepatischen Vorerkrankungen niedriger dosiert, oder eventuell sogar gemieden werden. Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die längere Anwendung von Paracetamol eine Nierenschädigung auslösen kann.

Die empfohlene Tagesmaximaldosis für Paracetamol bei Erwachsenen liegt bei 2000mg.

[23]

1.4.1.2. Metamizol

Metamizol ist ein antipyretisches Analgetikum welches im klinischen Alltag oft eingesetzt wird um postoperative Schmerzen zu bekämpfen.

Der Vorteil von Metamizol besteht in der stark analgetischen Wirkkomponente. Zusätzlich wirkt dieses Analgetikum auch gegen Kolikschmerzen und Krämpfe, indem es eine spasmolytische Komponente aufweist.

Weiters wirkt Metamizol auch stark antipyretisch. Es steht allerdings auch in Diskussion eine gefürchtete Nebenwirkung, eine Knochenmarksdepression, auslösen zu können. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung (Agranulozytose) wird allerdings immer öfter kontrovers diskutiert. Bei 100 000 Patienten, welche mit Metamizol behandelt werden, soll ein Fall der Agranulozytose vorkommen.

Weiters zu beachten gilt, dass Metamizol bei zu schneller intravenöser Gabe einen Kreislaufschock auslösen kann.

Die empfohlene Dosierung für Metamizol liegt bei 500mg für die Einmalgabe. Um jedoch Spasmen z.B. der Gallenwege zu durchbrechen, benötigt man 2,5g Metamizol intravenös verabreicht. Die Normdosis Metamizol wirkt ca. sechs Stunden lang.

[23]

1.4.2 Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

Unter dem Begriff der ‚nichtsteroidalen Antiphlogistika‘ werden jene Arzneimittel zusammengefasst, welche über eine Hemmung von Cyclooxygenasen entzündungshemmend, schmerzlindernd und fiebersenkend wirken.

Es existieren zwei Isoformen von Cyclooxygenasen: [24]

1.4.2.1. COX 1:

Die Cyclooxygenase 1 ist im Körper immer in aktiver Form vorhanden, da sie zur physiologischen Arbeitsweise der Organe beiträgt. Bei Hemmung der COX 1, über einen längeren Zeitraum, kommt es zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B.

Nierenfunktionsstörungen, Schleimhautschädigungen, hämodynamischen Veränderungen oder Störungen der Uterus-Funktionen.

1.4.2.2. COX 2:

Die Cyclooxygenase 2 ist, im Gegensatz zur COX 1, nicht immer physiologisch verfügbar. In einigen Organen kommt sie konstitutiv (bedarfsabhängig) vor, wie z.B. in Niere, Gefäßen, ZNS und dem Uterus. Die COX 2 wird bei entzündlichen Prozessen induziert und diese produziert Prostaglandine, welche entzündungsfördernd, vasodilatativ, permbilitätssteigernd wirken, Nozizeptoren sensibilisieren und auch Fieber auslösen. [24]

Bei den Pharmaka, welche über die Hemmung der Cyclooxygenasen wirken unterscheidet man zwischen selektiven und nicht-selektiven COX-Hemmern. Die nicht-selektiven COX-Hemmstoffe wirken über eine Inhibierung der Cyclooxygenasen 1 und 2, wobei die selektiven COX-Hemmstoffe über die Inhibierung der Cyclooxygenase 2 wirken. [24]

1.4.2.3. Nicht-selektive COX-Hemmstoffe

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe der Nichtsteroidalen-Antiphlogistika sind Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Sie werden bei Schmerzen aller Art, zur Fiebersenkung und Entzündungshemmung eingesetzt. Ibuprofen und Naproxen sind die am besten verträglichen Substanzen, Diclofenac ist die am stärksten wirksame. [24]

1.4.2.4. Selektive COX-2-Hemmstoffe

Aufgrund einiger schwerwiegender Nebenwirkungen wurden viele selektive-COX-2-Hemmstoffe vom Markt genommen. Es können thromboembolische Ereignisse, Leberschädigungen oder auch Hautreaktionen auftreten.

Gegenwärtig stehen Celecoxib, Etoricoxib zur peroralen Behandlung degenerativer und rheumatischer Erkrankungen zur Verfügung sowie Parecoxib zur intravenösen Gabe bei postoperativen Schmerzen. [25]

1.5. Opiode und Opiate

Als Opiate werden jene wirksamen Stoffe bezeichnet, welche aus dem Schlafmohn gewonnen werden. Der bekannteste Vertreter dieser Wirkstoffe ist Morphin. Ein weiterer bekannter Wirkstoff ist das Codein. Diese pflanzlichen Stoffe lassen sich im Labor so verändern, dass diese zu (semi)synthetischen Derivaten werden. Es gibt auch vollsynthetische Derivate von Opioiden. Diese fasst man unter dem Begriff ‚Opiode‘ zusammen. Ihre endogenen Wirkstoffe werden als opioide Peptide bezeichnet. [14]

Um die gewünschte Wirkung entfalten zu können, sind Bindungsrezeptoren vorausgesetzt. Mit heutigem Wissensstand sind drei verschiedene Rezeptoren für Opiode bekannt, die sogenannten μ -, δ - und κ -Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren kann zahlreiche Wirkungen auslösen (Abb. 6).

μ -Rezeptoren	δ -Rezeptoren	κ -Rezeptoren
Analgesie (hauptsächlich) Anxiolyse <u>Sedierung</u> Euphorie Atemdepression <u>Miosis</u> Prolaktinspiegel im Plasma↑ Antidiurese <u>Obstipation</u>	Anxiolyse <u>Sedierung</u> Euphorie <u>Obstipation</u> Analgesie (untergeordnet)	Dysphorie <u>Miosis</u> Diurese Analgesie (untergeordnet)

Abbildung 6, Synopsis der von Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen der Opioid-Analgetika, Übersicht über die durch Aktivierung der verschiedenen Opioidrezeptoren vermittelten Wirkungen [24]

Die meisten therapeutisch, jedoch auch missbräuchlich, eingesetzten Opiode, wie z.B. Morphin, wirken durch hauptsächliche Aktivierung von μ -Rezeptoren. [14]

1.5.1 Opiode Wirkstoffe

Je nach analgetischer Wirkpotenz werden Opioidanalgetika in stark- und schwach wirksame Opiode eingeteilt. Als Richtwert wird hier die analgetische Wirkpotenz 1 für Morphin angenommen.

1.5.1.1. Schwach wirksame Opiode

Codein

Codein wird als Vertreter der schwach wirksamen Opiode angesehen, da die analgetische Wirksamkeit wesentlich geringer ist als jene von Morphin. Codein wird zu ca. 10% zu Morphin metabolisiert. Morphin selbst ist es auch, welche die opioiden Wirkungen vermittelt, da Codein selbst eine geringe Affinität zu Opioidrezeptoren aufweist. Die Umwandlung von Codein zu Morphin wird durch CYP2D6 aus der Leber katalysiert. Codein wird auch als Antitussivum eingesetzt, diese Wirkung wird jedoch durch andere Wirkmechanismen vermittelt. [24]

Tramadol

Tramadol ist ein synthetisch hergestelltes Codein-Analogon und zählt zu den schwach-wirksamen Opioiden. Es wird in Desmethyltramadol umgewandelt, welches fünfmal aktiver ist als Tramadol selbst. Analgetische Wirksamkeit erzielt Tramadol durch Aktivierung von μ -Rezeptoren, durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, sowie durch die Aktivierung von α 2-Adrenozeptoren. Die Eliminationshalbwertszeit für Tramadol liegt bei ca. 6 Stunden, jene für den aktiven Metaboliten ca. 7 Stunden. [24]

Die Nebenwirkungen von Tramadol sind weniger ausgeprägt als jene von Morphin. Dies gilt für Effekte wie Obstipation und Atemdepression aber auch für das Abhängigkeitspotential. Allerdings bedingen die Zusatzeffekte, wie die Hemmung der Noradrenalinrückaufnahme, eine zunehmende Unverträglichkeit im höheren Alter. [25]

Weitere Vertreter für schwach wirksame Opiode sind *Pethidin* und *Tilidin*.

1.5.1.2. Substanzen der stark wirksamen Opiode

Morphin

Morphin ist ein wirksamer μ -Agonist, dessen analgetische Wirksamkeit, also die Opiatpotenz, als Referenz für alle anderen Opiode gilt, also gleich 1 ist.

Morphin weist eine hohe Wasser- und niedrige Lipidlöslichkeit auf, wodurch es nur langsam die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, und somit auch einen relativ langsamen Wirkungseintritt aufweist.

Morphin wird in der Leber zu meisten Teilen in Morphin-3-Glukuronid, welches selbst keine analgetische Wirksamkeit hat, und zu 10% in Morphin-6-Glukuronid umgewandelt. Dieses Derivat weist vergleichbare analgetische Eigenschaften auf wie Morphin. Aufgrund des renalen Eliminationsweges können beide Metaboliten bei Patientinnen und Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion akkumulieren und atemdepressorische- sowie neurotoxische Nebenwirkungen auslösen. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig.

Als übliche opioidassoziierte Nebenwirkungen können bei Verabreichung von Morphin Atemdepression, Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Pruritus auftreten. Nicht zu vergessen ist auch eine potenzielle Suchtgefahr, welche von Morphin ausgeht. Eine weitere Nebenwirkung von Morphin ist die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, welche vorrangig nach lokaler, subkutaner Injektion, weniger nach systemischer Applikation, auftreten kann.

Kontraindikationen für die Verabreichung stellen obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen, akuter Harnverhalt und Ateminsuffizienz dar.

[26]

Piritramid

Piritramid ist ein wirksamer μ -Agonist mit der 0,7-fachen Opiatpotenz im Vergleich zu Morphin. Das Hauptanwendungsgebiet für Piritramid sind akute, perioperative Schmerzen bei subkutaner, intravenöser oder intramuskulärer Anwendung. [26]

Hydromorphon

Hydromorphon ist ein wirksamer μ -Agonist mit 7- bis 10-facher Opiatpotenz. Hydromorphon ist zur intravenösen und subkutanen Applikation sowie zur oralen Einnahme erhältlich. Es kann bei starken perioperativen Schmerzen eingesetzt werden, das Haupteinsatzgebiet liegt jedoch vor allem in der Behandlung chronischer Schmerzen, allem voran auch Tumorschmerzen. [26]

Buprenorphin

Buprenorphin ist ein semisynthetisches Opioid. Die Wirkung dieses Opioids liegt in seinem partiellen Agonismus. Hohe Affinität an μ -Rezeptoren (= Agonismus) und gleichzeitigem Antagonismus an κ -Rezeptoren, wobei der Wirkung an den κ -Rezeptoren klinisch so gut wie keine Wirkung zugeschrieben wird. Buprenorphin ist hochpotent und dissoziiert nur sehr langsam vom Rezeptor.

Durch den partiellen Agonismus am μ -Rezeptor gepaart mit einer hohen Affinität an diesem, unterscheidet sich Buprenorphin in einigen Eigenschaften von anderen Opioiden. Eine dieser Besonderheiten ist ein deutlich geringeres Abhängigkeitspotential, das Buprenorphin durch den partiellen Agonismus am μ -Rezeptor aufweist, welcher eine eingeschränkte maximale Wirksamkeit des Stoffes mit sich bringt. Darüber hinaus sind auch alle anderen morphinartigen Wirkungen, wie zum Beispiel die der zentralen Atemlähmung, bei diesem Wirkstoff weniger stark ausgeprägt. Somit ist bei alleiniger Anwendung von Buprenorphin, auch bei Überdosierung, eine atemdepressive Wirkung sehr unwahrscheinlich. Jedoch sollte man nicht außer Acht lassen, dass diese in Kombination mit anderen sedierend wirkenden Pharmaka, wie zum Beispiel Benzodiazepinen, klinische Wertigkeit erlangen kann.

Eine weitere Besonderheit von Buprenorphin besteht darin, dass es nicht vom μ -Rezeptor verdrängt werden kann, das heißt, dass Antagonisten, wie Naloxon ihre Wirksamkeit nur dann entfalten können, wenn sie zeitgleich verabreicht werden, ansonsten sind diese wirkungslos. Analog dazu können andere Opiode ihre Wirkung nicht entfalten, wenn Buprenorphin diese Rezeptoren besetzt. Somit ist Buprenorphin eine Substanz, welche einerseits eine Entzugssymptomatik verhindert und andererseits weitergehende Opoideffekte kaum zulässt.

Fentanyl

Fentanyl aktiviert μ -Rezeptoren mit einer ungefähr 100-fach höheren Potenz als Morphin. Außerdem weist Fentanyl eine hohe Lipidlöslichkeit auf, welche es ermöglicht, schnell durch die Blut-Hirn-Schranke zu diffundieren und eine dementsprechende schnelle Wirkung zu erzielen, womit schon nach nur fünf Minuten eine maximale zentrale Fentanylwirkung erreicht werden kann. Diese schnelle Anflutung im zentralen Nervensystem kann sehr euphorisierend wirken und weist auch ein hohes Suchtpotential auf. Aufgrund der Lipophilie kann sich Fentanyl im Fettgewebe und in weniger gut durchblutetem Gewebe anreichern. Sind diese Gewebe abgesättigt, erreicht Fentanyl eine ungefähre Eliminationshalbwertszeit von 3-4 Stunden. Fentanyl ist für sublinguale und parenterale Anwendungen erhältlich. Darüberhinaus gibt es auch transdermale Darreichungsformen für Fentanyl. In enger Verwandtschaft mit Fentanyl stehen die opioiden Wirkstoffe Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil, welche eine ähnlich hohe oder höhere analgetische Potenz aufweisen. Während Sufentanil eine Halbwertszeit von durchschnittlich 12 Stunden aufweist, liegt jene für Alfentanil bei bis zu 2 Stunden und jene für Remifentanil bei unter 30 Minuten. [24]

1.5.1.3. Sonderfälle der Opiode

Loperamid

Loperamid steht in enger, chemisch struktureller Verwandtschaft mit Pethidin. Es kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und erzielt daher hauptsächlich periphere Wirkungen. Loperamid wird als Antidiarrhoikum eingesetzt. [24]

1.5.2 Opioidtypische Nebenwirkungen

Opioide hemmen das Atemzentrum. Schon bei therapeutischen Dosierungen kann ein vermindertes Ansprechen auf den CO₂-Gehalt und ein Sauerstoffdefizit erhoben werden. Vor allem bei Menschen mit chronischer Gasaustauschstörung (z.B. Lungenemphysem) reagiert das Atemzentrum auf Opiate sehr empfindlich – schon eine Normdosis kann zu einer Atemlähmung mit gravierenden Folgen führen. Daher sollten Opiate bei chronischen Ventilationsstörungen vermieden werden.

Bei erstmaliger Opioidanwendung können diese Symptome wie Erbrechen auslösen. Diese Nebenwirkung verliert sich jedoch bei regelmäßiger Anwendung, diesen Effekt nennt man Tachyphylaxie.

Opioide wirken erregend auf parasympathische Kerngebiete im zentralen Nervensystem, daher tritt bei Opiatanwendung regelmäßig eine Verengung der Pupillen auf (Miosis). Dieses Phänomen ist vor allem diagnostisch wichtig, da sich erst im finalen Stadium der Atemlähmung die Pupillen erweitern (Mydriasis).

Im Gastro-Intestinaltrakt wirken Opioide tonussteigernd, die Propulsiv-Motorik im Darm wird vermindert, sodass es häufig zu einer Obstipation kommen kann. Hier wird die Magenentleerung verzögert, der Abfluss von Gallen- und Pankreassekret behindert und die Entleerung der Harnblase erschwert. [27]

Eine weitere Nebenwirkung der Opioide stellt deren antisekretorische Wirkung im Darm dar. Opioide binden an sekretomotorische Neuronen in der Submukosa und vermindern die Freisetzung von Neurotransmittern, welche die Flüssigkeitssekretion im Darm regulieren, was zu einer Abnahme der Chlorid- und Wassersekretion führt. Somit werden Darmsekretion und -resorption gemeinsam mit Magen-Pankreas-Gallen-Sekretion beeinflusst. Eine verminderte Darmmotilität ermöglicht eine vermehrte Wasseraufnahme durch eine längere Passagezeit im

Darm und führt somit zu einer Abnahme des Stuhlvolumens, welche sich wiederum auf die Darmmotilität auswirkt, da die intrinsischen Reflexe, welche zu propulsiven Kontraktionen führen, von der Aktivierung der Mechanorezeptoren abhängig sind.

[28]

1.6. Adjuvante pharmakologische Schmerztherapie

Die Definition von ‚adjuvanten Schmerztherapeutikern‘ ist jene, dass sie als Substanzen selbst nicht vorrangig als Analgetika zum Einsatz kommen, sondern in Kombination mit ‚klassischen‘ Analgetika schmerzlindernd wirken. [28]

Als adjuvante Schmerztherapeutika kommen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Bisphosphonate zum Einsatz, diese Gruppe der Pharmaka nennt man auch ‚Koanalgetika‘.

Koanalgetika sind funktionell sehr heterogen. Sie wirken selbst nicht analgetisch, potenzieren aber die Wirkung der ‚klassischen‘ Analgetika, sodass diese schon in niedrigen Dosierungen wirksam werden. Einige adjuvante Analgetika haben selbst eine schmerzlindernde Wirkung, welche sich dann zu den Analgetika addiert, wodurch eine maximale Schmerzminderung erreicht werden kann. Beim nozizeptiven Schmerz werden Koanalgetika in Kombination mit Analgetika angewandt, um den Analgetikabedarf zu vermindern. Ein Beispiel für die alleinige Koanalgetikaverabreichung kann jedoch der neuropathische Schmerz sein. [29]

1.6.1 Antidepressiva

Durch die Hemmung der neuronalen Noradrenalin- und Serotonin-Rückaufnahme und die damit einhergehende Hemmung der Inaktivierung dieser beiden Neurotransmitter können Antidepressiva auch eigenständig analgetisch wirken. Die Erhöhung der Konzentration dieser beiden Neurotransmitter in den absteigenden Synapsen der absteigenden Schmerzbahn aktiviert das antinozizeptive System und führt somit zu einer analgetischen Wirkung. [29]

Die Antidepressiva mit den stärksten analgetischen, sowie koanalgetischen, Wirkungen sind jene der trizyklischen Antidepressiva. Substanzen aus dieser Wirkstoffklasse sind Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Doxepin. Vor allem bei chronischem Schmerz sind Antidepressiva indiziert. Jene aus der Klasse der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), wie Sertralin oder Paroxetin, sind den trizyklischen Antidepressiva in ihrer analgetischen und koanalgetischen

Wirkung eindeutig unterlegen. Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, wie Venlafaxin oder Duloxetin, liegen in ihrer Wirkung zwischen den trizyklischen Antidepressiva und den SSRIs.

Die Dosierungen für eine analgetische Wirkung von Antidepressiva sind geringer als jene die für eine antidepressive Wirkung eingesetzt werden. Man spricht hier von einer dosisabhängigen Wirkungsweise. Ein weiterer Unterschied beim Einsatz von Antidepressiva als Koanalgetika ist der Wirkeintritt. Die analgetische Wirkung setzt schon nach Stunden bis Tagen ein, und nicht erst nach Wochen, wie bei der antidepressiven Wirkung dieser Pharmaka. [29]

1.6.2 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva hemmen die Erregbarkeit von Neuronen und somit die Erregungsweiterleitung im ZNS. Carbamazepin, Lamotrigin und Topiramal sind als Analgetika und Adjuvantien, besonders bei neuropathischem Schmerz, indiziert. Diese drei Wirkstoffe blockieren spannungsabhängige Na⁺-Kanäle. Topiramal hemmt zusätzlich die glutamaterge Transmission. [28]

Der neuropathische Schmerz präsentiert sich häufig als einschließender, brennender Schmerz, was vermutlich auf neuronale Entladungen zurückzuführen ist.

Weitere Arzneimittel welche bei neuropathischem Schmerz eingesetzt werden sind Gabapentin und Pregabalin, diese lindern neuropathische Schmerzen über eine indirekte Hemmung der Glutamatfreisetzung im aufsteigenden nozizeptiven System. [29]

1.6.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide haben antiphlogistische sowie analgetische Eigenschaften und unterdrücken ödematöse Schwellungen um Entzündungs- und Tumorherde. Sie wirken bei neuropathischem und nozizeptivem Schmerz. Glukokortikoide werden

bei metastasenbedingten Knochen- oder Gelenksschmerzen sowie bei Schmerzen, welche durch Hirndruck oder Nerven- und Rückenmarkskompression ausgelöst werden, mit Erfolg eingesetzt. [29]

1.6.4 Bisphosphonate

Die Gruppe der Bisphosphonate hat eine Sonderstellung als Adjuvantien in der Schmerztherapie. Bisphosphonate hemmen die Funktion der Osteoklasten, somit den Knochenabbau und wirken deshalb als Koanalgetika bei osteolytischen Knochenmetastasen, bei Osteoporose oder bei Morbus Paget. [29]

1.7. Das WHO-Stufenschema der Schmerztherapie

Im Jahre 1986 wurde von der WHO, der ‚World Health Organisation‘ ein Stufenschema, im Sinne einer adäquaten pharmakologische Schmerztherapie, für Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen herausgegeben, um deren Schmerz gut behandeln zu können. [30]

Über die Jahre wurde das WHO-Stufenschema von Experten der WHO wiederholt überarbeitet, wurde regelmäßig den neuesten Erkenntnissen angepasst und modifiziert. Das Schema wird heutzutage nicht nur für die Behandlung von onkologischen und palliativen Schmerzen, sondern auch für die Therapie von chronischem und akutem Schmerz angewandt. [31]

Die WHO legte im Jahre 1986 3 Stufen der Schmerztherapie fest:

Stufe 1:

bei ‚leichtem‘ Schmerz:

Nicht-opioides Schmerzmittel + Adjuvanz

Stufe 2:

bei mittelstarkem Schmerz:

schwach wirksames Opioid + Adjuvanz

Stufe 3:

bei persistierenden, starken Schmerzen:

Starkes Opioid + Adjuvanz

[31]

Für Grundlagen einer optimalen pharmakologischen Schmerztherapie legt die WHO einige Leitsätze für die Behandlung fest. Demnach sollten Schmerzen nach den folgenden Punkten behandelt werden:

- By mouth
- By clock
- By ladder
- For the individual
- With attention to detail

[31]

,by mouth':

Soweit es möglich ist, sollten Analgetika in erster Linie ‚per os‘ verabreicht, beziehungsweise eingenommen werden. Für Patienten mit Dysphagien, gastrointestinalen Passagestörungen oder unkontrolliertem Erbrechen kommen auch rektale Suppositorien in Frage. Des Weiteren gibt es auch intravenöse oder subkutane Verabreichungsformen von Analgetika. [31]

,by clock':

Wichtig ist es, dass Analgetika in regelmäßigen, eindeutig festgelegten, Zeitintervallen eingenommen oder verabreicht werde. Die Dosis der Intervallmedikation sollte an die Schmerzintensität angepasst werden. Die Zeitintervalle sollten so gewählt sein, dass die Analgesie durch die vorhergehende Dosis noch wirkt, wenn die nächste Intervallmedikation eingenommen oder verabreicht wird, somit können Schmerzspitzen vermieden werden. Sollte es jedoch zwischen den Intervallen zu Schmerzspitzen kommen, spricht man vom sogenannten ‚Durchbruchsschmerz‘. Im Falle eines solchen Ereignisses sollte eine Dosis von 50-100% der Intervaldosis gewählt werden. Diese

Bedarfsmedikation sollte zusätzlich zu der regelmäßigen Intervallmedikation eingenommen bzw. verabreicht werden. [31]

‚by ladder‘:

Bei der Schmerztherapie sollte immer mit einem nicht-opioiden Analgetikum begonnen werden. Zusätzlich könnte man noch ein Adjuvanz ergänzend zur Schmerztherapie hinzugefügt werden. Reicht die Therapie auf erster Stufe nicht aus, sollte man auf ein Opioid für milden oder moderaten Schmerz in Kombination mit einem nicht-opioiden Analgetikum, laut Stufenschema, ausweichen.

Ist diese Therapie noch immer nicht ausreichend, könnte statt zu einem mittelstarken Opioid, zu einem starken Opioid ausgewichen werden, welches mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum und einem Adjuvanz kombiniert wird.

Wichtig ist es darauf zu achten, dass von jeder Wirkstoffgruppe nur ein Präparat in die Schmerztherapie miteinbezogen und stufenweise vorgegangen wird. [31]

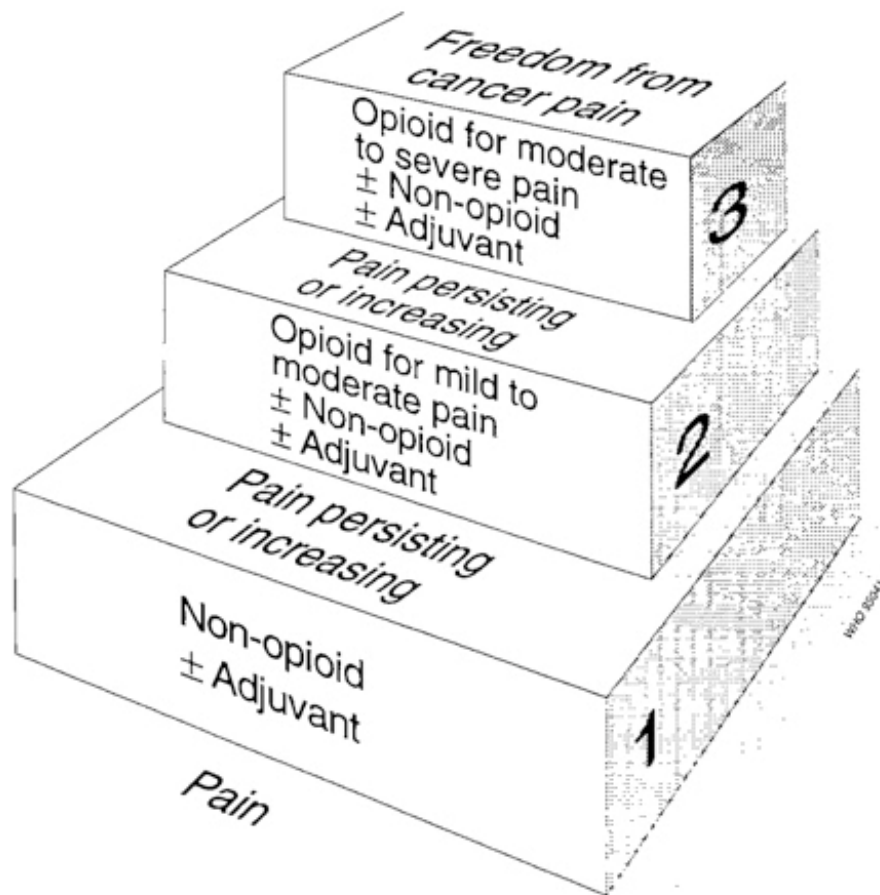


Abbildung 7, 3-Stufen-Schema der WHO für Schmerztherapie [31]

,for the individual‘:

Nicht zu vergessen ist, dass jeder Patient und jede Patientin ein Individuum darstellt, und es keine festgelegte Dosis an Analgetika gibt, welche den Menschen den Schmerz mit Garantie nehmen können. Daher muss auf die passende Dosis der Medikamente ‚hinosiert‘ werden, im Sinne einer langsamen, zielgerichteten Dosissteigerung. Die ‚richtige Dosis‘ für jeden individuellen Schmerz ist jene, welche dem Patienten oder der Patientin denen Schmerz nimmt. Daher können, beispielsweise für Morphin, Dosen von 5mg bis 1000mg, welche alle vier Stunden verabreicht werden, in der Schmerztherapie mancher Patienten vorkommen. Je nach Analgetikum gibt es eine nach der maximalen Tagesdosis gerichtete Grenze

für die Dosierung, welche sich individuell je nach Analgetikum unterscheidet und die es zu beachten gilt. Bei Nicht-Opioid-Analgetika kann es vorkommen, dass diese ab einer gewissen Dosis toxisch wirken (z.B. Lebertoxizität bei Paracetamol) oder bei manchen Opioiden, dass diese ab einer gewissen Dosis schädlich wirken können. [31]

,with attention to detail‘:

Eine adäquate Schmerztherapie sollte natürlich auch für den Patienten/die Patientin, umsetzbar sein. So ist die optimale Intervalldauer zwischen den Verabreichungszeitpunkten bei oral verabreichten Opiaten beispielsweise vier Stunden. Die Einnahmezeitpunkte sollten mit den Patienten/Patientinnen, insofern möglich, also optimal auf deren Tagesverlauf angepasst werden. Es sollte die Therapie so angepasst sein, dass diese eine passende Tagesverteilung einhält (z.B. morgens – mittags – abends). Wichtig ist es auch darauf zu achten, dass die Medikation für die Patienten/Patientinnen verständlich notiert wird, sodass diese es möglichst leicht haben, die Therapie schemagerecht einzunehmen. Es sollte z.B. für jedes Medikament erklärt werden, bzw. niedergeschrieben werden, aus welchem Grund der Patient/die Patientin dies einnimmt, z.B. mit der Notiz ‚für Schmerzen‘. Weiters ist es auch wichtig zu notieren, wie oft und wann die Medikation einzunehmen bzw. zu verabreichen ist. Diese Informationen sind für Betroffene sowie Angehörige von großer Bedeutung, um eine gute Therapie auch selbständig durchführen zu können. [31]

1.7.1 Aktualität des WHO-Stufenschemas

Da das WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie aus dem Jahre 1986 nun nicht mehr ganz so neu ist in der pharmakologischen Schmerztherapie, ist es wichtig die Aktualität dieses Schemas immer wieder zu hinterfragen und in klinischen Studien zu vergleichen.

Zur Aktualität des WHO-Stufenschemas existieren einige Studien, welche die Wirksamkeit, also die Effektivität dieser Behandlungsstrategie nun einige Jahre nach Veröffentlichung, und seither auch Anwendung, vergleichen und analysieren.

Im Jahre 2006 schrieben Azevedo et al. einen Artikel über einige Studien, welche in ihrer eigenen Studie verglichen wurden. Verglichen wurden insgesamt 17 Studien zum WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, retrospektiv sowie prospektiv, welche verglichen wurden. Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden wie effektiv nun die Anwendung des WHO-Schemas bezüglich der Effektivität der pharmakologischen Schmerzbehandlung sei. Herangezogen wurden Studien, welche z.B. nach der VAS-Schmerzskala die Veränderung der Schmerzintensität beurteilten. Laut den verglichenen Studien erhielten 45-100% der Patientinnen und Patienten eine ausreichende pharmakologische Behandlung ihres Schmerzes. Die am häufigsten verwendete Substanz in Stufe 1 war Paracetamol, in Stufe 2 waren es Codein und Tramadol und in Stufe 3 ergab sich, dass am häufigsten Morphin verwendet wurde. [33]

Es wurde gezeigt, dass eine vollkommene Schmerzfreiheit durch Anwendung der WHO-Schmerzleiter selten erreicht wird, jedoch könne der Schmerz unter Anwendung zumeist eindeutig vermindert werden. Weitere hinterfragenswürdige Punkte der Studien sind zum Beispiel, dass nur wenige der Studien über die Behandlung des Durchbruchschmerzes und die Wirksamkeit des WHO-Schemas schrieben, oder auch, dass keine der Studien erwähnte, wie oft die Patientinnen und Patienten die Pharmaka eingenommen hatten. Auch war nur eine Studie im Review inkludiert, wo beschrieben wurde, dass die Patienten die pharmakologische Therapie oral eingenommen hatten. Auch in weiteren Studien wurde wenig auf solche Aspekte eingegangen, schreiben Azevedo et al. [33]

Ein anderer Aspekt, auf den in dem Artikel eingegangen wird, ist, dass bei vielen Patientinnen und Patienten nach der schematischen Behandlung negative Nebenwirkungen der Therapie auftraten. Vermehrte Schweißsekretion und Probleme des Urogenitaltraktes wurden vermehrt in Stufe 1 des Schemas beobachtet, während in Stufe 3 vermehrt von z.B. Schwindel, Übelkeit, Erbrechen,

Obstipation, Schläfrigkeit oder auch neuropsychiatrischen Symptomen die Rede war. [33]

Die Autoren der Studie von Azevedo et al. wiesen darauf hin, dass die Ergebnisse aus verschiedenen Studien schwer zu vergleichen sind, einerseits da Schmerz ein subjektives Gefühl ist und andererseits, weil in den eingeschlossenen Studien jeweils verschiedene Parameter der Schmerzmessung oder der Darreichungsformen der Pharmaka nicht oder nur teilweise miteingeflossen sind, welche sich nicht ausreichend ‚decken‘ um die Studien aussagekräftig miteinander vergleichen zu können.[33]

Ein Fazit aus dem Review über die verglichenen Studien von Azevedo et al. war, dass 45-100% der Patientinnen und Patienten, welche nach der WHO-Schmerzleiter behandelt wurden, eine Verbesserung in der Schmerzintensität angegeben hatten. Jedoch konnten bei Durchbruchschmerzen keine guten Erfolge erzielt werden. Aufgrund der Einfachheit, Effektivität und der hohen Sicherheit der Therapie nach dem WHO-Schmerzschema sollte eine Behandlung danach für alle Patientinnen und Patienten weltweit zugänglich sein. Allerdings ist es auch wichtig, eine klinisch kontrollierte Studie durchzuführen, welche die Wirksamkeit der Analgetika sowie Adjuvanzien bestätigt aber auf der gleichen Grundlage der Gültigkeit und zuverlässiger Ergebnisse und Skalen beruht, um die Ergebnisse ausreichend und aussagekräftig, ohne falsche Schlussfolgerungen zu ziehen, analysieren zu können. [33]

Im Jahre 2010 haben Vargas-Schaffer et al. untersucht, ob die WHO-Stufenleiter auch nach 24 Jahren im klinischen Einsatz noch ihre Berechtigung zu Anwendung hat. Vargas-Schaffer et al. schreiben in Ihrer Publikation von einer Effektivität der WHO-Schmerzleiter von 70-80%. [34]

Die Autoren schreiben in ihrem Bericht über die Aktualität der Schmerzleiter, dass die Schmerzleiter nun über 24 Jahre eine gute Wirksamkeit als Behandlungsschema gezeigt hat. Somit gilt die WHO-Schmerzleiter auch nach vielen Jahren in Anwendung nach wie vor als gute Grundlage für die Schmerztherapie, wobei es natürlich unabdingbar scheint, diese immer wieder an neue Wissensstände anzupassen und sie demnach zu adaptieren. [34]

2. Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit im Fachbereich der Pharmakologie wurde Literatur aus möglichst aktuellen Lehrbüchern aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, aus deren Online-Bibliothek und aus Datenbanken im Internet, vor allem ‚Google Scholar‘ und ‚PubMed‘ herangezogen.

Die Literatur, welche hier verwendet wurde, wurde vor allem in den Fach- und Themengebieten der Anästhesie, der Physiologie, der Geriatrie und der Pharmakologie gesucht. Als Hauptthemen, aus denen die Quellen stammen wurden als Suchbegriffe ‚physiologische Veränderungen in der Geriatrie‘, ‚Physiologie des Schmerzes und dessen Wahrnehmung‘, ‚Schmerztherapie‘, ‚Opioide‘ sowie ‚nicht-opioide Analgetika‘ verwendet.

Miteinbezogen in die Ergebnisse dieser Diplomarbeit wurden Studien aus den Online-Datenbanken, welche z.B. unter den Suchbegriffen ‚Schmerzmanagement in der Geriatrie‘, ‚Pharmakologische Schmerztherapie in der Geriatrie‘ oder ‚Schmerztherapie bei älteren Personen‘ zu finden waren. Einige dieser Studien waren auf Deutsch zu finden, die meisten jedoch in englischer Sprache verfasst.

Um einen guten Überblick über dieses Thema zu bekommen, mussten vor Beginn der Arbeit viele dazugehörige Artikel und Kapitel in Lehrbüchern durchgearbeitet werden. Ebenso halfen viele Gespräche mit erfahrenen Medizinerinnen und Medizinern bei der Erarbeitung dieser Thematik.

Nach der Einarbeitungsphase galt es nun, auch aufgrund der praktischen Relevanz, dieses umfassende Thema so gut als möglich aufzuarbeiten.

3. Ergebnisse

3.1. Besonderheiten der pharmakologischen Schmerztherapie in der Geriatrie

Zu Beginn einer pharmakologischen Schmerztherapie ist es unumgänglich die physiologischen Veränderungen, welche steigendes Lebensalter mit sich bringt genau zu verstehen. Es beeinflusst die Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination pharmakologischer Substanzen. [9]

Eine wichtige Rolle spielen hierbei die Funktionen von Leber und Niere.

Da die Leber- sowie Nierenfunktion im alternden Organismus abnehmen, nehmen auch die Möglichkeiten der Metabolisierung und der Ausscheidung von verabreichten Pharmaka ab. Somit steigt mit erhöhtem Lebensalter auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten pharmakologischen Nebeneffekten. [8]

Während die Leberfunktion ab dem 50. Lebensjahr jährlich um ca. 1% abnimmt, nimmt die Nierenfunktion, bzw. die glomeruläre Filtrationsrate ab dem 30. Lebensjahr pro Lebensdekade um 10ml/min ab. [35]

Da viele Schmerzmedikamente über die Niere eliminiert werden, stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion ein Risiko für eine verlängerte Wirkungsdauer und eine Akkumulation von aktiven Metaboliten dar. [36]

Ebenso verändern sich neben Nieren- und Leberfunktion auch das zentrale und periphere Nervensystem mit zunehmendem Alter. Während die Schmerzstärke, welche Patienten/Patientinnen verspüren, unabhängig vom Alter gleichbleibend ist, sinkt mit steigendem Alter der Bedarf der benötigten Opioidmenge, um den Schmerz zu verringern. [37]

Mit dem Alter verändert sich die neuronale Transmission an den schmerzleitenden A δ and C-Fasern durch eine Verminderung an myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern. [36]

Boreshki R. und Johnson Q. schreiben 2014, dass es trotz dieser Veränderung in der neuronalen Transmission keinen Hinweis gibt, dass sich die Nozizeption selbst mit höherem Lebensalter verändert. Und ebenso schreiben sie im selben Artikel aus dem Jahr 2014, dass mit Rücksichtnahme auf diese Veränderungen und genauer Evaluation des Schmerzes ein langsames Annähern auf eine bestimmte pharmakologische Substanz, Schmerz sicher und effektiv behandelt werden kann. Dies trifft auf viele antinozizeptive Substanzen zu. [9]

3.1.1 Nicht-opioide Analgetika in der Geriatrie

3.1.1.1. Paracetamol

Paracetamol, oder auch Acetaminophen, stellt eine ‚First-Line‘-Therapie bei moderaten Schmerzen in der Geriatrie dar. Paracetamol ist bekannt dafür, effektiv die Prostaglandinausschüttung im zentralen Nervensystem zu inhibieren. [38]

Obwohl Paracetamol für eine gute antipyretische Wirkung bekannt ist, hat es keine antiinflammatorische Wirkung. Einen weiteren Nachteil von Paracetamol stellt der fehlende ‚Ceiling-Effekt‘ dar. Der Ceiling-Effekt bedeutet, dass mit gesteigerter Dosis keine bessere Wirkung des Pharmakons eintritt. [39]

Bei Dosen bis zu 4g pro Tag konnte, auch bei älteren Personen, keine Evidenz für die Entstehung von Leberschäden bei Einnahme von Paracetamol gefunden werden, obwohl der Wirkstoff weitläufig für leberschädigende Wirkungen bekannt ist. [38]

3.1.1.2. NSAIDs

Da entzündungsvermittelte Vorgänge eine große Rolle bei der Nozizeption spielen, spielen NSAIDs eine große Rolle in der Schmerztherapie.

Geriatrische Patientinnen und Patienten bringen ein erhöhtes Risiko mit, an unerwünschten Nebenwirkungen der nicht-steroidalen-antirheumatischen Pharmaka zu leiden. Dazu zählen eine Verminderung der Nierenfunktion,

Gastropathien oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Natürlich ist es möglich, gastrointestinale Nebenwirkungen mittels Protonenpumpeninhibitoren zu vermindern. Jedoch gibt es keine Lösungen für die unerwünschten renalen und kardiovaskulären Wirkungen. Da die Nierenfunktion schon ab dem 30. Lebensjahr abnimmt, gilt zu beachten, dass die Nierenfunktion bei geriatrischen Patientinnen und Patienten als fortgeschritten eingeschränkt zu bezeichnen ist. Da NSAIDs die Bildung von Prostaglandinen inhibieren, diese jedoch benötigt werden, um die glomeruläre Filtrationsrate aufrechtzuerhalten und den renalen Blutfluss stabil zu halten, sollte eine Verabreichung bei von vornherein schon eingeschränkter Nierenfunktion gut überdacht werden. Ebenso aufgrund der generell erhöhten Anfälligkeit von geriatrischen Patientinnen und Patienten für Nebenwirkungen der NSAIDs sollte, wenn möglich, auf alternative schmerzhemmende Pharmaka ausgewichen werden. [9]

Weiters sind NSAIDs mit kardiovaskulärem Risiko auch assoziiert, wie eine Studie von Schmidt M. et al. aus dem Jahre 2016, gezeigt hat. Beide Gruppen von COX-hemmenden Medikamenten, selektive und unselektive NSAIDs können das Risiko für kardiovaskuläre Pathologien steigern und Kardiopathien exazerbieren und sollten, auch aus diesem Grund, in der Geriatrie gemieden werden. [40]

3.1.1.3. Metamizol

Da Metamizol eine stärkere analgetische Effektivität als Paracetamol und neben einer spasmolytischen auch eine antipyretische Wirkungskomponente besitzt, spielt es eine große Rolle in der geriatrischen und nicht-geriatrischen Schmerztherapie.

Es wird von der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie bei akuten und chronischen leichten- bis mittelstarken Schmerzen empfohlen. Nach aktueller Studienlage ist auch das Interaktions- und Nebenwirkungspotenzial als gering eingestuft. Aufgrund der guten analgetischen Wirksamkeit wird Metamiizol als Therapiealternative zu NSAIDs sowie Tramadol empfohlen. Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis zu reduzieren und bei längerer Anwendung sind,

aufgrund des geringen Risikos einer Agranulozytose, laufende Blutbildkontrollen angezeigt. Somit stellt es eine gute Wahl als Schmerztherapeutikum bei Patienten mit Vorerkrankungen in jedem Alter dar. [10]

3.1.2 Opioide in der Geriatrie

Der Gebrauch von Opioiden in der Schmerztherapie ist in den letzten Jahren aufgrund der häufigen Nebenwirkungen von NSAIDs deutlich gestiegen. [41]

Opioide sind nicht nur bei tumorassoziiertem Schmerz gut einsetzbar, sondern auch für jegliche Art anderer chronischer Schmerzen und werden vorrangig in der geriatrischen Schmerztherapie verwendet. [36]

Irrtümlicherweise wird oft geglaubt, dass bei Vermeidung oder Verwendung geringer Dosen von Opiaten das Risiko für die Entwicklung eines Deliriums sinkt. Studien von Morrison R. et al., aus dem Jahre 2003 konnten zeigen, dass hingegen bei unzureichender bzw. inadäquater Schmerztherapie das Risiko für die Delirentstehung signifikant steigt. [42]

Opioide stellen eine gute Möglichkeit dar, um Schmerzen bei geriatrischen Patientinnen und Patienten pharmakologisch zu behandeln. Dabei gilt zu beachten, dass geriatrische Patientinnen und Patienten meist initial eine niedrigere Dosis an Opioiden benötigen, um den Schmerz deutlich reduzieren zu können oder sogar auszuschalten. Im Jahr 2001 schreibt Fine P. in dem Artikel ‚Opioid analgesic drugs in older people‘, dass diese benötigte Dosis bei geriatrischen Patientinnen und Patienten ca. 50% der Dosis bei jüngeren Patientinnen und Patienten beträgt. [35]

Es gilt zu beachten, dass für die Anwendung der Opioide, wie auch für andere Pharmaka aus vielen Medikamentengruppen gilt: Start low, go slow. Also, dass man mit einer niedrigen Dosis des Opiates starten sollte, um dann die richtige Dosis zu finden, mit der man den Schmerz ausreichend behandelt. Außerdem sollte beim Einleiten einer Opiattherapie immer eine maximale Dosis definiert werden, sodass die Dosen der Opioideinnahme nicht über eine Zieldosis hinaus gesteigert werden. [39]

3.1.3 Weitere Arzneimittelgruppen in Anwendung gegen Schmerz in der Geriatrie

Im Jahr 2014 schreiben Borsheski R. und Johnson Q. darüber, dass es auch andere Arzneimittelgruppen neben den gewöhnlichen Analgetika gibt, welche in der geriatrischen Schmerztherapie eine große Rolle spielen. Einerseits sind Depressionen ein häufiger Nebeneffekt von chronischem Schmerz im Alter, jedoch können Depressionen auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von chronischem Schmerz bei älteren Patienten und Patienten darstellen. Somit ist es nicht zu vergessen auch diese Leiden in die Schmerztherapie miteinzubeziehen. Somit kann der Einsatz von Antidepressiva und weiteren zentral wirkenden Arzneimittelgruppen die Schmerztherapie positiv beeinflussen. [9]

3.1.3.1. Der Einsatz von Antidepressiva in der geriatrischen Schmerztherapie

Zu den Antidepressiva, welche in der Schmerztherapie eine Rolle spielen zählen Substanzen aus den Gruppen der TCAs, SNRIs. TCAs und SNRIs zeigen in der Behandlung des chronischen Schmerzes eine effektivere Wirkung zeigen als SSRIs. [8]

TZAs, SSRIs und SNRIs sind dafür bekannt höhere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Nebenwirkungen in älteren Patienten haben. Dazu zählen kognitive Dysfunktionen, Sedierung und orthostatische Hypotension. [8]

SSRIs und SNRIs weisen zwar eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären und anticholinergen Nebenwirkungen auf, jedoch zeigen diese Wirkstoffgruppen in einer Studie ein höheres Risiko für Stürze in geriatrischen Patienten. [8][43]

Trizyklische Antidepressiva können bei geriatrischen Patientinnen und Patienten oft Hypotonie, kardialen Rhythmusstörungen, Müdigkeit, Obstipation, Harnretention und Verwirrtheit führen. Diese Nebenwirkungen betreffen laut einer Studie aus dem Jahr 2016 hauptsächlich den Wirkstoff Amitriptylin. [44][45]

Alle TZAs, mit der Ausnahme von niedrig dosiertem Doxepin befinden sich auf der ‚Beers list of inappropriate medications in older Adults‘ der ‚American Geriatrics Society‘ aus dem Jahr 2019 und sollten in der Behandlung von geriatrischen Patienten, insofern möglich, vermieden werden. [46]

3.1.3.2. Der Einsatz von Antikonvulsiva in der geriatrischen Schmerztherapie
Antikonvulsiva spielen in der Schmerztherapie als Adjuvantien eine große Rolle. Zu den älteren Substanzen zählen Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Zu den neueren Substanzen aus dieser Wirkstoffgruppe zählen Gabapentin und Pregabalin. [8]

Substanzen, welche zu den älteren Wirkstoffen dieser Gruppe gehören sollten bei geriatrischen Patienten und Patientinnen vermieden werden, da sie zu Hyponatriämie und SIADH führen können. In Fällen, wo diese Substanzen als First-Line-Therapie eingesetzt werden sollten, wie z.B. bei der Trigeminusneuralgie, sollte bei älteren Menschen mit der niedrigsten effektiven Dosis behandelt werden. [8]

In der Behandlung von neuropathischem Schmerz in der Geriatrie sollten daher Gabapentin und Pregabalin zum Einsatz kommen. Durch die altersbedingten Einschränkungen der Nierenfunktion wird die Elimination von Gabapentin und Pregabalin reduziert, daher sollten Dosisanpassungen an die GFR vorgenommen werden. [44]

Bei der Verwendung von Gabapentinoiden bei geriatrischen Patientinnen und Patienten, wie Gabapentin und Pregabalin, sollte immer mit einer niedrigen Dosis (initial mit 100mg pro Tag) begonnen werden wobei die darauffolgenden Tage, alle 3-4 Tage um eine Dosis von 100mg gesteigert werden kann, bis man, unter strenger Observation der Nebenwirkungen eine therapeutisch effektive Dosis erreicht hat. Unerwünschte Nebenwirkungen der Gabapentinoide bei älteren Menschen stellen Schwindel, Somnolenz, Müdigkeit und Gewichtsschwankungen dar. [8]

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2018 geht hervor, dass sich die Verschreibungsraten der Gabapentinoide, in den USA in den Jahren 2002 bis 2015

um das Dreifache gestiegen sind, besonders für Personen im Alter über 64 Jahren mit dem Vorhandensein von multiplen Komorbiditäten. [47]

Bei der Kombination mit von Gabapentinen mit anderen zentral nervös dämpfenden Substanzen wie Benzodiazepinen, oder Opiaten gilt es zu beachten, dass diese den atemdepressiven Effekt der dämpfenden Substanzen verstärken können, wie eine Studie von Throckmorton D et al. aus dem Jahr 2018 zeigen konnte. [48]

3.1.3.3. Weitere Substanzen in der geriatrischen Schmerztherapie

Cannabinoide

Cannabinoide haben einen hohen Stellenwert als Add-on-Therapie in der Behandlung von Schmerz dar. Die beiden am besten untersuchten Substanzen sind das halluzinogene Tetrahydrocannabinol (THC) und das nichtpsychotrope Cannabidiol (CBD). Cannabidiol kann in Kombination mit Opioiden und anderen Analgetika bei therapierestentem neuropathischen sowie nozizeptiven Schmerz als Therapie eingesetzt werden. [44]

Bei Cannabinoiden in der Geriatrie gilt es jedoch zu beachten, dass diese dysphorisch auf die Pharmaka reagieren können und somit sollten diese Substanzen mit Vorsicht angewandt werden. [8]

3.1.3.4. Substanzen zur topischen Schmerztherapie im Alter

Als topische Schmerztherapie bei geriatrischen Patienten und Patientinnen kann Capsaicin als Pflaster sowie Botulinumtoxin zur Anwendung kommen. [44]

3.2. Pharmakologische Interaktionen von Analgetika mit häufig verwendeten Medikamentengruppen in der Geriatrie

Wie die meisten Pharmaka weisen auch Analgetika aller Kategorien pharmakologische Interaktionen auf. Da geriatrische Patientinnen und Patienten oft

eine Medikation für andere z.B. kardiologische, nicht schmerzhafte Krankheiten einnehmen gilt es in der Schmerztherapie Rücksicht darauf zu nehmen wie Schmerzmittel mit bereits bestehender Medikation interagieren.

3.2.1 Arzneimittelinteraktionen der Opiode mit in der Geriatrie häufig verwendeten Pharmaka

Die meisten Arzneimittelinteraktionen der Opiode kommen bei gleichzeitiger Gabe von zentral wirksamen Substanzen und sedierend wirkenden Pharmaka, wie z.B. Neuroleptika, Antidepressiva und Antiepileptika vor. Vor allem bei Beeinflussung des Serotoninhaushaltes kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Bei der gleichzeitigen Einnahme von SSRIs, also Selektiven-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten, besteht die Gefahr der Manifestation eines Serotoninsyndroms. Das Serotoninsyndrom kann bei Einnahme jeglicher Substanzen auftreten, welche die Serotoninkonzentration erhöhen. Dabei handelt es sich um ein Syndrom welches sich durch Fieber, Schüttelfrost, Zittern, Muskelzuckungen, Hyperreflexie, klonische Krämpfe, Agitiertheit, Übelkeit, Durchfall und weitere serotonerge Symptome. [49,50]

Das Serotoninsyndrom gilt als potenziell lebensbedrohlich und kann nicht nur in der Geriatrie, sondern bei Patienten jeder Altersgruppe auftreten. [49]

Bei Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin und Hydromorphon, welche als Morphinanaloga gelten, besteht keine große Gefahr für das Auftreten eines Serotoninsyndroms. Bei Substanzen wie Tramadol, Methadon, Pethidin und Fentanyl zeigt sich das klinische Bild eines Serotoninsyndroms häufiger, da diese in ihrer Wirkung den Serotoninspiegel beeinflussen können. [51]

Die gleichzeitige Anwendung von sedierend wirkenden Substanzen, wie z. B. Benzodiazepinen, Antihistaminika oder Antidepressiva können Opiode diese sedierende, zentral dämpfende Wirkung verstärken. Die zeitgleiche Anwendung von

Morphin und Diazepam, welches der Gruppe der Benzodiazepine angehört, kann sogar zum Atemstillstand führen. [52]

Weiter gilt es zu beachten, dass mittelstarke Opioide bei der Einnahme von MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmer), kontraindiziert sind, diese müssen ca. 14 Tage vor Beginn einer Opioideinnahme abgesetzt werden. [53]

3.2.2 Arzneimittelinteraktionen der NSAID mit Pharmaka, welche häufig in der Geriatrie verwendet werden

3.2.2.1. Blutungsrisiko bei Kombination von NSAID mit anderen pharmakologischen Substanzen

Eine kombinierte Arzneimittelleinnahme von NSAID und direkten oralen Antikoagulanzen bzw. Cumarinen sollte, wenn möglich, tunlichst vermieden werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von NSAID und den Substanzen wie Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban erhöht sich das gastrointestinale Blutungsrisiko erheblich. Aufgrund der Hemmung der Thrombozytenaggregation als auch der Hemmung der Blutgerinnung kann es zu schweren Blutungen kommen. [50]

Bei NSAID, welche zusammen mit Substanzen aus der Arzneimittelgruppe der Glukokortikoide eingenommen werden sollte ebenfalls das erheblich gesteigerte Risiko für gastrointestinale Blutungen beachtet werden. Glukokortikoide allein stellen keine erhöhte Gefahr für Blutungen dar, jedoch in Kombination mit NSAID können diese bei bestehenden Erosionen oder Ulcera, beispielsweise im Magen, auftreten. [50]

NSAID interagieren nicht nur mit Pharmaka anderer Substanzklassen, sie weisen auch Interaktionen untereinander, also in gegenseitiger Kombination auf.

Zum Beispiel kann Ibuprofen die plättchenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure behindern. So sollen diese zwei Substanzen optimaler Weise in einem zeitlichen Abstand von zwei Stunden verabreicht werden, zuerst Acetylsalicylsäure und dann Ibuprofen. [54,55]

Bei Verabreichung von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren gemeinsam mit NSAID kann der thrombozytenaggregationshemmende Effekt der NSAID verstärkt werden, da Thrombozyten Serotonin aus dem Blut aufnehmen und dies im Rahmen der Thrombozytenaggregation wieder freisetzen, um weitere Thrombozyten aktivieren zu können. Dieser Effekt wird durch die Inhibition der Serotoninaufnahme durch SSRIs verhindert. Auch umgekehrt nimmt man an, dass NSAIDs den therapeutischen Effekt der SSRIs vermindern. [56]

3.2.2.2. Interaktionen zwischen NSAID und Antihypertensiva

Vor allem im Zusammenhang mit antihypertensiven Medikamenten weisen NSAIDs und selektive COX-2-Hemmer unerwünschte Nebenwirkungen auf.

So verringern NSAIDs und selektive COX-2-Inhibitoren die Wirksamkeit von ACE-Hemmern. [50]

Die von der COX-2 gebildeten Prostaglandine spielen eine wesentliche Rolle für die Regelung der Nierendurchblutung, und der Aufrechterhaltung deren Gleichgewichtes, also die renale Homöostase. Die Nierenfunktion ist stark anhängig vom Vorhandensein von Prostaglandin E₂ (PGE₂). Am Vas afferens der Niere wirkt es der Wirkung von Vasokonstriktoren entgegen und hält die Nierendurchblutung aufrecht (Vasodilatation) und die glomeruläre Filtrationsrate stabil. Wenn jedoch durch die Einnahme von selektiven COX-2-Hemmern oder NSAIDs die Bildung von Prostaglandinen inhibiert wird, können die Prostaglandine ihre Wirkung auf die Niere nicht mehr ausreichend ausführen. Somit kann sich die Nierenfunktion deutlich verschlechtern, da die vasodilatierende Wirkung im Vas afferens nicht mehr vorhanden ist. Hier gibt es keinen Unterschied zwischen NSAIDs und COX-2-Hemmern. [50]

Umso mehr nimmt die Nierenfunktion ab, wenn zusätzlich zu NSAIDs und COX-2-Inhibitoren ACE-Hemmer eingenommen werden, da diese die Bildung des Vasokonstriktors Angiotensin II hemmen, sodass zusätzlich das Vas efferens dilatiert bleibt. Zusätzlich reichert sich Bradykinin an, dessen Abbau durch die ACE-Hemmung verhindert wird, und somit vasodilatierend im efferenten Abschnitt

wirkt. Bei Verabreichung von ACE-Hemmern und NSAIDs oder COX-2-Inhibitoren kann es zum reversiblen Nierenversagen kommen. [50]

	Cave: Kombination mit	Mögliche Interaktionen
NSAR	Antikoagulantien, ASS, SSRI, SNRI, Kortikoiden, Alkohol	Erhöhtes Blutungsrisiko
Paracetamol	Antiemetika, 5HT ₃ -Antagonisten	Evtl. Wirkverlust
Paracetamol	Carbamazepin, Alkohol, Phenytoin, Rifampicin, INH, Zidovudin	Erhöhtes Risiko mit Leberzellnekrosen
Metamizol	Carbamazepin, Clozapin	Gefahr der Knochenmarksuppression
Gabapentin	Antacida	Verminderte Resorption (mindestens 2 h Einnahmeabstand)
Pregabalin	Oxycodon	Beeinträchtigung grobmotorischer und kognitiver Funktionen möglich
Tramadol	Theophyllin, Alkohol, Antipsychotika, Lithium, Bupropion etc.	Senkung der Krampfschwelle
Tramadol	SNRI, SSRI, MAO-I, TCA, Linezolid, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Gefahr des Serotoninsyndroms
Tramadol	Alkohol, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antihistaminika, Muskelrelaxanzien	Verstärkte zentral-dämpfende Wirkung
Oxycodon	Anticholinergika	Verstärkte anticholinerge Wirkung, Mundtrockenheit, Tachykardie, Delir etc.
Fentanyl	Anticholinergika	Verstärkte anticholinerge Wirkung, Mundtrockenheit, Tachykardie, Delir etc.
Alle Opiate	Alkohol, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antihistaminika, Muskelrelaxanzien	Verstärkte zentral dämpfende Wirkung

Abbildung 8, Mögliche Interaktionen bei Einnahme von antinozizeptiven Pharmaka [10]

4. Diskussion

Die Anfänge der pharmakologischen Schmerztherapie liegen zurück in den 1980er-Jahren, als die World Health Organisation damit begann, ein Schema zu finden um Krebspatienten und Krebspatientinnen adäquat schmerztherapeutisch behandeln zu können. Schon bald wurden diese Erkenntnisse jedoch auch für Patienten und Patientinnen mit Schmerzen verschiedener Ätiologien angewandt. Das Schema der WHO-Schmerzpyramide hat sich über die Jahre bewährt und ist auch heute noch eine wertvolle Grundlage, um Schmerztherapie zu verstehen, zu erlernen und in der Praxis umzusetzen. Die Schmerzleiter der WHO hat bis zum heutigen Tage wenig an Bedeutung in der Schmerztherapie verloren.

Um eine adäquate pharmakologische Schmerztherapie, individuell für geriatrische Patientinnen und Patienten auszuarbeiten und zu garantieren ist es unumgänglich, ein ausreichendes Schmerzassessment zu betreiben, welches neben der Anamnese auch objektivierende Informationen über die Schmerzintensität und Herkunft des Schmerzes liefert.

Nebenbei ist es für behandelnde Ärzte und Ärztinnen wichtig, sich mit den physiologischen Grundlagen des Schmerzes und den physiologischen Veränderungen während des Alterns auseinanderzusetzen, um in weiterer Folge den Patientinnen und Patienten individuell bestmöglich behandeln zu können.

Aus pharmakologischer Sicht sind vor allem die physiologischen Einschränkungen bei geriatrischen Patientinnen und Patienten wichtig, um so für die optimale Schmerztherapie jene Medikamente auszuwählen, welche die ‚beste‘ Wirkungs-Risiko-Rechnung, mit sich bringen.

In der Schmerztherapie bei geriatrischen Patientinnen und Patienten sollte man, wie bei Patientinnen und Patienten jeden Alters nach dem WHO-Stufenschema vorgehen. Das zeigen Ergebnisse in den zuvor erwähnten Untersuchungen.

Zur Behandlung von moderatem Schmerz bei geriatrischen Patientinnen und Patienten, sollten in erster Linie Paracetamol und Metamizol als Bedarfs- oder

Dauermedikation herangezogen werden. Natürlich immer unter der Beachtung von Kontraindikationen (Allergie!) oder Interaktionspotential mit anderen Medikamenten.

Bei Therapie von mittelstarkem Schmerz kann Tramadol als Bedarfsmedikation herangezogen werden. Jedoch weist dieses ein hohes Interaktionspotential mit andern Medikamentengruppen und Nebenwirkungen wie Übelkeit auf, wobei man auch Hydromorphon in geringen Dosen in Betracht ziehen könnte.

In der Therapie starker Schmerzen sollte man in erster Linie zu stärker potenten Opioiden greifen. Hier weisen Buprenorphin in der Akuttherapie und Hydromorphon in der Therapie chronischer Schmerzen die vorteilhaftesten Eigenschaften auf. Buprenorphin kann so gut wie nicht überdosiert werden und somit nicht atemdepressiv wirken.

Hydromorphon hat den Vorteil sowohl bei Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen ohne Dosisanpassung verabreicht werden zu können. Weiters ist das Akkumulationspotenzial und das Interaktionsrisiko bei Hydromorphon gering. [11]

Hinzu sollte, vor allem bei chronischem Schmerz, jedoch aber auch bei akutem, länger andauerndem Schmerz immer an die Gabe von Adjuvanzen gedacht werden. Vor allem bei neuropathischem Schmerz bietet sich in der Geriatrie die Verabreichung von Neuroleptika, unter Beachtung der Nierenfunktion, an.

Bei jedem Schmerzmedikament, welches geriatrischen Patienten und Patientinnen verschrieben oder verabreicht wird, gilt es vor allem auch zu beachten, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Medikamente einnehmen und diese mit den Pharmaka zur Schmerztherapie interagieren können. Diese Wechselwirkungen sollten jederzeit beachtet und berücksichtigt werden. Dabei sollte es hohe Priorität haben, den größten Nutzen für die Patienten und Patientinnen zu erreichen.

Alles in Allem kann man sich am System des WHO-Stufenschemas zur geriatrischen Schmerztherapie gut orientieren. Essenziell in der Therapie ist jedoch das individuelle Abstimmen der pharmakologischen Therapie auf die Physiologie jeder einzelnen Patientin und jedes einzelnen Patienten, sowie das Wissen über

alle pharmakologischen, schmerztherapeutischen Möglichkeiten, um die Therapie bestmöglich steuern zu können.

5. Literaturverzeichnis

- [1] "Geriatric" auf Duden online n.d.
<https://www.duden.de/node/56227/revision/56263> (accessed July 26, 2021).
- [2] "Altersheilkunde" auf Duden online n.d.
<https://www.duden.de/node/5138/revision/5164> (accessed July 26, 2021).
- [3] Hien Peter and Pilgrim RR and NR. Geriatric, the specialized medicine for older people. Modern Geriatrics and Acute Medicine: Geriatric-internalist strategies in hospital admission and clinic, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013, p. 7–8. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25603-5_2.
- [4] Mamolo M, Scherbov S. Population Projections for Forty-Four European Countries: The Ongoing Population Ageing n.d.
- [5] Schuler M. Geriatric from A to Z. Stuttgart: Schattauer Verlag (Thieme); n.d.
- [6] Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:37–46. <https://doi.org/10.2147/CIA.S30165>.
- [7] Hien Peter and Pilgrim RR and NR. Typical problem constellations of geriatric patients. Modern Geriatrics and Acute Medicine: Geriatric-internalist strategies in hospital admission and clinic, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013, p. 9–13. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25603-5_3.
- [8] Schwan J, Scalfani J, Tawfik VL. Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiology Clinics* 2019;37:547–60. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.012>.
- [9] Borsheski R, Johnson QL. Pain management in the geriatric population. *Missouri Medicine* 2014;111:508–11.
- [10] Stromer Waltraud, Likar Rudolf, Donnerer Josef. Besonderheiten der Schmerztherapie bei geriatrischen Patienten. *SCHMERZ* 2017;10.

- [11] Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *The Western Journal of Medicine* 1981;135:434–40.
- [12] Williams AC de C, Craig KD. Updating the definition of pain. *PAIN* 2016;157.
- [13] Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clinics in Geriatric Medicine* 2001;17:417–31. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-0690\(05\)70078-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-0690(05)70078-1).
- [14] Gottschalk A. Schmerztherapie. In: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, editors. *Duale Reihe Anästhesie*. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag; 2011. <https://doi.org/10.1055/b-001-2158>.
- [15] Hylands-White N, Duarte R v, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatology International* 2017;37:29–42. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3481-8>.
- [16] Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *PAIN* 2019;160.
- [17] Stromer Waltraud, Gabriele Grögl-Aringer. *Schmerztherapie für die Praxis - ein Wegweiser*. 1st ed. Gebro Pharma; 2018.
- [18] Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *PAIN* 2008;137.
- [19] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron* 2006;52:77–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.021>.
- [20] Baron R. Neuropathische Schmerzen Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. *Der Anaesthesist* 2000;49:373–86. <https://doi.org/10.1007/s001010070105>.
- [21] Beubler E. *Der Schmerz. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten*, Vienna: Springer Vienna; 2012, p. 1–8. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1282-3_1.

- [22] Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. <https://doi.org/10.1055/b-004-132217>.
- [23] Hein L, Fischer JW. *Antipyretische Analgetika*. Taschenatlas Pharmakologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. <https://doi.org/10.1055/b-006-163245>.
- [24] Graefe KH. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. <https://doi.org/10.1055/b-003-129299>.
- [25] Böhm S. Nozizeptives System. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012, p. 228–44. https://doi.org/10.1007/978-3-642-12354-2_27.
- [26] Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Opiate/Opioide. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, editors. *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. <https://doi.org/10.1055/b-004-129674>.
- [27] Schäfer M. Opioide. In: Tonner PH, Hein L, editors. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011, p. 109–30. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79156-0_6.
- [28] Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Medicine (Malden, Mass)* 2017;18:1837–63. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw255>.
- [29] Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Adjuvante Schmerztherapeutika. In: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. <https://doi.org/10.1055/b-003-129299>.
- [30] Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, de Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *International Journal of Tissue Reactions* 1985;7:93–6.
- [31] Jadad AR, Browman GP. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management: Stepping Up the Quality of Its Evaluation. *JAMA: The Journal*

- of the American Medical Association 1995;274.
<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530230056031>.
- [32] World Health Organisation. Cancer Pain Relief: a guide to opioid availability. *The Journal of Infectious Diseases* 1996;204.
- [33] Azevedo Sao Leao Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Supportive Care in Cancer* 2006;14.
<https://doi.org/10.1007/s00520-006-0086-x>.
- [34] Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien* 2010;56.
- [35] Fine PG. Opioid analgesic drugs in older people. *Clinics in Geriatric Medicine* 2001;17:479–87.
- [36] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice* 2008;8:287–313.
- [37] Persons AGSP on the PM of PP in O. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57:1331–46.
- [38] McKellar G, Madhok R, Singh G. Update on the use of analgesics versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disorders: risks and benefits. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:239–45.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fb03ec>.
- [39] American Geriatrics Society. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57:1331–46. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x>.

- [40] Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2016;37:1015–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv505>.
- [41] Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8:1–9.
- [42] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2003;58:M76–81.
- [43] Coupland C, Dhiman P, Barton G, Morriss R, Arthur A, Sach T, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technology Assessment* 2011;15. <https://doi.org/10.3310/hta15280>.
- [44] Pinter G, Stromer W, Donnerer J, Geyrhofer S, Leeb B, Mitrovic N, et al. Schmerztherapie im Alter: Besonderheiten und Empfehlungen. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00391-020-01766-7>.
- [45] Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Medical Journal of Australia* 2016;204. <https://doi.org/10.5694/mja16.00133>.
- [46] American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2019;67. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
- [47] Johansen ME. Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015. *JAMA Internal Medicine* 2018;178. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7856>.
-

- [48] Throckmorton DC, Gottlieb S, Woodcock J. The FDA and the Next Wave of Drug Abuse — Proactive Pharmacovigilance. *New England Journal of Medicine* 2018;379. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1806486>.
- [49] Beubler E. Histamin, Serotonin Und Eicosanoide Histamin. In: Beubler E, editor. *Kompodium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, Vienna: Springer Vienna; 2011, p. 45–52. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0659-4_9.
- [50] Beubler E. Analgetika. In: Beubler E, editor. *Kompodium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, Vienna: Springer Vienna; 2011, p. 135–53. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0659-4_21.
- [51] Syhr KMJ, Oertel BG, Geisslinger G. Arzneimittelinteraktionen in der Schmerztherapie. *Der Schmerz* 2015;29:595–603. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0017-1>.
- [52] Smyth E, Egan TD. Apneic oxygenation associated with patient-controlled analgesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 1998;10:499–501. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(98\)00060-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0952-8180(98)00060-9).
- [53] Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2005;95:434–41. <https://doi.org/10.1093/bja/aei210>.
- [54] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1809–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>.
- [55] Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt International* 2012;109:546–56. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546>.
- [56] Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Review of the Literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug*

Therapy

2006;26:1307–13.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1592/phco.26.9.1307>.