

Obstipation - Diarrhoe

Michael Günnewig, RbP

Pflegegutachter/Pflegesachverständiger

Lehrer für Pflegeberufe

Fachkrankenpfleger für Intensivpflege und Anästhesie

Erkrankungen des Blinddarmes

Obstipation (Verstopfung)

Meteorismus (Aufgasung)

Invagination (Einstülpung)

Torsion (Drehung)

Erkrankungen des Blinddarmes

Obstipation

(Verstopfung)

Meteorismus

(Aufgasung)

Invagination

(Einstülpung)

Torsion (Drehung)



Erkrankungen des Dickdarmes

Obstipation **sehr häufig**

(Verstopfung)

Meteorismus **häufig**

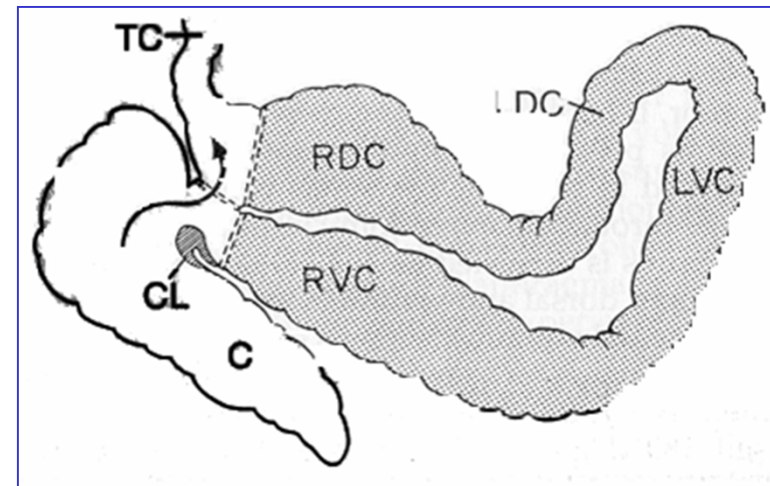
(Aufgasung)

Dislokationen **rel. häufig**

(Verlagerungen)

Torsionen **selten**

(Drehungen)



Erkrankungen des Dickdarmes

Obstipation sehr häufig

(Verstopfung)

Meteorismus häufig

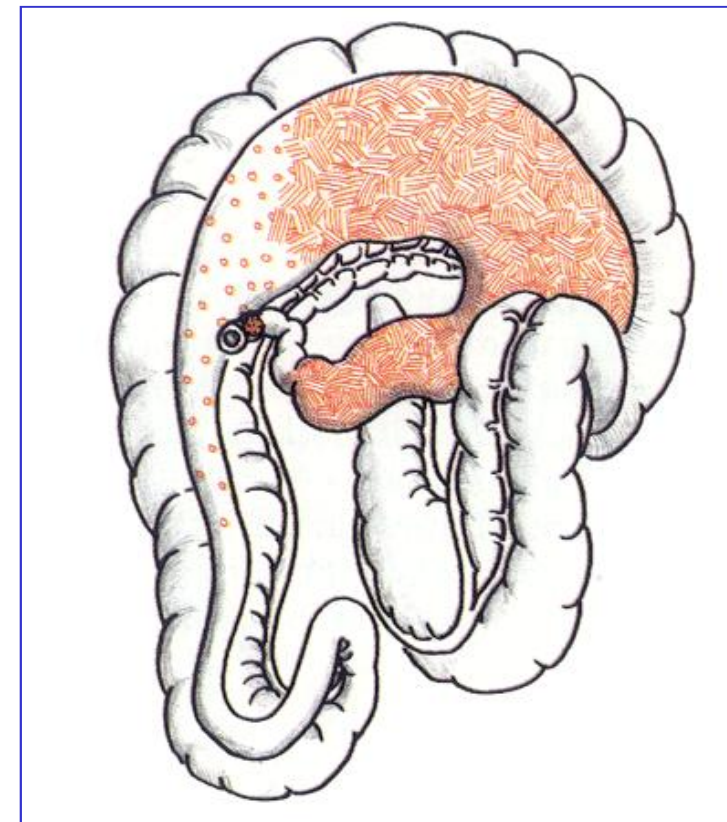
(Aufgasung)

Dislokationen rel. häufig

(Verlagerungen)

Torsionen selten

(Drehungen)



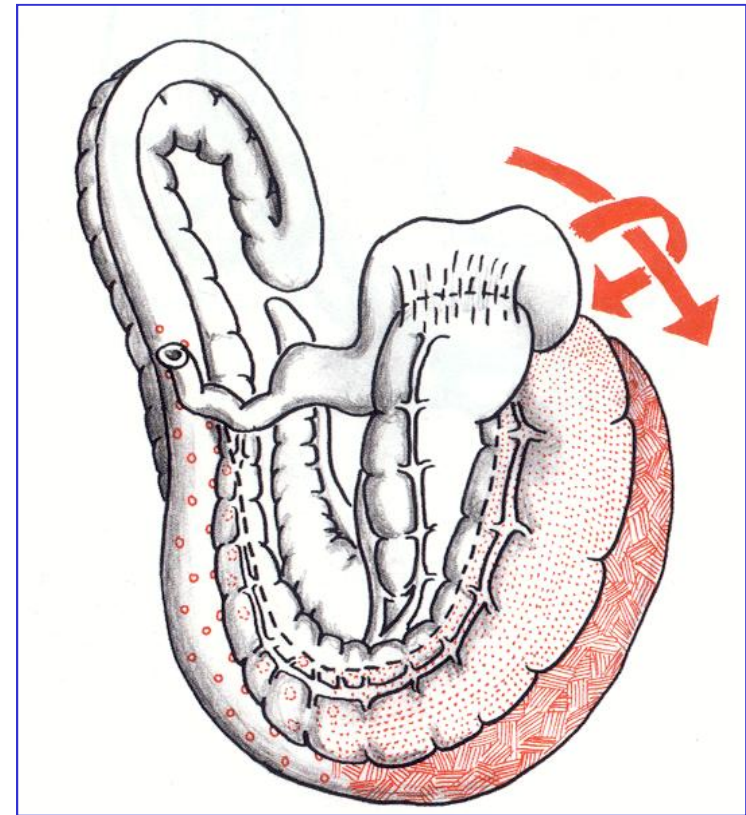
Erkrankungen des Dickdarmes

Verlagerungen

Retroflexio coli

Dislocatio coli ad dextram
(RDD)

Verlagerung über das Milz-
Nierenband (MNB, LDD)



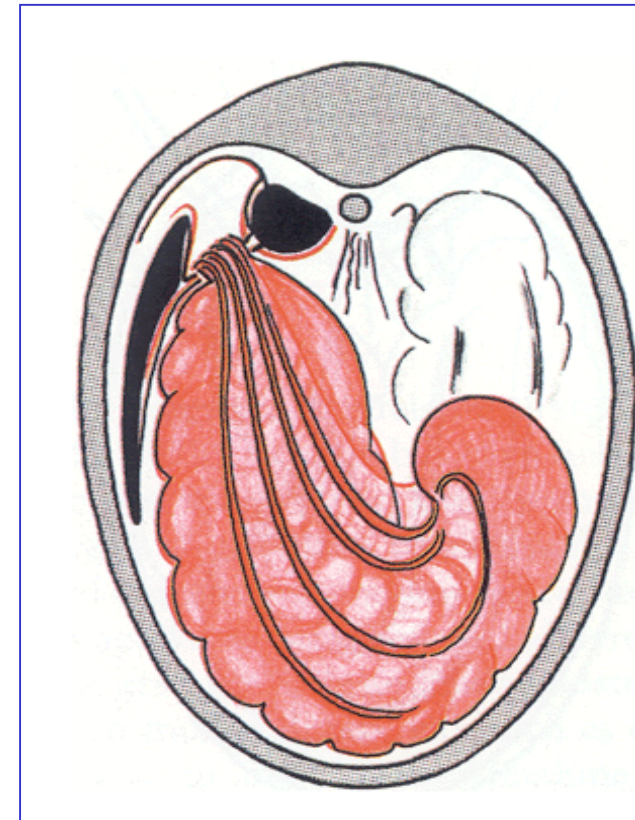
Erkrankungen des Dickdarmes

Verlagerungen

Retroflexio coli

Dislocatio coli ad dextram
(RDD)

Verlagerung über das Milz-
Nierenband (MNB, LDD)



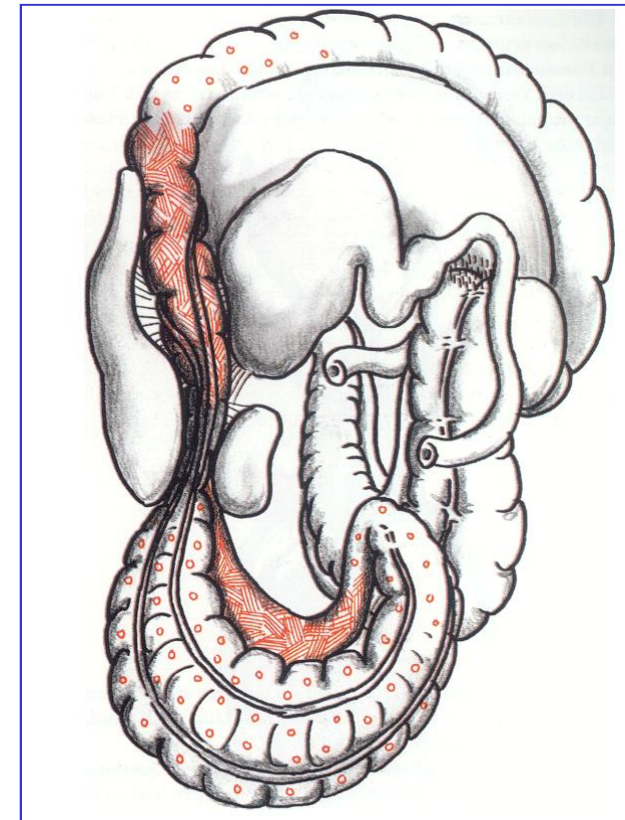
Erkrankungen des Dickdarmes

Verlagerungen

Retroflexio coli

Dislocatio coli ad dextram
(RDD)

Verlagerung über das Milz-
Nierenband (MNB, LDD)



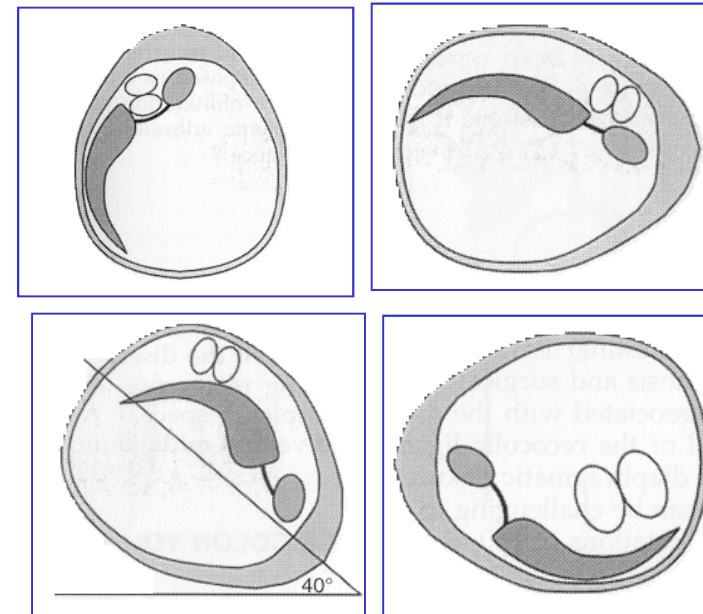
Erkrankungen des Dickdarmes

Verlagerungen

Verlagerung über das Milz-
Nierenband (MNB, LDD)

Therapie:

Konservativ, **Wälzmethode**, OP



Erkrankungen des Dickdarmes

Torsionen (Drehungen)

Partielle Drehung

- Teil des Colon asc.dreht
- Drehung um $< 360^\circ$

Vollständige Drehung

- Gesamtes Colon asc.dreht
- Drehung um mind. 360°

Erkrankungen des Dickdarmes

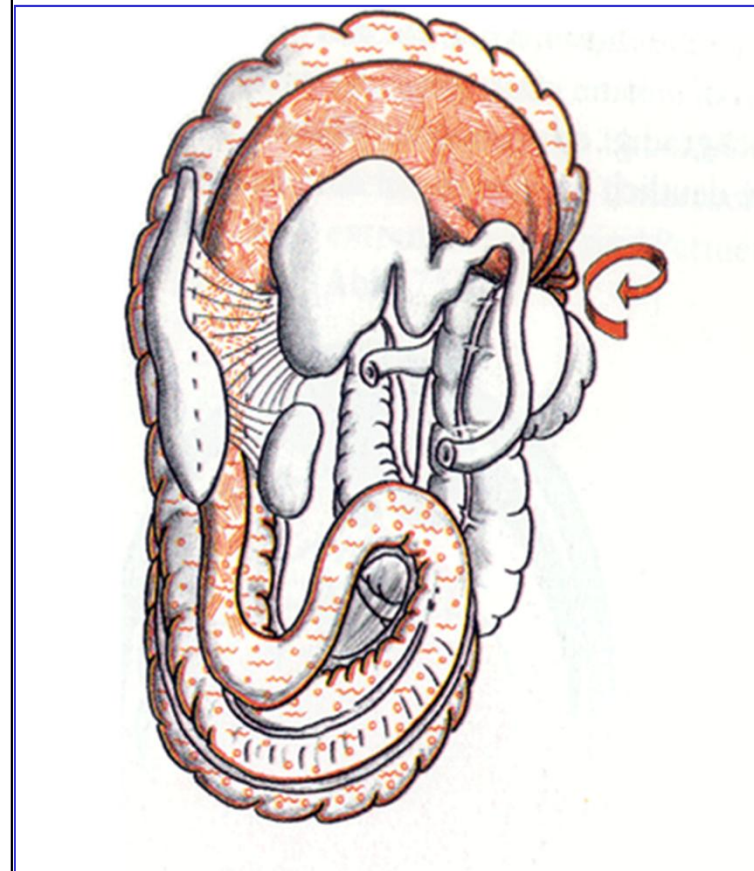
Torsionen (Drehungen)

Partielle Drehung

- Teil des Colon asc. dreht
- Drehung um $< 360^\circ$

Vollständige Drehung

- **Gesamtes** Colon asc. dreht
- Drehung um mind. 360°



Erkrankungen des Dickdarmes

Torsionen (Drehungen)

Partielle Drehung

- Teil des Colon asc. dreht
- Drehung um $< 360^\circ$

Vollständige Drehung

- Gesamtes Colon asc. dreht
- Drehung um mind. 360°

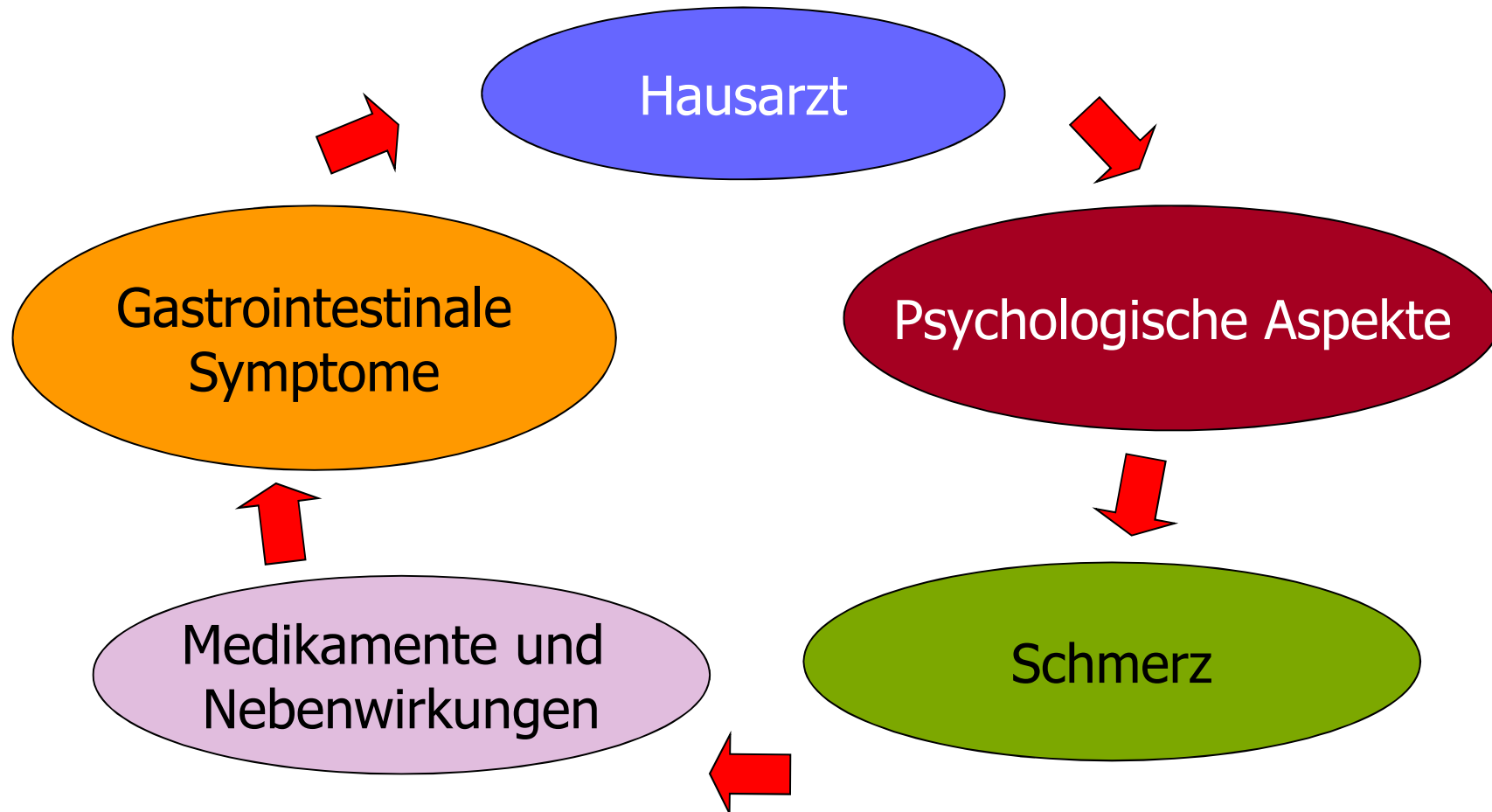


Gastrointestinale Symptome von PalliativpatientInnen

1. November 2018

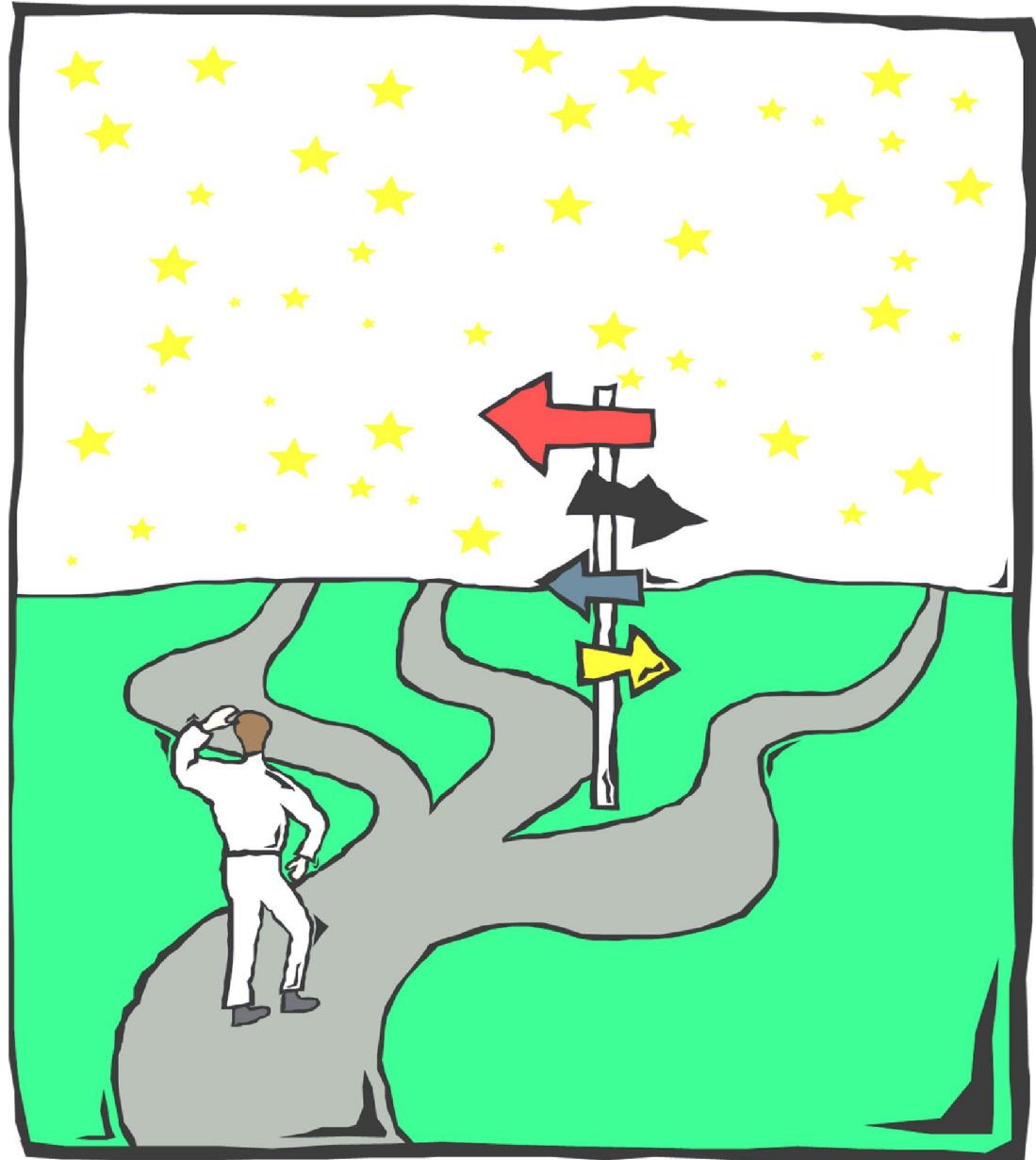
Michael Günnewig, RbP; Essen

„Schmerz- und Palliativsymposium“



Symptomkontrolle

- ☛ **Interdisziplinär**
- ☛ **Individuell**
- ☛ **Kommunikativ**



Symptomkontrolle

„Eine wirksame Kontrolle
von Krankheitssymptomen
ohne wirksame Kommunikation
ist unmöglich.“

(Robert Buckman, 1996)

Gastrointestinale Symptome

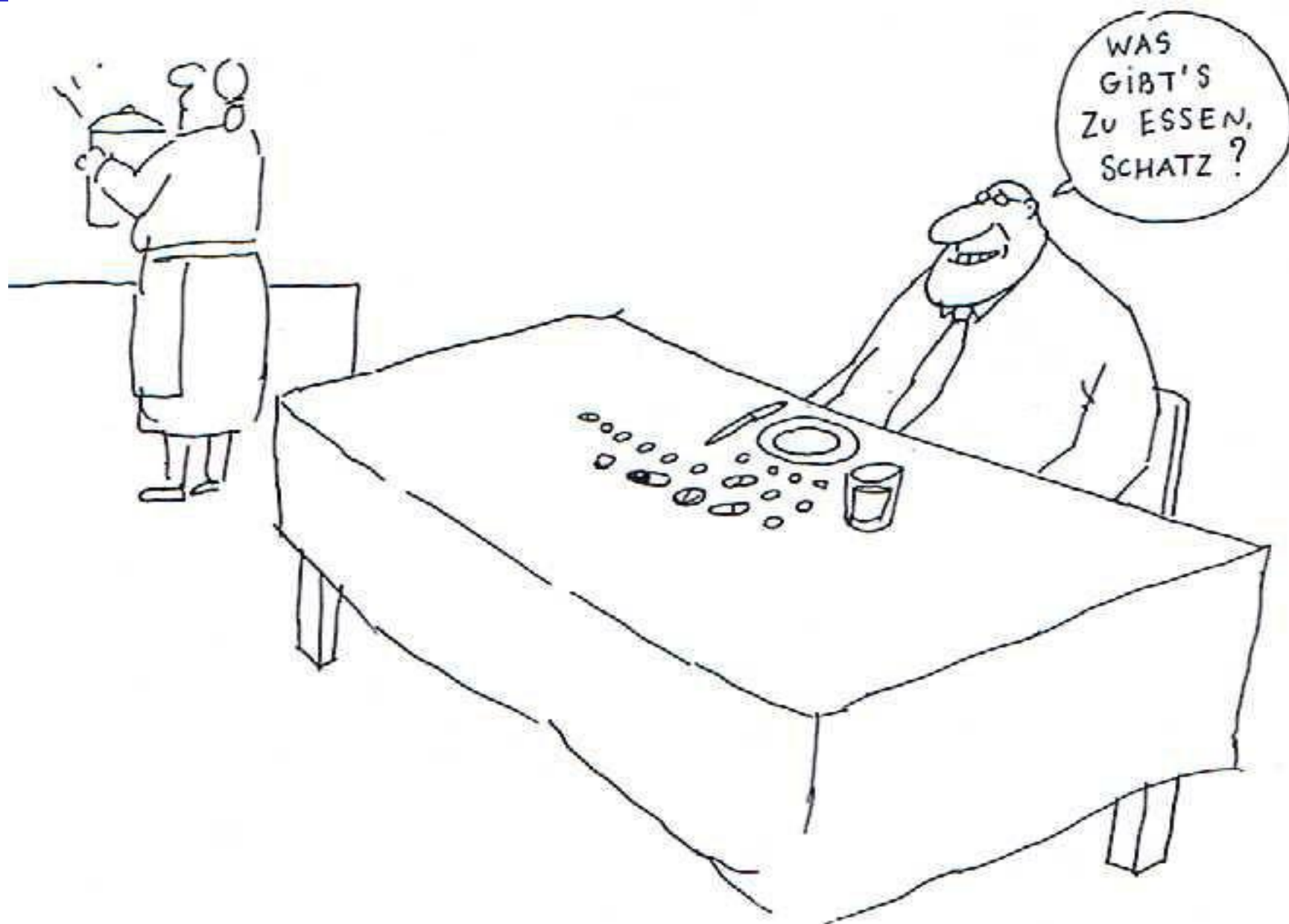
1. Übelkeit und Erbrechen

2. Obstipation

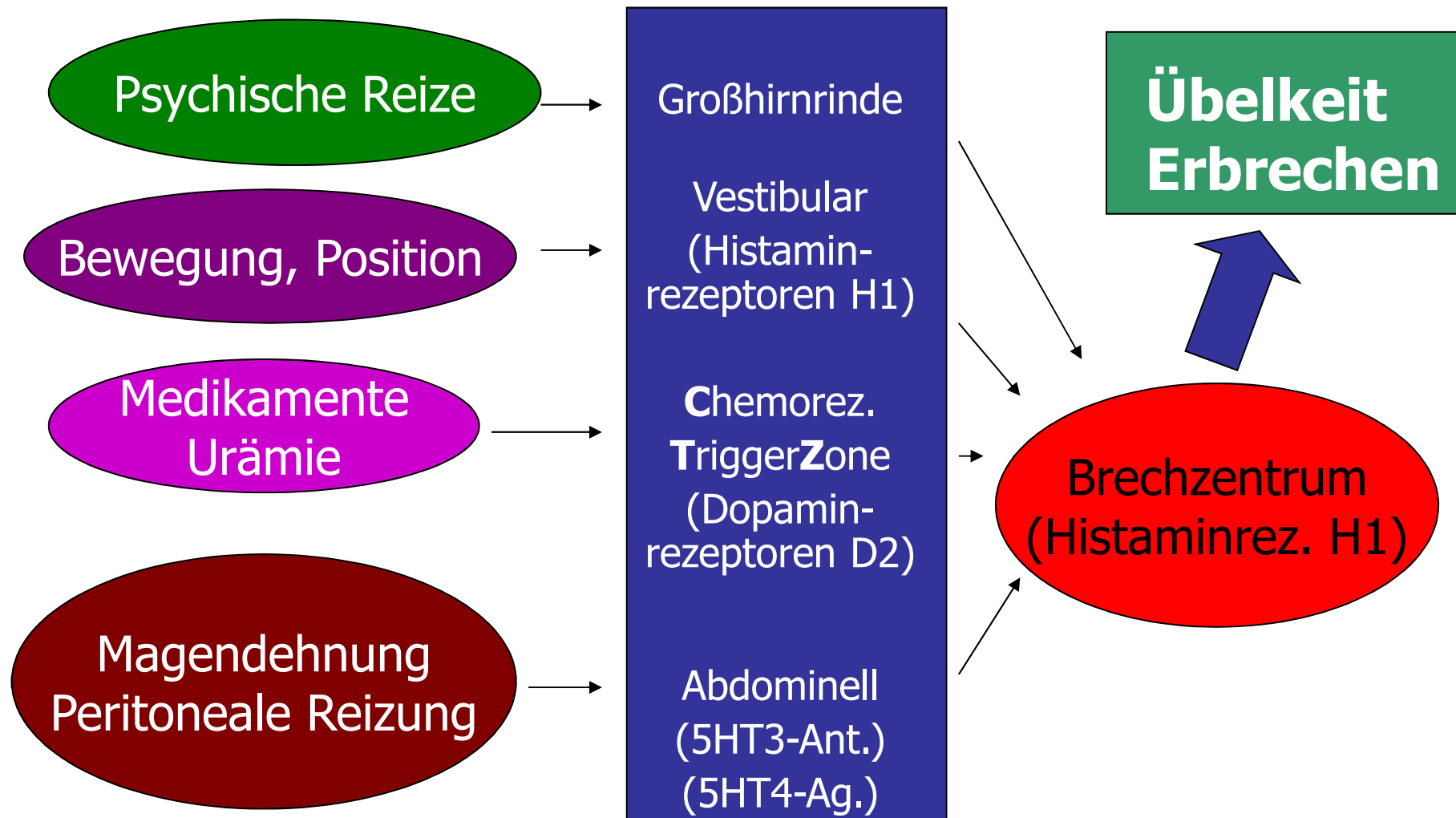
3. Diarrhoe

4. Gastrointestinale Obstruktion





Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen



Übelkeit und Erbrechen

Häufige Ursachen:

- ☛ Gastrointestinal
- ☛ Medikamente
- ☛ Metabolisch
- ☛ Pharyngeal
- ☛ Toxisch
- ☛ Hirndruck
- ☛ Psychisch
- ☛ Schmerzen

Therapie:

1. Behandlung reversibler Ursachen
2. Antiemetika (Rezeptor-affinitätsmodell)
Symptomkontrolle/24 h: 70 %
in den folgenden 24 h: 23 %

L. Nicholson, S. Kite. European Journal of Palliative Care 2004; 11(2)

Anwendung der Antiemetika

- Antiemetika nach Zeitschema + bei Bedarf
- Initial iv, sc, rektal
- Antiemetika der 1. Wahl (Rezeptorspezifisch)
- Antiemetika der 2. Wahl (wenn nach 24 h keine Besserung)
- evtl. Kombination
- Umstellen auf oral

Antiemetika ZNS - Wirkung

Wirkort	Gruppe	Wirkstoff
Brech- zentrum	Antihistaminika H1	Cyclizin / Dimenhydrinat
	5HT2-Antagonist	Levomepromazin
CTZ	Dopaminantagon.	Haloperidol / MCP / Levomepromazin
	5HT3-Antagonist	Ondansetron
Cerebraler Cortex	Benzodiazepine	Lorazepam
	Cannabinoide	Tetrahydrocannabinol
	Steroide	Dexamethason

Antiemetika ZNS - Wirkung

Wirkort	Gruppe	Präparat
Brech- zentrum	Antihistaminika H1	Vertirosan ®
	5HT2-Antagonist	Nozinan ®
CTZ	Dopaminantagon.	Haldol ®, Paspertin ®, Nozinan ®
	5HT3-Antagonist	Zofran ®
Cerebraler Cortex	Benzodiazepine	Temesta ®
	Cannabinoide	Nabilone ®
	Steroide	Fortecortin ®

Antiemetika Gastrointestinaltrakt

Wirkmechanismus	Gruppe	Wirkstoff
Prokinetika	5HT4-Agonist	Metoclopramid (MCP)
	Dopaminantagonisten	MCP, Domperidon
Vagale 5HT3-Blockade	5HT3-Antagonist	Ondansetron
Sekretions – hemmung	Anticholinergika	Hyoscinbutylbromid
	Somatostatinanaloga	Octreotid
Reduktion von Entzündung	Steroide	Dexamethason

Antiemetika Gastrointestinaltrakt

Wirkmechanismus	Gruppe	Präparat
Prokinetika	5HT4-Agonist	Paspertin ®
	Dopaminantagonisten	Paspertin ®, Motilium ®
Vagale 5HT3-Blockade	5HT3-Antagonist	Zofran ®
Sekretions - hemmung	Anticholinergika	Buscopan ®
	Somatostatinanaloga	Sandostatin ®
Reduktion von Entzündung	Steroide	Fortecortin ®

Rezeptoraffinitäten der Antiemetika

	D 2 – Antag.	H 1 – Antag.	ACh M Antag.	5HT2- Antag.	5HT3- Antag.	5HT4- Agon.
Metoclopramid	++				+	++
Domperidon	++					
Ondansetron					+++	
Dimenhydrinat		++	+			
Haloperidol	+++					
Levomepromazin	++	+++	++	+++		

Rezeptoraffinitäten der Antiemetika

	D 2 – Antag.	H 1 – Antag.	AChM Antag.	5HT2- Antag.	5HT3- Antag.	5HT4- Agon.
Paspertin ®	++				+	++
Motilium ®	++					
Zofran ®					+++	
Vertirosan ®		++	+			
Haldol ®	+++					
Nozinan ®	++	+++	++	+++		

Antiemetika der 1. und 2. Wahl

Wirkort	1. Wahl	2. Wahl
Gastrointestinal	MCP	Levomepromazin
	Paspertin ®	Nozinan ®
Breachzentrum	Dimenhydrinat	Dexamethason
	Vertirosan ®	Fortecortin ®
CTZ	Haloperidol	5HT3-Antagonisten
	Haldol ®	Zofran ®

Gastrointestinale Symptome

1. Übelkeit und Erbrechen

2. Obstipation

3. Diarrhoe

*4. Gastrointestinale
Obstruktion*



Ursachen von Obstipation

- **Ursache Tumor:**

Hypercalcaemie

Intraabdom. Tumor

Querschnitt

Depression

- **Ursache Schwäche:**

Bettlägrigkeit

Nahrung/Flüssigkeit

- **Ursache Therapie:**

Opioide

NSAR

- **Ursache andere Erkrankungen:**

Haemorrhoiden

Analfissur

Obstipation

1. **Ziel: komfortabler, schmerzfreier Stuhlgang!**

Es geht nicht um eine bestimmte Stuhlfrequenz !

2. Laxantien: Obligat bei Morphingabe !

3. Reichlich Flüssigkeit

4. **Kombination und Titration oral von**

-Weichmachend (Movicol ®, Laevolac ®)

+Stimulierend (Guttalax ®, Dulcolax ®)

5. *Rektale Applikation (Supp./Einlauf)*

6. *Gastrogratin oral*

Gastrointestinale Symptome

1. Übelkeit und Erbrechen

2. Obstipation

3. Diarrhoe

*4. Gastrointestinale
Obstruktion*



Diarrhoe

Definition:

Häufige Passage von weichem Stuhl
(mehr als 3 x ungeformter Stuhl / 24 h)

Häufigste Ursachen:

- Medikamente (z.B. Laxantien!)
- Z.n. Radiotherapie
- Maligne GI-Obstruktion
- Malabsorption
- **Paradoxe Diarrhoe**

Therapie:

- Opioide (Loperamid, Codein, Morphin).
- s.c. Octreotid

Gastrointestinale Symptome

1. Übelkeit und Erbrechen

2. Obstipation

3. Diarrhoe

**4. Gastrointestinale
Obstruktion**



Gastrointestinale Obstruktion

Inoperabler Ileus

- Übelkeit und Erbrechen
 1. Reduktion der Sekretion (Anticholinergika, Octreotid)
 2. Antiemetika (evtl. Paspertin; Haldol; Vertirosan)
- Ableitung? (Nasale Magensonde; PEG?)
- Analgetika
 1. Spasmolytisch
 2. Opioide
- Essen und Trinken „erlauben“
- Cave: Hohe Flüssigkeitszufuhr steigert intestinale Sekretion !

Palliativbetreuung ist aktive Lebenshilfe

Gastrointestinale Symptome

Zusammenfassung:

- Subjektiv **sehr belastende** Symptome
- Große Bedeutung: **Prokinetika**
- Große Bedeutung: **Laxantien**
- **Dosistitration** nach Wirksamkeit !
- Besondere Achtsamkeit vor allem bei Peritonealcarcinose
- Skeptisch sein bei „Diarrhoe“



Einführung

WHO-Stufe 2

	Vorteil	Nachteil
Tramal u.a.	kein KV-Risiko	keine
	Entzündungshemmung	
	kein GIT-Risiko	
	geringe(re) Wirksamkeit bei	
	keine Blutungen	
	Gelenkerkrankungen	
	Entzug (Tropfen)	problematischer
		schlechte Compliance
		Frakturrisiko 2-4x
	erhöht	

Schmerzform

Analgetika

Nozizeptorschmerz

- | | |
|--------------------------|--|
| • Kolik | Spasmolytika (Metamizol, Anticholinergika) |
| • akute Körperverletzung | Opioide, nicht-opioid Analgetika, NSA
Katastrophenmedizin: Ketamin |
| • perioperativer Schmerz | Opioide, nicht-opioid-Analgetika, NSA,
Katastrophenmedizin: Ketamin |
| • Zahnschmerz | NSA |
| • Herzinfarkt | Opioide |
| • Entzündungsschmerz | Corticosteroide, NSA, Immunmodulatoren |
| • postoperativer Schmerz | Opioide, NSA, nicht-opioid Analgetika |
| • Tumorschmerz | Opioide, Corticosteroide |
| • Knochenschmerz | Bisphosphonate, Calcitonin, SERM |

Neuropatischer Schmerz

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| • diabetische Polyneuropathie | Konanalgetika, Opioide |
| • postherpetische Neuralgie | „ |
| • Trigeminusneuralgie | „ |

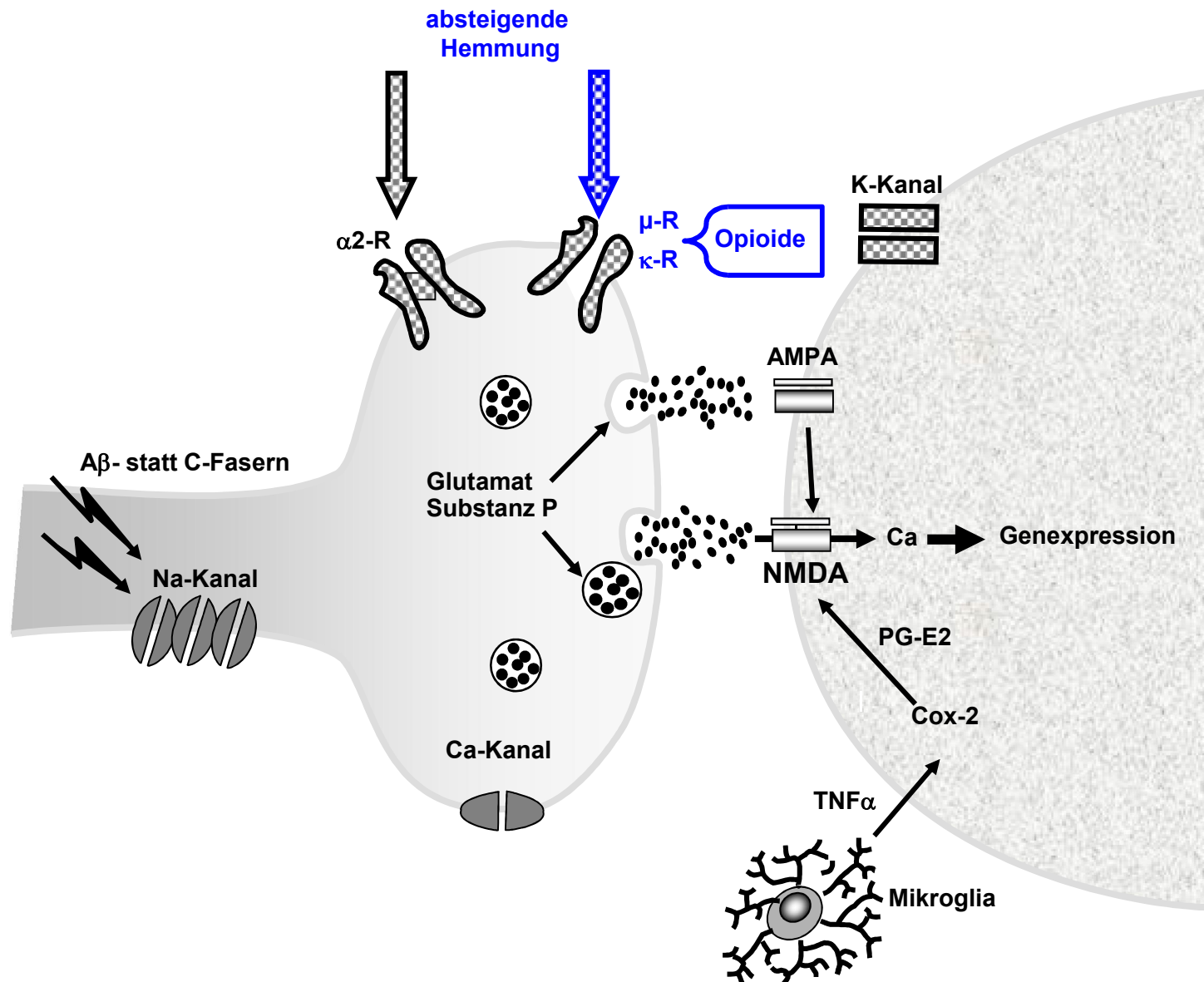
Analgetika bzw. analgetisch wirksame Arzneistoffe

Neuronaler Angriff

- NSAR (+ anti-inflammatorisch)
- Lokalanästhetika
- Anti-Epileptika (Na- und Ca-Kanal-Blocker)
- NMDA-Hemmstoffe
- Kalium-Kanal-Öffner
- Vanilloid-Rezeptor-Hemmstoffe

Verstärkung der endogenen Schmerzhemmung

- Opioide
- Cannabinoide
- Antidepressiva: NRI, NSRI (nicht: SRI), α_2 -Hemmstoffe
- α_2 -Agonisten (Clonidin)



Funktionen der Opiode

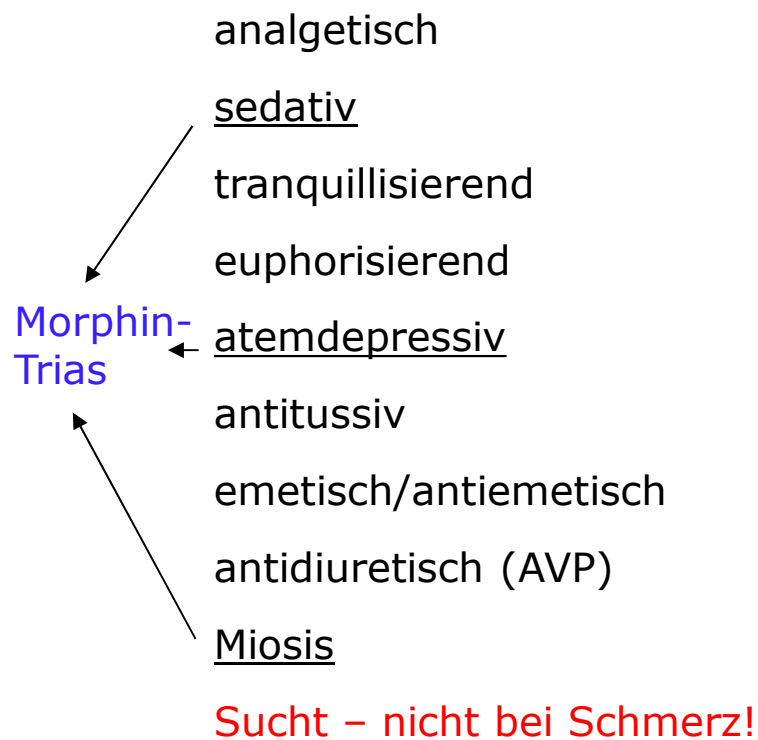
Substantia gelatinosa, zentrales Grau, Thalamus	Analgesie
Amygdala	Emotionalität, Euphorie
Thalamus	Sedierung, Schlafinduktion
Area postrema	Atemdepression Übelkeit, Erbrechen
Striatum	Muskelsteife (Rigidität)
Ncl. tractus solitarii	Unterdrückung des Hustenreflexes Hemmung der Vigilanz
Locus coeruleus	Vasodilatation, Hypotension
Darm	Hemmung der cholinergen Propulsion (Obstipation)

Opioid-Rezeptoren

μ (OP3)	β -Endorphin Endomorphin	spinale und supraspinale Analgesie Atemdepression Euphorie , starke Abhängigkeit Bradykardie, Hypothermie, Obstipation Miosis
κ (OP2)	Dynorphin	mäßige spinale Analgesie Dysphorie , schwache Abhängigkeit Sedierung ohne Atemdepression
δ (OP1)	Enkephalin β -Endorphin	übergeordnete Kontrolle der Analgesie Atemdepression starke Abhängigkeit

Wirkungen von Opioiden

Zentrale Wirkungen



Periphere Wirkungen

Pyloruskonstriktion

spastische Obstipation (Opioid-R am Darm!)

erhöhter Tonus
der Gallenwege
der Blasenmuskulatur

Dilatation der Blutgefäße (Hypotonie)

Histaminfreisetzung
Hautrötung
Urtikaria
Juckreiz
Bronchospasmus

Indikationen und AMI

Kontraindikationen

Absolute

Ileus

Relative

Schwangerschaft

Ateminsuffizienz

Asthma bronchiale

erhöhter intrakranieller Druck

akute Pankreatitis

Colitis ulcerosa

Gallen-/Ureterkolik,

Volumenmangel/Antihypertensiva

Prostatahyperplasie

Cor pulmonale

Leberinsuffizienz

Hypothyreose

Interaktionen

Alkohol

zentral dämpfende Wirkstoffe

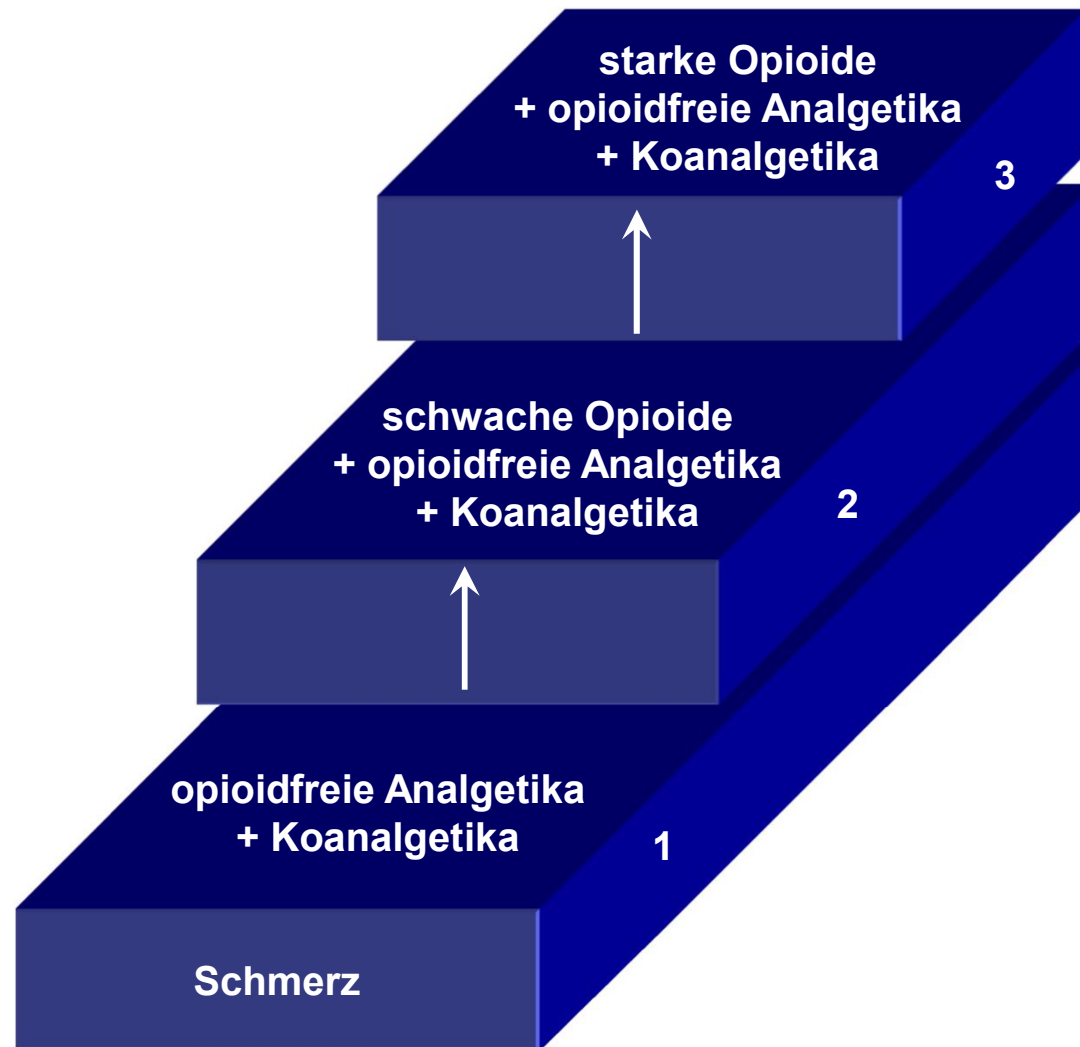
CYP 450-Induktoren,-Inhibitoren

Plasmaeiweißbindung beachten

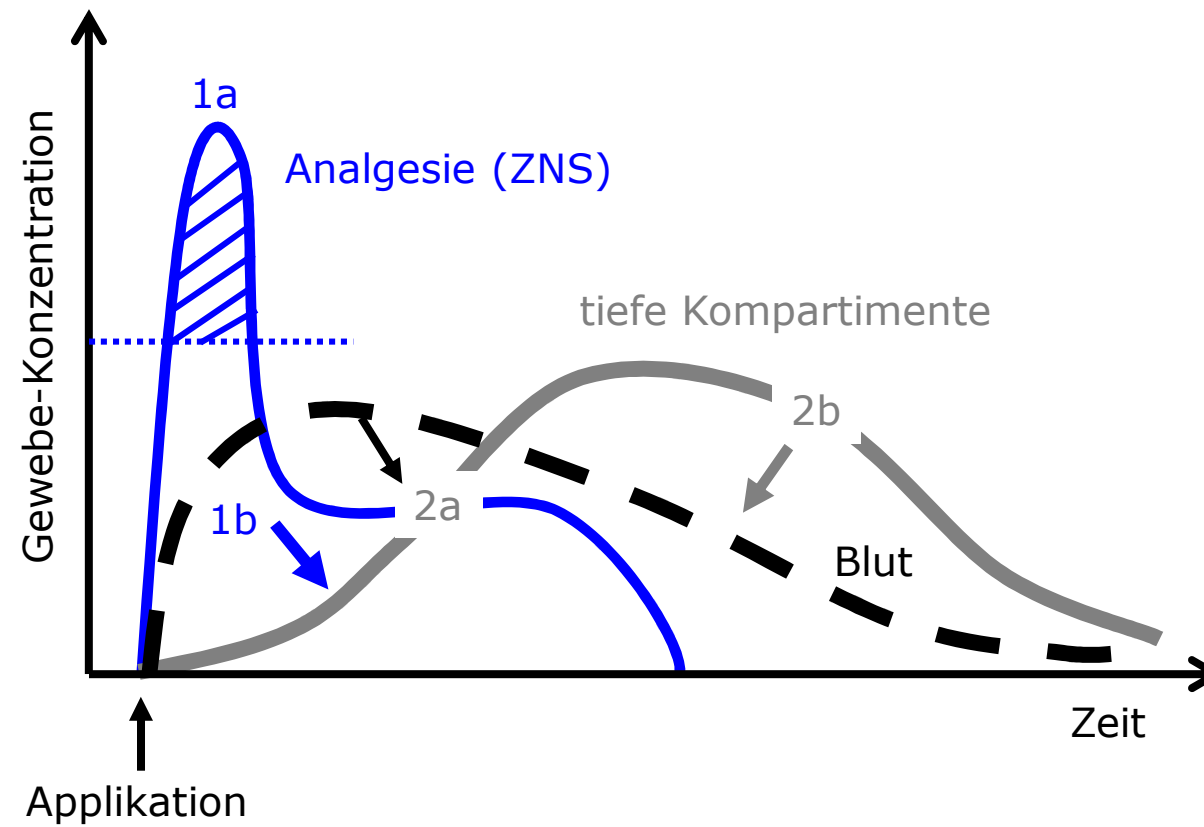
Sonstiges:

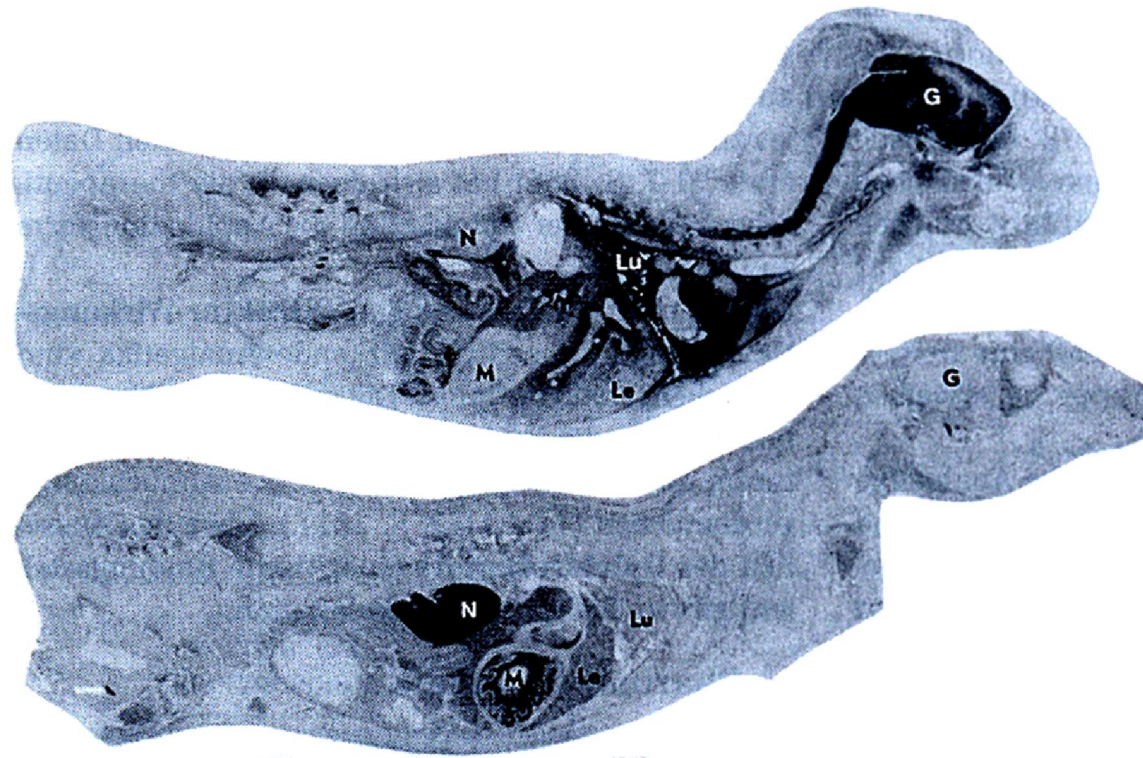
Fahrtüchtigkeit eingeschränkt!

zumindest zu Therapiebeginn



Kinetik von Opioiden



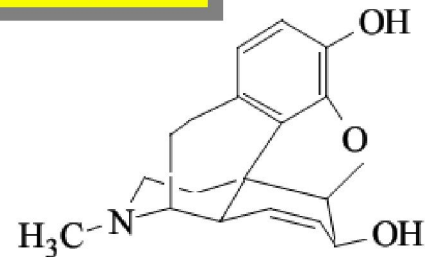


Unmittelbar nach
der Injektion von
 ^3H -Fentanyl

30 Min. nach der
Injektion von
 ^3H -Fentanyl

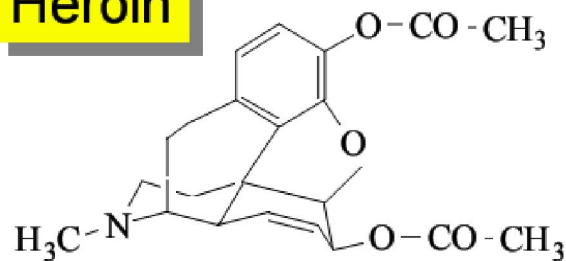
Die Kinetik macht's

Morphin



- aktiver Wirkstoff
- hohen first-pass Metabolismus
- überwindet Blut-Liquor-Schranke nur schlecht

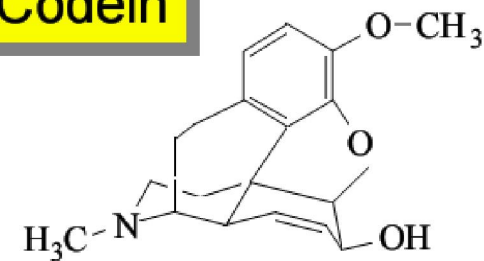
Heroin



primär unwirksam, wird aber im Gehirn schnell aktiviert und überwindet Blut-Liquor-Schranke sehr schnell

→ extrem hohes Abhängigkeitspotential

Codein



primär unwirksam, wird langsam zu Morphin metabolisiert

→ fast kein Abhängigkeitspotential

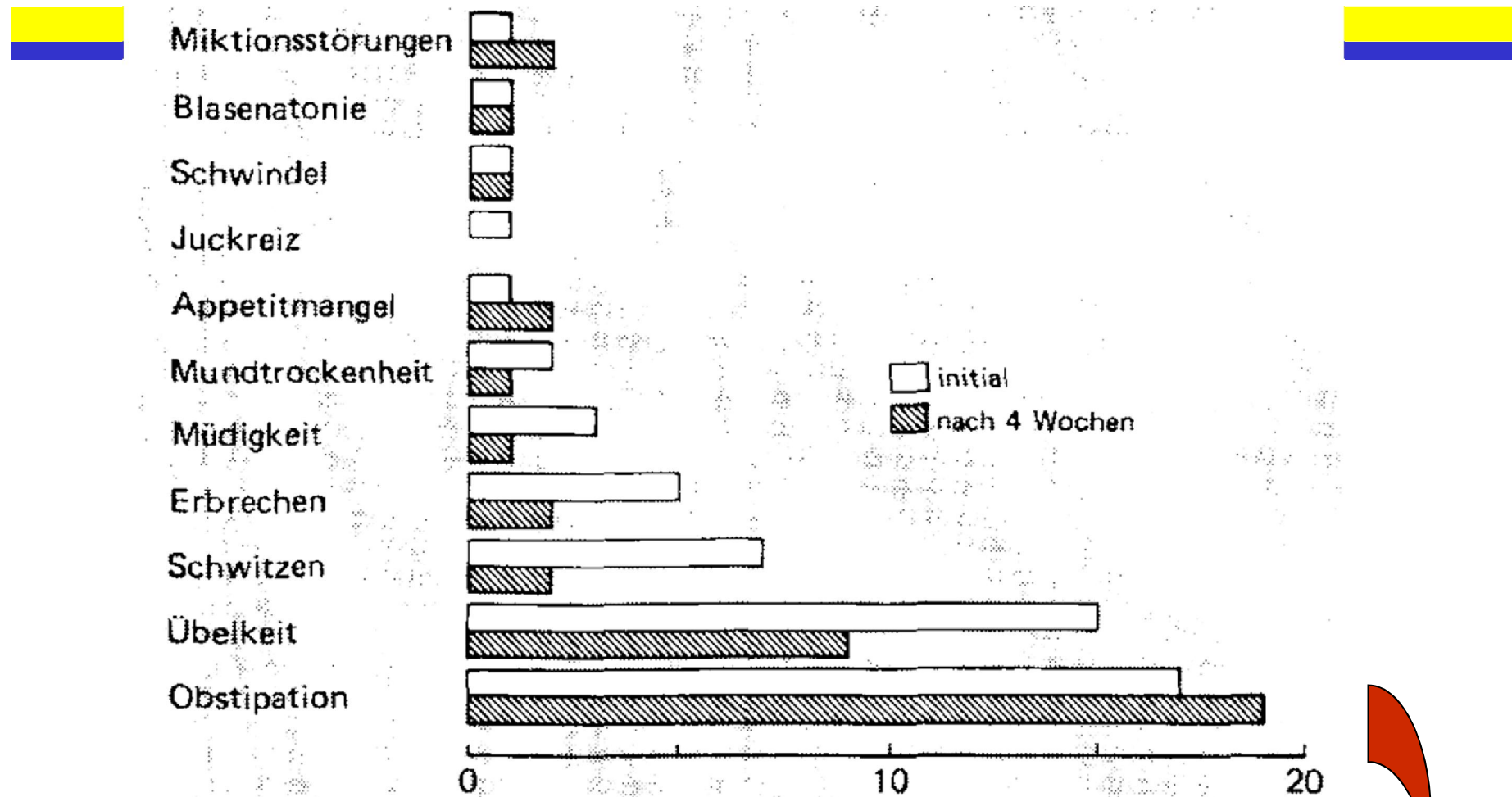


Abb. 2 Anzahl der Nebenwirkungen direkt nach Therapiebeginn und nach 4 Wochen Therapie (n = 35).

! immer Laxantien/periphere Antagonisten mitverordnen

Problemzonen der Opioide

- Akkumulation - Einsatz bei Leber- oder Niereninsuffizienz
- Analgesie versus Atemdepression
- Analgesie versus Sucht (Euphorie)
- Obstipation
- low- versus high ceiling
- Reine μ -Agonisten versus κ -Agonisten

Profil von Stufe 2 - Opioiden

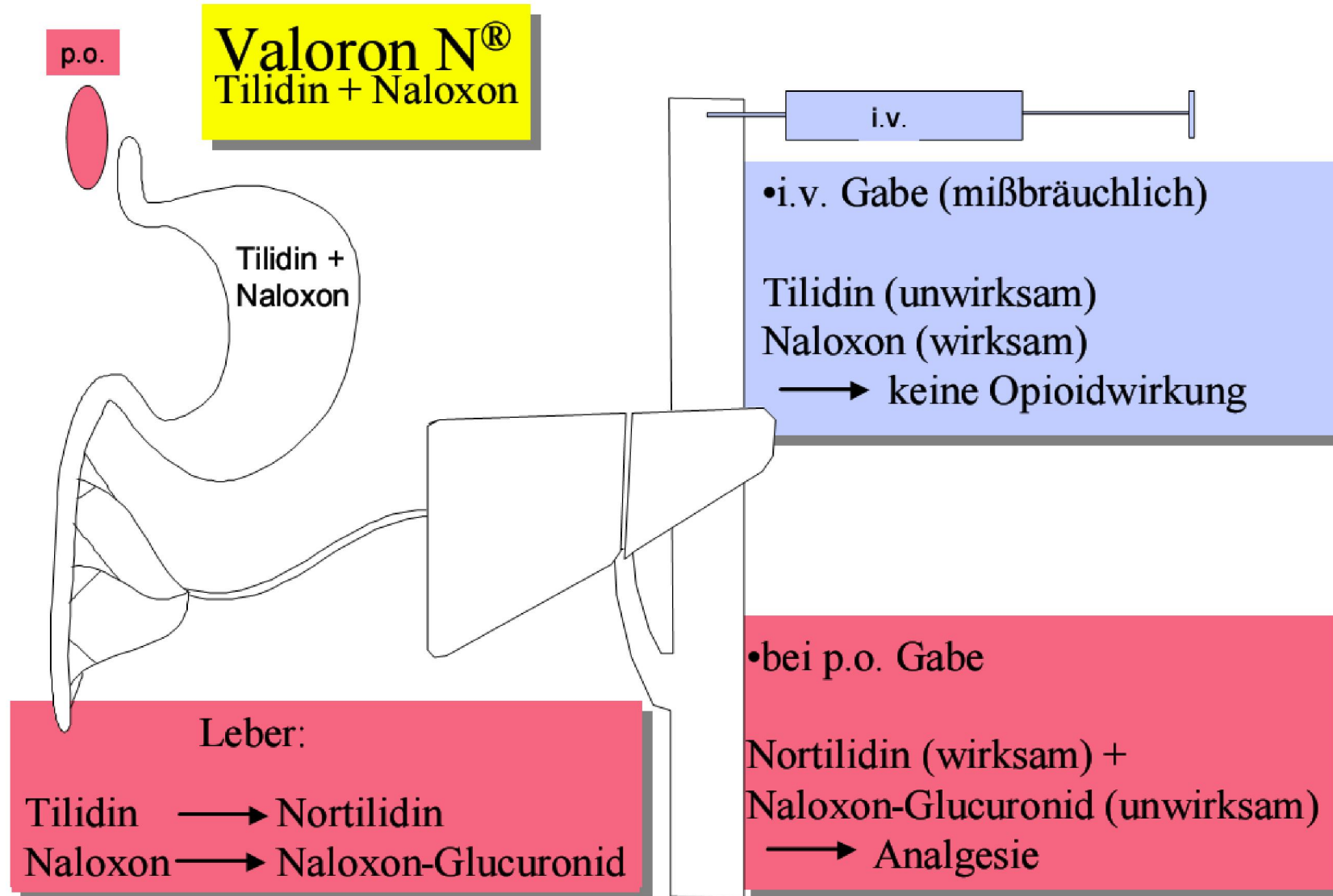
Wirkstoff	Potenz*	Indikation**	PK/PD***
Tramadol	0,05		SNRI, geringe Obstipation
Tilidin N	0,05		mit Naloxin, geringe Obstipation
Dextropropoxyphen	0,2	Husten	langwirksamer Metabolit
Dihydrocodein	0,3	Husten**	Retardformulierung, Substitution
Loperamid		Diarrhoe	wirkt nur lokal im Darm

* analgetische Potenz relativ zu Morphin = 1

** zusätzlich zur Schmerztherapie außer Loperamid und Dextroprop.

*** alle Opioidanalgetika der Stufe 2 sind μ -Agonisten

Tilidin + Naloxon



Opioide und BtM

BtMG pflichtig

Codein (dosisabhängig)
Dihydrocodein (dosisabhängig)
Morphin
Fentanyl
Sufentanil
Alfentanil
Remifentanil
Hydromorphon
Oxycodon
Pethidin
Piritramid
Levomethadon
Buprenorphin
Pentazocin

Nicht-BtM-pflichtig

Codein (dosisbegrenzt)
Dihydrocodein (dosisbegrenzt)
Tramadol
Tilidin mit Naloxon (Valoron® N)
Dextropropoxyphen

Wirkprofile von Stufe 3 - Opioiden

Wirkstoff	Potenz	PK/PD*** Besonderheiten
Pethidin	0,1	
Pentazocin	0,3*	μ-Antagonist (CAVE: Entzug!), κ-Agonist
Piritramid	0,7	PCA
Morphin	1	Goldstandard; lange Metaboliten
Oxycodon	2	Leber-unabhängiger Abbau
Levomethadon	4	Substitution bei Heroin; schwieriger Entzug

PD der Opioide

Wirkstoff	Opioid-Rezeptor		
	μ	κ	δ
Pethidin	+	+	+
Pentazocin	#++	++	+
Codein	+		+
Morphin	+++	+	++
Oxycodon	+++	+	
Methadon	+++	+	++
Buprenorphin	++/#	#++	+++
Fentanyl	+++	+	+

#-antagonistisch

Umgang mit Opioiden

- keine Angst vor der Verschreibung von Opioiden !
- schlechter bei neuropathischen Schmerzen als bei Nozizeptor-Schmerz
- wenn Opioide nicht wirken → absetzen!
- Applikationsform:
 - oral - transmucosal
 - Pflaster
 - s.c. als Infusion
 - Suppositorium
 - i.v.

Schmerzen, die gut auf Opioide ansprechen

- traumatische Schmerzen
- postoperative Schmerzen
- Schmerzen nach Organischämie
- Schmerzen bei Tumorleiden, v.a. Knochenmetastasen

CAVE: bei Tumorschmerzen werden Opioide oft zu niedrig dosiert!

Schmerzen, die kaum oder nur mäßig of Opioide ansprechen

- | | |
|--------------------------|---|
| • myofasziale Schmerzen | Verspannungen, Verkrampfungen |
| • neuropatischer Schmerz | Trigeminusneuralgie (Kontraindikation)
Phantomschmerz diabetische Neuropathie,
postherp. Neuralgie, Nervenkompression |
| • viszeraler Schmerz | Eingeweideschmerz; M.Crohn |
| • Kopfschmerzen | Migräne, Spannungskopfschmerz |
| • psychogener Schmerz | Schmerzen bei Depression, Schizophrenie |

CAVE: bei neuropathischen Schmerzen werden oft zu viel Opioide verordnet!

Pflasterapplikation: Vorteil

- einfache Applikation auch bei schlechter Compliance
- gut bei Schluckbeschwerden oder bei Z.n. Magen-Darm-Operationen
- unabhängig von intestinaler Resorption und first-pass
- relativ gleichmäßige und lange Freisetzung des Wirkstoffes (72 h)
- keine Spitzenkonzentrationen im Blut

Pflasterapplikation: Nachteil

- sorgloser Umgang, da Pflaster als ungefährlich empfunden werden
- schwierige Dosisfindung, da Dosisänderungen erst nach einem Pflasterwechsel möglich sind
- variable Resorptionskinetik in Abhängigkeit von der Hautdurchblutung (z.B. bei Schwitzen oder Fieber)
- langsamer Wirkungsbeginn nach 12h, maximale Wirkung erst nach 24 h
- Übergang von 12-24 h nach Entfernen des Pflasters
- Gefahr von Atemdepression, Sedierung und Verwirrung
- Buprenorphin-Pflaster (starke Bindung an μ -Rezeptoren) erschwert die Komedikation mit reinen μ -Opioiden z.B. Beim Durchbruchschmerz sowie die Antagonisierung mit Naloxon/Naltrexon

Naloxon

- Antidot bei Überdosierung von Opioidagonisten
- antagonistisch an μ -, κ -, δ - Rezeptoren
- parenterale Applikation, geringe orale BV, ausgeprägter first-pass
- Wirkdauer 30-45 min. → Nachinjektion bei Opioidvergiftungen
- hebt Atemdepression und Analgesie immer gleichzeitig auf
- Entzugssymptome werden bei Abhängigen sofort ausgelöst.

Naltrexon (Nemexin®)

- oral applizierbar, geringerer first-pass-Metabolismus
- Wirkdauer 24-48h
- medikamentöse Unterstützung nach Opioidentgiftung
- unterstützend bei dissoziativen Persönlichkeitsstörungen

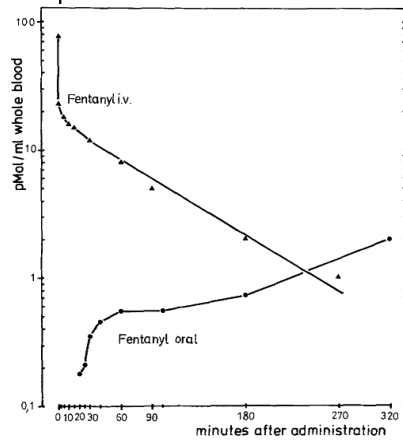
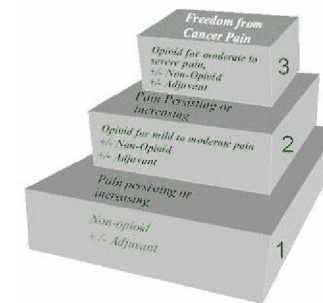


Fig. 5. Blood level curves of fentanyl after intravenous and intragastric administration of 300 μ Ci/100 g body weight (= 6 μ g/100 g)

• by mouth



„Das Ziel einer erfolgreichen Schmerztherapie muss also sein, individuelle Schmerzmechanismen und nicht ätiologische Krankheitsentitäten zu bekämpfen.“

Schmerz

➤ Somatisch

- Oberfläche (Haut)
- Tiefe (Muskel, Knochen, Gelenke, Sehnen, Faszien)

➤ Viszeral (Bauch-, Brust-, Beckenraum)

- Überdehnung von Hohlorganen (Kolik)
- Mangel durchblutung (Herz, glatte Muskulatur)
- Entzündungen

➤ Akut

- Reizung von Nozizeptoren (Schutzreflexe, Ruhigstellung)

➤ Chronisch

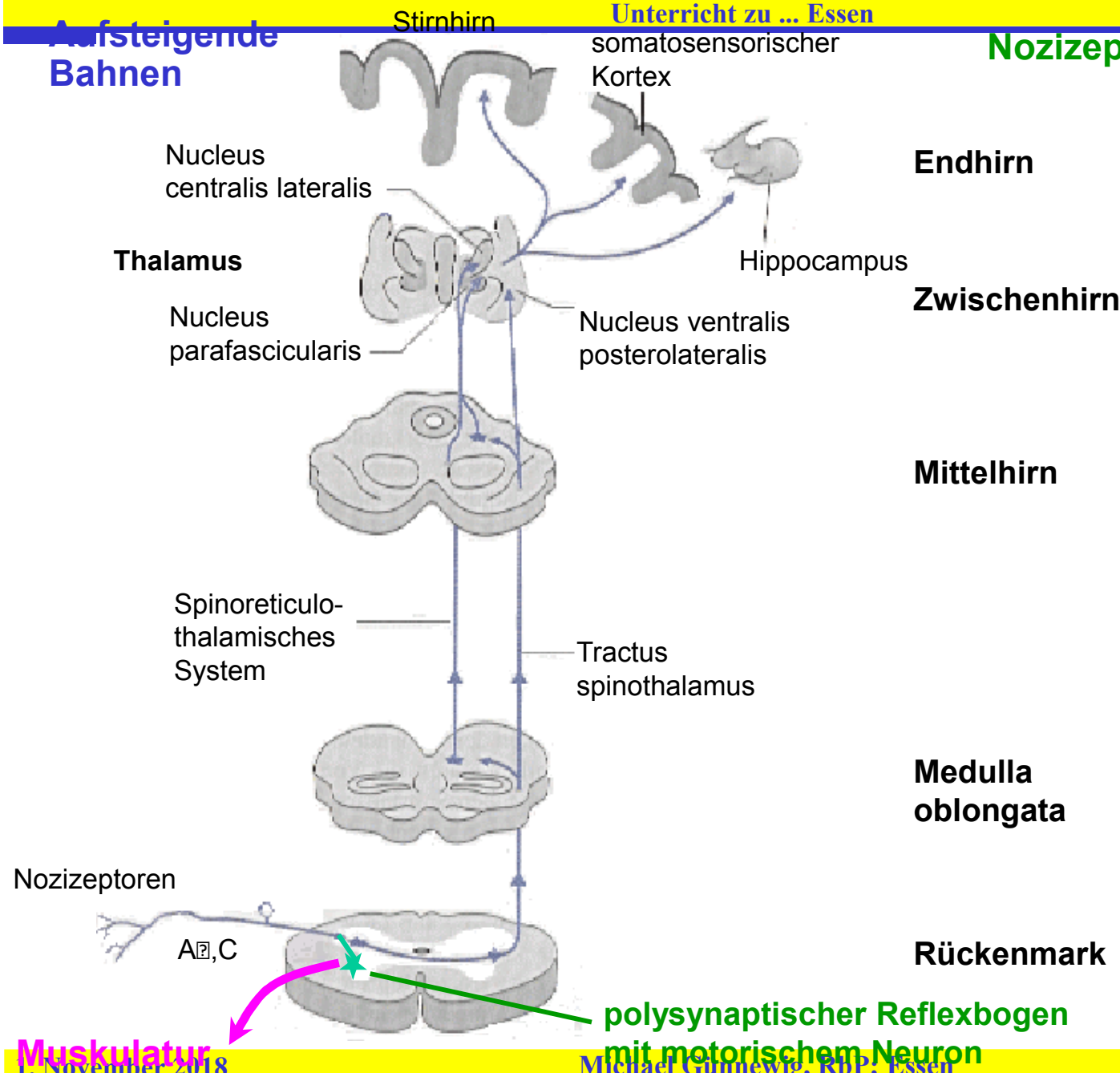
- kontinuierliche Reizung von Nozizeptoren
- Schädigungen im schmerzleitenden und -verarbeitenden System
- nicht mehr Warnsignal, oft "stille" Nozizeptoren aktiviert
- Neuropathie "falsche Informationen"
 - traumatisch (Nervendurchtrennung, Amputation)
 - nicht traumatisch (Stoffwechselkrankheiten, Infektionen, Vergiftungen)
- Neuralgien (auf den Verlauf eines Nerven beschränkt)

**Alle Schmerzen können psychogen beeinflusst werden,
Schmerzen können auch **rein psychogen** sein !**

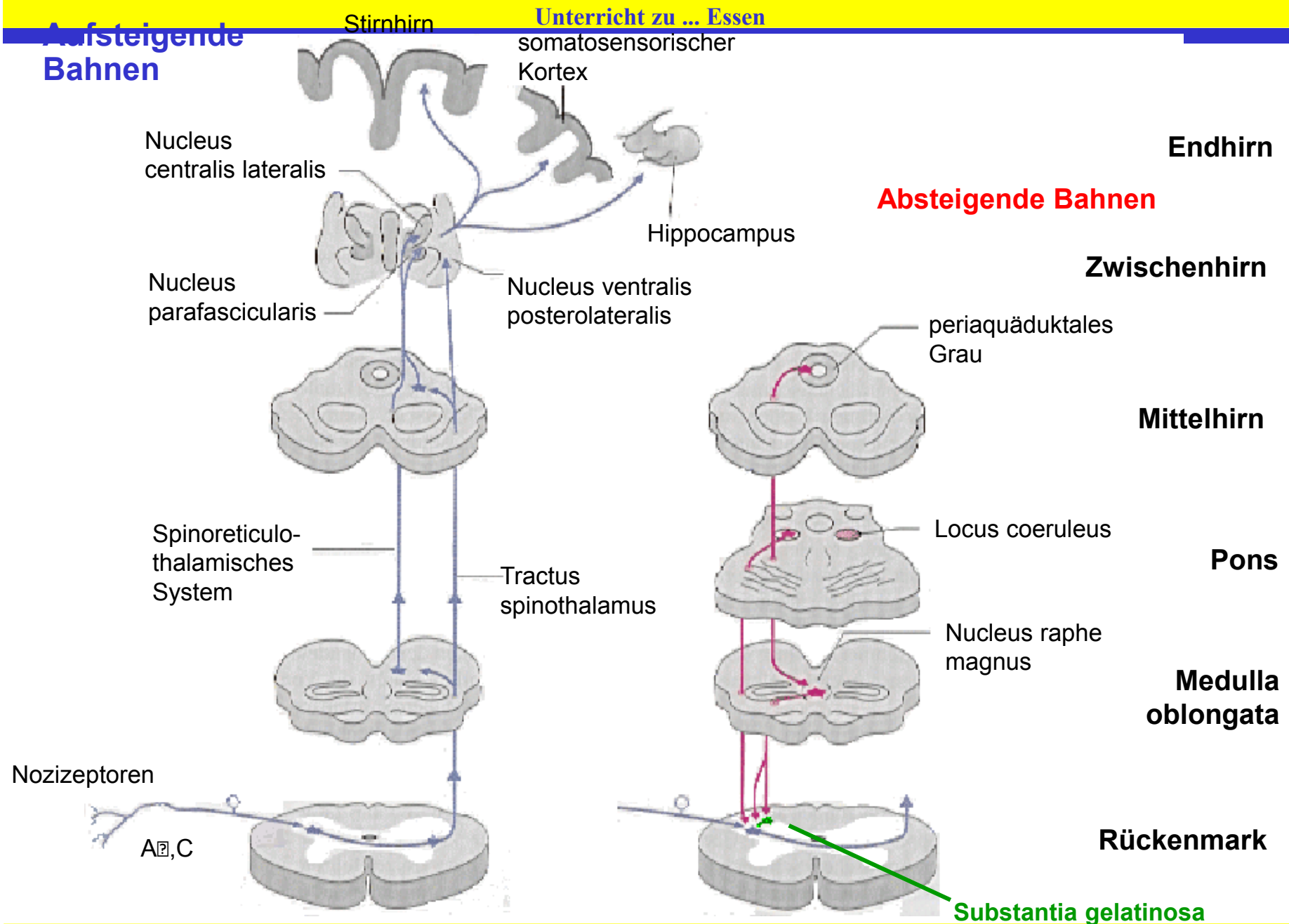
Aufsteigende Bahnen

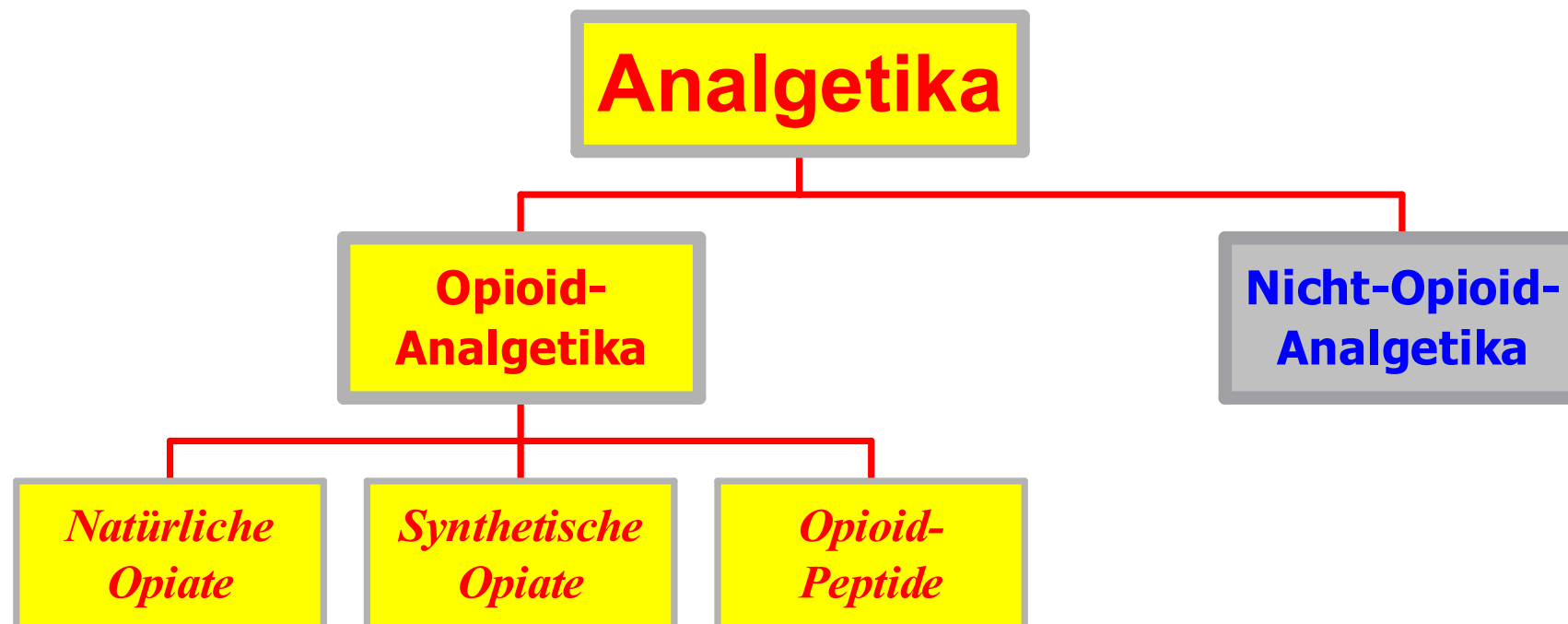
Unterricht zu ... Essen

Nozizeptives System



Aufsteigende Bahnen





Zentral ~~X~~ \Leftrightarrow ~~X~~ ~~X~~ Peripher

Nicht-Opioideanalgetika

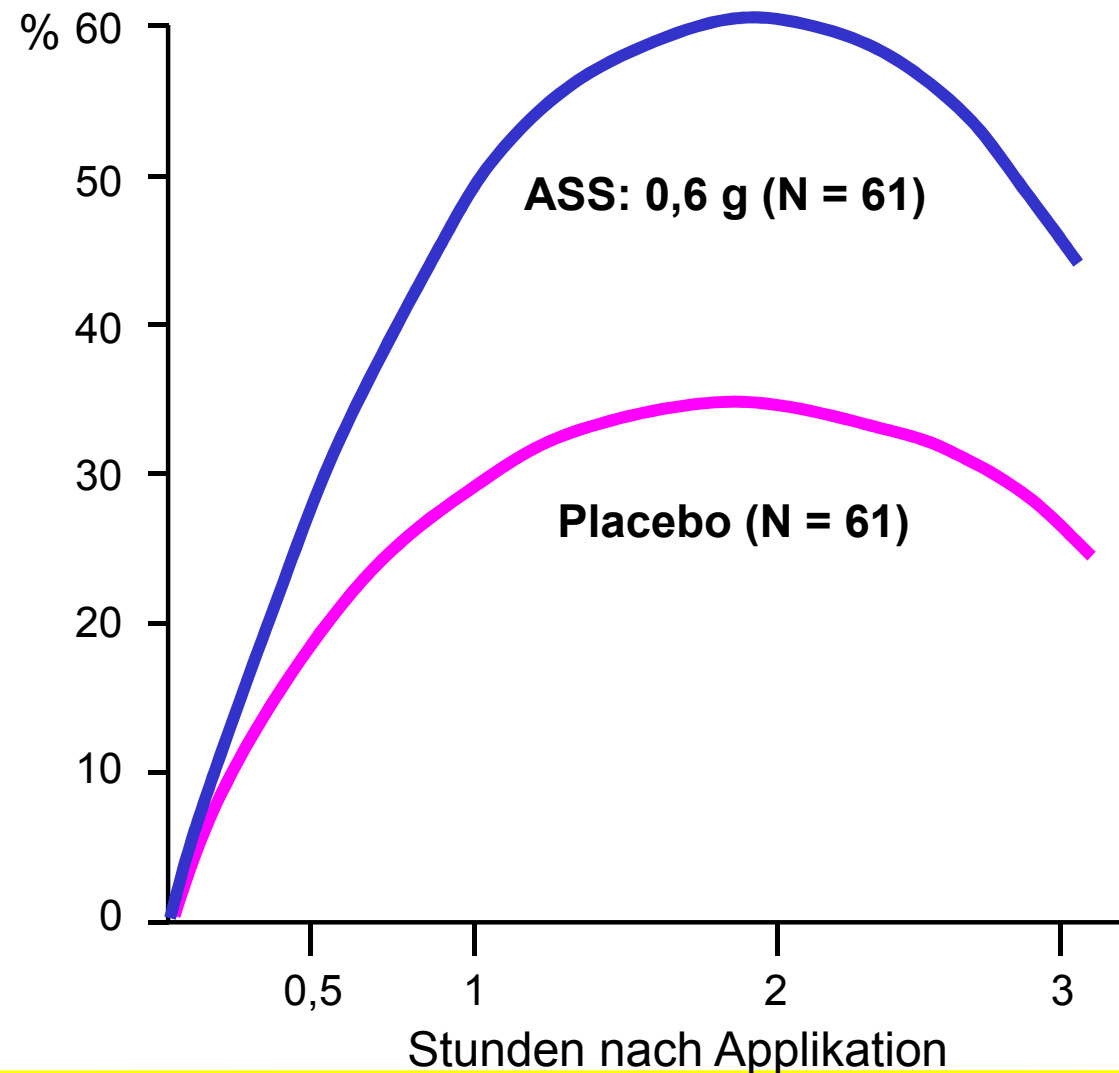
- Analgetisch
- [Antipyretisch]
- [Antiphlogistisch]

Neue Einteilung:

- saure, antipyretisch-antiphlogistische Analgetika
 - **Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac**
- nicht saure, antipyretische Analgetika
 - **Paracetamol, Metamizol, Phenazon, Propyphenazon**
- Analgetika ohne antiphlogistische und antipyretische Eigenschaften
 - **Flupirtin, Nefopam**

Unterdrückung des postpartalen Schmerzes

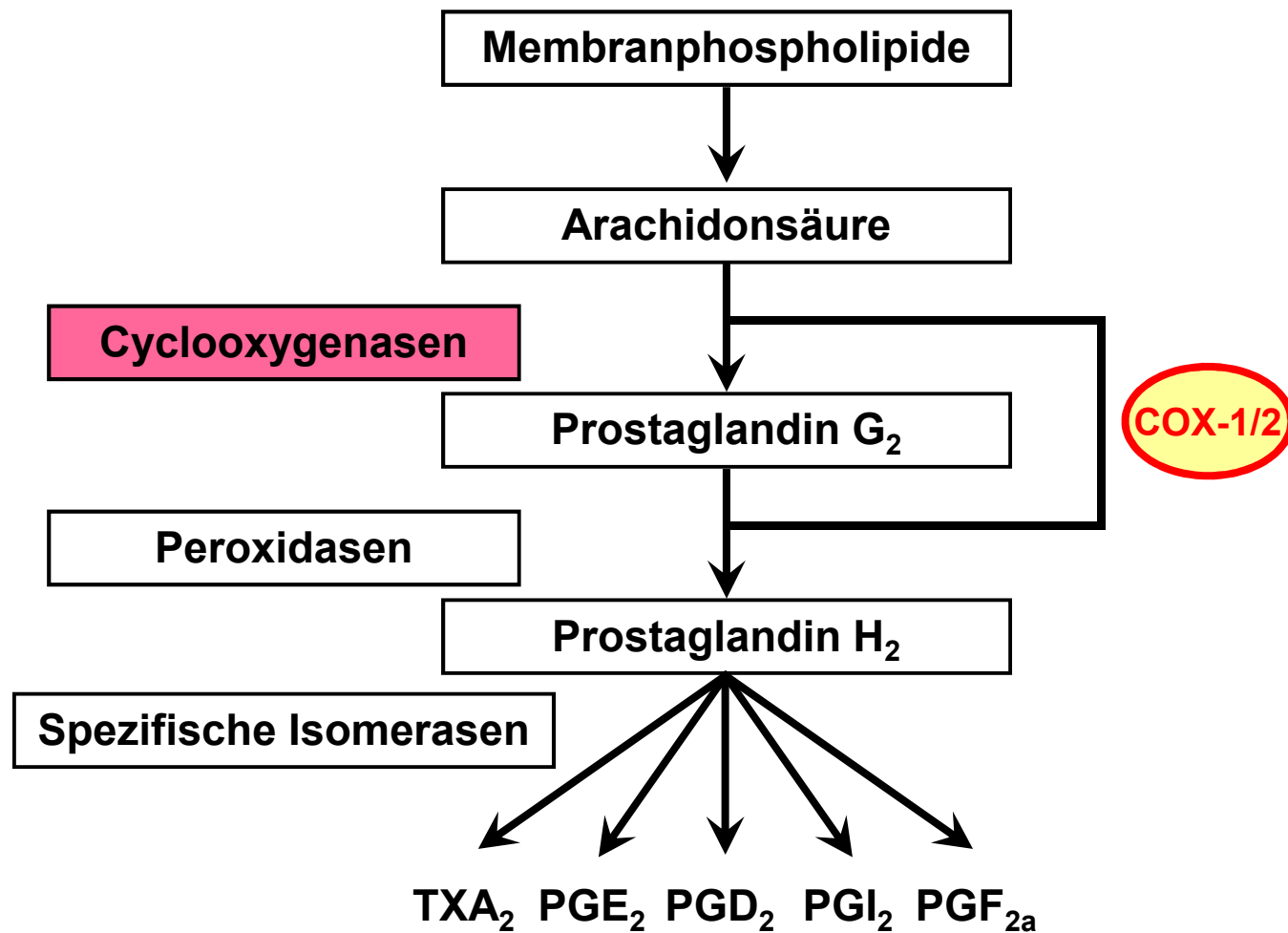
Anzahl der Patientinnen die Schmerzfreiheit angeben (%)



Nicht-Opioidanalgetika

Wirkungsprinzipien

- Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2)

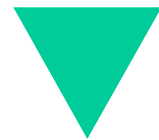


Nicht-Opioidanalgetika

Wirkungsprinzipien

- Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2)
- Hemmung der Expression von COX
- Membranstabilisierung ?
 - Verminderte Produktion/Freisetzung von Prostaglandinen
 - PGE₂ sensibilisiert Nozizeptoren peripher und zentral
 - PGE₂ bewirkt im Hypothalamus eine Erhöhung des “Sollwerts des Temperaturfühlers” (Fieber)
- Hemmung der COX-2 □ antiphlogistische Wirkung
- Hemmung der COX-1 (exprimiert im Magen/Darm und in den Thrombozyten) □ gerinnungshemmende Wirkung

Physiologischer Stimulus



**Konstitutive Aktivierung
von COX-1**

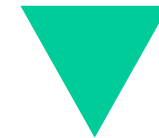


**Mucosaprotektion
Nierenfunktion
Thrombozytenfunktion
Blutflussregulation**

Entzündlicher Stimulus



**Induzierte Expression
von COX-2**



**COX-2-
Hemmung
(NSAR)**

**Entzündung
Schmerz
Fieber**

Nicht-Opioidanalgetika

Wirkungsprinzipien

- Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2)
- Hemmung der Expression von COX
- Membranstabilisierung ?
 - Verminderte Produktion/Freisetzung von Prostaglandinen
 - PGE₂ sensibilisiert Nozizeptoren peripher und zentral
 - PGE₂ bewirkt im Hypothalamus eine Erhöhung des “Sollwerts des Temperaturfühlers” (Fieber)
- Hemmung der COX-2 □ antiphlogistische Wirkung
- Hemmung der COX-1 (exprimiert im Magen/Darm und in den Thrombozyten) □ gerinnungshemmende Wirkung
- Verschiedene Mechanismen der COX-Hemmung
 - Acetylsalicylsäure: irreversibel (auch Thrombozytenaggregation)
 - Salicylsäure, Ibuprofen: kompetitiv reversibel (geringes antiaggregatorisches Potential)
 - Paracetamol: fängt Radikale ab, die Aktivierung auslösen... reversibel, nicht kompetitiv; Neu: evt. Wirkung über COX-3 [hohe Expression im Hirn]
 - Pyrazolinone ???

**Flupirtin und Nefopam: zentraler Angriff
(nicht an Opioidrezeptoren) verhindert Schmerzausbreitung**

Nicht-Opioidanalgetika

Therapeutische Wirkungen

	analgetisch	antiphlogistisch	antipyretisch
Acetylsalicylsäure	X	X	X
	[Reinfarktprophylaxe; Chemoprevention?]		
Ibuprofen	X	X	X
Paracetamol	X		X
Pyrazolinone (Metamizol, Phenazon, Propyphenazon)	X	(x)	X
		[spasmolytisch]	
Flupirtin	X		
Nefopam	X		

Nicht-Opioideanalgetika

Dosierung, Anflutungsgeschwindigkeit und Plasmahalbwertszeiten

	Einzeldosis in g Erwachsene (Max. Tagesdosis)	t _{max} (h)	Plasmahalb- wertszeit (h)
Acetylsalicylsäure	0,5-1 (3)	0,25	0,25 (2-3)
Salicylat	-	0,5-2	3-6
Ibuprofen	0,2-0,4 (1,2)	1-2	2
Diclofenac	0,05 (0,15)	2	1,5
Paracetamol	0,5-1 (4)	1	1-3
Metamizol	0,5-2 (4)	2	3
Phenazon	0,5-1		12
Propyphenazon	0,5-1		1-2
Flupirtin	0,1-0,2 (0,6)	2	10-15
Nefopam	0,03-0,09 (0,27)	1-3	3-8

Acetylsalicylsäure

Pharmakokinetik

- First-pass Metabolismus schon im Magen/Darm durch Esterasen
- HWZ nur 15 min, aber Salicylat 2-3 h
- Anreicherung der Säure in entzündeten Geweben
- Ausscheidung nach Konjugation (Glukuronid, Glycin) über Niere (verlängert bei saurem pH)
- Salicylatausscheidung drastisch verlängert bei Überdosierung (hepatische Sättigung)



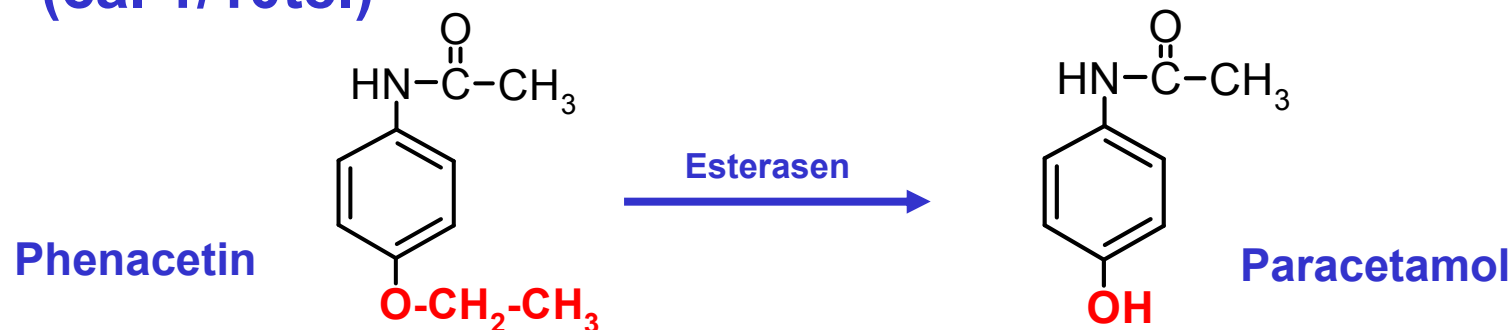
Acetylsalicylsäure

Nebenwirkungen

- ❖ **Anreicherung in der Magenschleimhaut**
 - Antagonisierung der cytoprotektiven Wirkungen der PGs:
Erhöhung der Durchblutung, der Schleim- und Bicarbonatsekretion, Hemmung der Säureproduktion
 - **Ulcer, okkulte Blutungen**
- ❖ **Hemmung der Thrombozytenaggregation**
(nicht reversibel) □ **Erhöhte Blutungsneigung ("Salicylatanämie")**
- ❖ **Analgetika-Asthma**
 - vermehrte Arachidonsäurebildung durch gesteigerte Biosynthese und Abbauhemmung
- ❖ **Reye-Syndrom bei Kindern mit Virusinfektionen**
 - Meningoencephalopathie
 - fettige Leberdegeneration

Paracetamol

- **keine Säure** □ keine Anreicherung in entzündeten Geweben
□ nicht antiphlogistisch
- **analgetisch/antipyretisch: zentraler Angriff (COX-3 ?)**
□ keine Gerinnungshemmung
- **HWZ 1-3 h; Ausscheidung im Urin nach Konjugation mit Glukuron-, Schwefelsäure und Glutathion**
- **Überdosis ist lebertoxisch, Gefahr erhöht bei Leberschaden (Alkoholiker u.a.)**
- **Nephrotoxizität geringer wie bei Vorläufer Phenacetin (ca. 1/10tel)**



Ibuprofen

(Naproxen, Flurbiprofen)

- Antiphlogistikum mit Säurecharakter
 - Anreicherung in entzündeten Geweben
- Analgetisch und antipyretisch bereits in geringer Dosierung
- Wirkung durch Hemmung von COX-1/2 (auch COX-3)
- HWZ 2 h (4 und 12-15 h); hohe Eiweißbindung
- Nebenwirkungen wie bei ASS, aber Schädigung im Magen und Gerinnungshemmung (reversibel !)
geringer ausgeprägt

Pyrazolinone

Metamizol, Phenazon, Propyphenazon

- **keine Säure** □ keine Anreicherung in entzündeten Geweben
□ nur gering antiphlogistisch
- **zentraler Angriff zusätzlich zur Hemmung der Prostaglandin-Synthese**
- **spasmolytisch (glatte Muskulatur)** □ **Kolikschmerzen**
- **HWZ 3 / 12 / 1-2 h; renale Ausscheidung nach Metabolismus**
- **Agranulozytose (allergische Ursache)**
- **Metamizol: bei i.v. Anwendung tödliche Schockreaktion möglich (Vasodilatation + Bronchokonstriktion)**
□ **Einsatz bei starken visceralen Schmerzen**

Opioide

Geschichte

- **3000 v. Chr.** Schlafmohn zur Opiumgewinnung kultiviert
- **um 1800** Sertürner isoliert Morphin als erstes Alkaloid aus dem Opium
- **um 1900** Heroin synthetisch hergestellt
- **1939/1945** Pethidin/Methadon vollsynthetisch hergestellt
- **nach 1950** Nalorphin als erster Antagonist
- **ab 1967** Differenzierung von Opioidrezeptortypen
- **nach 1975** Entdeckung endogener Opioide mit Peptidstruktur:
Enkephaline, Endorphine, Dynorphin

Opioide

Einteilung

- **Natürliche Opioide**
 - Morphin, Codein, Heroin
 - halbsynthetische Derivate: Hydromorphon, Oxymorphon, Hydrocodon, Oxycodon, Dihydrocodein, Buprenorphin
- **Synthetische Präparate**
 - Pethidin-Analoga: Pethidin, Loperamid, Diphenoxylat
 - Methadon-Analoga: Levomethadon, Dextropropoxyphen, Piritramid
 - Fentanyl-Analoga: Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil
 - Tramadol, Tilidin

Opioidrezeptoren

Typ	Agonisten	Antagonisten	Wirkungen
μ (OP ₃)	β -Endorphin ¹ Morphin ¹ Pethidin ¹ Methadon ¹ Fentanyl ¹ Buprenorphin ²	Naloxon ³ Naltrexon ³ Pentazocin ⁴ Nabulphin ⁴	Analgesie Euphorie Miosis Atemdepression Antitussiv Erbrechen Bradykardie Obstipation
δ (OP ₁)	Leu-Enkephalin ¹ β -Endorphin ¹	Naloxon ³ Naltrexon ³	Analgesie Verhaltensveränderungen
κ (OP ₂)	Pentazocin ⁴ Nabulphin ⁴	Naloxon ³ Naltrexon ³	Analgesie Sedation Dysphorie

¹reine Agonisten

²partieller Agonist

³reine Antagonisten

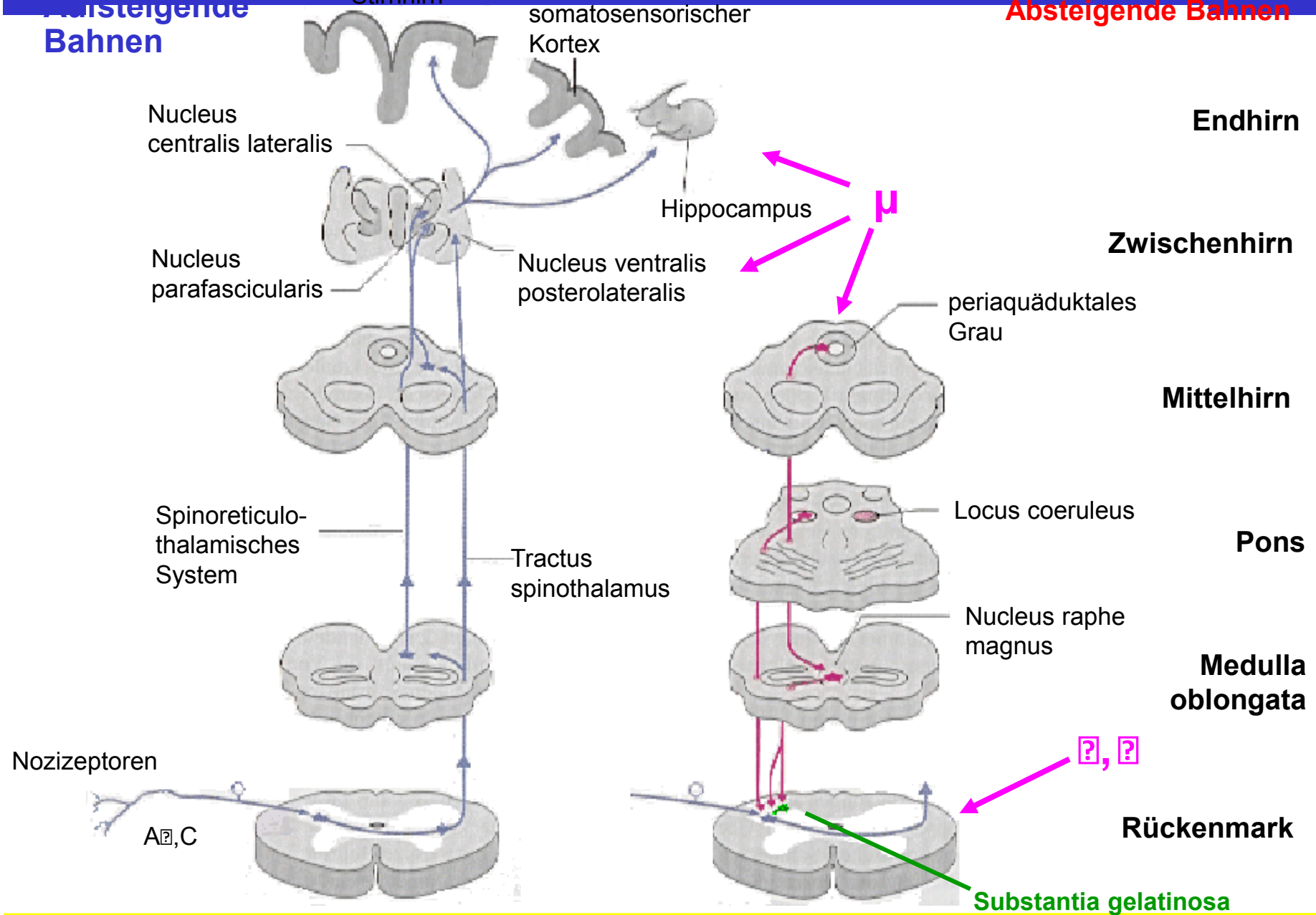
⁴gemischte Agonisten/Antagonisten

Aufsteigende Bahnen

Stirnhirn

Unterricht zu ... Essen

Absteigende Bahnen



Opioide

Wirkungsmechanismen

- **Rezeptorkopplung an inhibitorische G-Proteine**
 - **Durch Hemmung der Adenylatcyclase und sekundär der cAMP-aktivierten Proteinkinase A verminderte Phosphorylierungen**
- **G-Protein vermittelte Öffnung von K⁺-Kanälen**
- **G-Protein vermittelte Schließung von Ca⁺⁺-Kanälen**
- **Änderung der Ionenströme:**
 - **Verminderte Erregbarkeit der Neuronen**
 - **Verminderte Transmitterfreisetzung aus Nervenendigungen**

Morphinwirkungen

Zentral

Analgesie
Euphorie
Sedation/Hypnose
Muskelrigidität
Anxiolyse
Krämpfe
Temperaturabfall
Hormonfreisetzung
Miosis
Atemdepression
Antitussiv
früh: Emetisch
spät: Antiemetisch
Blutdrucksenkung
Bradykardie

Peripher

Verzögerte Magenentleerung
Spastische Obstipation
Störung des Gallenflusses
Harnverhaltung
Hemmung der Wehentätigkeit
Histaminfreisetzung

Trias der Symptome einer akuten Vergiftung:

- Miosis
- Atemdepression
- Bewusstlosigkeit

Morphin

Pharmakokinetik

- Hoher first-pass-Effekt (30-50%; Darm und Leber)
- Verschiedene P-Glycoproteine regulieren die Aufnahme über den Darm und den Übertritt ins Gehirn (aktiver Rücktransport)
- HWZ 2-3 h; Abbau durch Sulfatierung und Glucuronidierung (3-: 55%, 6-: 10%)
- Das 6-Glucuronid ist stärker und länger analgetisch wirksam als Morphin selbst, es passiert ohne Dekonjugation die Blut-Hirn-Schranke
- Ausscheidung der Konjugate z.T. auch mit der Galle
□ enterohepatischer Kreislauf

Opioide

Abhängigkeit

- **Psychisch (craving)**
 - **euphorisierende Wirkung**
 - **Heroin (lipophiler, schneller: „kick“) bevorzugt**
- **Physisch: Entzugssymptome**
 - **Gänsehaut, Schweißausbruch, Durchfall, Erbrechen, Tachypnoe, Blutdruckkrisen, Kreislaufversagen, Anstieg der Körpertemperatur, Schmerzen in Bauch und Gliedmaßen**
- **Naloxon i.v. als Antidot einer Überdosierung**
 - **löst Entzugssyndrom aus**
- **Naltrexon (1-2 Tage wirksam)**

Opioide

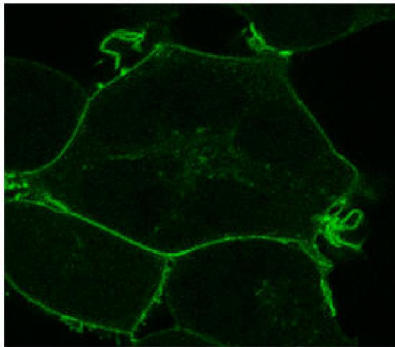
Toleranz = stetig ansteigender Dosisbedarf bei gleichbleibender oder abnehmender Wirkung

- **Mögliche Ursachen**
 - Veränderung auf Rezeptorebene (z.B. Internalisierung von Rezeptoren)
 - Entkopplung des Rezeptor-G-Proteinkomplexes
 - NMDA-Rezeptor / nNOS Aktivierung
 - Aktivierung endogener Anti-Opioid-Systeme (CCK, Neuropeptid FF, κ -Rezeptoren, Orphanin FQ/Nozizeptin)
- **Bedeutung**

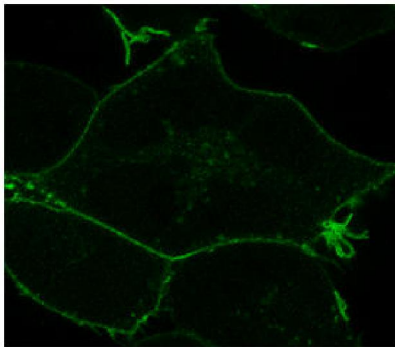
nach Erreichen einer stabilen Dosierung in der Regel kein klinisch relevantes Problem bei chronischer Behandlung von nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS)

min nach 20 nM DAMGO

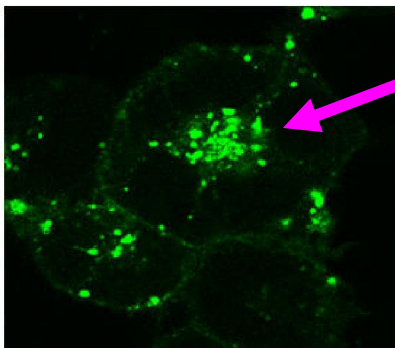
0



1



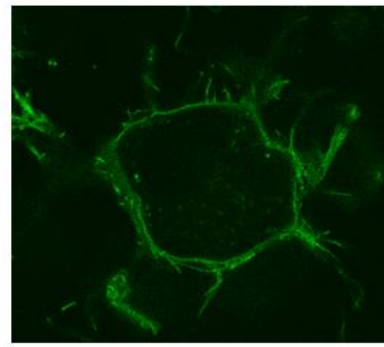
15



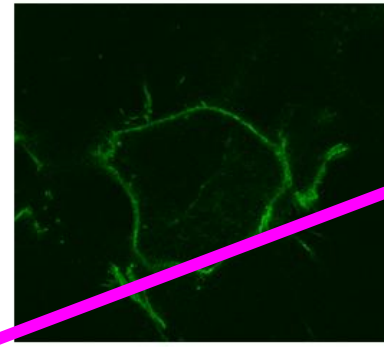
μ -EGFP

min nach 10 nM Deltorphin

0



1



15



δ -EGFP

Opiode Toleranz

Schulz, R. und A. Wehmeyer
Einsichten 2:10-13, 2002

Internalisierung der
Opiatrezeptoren

Enhanced Green
Fluorescent Protein
fusioniert mit den
Opiatrezeptoren und in
embryonale menschliche
Nierenzellen transfiziert

Ebenen der antiphlogistischen Therapie

Pathophysiologie

Auslösung und Perpetuation

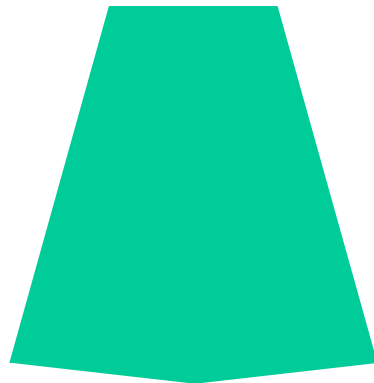
Immunreaktion



Entzündung

Infiltration von Zellen

Freisetzung von
Entzündungsmediatoren



Erfahrbare Erscheinungen

Schmerz, Schwellung, Rötung, Fieber

Dolor **Tumor** **Rubor** **Calor**

Funktionseinschränkung, -verlust

nicht-steroidale
Antiphlogistika (**NSA**)

Nicht-steroidale Antiphlogistika

NSA, auch NSAR [Antirheumatika],
NSAID [non-steroidal antiinflammatory drug)

Acetylsalicylsäure, Ibuprofen (Flurbiprofen, Naproxen)

□ höhere Dosen als zur akuten Schmerzbekämpfung

Diclofenac □ nicht i.v. wegen Kreislaufschock

Indometacin □ rel. hohe Nebenwirkungsrate (Kopfschmerz,
Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit)

Oxicame (Piroxicam, Tenoxicam) □ lange HZ: 40 bis >100 h

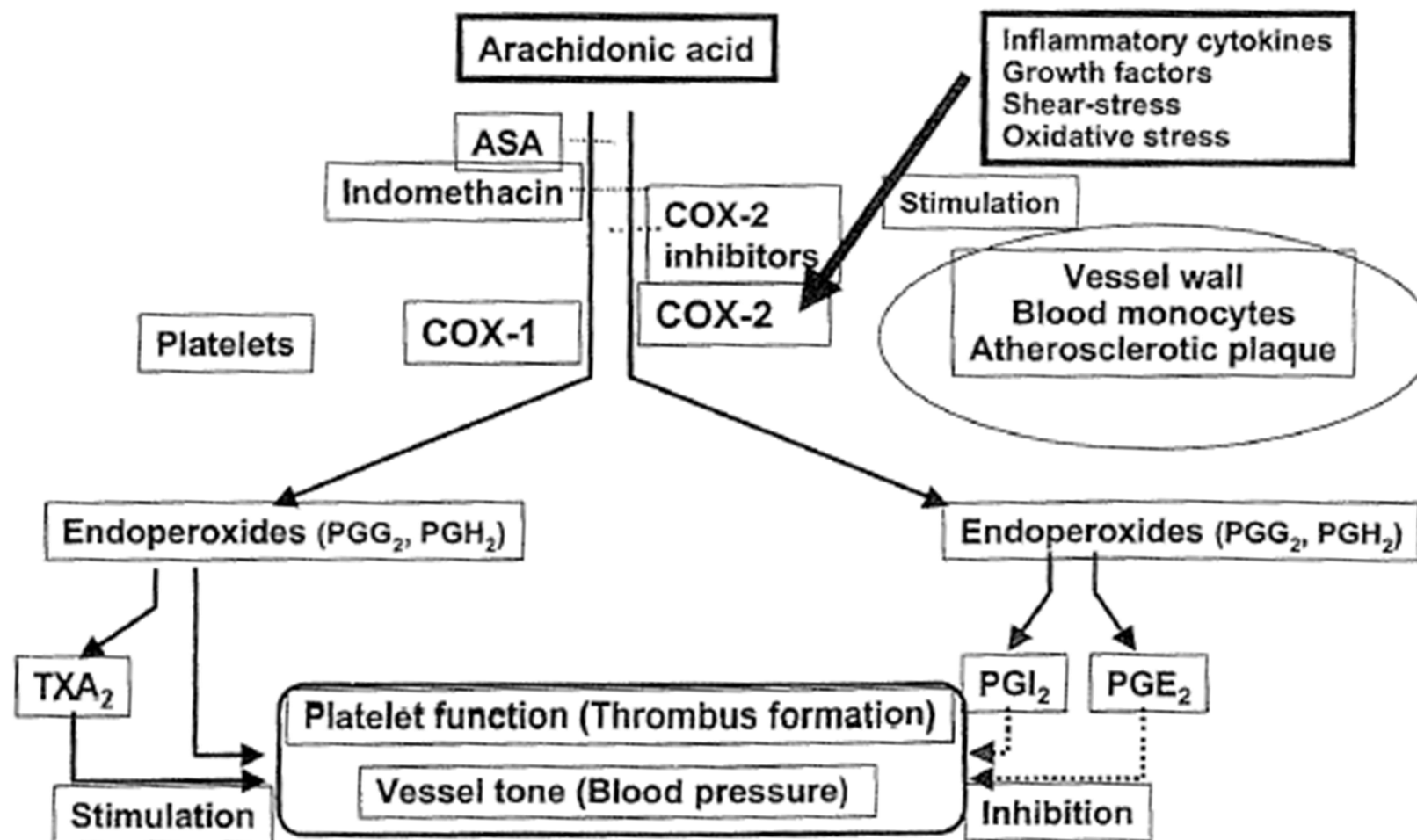
Phenylbutazon □ lange HZ, rel. hohe Agranulocytosegefahr: nur
Reserve bei Morbus Bechterew und akutem Gichtanfall)

COX-2 Hemmer (Celecoxib, ~~Rofecoxib~~) □ weniger
gastrointestinale Nebenwirkungen (Erosionen, Blutungen) aber bei
bestehenden Ulcus kontraindiziert (COX-2 wichtig für Wundheilung)

Cardiovascular Risk of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors

Karsten Schrör, MD,* Paulette Mehta, MD,† and Jawahar L. Mehta, MD, PhD†

J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 10(2):95–101, 2005



Ebenen der antiphlogistischen Therapie

Pathophysiologie

Auslösung und Perpetuation

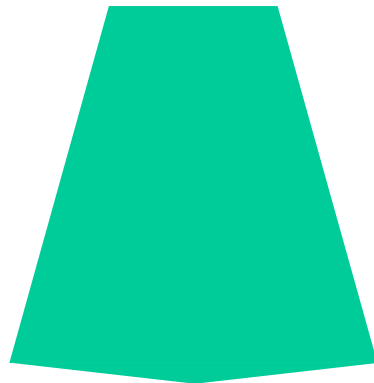
Immunreaktion



Entzündung

Infiltration von Zellen

Freisetzung von
Entzündungsmediatoren



Erfahrbare Erscheinungen

Schmerz, Schwellung, Rötung, Fieber

Dolor **Tumor** **Rubor** **Calor**

Funktionseinschränkung, -verlust

langfristig wirksame
Antirheumatika (**LWAR**)

nicht-steroidale
Antiphlogistika (**NSA**)

Langfristig wirksame Antirheumatika

LWAR

Wirken erst nach längerer Einnahmezeit (Wochen bis Monate)
Induzieren klinische Besserung (Remission)
Heilen nicht den Grundprozess (langfristig: Progression)
Wirkungsmechanismen weitgehend unbekannt
Makrophagen sezernieren weniger Entzündungs-mediatoren

Methotrexat □ Folsäureantagonist (Tumorthherapie)

Sulfosalazin □ Therapie entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa

Organische Goldverbindungen (Aurothioglucose)

Chloroquin □ Malariamittel

D-Penicillamin □ nur Reservemittel (Allergie !)

Ebenen der antiphlogistischen Therapie

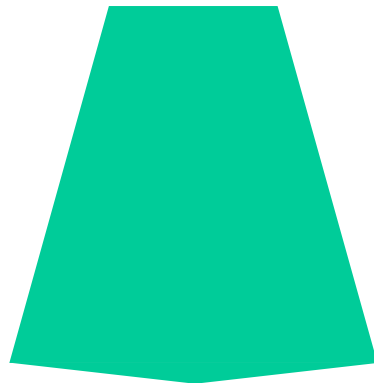
Pathophysiologie

Auslösung und Perpetuation
Immunreaktion



Entzündung

Infiltration von Zellen
Freisetzung von
Entzündungsmediatoren



Erfahrbare Erscheinungen

Schmerz, Schwellung, Rötung, Fieber

Dolor **Tumor** **Rubor** **Calor**

Funktionseinschränkung, -verlust

Therapie

Immunsuppression,
Immunmodulation

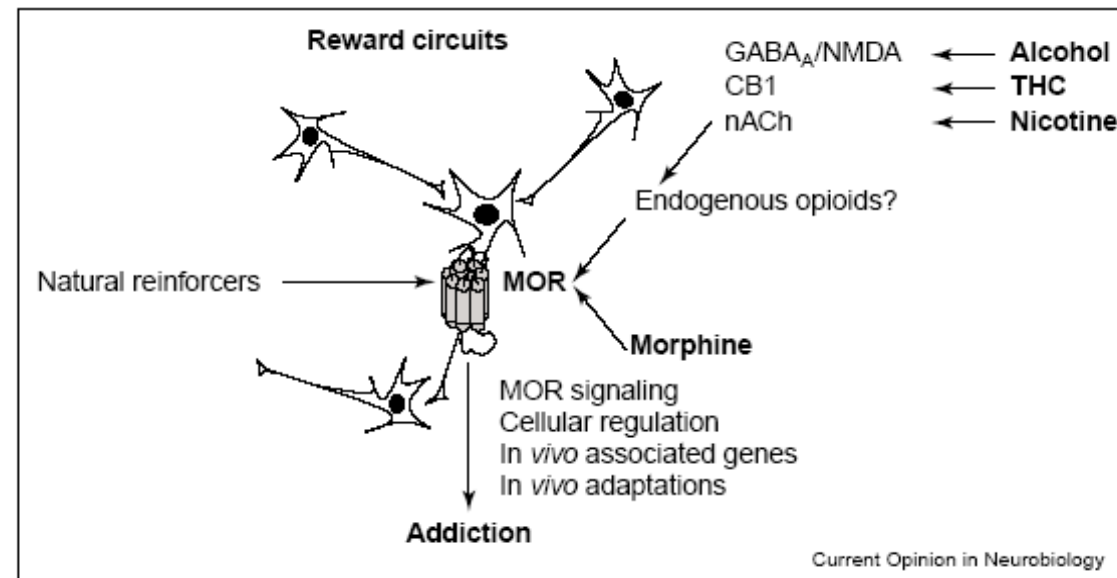
Glucocorticoide
wirksamste Entzündungshemmer

langfristig wirksame
Antirheumatika (**LWAR**)

nicht-steroidale
Antiphlogistika (**NSA**)

Ende

Figure 1



Mu opioid receptors (MOR) are largely distributed along reward circuits where they mediate the reinforcing activities of morphine and several non-opioid drugs. This was suggested by pharmacological studies and was recently demonstrated genetically by the analysis of mu receptor knockout mice in conditioned place preference or self-administration paradigms. In these mutant mice the rewarding properties of alcohol, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and nicotine are abolished (reviewed by Kieffer and Gavériaux-Ruff [8]). These non-opioid drugs act at their own receptors (GABA_A and NMDA receptors for alcohol, CB1 receptor for THC and nicotinic acetylcholine receptor for nicotine) and are likely to induce the release of endogenous opioid peptides that, in turn, activate mu receptors. Mu receptors, therefore, represent a convergent molecular gate in the initiation of addictive behaviors. Inadequate mu receptor activation might be one of the mechanisms underlying deregulation of reward pathways, which characterizes the addicted state. Whether or not mu receptors also mediate natural rewarding stimuli is presently being investigated in genetically modified mice.

aus: Contet.pdf



Danke

