

Analgetikaeinsatz beim geriatrischen Patienten

M. K. Herbert

Institut für Anaesthesiologie, Universität Würzburg

Nicht nur bei traumatologischen, sondern auch bei vielen internistischen und neurologischen Notfällen ist der Schmerz das oder eines der Leitsymptome. Neben der Wiederherstellung und Sicherung der Vitalfunktionen ist die rasche und effiziente Schmerzlinderung eine der wichtigsten Aufgaben des Notarztes. Eine erfolgreiche analgetische Therapie verbessert zum einen die subjektive Befindlichkeit des Patienten und unterbricht zum anderen die durch starke Schmerzen initiierten und unterhaltenen sympathiko-adrenergen und metabolisch-endokrinen Streßreaktionen, mit all ihren nachteiligen Auswirkungen auf die Hämodynamik und Respiration. Letzteres ist eine wichtige, positive Wirkung einer guten analgetischen Therapie, insbesondere beim kranken geriatrischen Patienten, der in den Kompensationsmöglichkeiten einzelner Organsysteme oft deutlich eingeschränkt ist. Länger fortbestehende starke Schmerzen würden gerade bei diesen Patienten eine Einschränkung der Hämodynamik und Respiration perpetuieren.

Veränderte Schmerzempfindung bei geriatrischen Patienten

Ob geriatrische Patienten im Vergleich zu jungen Menschen eine unveränderte oder verminderte Schmerzempfindung haben, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es gibt Befunde aus der experimentellen Schmerzforschung, die beim alten Menschen sowohl eine reduzierte (1, 2) als auch unveränderte Schmerzwahrnehmung (3, 4) festgestellt haben. Andererseits gibt es klinische Erfahrungsberichte über relativ schmerzlose Verläufe von Myokardinfarkten und Koliken bei alten Patienten und dies nicht nur bei Diabetikern.

Analgetische Therapie beim geriatrischen Patienten

Trotz der Vielzahl der uns zur Verfügung stehenden Analgetika erfüllt keine der Substanzen alle Anforderungen an ein ideales Analgetikum. Günstig wären ein rascher Wirkungseintritt und -maximum sowie hohe Wirkungsintensität bei mög-

lichst keinen kardiozirkulatorischen und respiratorischen Nebenwirkungen. Bei i. v. Injektion des Analgetikums kann durch den initial hohen Blutspiegel der Substanz mit einem raschen Wirkungseintritt und -maximum gerechnet werden, jedoch manifestieren sich ebenso rasch auch die anderen, unerwünschten Wirkungen.

Analgetikaeinsatz nach dem Stufenschema

Im Rettungsdienst wird zur Schmerztherapie ein Stufenschema empfohlen (5), bei dem in Abhängigkeit von der Schmerzintensität verschiedene Analgetika zum Einsatz kommen. Dieses Stufenschema kann auch beim geriatrischen Patienten beibehalten werden.

Schema nach (5):

1. Stufe Metamizol
Azetylsalizylsäure
2. Stufe Tramadol + Metamizol
Tramadol + Azetylsalizylsäure
3. Stufe Morphin
Piritramid
Fentanyl

Die Hauptvertreter der in Stufe 1 eingesetzten, überwiegend peripher wirkenden Analgetika, sind die Azetylsalizylsäure und das Metamizol. Beiden Substanzen ist gemeinsam, daß sie keine Atemdepression hervorrufen und keine sedierende Wirkung haben. Diese Substanzeigenschaften werden beim u. U. multimorbiden und in seiner Vigilanz beeinträchtigten geriatrischen Patienten von vielen Notärzten geschätzt.

Azetylsalizylsäure

Die Azetylsalizylsäure bewirkt in einer Dosierung von 500 bis 1000 mg i. v. nach etwa 4–8 Minuten in vielen Fällen eine gute Analgesie. Das Wirkmaximum ist in der Regel nach etwa 20 Minuten erreicht und die Wirkung hält etwa 3–4 Stunden an. In einer 1986 (6) durchgeführten Studie konnte zwischen jungen (22–40 Jahre) und alten (66–89 Jahre) Menschen kein Unterschied im Verteilungsvolumen, der Halbwertszeit und der Clearance intravenös verabreichter Azetylsalizylsäure nachgewiesen werden. Dies verwundert zunächst, da aufgrund altersphysiologischer Veränderungen die Wirkdauer verlängert sein kann. Die Azetylsalizylsäure ist eine Substanz mit einer hohen (90%igen) Proteinbindung, die im Alter reduziert ist, wodurch ein größerer Anteil der Substanz ungebunden und in der aktiven Form vorliegt (6). Nach *Roberts* (7) findet man bei den Patienten mit den niedrigsten Plasmaalbuminspiegeln die höchste ungebundene Fraktion von Azetylsalizyl-

säure. Dies kann beim geriatrischen Patienten dann von besonderer Relevanz werden, wenn bei der Vielfachmedikamenteneinnahme alter Menschen, die Azetylsalicylsäure von anderen Medikamenten aus der Proteinverbindung verdrängt wird (8) und in noch höherer Konzentration in der aktiven Form vorliegt. Im Gegensatz zur Gesamtmenge intravenös verabreichter Azetylsalicylsäure, ist für den freien, ungebundenen Anteil von Azetylsalicylsäure das Verteilungsvolumen und die Clearance der Substanz beim alten Menschen deutlich vermindert (6), letzteres ist der Grund für die oben erwähnte verlängerte Wirkdauer.

Die Hauptnebenwirkungen der Azetylsalicylsäure sind die Hemmung der Thrombozytenaggregation und die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Während die Hemmung der Thrombozytenaggregation (bereits bei einer Dosierung von weniger als 500 mg) bei instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt von Vorteil ist, so wird die Anwendung von Azetylsalicylsäure bei traumatologischen Notfällen wegen der antiaggregatorischen Wirkung eher zurückhaltend empfohlen (5). Hinsichtlich einer reduzierten oder verstärkten Thrombozytenaggregationshemmung durch Azetylsalicylsäure beim alten Menschen liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Im Alter besteht aber eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von gastrointestinalen Ulzerationen und für akut auftretende Blutungen aus vorbestehenden, bisher klinisch symptomlosen Ulzerationen (9, 10). Auch andere Nebenwirkungen, wie Nausea, Ohrensausen und Erbrechen sind bei Überdosierung im Alter in verstärkter Form zu beobachten.

Die nephrotoxische und Vitamin-K-antagonistische Wirkung der Azetylsalicylsäure ist von untergeordneter Bedeutung und tritt nur nach sehr hohen Dosen (mehrere Gramm) auf. Bei den im Rettungsdienst einmalig eingesetzten Mengen muß in der Regel bei nierengesunden Patienten nicht mit einer nephrotoxischen oder Vitamin-K-antagonistischen Wirkung gerechnet werden. Während bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion und normalen Kreatininclearance (> 50 ml/min) eine wiederholte Gabe von Azetylsalicylsäure nach vier Stunden erfolgen kann, so sollte die Repetition bei einer Kreatininclearance von 10–50 ml/min erst nach sechs Stunden geschehen (11). Bei terminaler Niereninsuffizienz respektive einer Kreatininclearance kleiner 10 ml/min sollte Azetylsalicylsäure ganz gemieden (11) oder einmalig nicht mehr als 500 mg verabreicht werden. Bei Patienten, die in der Anamnese Asthmaanfälle angegeben, ist darauf zu achten, daß in 2–10% der Fälle durch die Applikation von Azetylsalicylsäure ein akuter Asthmaanfall ausgelöst werden kann.

Metamizol

Das Metamizol ist mit einer analgetischen Wirkungsstärke, die meist besser als die der Azetylsalicylsäure, aber deutlich schwächer als die der Opioide ist, ein wichtiges Analgetikum im Notfalleinsatz. Die analgetische, antipyretische, antiinflammatorische und spasmolytische Wirkkomponente begünstigt weitgefächerte Einsatzmöglichkeiten des Pyrazolonderivates. Der Beginn der analgetischen Wirkung

nach durchschnittlich 5 Minuten (4–8 Minuten) erfordert etwas Geduld vom Notarzt. Nachinjektionen bei unzureichender Analgesie sind daher nicht in zu kurzen Zeitintervallen vorzunehmen. Bei einer durchschnittlichen Wirkdauer von 3–4 Stunden dürften Nachinjektionen bei initial ausreichender, aber dann nachlassender Analgesie, ebenso wie bei den anderen Analgetika, eher selten sein. Die Vorteile von Metamizol, wie fehlende Atemdepression, keine gastrointestinalen Nebenwirkungen, keine sedierenden Eigenschaften und keine Hemmung der Thrombozytenaggregation, werden von vielen Notärzten nach wie vor geschätzt. Die Nachteile dieser Substanz sind die Möglichkeit einer allergischen Agranulozytose, die nach der Boston-Studie beim Erwachsenen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:1,1 Mio. auftritt (12) und ein Blutdruckabfall, insbesondere bei zu rascher Injektion. Der mitunter beachtlichen Blutdrucksenkung durch die direkte vasodilatatorische Wirkung von Metamizol und seinen Metaboliten an der glatten Muskelzelle, kann durch eine langsame Injektion über 2–3 Minuten vorgebeugt werden.

Die Halbwertszeit von Metamizol ist beim alten Menschen (73–90 Jahre) im Vergleich zum jungen Menschen (21–30 Jahre) auf etwa das Doppelte verlängert (13). Hieraus ergibt sich als Konsequenz, daß Nachinjektionen, falls sie überhaupt notwendig sind, nach einem längeren Intervall vorgenommen werden sollten. Bei dem in beiden Alterskollektiven nahezu identischen Verteilungsvolumina für Metamizol, muß beim nierengesunden geriatrischen Patienten die initiale Dosis von 10–20 mg/kg KG Metamizol nicht reduziert werden (13). Geringere Dosen bewirken meist eine unzureichende Analgesiequalität und -intensität. Bei geriatrischen Patienten mit einer bekannten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance 10–50 ml/min) ist die Initialdosis um etwa 25% und bei terminaler Niereninsuffizienz um 50% zu reduzieren (11).

Opiate

Zur Therapie starker und sehr starker Schmerzen können auch beim geriatrischen Notfallpatienten Opiate eingesetzt werden. Bei entsprechender Indikation und Schmerzintensität sollte die mitunter begründete Zurückhaltung vor der Anwendung stark wirksamer Opiate überdacht und fallengelassen werden. Zwar muß bei der Anwendung von Opiaten vom Morphintyp generell beim alten Menschen mit verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen, wie Atemdepression, und negativen Auswirkungen auf das kardiozirkulatorische System gerechnet werden. Andererseits wird gerade bei den hochbetagten Patienten mit eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten einzelner Organsysteme die besondere Bedeutung einer raschen und suffizienten Unterbrechung der sympathiko-adrenergen und humoralen Streßreaktion unterschätzt. Die Unterbrechung eines schmerz- bzw. streßinitiierten Circulus vitiosus mit Opiaten birgt bei entsprechender notärztlicher Überwachung beim alten Menschen weniger Gefahren als eine fortwährende Perpetuierung der Streßreaktion mit all ihren negativen kardiozirkulatorischen Auswirkungen.

Tramadol

Mit Tramadol ist in einer Dosierung von 50–100 mg, entsprechend 1–1,5 mg/kg KG, auch bei starken Schmerzen in etwa 50% der Fälle eine zufriedenstellende Analgesie zu erreichen. Die Wirkstärke des Tramadol ist im Vergleich zum Morphin geringer, der Wirkungsbeginn setzt nach 5–8 Minuten etwas später ein, das Wirkungsmaximum nach 20 Minuten ist dem von Morphin vergleichbar. Jedoch muß im Gegensatz zum Morphin nach langsamer Injektion von Tramadol mit keiner relevanten Atemdepression und keiner Blutdrucksenkung gerechnet werden. Des weiteren tritt keine Obstipation und kein Harnverhalt auf (vgl. Morphin).

Im Gegensatz zu den anderen im Stufenschema empfohlenen Analgetika liegen für das Tramadol nur sehr spärliche Untersuchungen über die Pharmakokinetik und -dynamik beim alten Menschen vor. Bei der überwiegend renalen Elimination von Tramadol und seiner elf Metaboliten muß beim alten Menschen, insbesondere bei kompensierter oder manifester Niereninsuffizienz, mit einer verzögerten Elimination und verlängerten Halbwertszeit gerechnet werden (14). Die Halbwertszeit weist bei Niereninsuffizienz eine große Streuung auf, die Wirkdauer ist nicht proportional zur verabreichten Dosis. Es gibt für das Tramadol keine biliäre Elimination, keine enterohepatische Zirkulation und nur eine geringe First-pass-Inaktivierung. Auch bei über 75jährigen Patienten tritt nach i. v. Anwendung von Tramadol keine Atemdepression und kein Blutdruckabfall auf (14). Was in dieser Altersgruppe vermehrt zu beobachten ist, sind die typischen Nebenwirkungen von Tramadol – Übelkeit und Schwitzen. Die Empfehlungen für die Anwendung und Dosierung beim geriatrischen Patienten berücksichtigen diese Wirkungen und Nebenwirkungen. Die Dosierung von Tramadol in mg/kg KG muß initial nicht reduziert werden. Die Substanz sollte zur Vermeidung von Übelkeit langsam injiziert werden, am günstigsten in der Weise, daß zunächst die Hälfte der errechneten Dosierung (mg/kg KG) verabreicht wird. Das Zeitintervall bis zur nächsten Nachinjektion sollte verlängert werden; aufgrund der variablen Halbwertszeit beim alten Menschen gibt es hier kein festes Schema (14).

Morphin

Mit Morphin ist in einer Dosierung von 5–10 mg i. v. eine gute Analgesie zu erzielen. Nach raschem Wirkungsbeginn (3–5 Minuten) ist mit dem Wirkungsmaximum erst nach etwa 20 Minuten zu rechnen, demzufolge sollte die Entscheidung zur Nachinjektion eher zögernd getroffen werden. Den positiven Eigenschaften des Morphins, wie Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdrucks, stehen negative Wirkungen entgegen. Die Erniedrigung des Sympathikotonus und in höherer Dosierung die Aktivierung der Vaguskerne führen zu einer Bradykardie und Vasodilatation, die gerade beim alten Menschen mit einem Defizit an intravasalem Volumen zu

einer beträchtlichen Hypotension führen können. Die periphere Vasodilatation wird außerdem noch verstärkt durch die morphinbedingte Histaminfreisetzung. Eingeschränkte Indikationen für die Anwendung von Morphin sind begründet in der morphinbedingten Tonuserhöhung glatter Muskulatur. So sollte Morphin bei kolikartigen Schmerzen, bei akuter Pankreatitis und Prostatahypertrophie nicht eingesetzt werden. Insbesondere bei älteren Menschen ruft Morphin eine verstärkte Obstipation und Urinretention hervor.

Hinsichtlich einer Dosisanpassung von Morphin beim alten Menschen gibt es in der Literatur keine eindeutigen Aussagen und keine stichhaltigen Beweise. Der meistzitierte Hinweis «die Dosierung ist dem Allgemeinzustand, dem Alter und der Kreislauftsituation des Patienten anzupassen» beinhaltet die gebotene Vorsicht vor zu großzügiger Dosierung, ist aber letztendlich bezogen auf die zu wählende Dosierung nichtssagend.

Morphin hat im Alter ein reduziertes Verteilungsvolumen (15) mit initial deutlich höheren Blutspiegeln (16, 17), wobei auch der weitere Verlauf der Blutspiegel mit dem Alter korrelierte. Ob deswegen mit einer höheren Inzidenz von Atemdepression gerechnet werden muß, ist nicht geklärt.

Bei den über Sechzigjährigen ist die Halbwertszeit von Morphin bei einer reduzierten Clearance deutlich verlängert (15). Die Intensität der Analgesie durch Morphin ist bei geriatrischen Patienten nicht stärker oder schwächer als bei jungen Patienten, aber die Dauer der Analgesie ist bis auf das Doppelte verlängert (18).

Literatur

- 1 David E (1980) Die Habituation des Schmerzes im Alter. *Gerontologie* 13:189–194
- 2 Harkins SW, Price P, Martelli M (1986) Effect of age on pain perception: thermoneuroception. *J Gerontol* 41:58–63
- 3 Harkins SW, Chapman CR (1976) Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men. *Pain* 2:253–264
- 4 Birren JE, Shapiro HB, Miller JH (1980) The effect of salicylate upon pain sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 100:76–81
- 5 Sefrin P, Blumenberg D (1991) Schmerztherapie. In: Sefrin P (Hrsg) Notfalltherapie im Rettungsdienst. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, pp 215–228
- 6 Greenblatt DJ, Abernethy DR, Boxenbaum HG, Matlis R, Ochs HR, Harmatz JS, Shader RI (1986) Influence of age, gender, and obesity on salicylate kinetics following single doses of aspirin. *Arthritis Rheum* 29:971–980
- 7 Roberts MS, Rumble RH, Wanwimolruk S, Thomas D, Brooks PM (1983) Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in elderly subjects and in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 25:629–635
- 8 Wallace S, Whiting B, Runcie J (1976) Factors affecting drug binding in plasma of elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 3:327–330
- 9 Jeffrey MR (1963) Management of rheumatoid arthritis in the elderly patient. *Geriatrics* 18:663–672
- 10 Sun DCH (1972) Iatrogenic gastrointestinal disease in the aged. *Geriatrics* 27:89–95
- 11 Niemer M, Nemes C, Lundsgaard-Hansen P, Blauhut B (1992) Datenbuch Intensivmedizin. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York

- 12 International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1986) Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 256:1749–1757
- 13 Zylber-Katz E, Granit L, Stessman J, Levy M (1989) Effect of age on the pharmacokinetics of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol* 36:513–516
- 14 *Persönliche Mitteilung noch unpublizierter Ergebnisse der Fa. Grünenthal
- 15 Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA (1983) Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 34:364–368
- 16 Berkowitz BA, Ngai SH, Yang JC, Hempstead J, Spector S (1975) The disposition of morphine in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 17:629–635
- 17 Kaiko RF (1980) Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 28:823–826
- 18 Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, Grabinski PY, Houde RW (1986) Clinical analgesic studies and sources of variation in analgesic responses to morphine. *Adv Pain Res Ther* 8:13–24

Anschrift des Verfassers: *Dr. med. M. K. Herbert*, Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg