

Allgemeine Pharmakologie & Toxikologie

Schwerpunktthema: Analgetika/Antiphlogistika

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
 NSAPs: Nichtsteroidale Antiphlogistika
 NSARs: Nichtsteroidale Antirheumatika

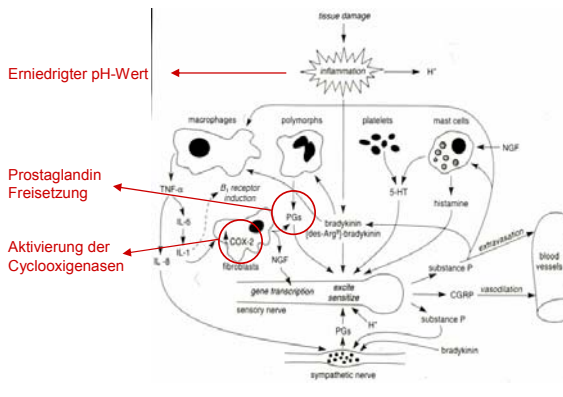
Prof. Dr. Wolfgang Eberhardt
 PD. Dr. Urs Christen

pharmazentrum frankfurt

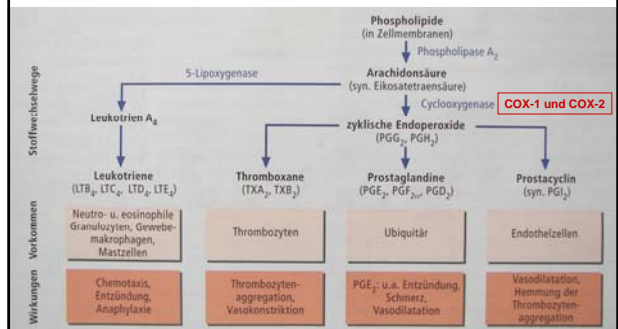
Kardinalsymptome der Entzündung



Mediatoren der Entzündung und des Schmerzes

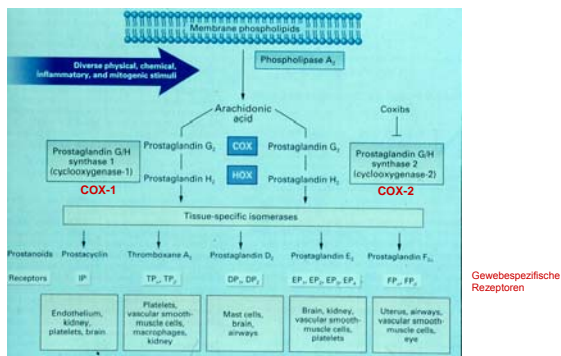


Synthese und Wirkungen der Eicosanoide

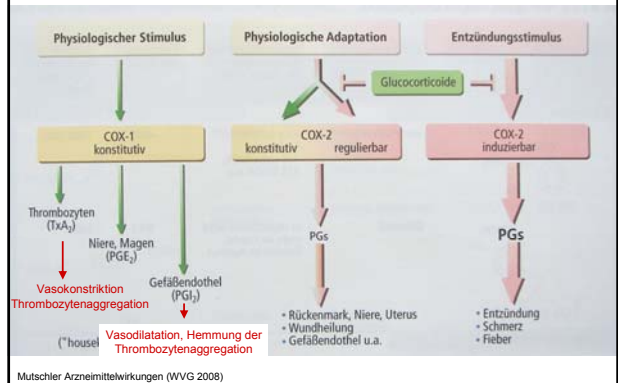


Thews, Mutschler, Vaupel: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen (WVG 2007)

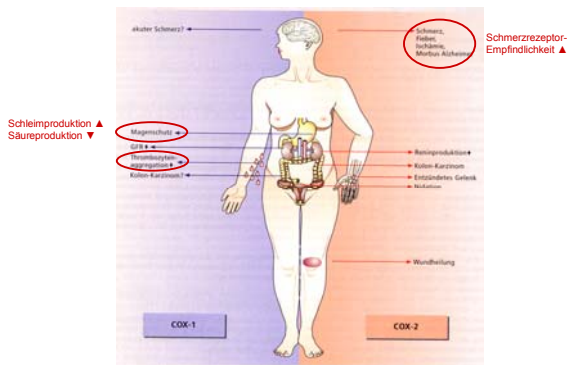
Synthese und Wirkungen der Eicosanoide



COX-1 vs. COX-2



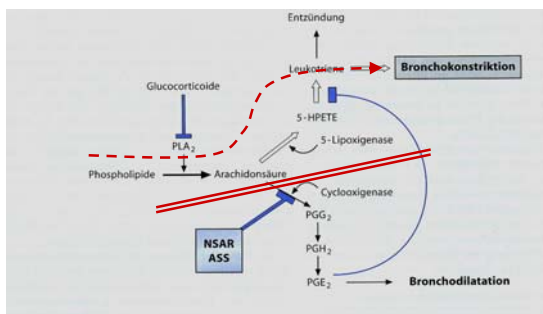
Physiologische Funktionen von COX-1/COX-2



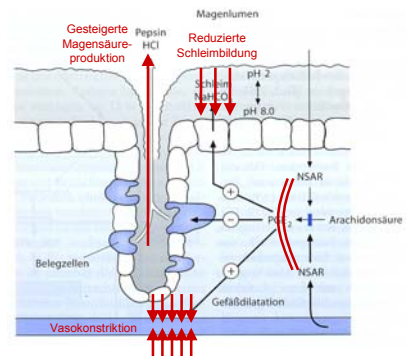
Generalisierte Nebenwirkungen durch Hemmung der Prostaglandinsynthese

Gastrointestinaltrakt:	Magenbeschwerden, -blutungen, -ulzera
Niere:	Na-Retention, Ödeme, Hypertonie Nierenschäden, Papillennekrosen
ZNS:	Kopfschmerz, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, psychische Symptome
Bronchien:	Konstriktion, Analgetika-Asthma
Uterus:	Kontraktionshemmung
Schwangerschaft:	Wehenhemmung, Verlängerung der Schwangerschaft, Verschluss des Ductus Botalli
Gerinnungssystem:	Hemmung der Thrombozytenaggregation

„Analgetica-Asthma“



Peptische Magenerkrankungen



Welche Analgetika gibt es ?

Wie unterscheiden sich diese hinsichtlich

- ihres Wirkmechanismus ? und
- ihrer speziellen Indikation ?

Einteilung der Analgetika/Antiphlogistika

Nicht saure nicht-opioide Analgetika (zentraler Angriff postuliert):

Anilinderivate: Paracetamol

Pyrazolderivate: Metamizol, Propyphenazon, Phenylbutazon

Saure nicht-opioide Analgetika (COX-1/COX-2 Hemmstoffe):

(Salicylsäurederivate: Acetylsalicylsäure/ASS)

Arylpropionsäurederivate: Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen

Arylessigsäurederivate: Diclofenac, Indometacin

Oxicamderivate: Piroxicam, Meloxicam

Saure Wirkstoffe mit tiefer Halbwertszeit \rightarrow Hohe Dosen zur Anreicherung in entzündetem Gewebe nötig um eine antiphlogistische Wirkung zu erzielen

COX-2 selektive Wirkstoffe:

Coxibe: Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib

(Oxicamderivate: Meloxicam)

Andere: Nefopam, Flupirtin (wirken auf spinaler/supraspinaler Ebene)

NSAIDS

Anilinderivate

Phenacetin: 1887-1886



Anilinderivate

Paracetamol (=Acetaminophen; ben-u-ron ®): Phenacetin-Metabolit, seit 1950

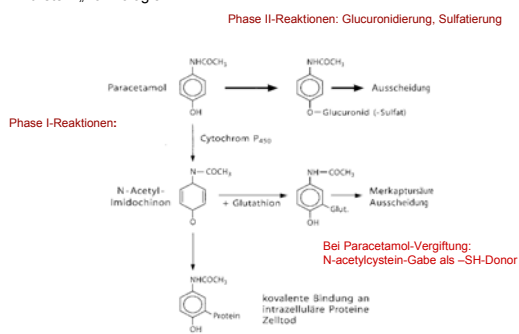
Indikation: Meist verwendetes Analgetikum in der Pädiatrie
Indikationen: gute antipyretische, analgetische aber keine antiphlogistische Wirkung
Dosierung: 500-1500 mg/d; oral; parenteral (bei Kindern max. 50 mg/kg KW)
(Wirkmechanismus: Metabolit hemmt bestimmte COX-Isoenzyme, und ist im ZNS Ligand von Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren)

Pharmakokinetik:
 Plasmahalbwertszeit: 2-3 h
 Metabolisierung: Sulfatierung, Glucuronidierung
 Ausscheidung: biliar., renal (tubuläre Sekretion)

N.W.: geringe NW: bei Dauergebrauch verkürzte Lebensdauer von Erythrozyten (Anämie) und Gefahr von Nierenschäden („Phenacetin-Niere“ mit typischer interstitieller Nephritis und Papillennekrose)

Biotransformation des Paracetamols / Paracetamol-Vergiftung

➔ Kursteil: „Toxikologie“



Renale Nebenwirkungen von Anilinderivaten

Organische Nierenschäden
 (insbesondere bei einer regelmäßigen Einnahme analgetischer Kombinationspräparate über einen längeren Zeitraum)

„Phenacetinniere“

- Tubulusnekrose
- Chronische interstitielle Nephritis
- Papillennekrose



Pyrazol-Derivate

Metamizol (Novalgin®)

(ähnlich: Phenazon, Propyphenazon: beide in zahlreichen Kombinationspräparaten)

Indikation: Therapie **starker akuter** Schmerzzustände u.a. bei Kolikschmerzen (da zusätzlich **spasmolytische** Wirkung) und hohem Fieber.

Pharmakokinetik:
 Dosierung: oral: 0.5g-1.0 g/d
 parenteral: 1.0-2.5 g/d
 Plasmahalbwertszeit: 4-7 h
 Ausscheidung: überwiegend renal

N.W. häufig (1:5000): anapylakt. Schock, deshalb langsame Injektion (<1ml/min); Agranulozytose (0.01%),
 selten: Leukopenie, Unverträglichkeitsreaktionen (Urtikaria, Schleimhautveränderungen),

Ähnliche NW: Saure Pyrazolidonderivate (Phenylbutazon, Oxypbenbutazon).
 Aufgrund der schweren N.W. und der hohen Eiweißbindung, Agranulozytose,
 Lyell-Syndrom (➔ Kursteil: „Antimykotika“) ist die Indikation streng beschränkt auf:

akuter Gichtanfall, akute M. Bechterew-Schübe

Acetylsalicylsäure (ASS)

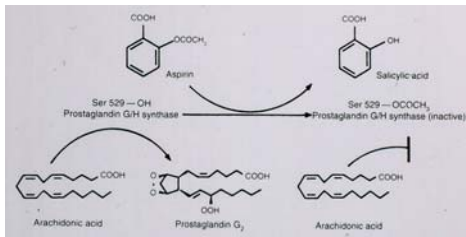
Acetylsalicylsäure (ASS) (Aspirin®): seit 1874 als Medikament eingesetzt

„Nach meiner praktischen Erfahrung liefert die Rinde eines englischen Baumes ein starkes Adstringens und ist sehr wirksam gegen mit Schüttelfrost einhergehende Erkrankungen und Wechselfieber.“



Edmund Stone in einem Brief vom 25. April 1763 an den Präsidenten der Royal Society in London

Irreversible Hemmung der COX-Enzymaktivität durch ASS



- Niedrige Dosis (30-50 mg) → Hemmung der COX-1 → gerinnungshemmend
- Mittlere Dosis (0,5-2 g) → Hemmung der COX-1 und COX-2 → antipyretisch, analgetisch, antirheumatisch
- Hohe Dosis (2-5 g) → Starke Hemmung der COX-1 und COX-2 → antipyretisch, analgetisch, antirheumatisch, antiplagiotisch
- ASS → Irreversible Hemmung der COX → Enzym-Neusynthese nötig; bei kernlosen Thrombozyten Hemmung bis neue Thrombozyten gebildet werden (8-10 Tage) → Sehr wirksam zur Verhinderung der Thrombozytenaggregation (Thrombose)

Substanzspezifische Nebenwirkungen von ASS

Gastrointestinal (durch direkte Säurewirkung), häufig occulte Blutungen, Ulkus

Hämostasiologisch: verlängerte Blutungszeit durch irreversible Thromboxan (TX₂)-Synthesehemmung; bei hohen Dosen zusätzlich Hemmung Vitamin-K abhängiger Gerinnungsfaktoren → dadurch Hemmung der Prothrombinbildung

➡ Kursteil: „Hämostasiologie“

ZNS: „Salicylismus“ (Ohrenrasen, Schwindel, Kopfschmerzen, Tinnitus)

Reye-Syndrom: (>50% letal), bei Kleinkinder nach Influenzainfektionen nach Einnahme von einigen Medikamenten, wie z.B. ASS.
Enzephalopathie, Leberschädigung (verlängerte Blutgerinnungszeit).

In der Pädiatrie deshalb ausschliesslich Paracetamol und Ibuprofen verwenden!

Therapie der ASS-Vergiftung

Leitsymptome:

Phase I.

- Nach wenigen Stunden: Schwindel, Nausea, Krämpfe, Hyperventilation
- **Respiratorische Alkalose**, da vermehrt CO₂ abgeatmet wird

Phase II

- Atemlähmung durch Hypopnoe, respiratorische Azidose
- Durch Kompensationsmechanismen: metabolische Azidose mit vermindertem Bicarbonatsspiegel, Exzitationsstadium, tiefe Bewusstlosigkeit mit finaler Atemlähmung

Therapie:

- > Künstliche Beatmung
- > Infusion mit Bicarbonat zur Alkalisierung des Harns → Verhinderung der Rückdiffusion durch Tubulusmembran
- > Forsierte Diurese (Schleifenduretika)
- > Hämodialyse (ASS sehr gut dialysefähig !!, bei schweren Vergiftungen absolut indiziert)

Analgetika in der Schwangerschaft und während der Stillzeit

Substanz	Trimenon			Stillzeit
	I.	II.	III.	
Acetylsalicylsäure	(+)	(+)	∅	(+)
Ibuprofen	(+)	(+)	∅	(+)
Paracetamol	+	+	+	+
Pyrazol- Derivate	∅	(+)	∅	∅
Opiate/Opioide	(+)	(+)	(+)	(+)

+ Indikation, (+)= strenge Indikation, ∅= Kontraindikation

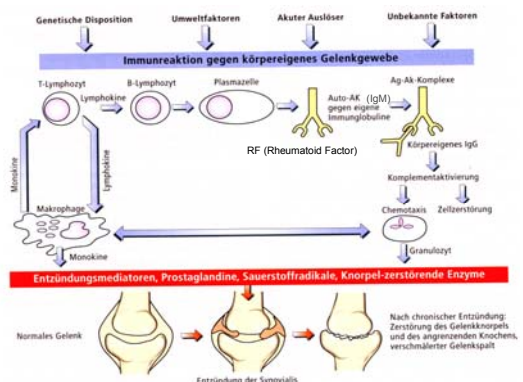
Pharmakotherapie rheumatischer Erkrankungen

Beispiel: **Rheumatoide Arthritis (RA)**:

Prävalenz: ~ 1% der Gesamtbevölkerung in D.
Frauen ca. 4 x häufiger betroffen als Männer
Häufigster Eintritt der Erkrankung: zw. 35-45 Jahren
Genet. Prävalenz: Histokompatibilitätsantigen: HLA-DR4



Molekulare Mechanismen der Rheumatoiden Arthritis (RA)



Die 5 Säulen der pharmakologischen Rheumatherapie

- **Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)**
- Glucocortikoide
- Basis-Therapeutika (LWAR: Langfristig wirksame Antirheumatika)
→ z.B. Methotrexat (MTX) → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva
- Immunsuppressiva
→ z.B. Cyclosporin A → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva
- Moderne Antirheumatika („Biologicals“)
→ z.B. Anti-TNFα-Therapie mittels Infliximab oder Etanercept → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva

I. Arylpropionsäurederivate

Ibuprofen (Aktren®, Imbun®, Dolormin®) u.a.) (ähnlich: Ketoprofen, Flurbiprofen)

Indikationen: als OTC („over the counter“) Präparat rezeptfrei (200-400 mg) Behandlung, leichter-mittelschwerer peripherer Schmerzzustände, Antipyretikum

Wirkmechanismus: Nichtselektive COX-1 und COX-2 Hemmung

Pharmakokinetik:
Dosierung: 200-400mg → antipyretisch, analgetisch
400-800mg → antipyretisch, analgetisch, antiphlogistisch, antirheumatisch
Plasmahalbwertszeit: ~2h
Metabolisierung: h.s. Glucuronidierung
Ausscheidung: renal

N.W. s. „Generalisierte NW. von COX-Hemmern“, **ansonsten** das NSAID mit dem geringsten Risiko schwerer gastrointestinaler N.W. h.s. renale (da Hemmung der Na⁺ u. Wasserausscheidung)

II. Arylessigsäurederivate

Diclofenac (Voltaren®) (meist verschriebenes Antirheumatikum)

Indikationen: M.Bechterew, Arthrosen, Neuritiden, Neuralgien, Gichtanfall, Weichteilrheumatismus, entzündliche Schmerzzustände

Pharmakokinetik:
Dosierung: 50-150 mg/d; oral; parenteral
Plasmahalbwertszeit: 1,5 h
Metabolisierung: Hydroxylierung, Konjugationen:
Ausscheidung: renal, bilial

N.W. zentralnervöse Störungen (bei 50%)
Übelkeit, Erbrechen, Ulzerationen im G.I.-Trakt,
Nierenfunktionsstörungen, periphere Ödeme,
allergische Reaktionen (Bronchospasmen, Hautausschläge)
Knochenmarkschäden, Hämolyt. Anämie (selten) u.a. bei Dauertherapie
Vorsicht: bei parenteraler Gabe (i.v.): Gefahr eines Anaphylaktischen Schocks

II. Arylessigsäurederivate

Indometacin (AMUNO®)

Selten verschriebenes A. rheumatikum, Marktanteil in D. ca. 5%

Indikationen: akuter Gichtanfall, antirheumatische und antiphlogistische Behandlung

Pharmakokinetik:
Dosierung: 50-150 mg/d; oral; parenteral
Plasmahalbwertszeit: 3-11 h (da variable enterohepatische Rezirkulation)
Metabolisierung: O-Demethylierung, Glucuronidierung, N-Desacylierung
Ausscheidung: renal (tubul. Sekretion), bilial

N.W.: sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Ulzerationen im G.I.-Trakt, Nierenfunktionsstörungen, periphere Ödeme, Hypoaldosteronismus
zentrale N.W.: (Sehstörungen, Stirnkopfschmerz, Schwindel, Psychosen) bei Exsikose: Gefahr eines akuten Nierenversagens (aufgrund der gehemmten PG-synthese!)

III. Oxicamderivate

Meloxicam (Mobic®) historisch: „bevorzugter COX-II Hemmstoff“ (jetzt Coxibe) (ähnlich: Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam aber weniger COX-II-spezifisch als Meloxicam)

Indikation: Kurzzeitbehandlung aktivierter Arthrosen, Langzeitbehandlung der RA

Pharmakokinetik: Nachteil u.a. sehr hohe Plasmaproteinsbindung (98%) !!

Dosierung: 7.5 mg/d max. Verdreifachung der Dosis möglich mit gesteigerten Gefahr gastrointestinaler N.W.

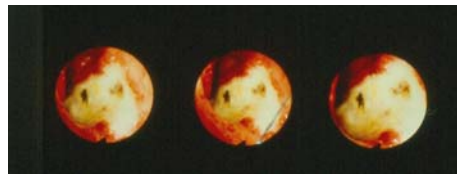
Plasmahalbwertszeit: Meloxicam (20h), Piroxicam (40h), Tenoxicam (70h), Lornoxicam (3-5h)

Ausscheidung: renal (50%), hepatisch (50%)

N.W. Keine Vorteile gegenüber den anderen NSAIDs im Gegenteil, bei vielen Präparaten **große Gefahr einer Kumulation**

Pharmaka zur Ulkusprophylaxe

Bei chronischer Anwendung von NSAIDs: Gleichzeitige Ulkusprophylaxe



➡ Kursteil: „Magen/Darmtherapeutika“

Regulation der Säurebildung im Magen

➡ Kursteil: „Magen/Darmtherapeutika“

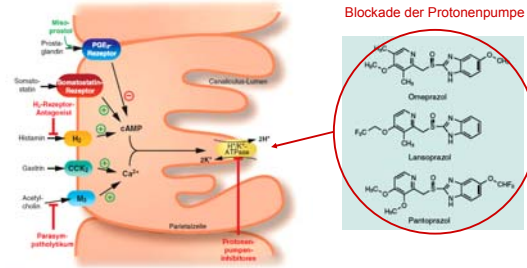


Abb. 1
194 | Pharm. Inten. Zeit. | 34. Jahrgang 2005 | Nr. 3 | DOI:10.1002/psaz.200500118

Pharmaka zur Ulkusprophylaxe

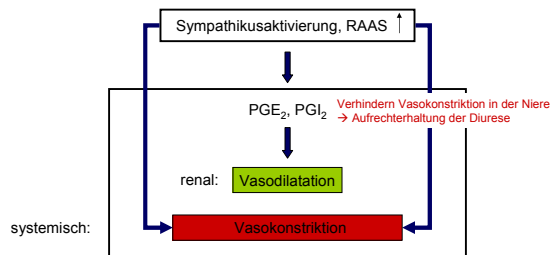
➡ Kursteil: „Magen/Darmtherapeutika“

- COX-II-spezifische Inhibitoren: z.B. Celecoxib
- Protonenpumpenhemmstoffe: H⁺/K⁺-ATPase-Blocker (Omeprazol, Lansoprazol)
- Histaminantagonisten: H₂-Rezeptorblocker (Cimetidin, Ranitidin)
- Prostaglandinderivate: PGE₁ Analoga (Misoprostol)
- Polysaccharide Schutzverbindungen: Sucralfate

Renale (funktionelle) Nebenwirkungen von NSAIDs

Volumenmangel, Salz-Verlust, Herzinsuffizienz, Blutdruckabfall, Nephrot. Syndrom, Niereninsuffizienz u.a.

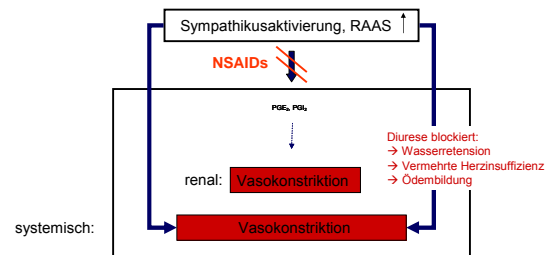
➡ Kursteil: „Diuretika“



Renale (funktionelle) Nebenwirkungen von NSAIDs

Volumenmangel, Salz-Verlust, Herzinsuffizienz, Blutdruckabfall, Nephrot. Syndrom, Niereninsuffizienz u.a.

➡ Kursteil: „Diuretika“



Renale Nebenwirkungen der NSAIDs (inklusive Coxibe)

➡ Kursteil: „Diuretika“

II. Funktionelle Störungen:

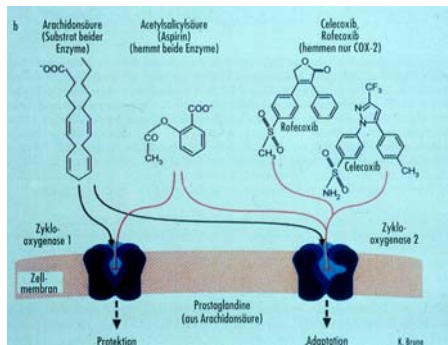
- Verminderung der renalen Durchblutung
- Störungen des Wasser und Na⁺-Haushaltes (Ödembildung)
- Hyperkaliämie (Hypoaldosteronismus)

COX-2 selektive Hemmstoffe

Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib,
(Rofecoxib: Rücknahme 09/2004
Valdecoxib: Rücknahme 2005)



Struktur-Wirkungsbeziehungen der COX-1/COX-2 Hemmstoffe



Cardio-vaskuläre Risiken: Vioxx® (Rofecoxib)

APPROVE-Studie (2600 Patienten weltweit)

Nach 18 Monaten 25mg Vioxx/d kein Unterschied zu Placebo **aber** danach signifikante Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinfarkt, Hirnschlag, periphere Thrombosen)

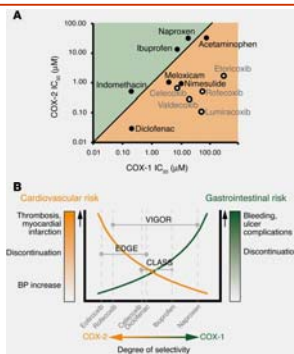
Ursachen: u.a.: Shear-stress induziert in Endothelzellen die Synthese der COX-2, welche über die Synthese von Prostacyclin die Thrombozytenaggregationshemmung vermittelt.

„Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind ein Klasseneffekt aller Coxibe“

(Dt. Ärzteblatt; Jg.101, Heft 49, 2004)

→ Je höher die COX-2 Selektivität, desto grösser das Risiko für kardiovaskuläre Probleme

Selektivitätsspektrum verschiedener COX-Inhibitoren

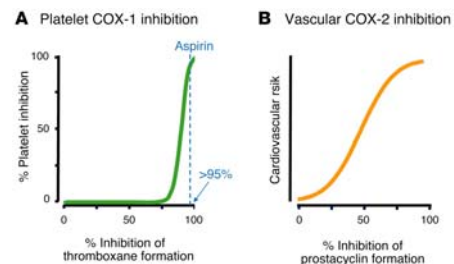


Grosser, T. et al. J. Clin. Invest. 2006;116:4-15



Selektivitätsspektrum verschiedener COX-Inhibitoren

Disproportionale Dosis-Wirkungsbeziehungen der Hemmungsprofile der thrombozytären COX-1 (A) im Vergleich zur vaskulären COX-2 (B)



Grosser, T. et al. J. Clin. Invest. 2006;116:4-15



Weitere Nebenwirkungen der COX-2-Hemmstoffe

- Hemmung der Ulkushheilung (z.B. Ulzerationen der Mundschleimhaut, Helicobacter pylorus Gastritis)
- Ödembildung, Verschlechterung einer Hypertonie, Nierenversagen
- Hemmung der Ovulation und Wehenbildung

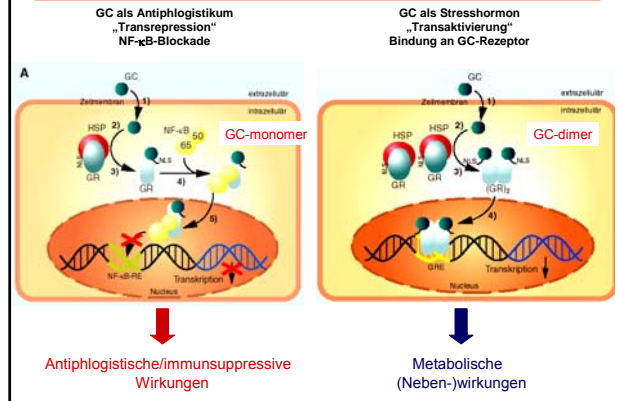
Die 5 Säulen der pharmakologischen Rheumatherapie

- Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)
- **Glucocortikoide**
- Basis-Therapeutika (LWAR: Langfristig wirksame Antirheumatika)
 - z.B. Methotrexat (MTX) → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva
- Immunsuppressiva
 - z.B. Cyclosporin A → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva
- Moderne Antirheumatika („Biologicals“)
 - z.B. Anti-TNF α -Therapie mittels Infliximab oder Ethanercept → vgl. Vorlesung Zytostatika und Immunsuppressiva

Physiologische Wirkungen der Glucocortikoide

- **Leber:** Neusynthese von Glucose aus Aminosäuren → **Gluconeogenese**
- **Peripherie:** Förderung der Bereitstellung von Aminosäuren für die Gluconeogenese
- Aufrechterhaltung eines ausreichenden Glucosespiegels im Blut bei unzureichender Nahrungszufuhr
- Bei Bindung an den Mineralcorticoidrezeptor (z.B. Aldosteron):
 - Steigerung der Natrium-Rückresorption in der Niere
 - Erhöhte Ausscheidung von Kalium
 - Erhöhung des Wassergehalts im Körper

Intrazelluläre Wirkung der Glucocortikoide



Antiphlogistische & immunsuppressive Wirkungen der Glucocortikoide

- **Synthesehemmung proinflammatorischer Enzyme:**
z.B. Collagenasen, Phospholipasen, Cyclooxygenasen, induzierbare NO-Synthase
- **Synthesehemmung von proinflammatorischen Cytokinen**
z.B. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα
- **Synthesehemmung von Zellinteraktionsmolekülen**
z.B. Selektine, vaskuläre Adhäsionsmoleküle VCAM & ICAM

Pathophysiologische Wirkungen der Glucocortikoide

- Hemmung der NF-κB-abhängigen Genexpression
- Hemmung der Proliferation von T-Zellen (**immunsuppressiv**)
- Blockade entzündlicher Prozesse (**antiphlogistisch**)
- Hemmung der Proliferation von Fibroblasten und Kollagensynthese (**anti-proliferativ**)
- Anwendung in der Notfallmedizin (sehr hohe Dosen; 1 g Prednisolon) → verbesserte Mikrozirkulation im Schock; erhöhtes Ansprechen der Gefäße auf Katecholamine
- Zunahme der Thrombozytenzahl im Blut (kurzfristig).

Regulation der Glucocortikoidsynthese

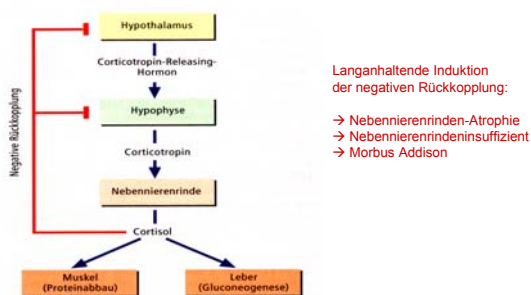
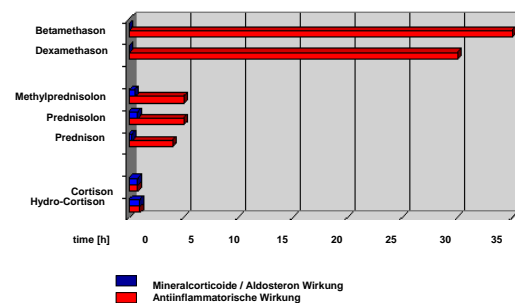


Abb. B 2–22. Stoffwechselwirkungen von Cortisol und Regulation der Cortisol-Ausschüttung

Relative Wirkdauer verschiedener Glucocortikoide



Wichtige Nebenwirkungen der Glucocortikoide

- Verdünnung von Haut und Unterhaut („Striae“); Umverteilung der Extrazellulären Matrix durch Collagenasen
- Muskelabbau v.a. an den Extremitäten
- Erhöhung des Blutzuckergehaltes (Hyperglykämie)
- Erhöhte abdominale Fettablagerung, Gewichtszunahme
- Stiernacken, Vollmondgesicht („Cushing“- Symptome)
- Mineralcorticoideffekte: Na- und Wasserretention (Ödeme), Blutdruck ▲
- Hypokaliämie, Glaukombildung
- Erhöhte Infektanfälligkeit (durch generelle Immunsuppression)
- Verzögerte Wundheilung (durch generelle Immunsuppression)
- Osteoporose (Ca-Mobilisation zum Ausgleich des renalen Ca-Verlust)



Therapieschema von Glucocortikoiden bei der Langzeittherapie von chronisch entzündlichen Erkrankungen

- Dosierung und Dosis richten sich nach Schweregrad der Erkrankung
- Corticoide mit kurzer biologischen Halbwertszeit (Prednisolon, Prednison)
- Glucocortikoide mit geringer mineralkortikoider Wirkung
- Möglichst unterhalb der Cushing-Dosis (7.5 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag)
- Tagesdosis früh morgens als Einmalgabe
- Wenn möglich intermittierende oder alternierende Therapie
- Ausschleichende Dosierung bei Absetzen nach längerer Behandlung !