

# Die Qual der Wahl

Welches NSAR soll in der Akutschmerztherapie eingesetzt werden?

PETER FELLEITER

Die Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen stellt nicht nur ein medizinisches, sondern längst auch ein gesellschaftliches Problem dar. Während akute Schmerzen meist innerhalb kurzer Zeit spontan oder nach ärztlicher Behandlung verschwinden, kommt es bei einem Teil der Betroffenen zur Chronifizierung. Um dies zu verhindern, ist eine frühzeitige Schmerztherapie notwendig. Für die entsprechende Kurzzeittherapie sind die «alten» NSAR sehr gut geeignet. Unter ihnen weist Ibuprofen-Arginat insgesamt die meisten Vorteile auf.

Das Risiko für eine Chronifizierung von Schmerzen nimmt mit der Dauer des aku-

ten Schmerzzustandes zu. Was hat es mit dieser Chronifizierung auf sich? In den letzten zehn Jahren wurde eine Vielzahl neuer Erkenntnisse über die Mechanismen der Schmerzchronifizierung gewonnen. Auf neuronaler Ebene kommt es bei anhaltenden Schmerzreizen bereits innerhalb von Minuten und Stunden zu funktionellen Umschaltungen, nach Tagen und Wochen anhaltender Schmerzen kommen strukturelle Änderungen hinzu. Bis heute ist unbekannt, ob diese strukturellen Veränderungen reversibel sind. Man muss leider noch immer davon ausgehen, dass der einmal eingetretene Schaden am Nervensystem nicht wieder gutzumachen ist. Eine einmal eingetretene Chronifizierung kann also selbst nach vollständiger Beseitigung der Schmerzursache zu weiter anhaltenden Schmerzen führen.

Für die Therapie chronischer Schmerzen stehen zahlreiche somatische und psychologische Behandlungsmethoden zur Verfügung, die Erfolge sind jedoch begrenzt. Ein ethisch und ökonomisch sinnvoller Ansatz besteht somit in der Verhinderung chronischer Schmerzen durch eine rasche und wirkungsvolle Bekämpfung akuter Schmerzen. Im Bereich der chirurgischen Therapie wird der postoperative Schmerz zunehmend als nicht zu unterschätzende Komplikation der Grunderkrankung oder Folge der Behandlung erkannt. Aber auch alle anderen mit akuten Schmerzen einhergehenden Erkrankungen oder Traumata verdienen die grösste Aufmerksamkeit der Behandler, um die Auslösung von Mediatorkaskaden und psychischen Stress beim Betroffenen zu vermeiden.

## Akutschmerztherapie

Akute Schmerzen stellen ein wichtiges physiologisches Warnsignal für die Auf-

## Merksätze

- Akute Schmerzen können chronifizieren, wenn sie nicht rechtzeitig unterbunden werden.
- NSAR sind bei entzündlich bedingten Schmerzen besonders vorteilhafte Medikamente.
- Hinsichtlich der Wirkstärke schneiden Valdecoxib, Ibuprofen und Ketorolac am besten ab.
- Der schnellste Wirkungseintritt ist mit dem Argininsalz von Ibuprofen oder dem Kaliumsalz von Diclofenac zu erwarten.
- Für die Kurzzeittherapie ist nicht gesichert, ob COX-2-Hemmer besser magenverträglich sind als die klassischen NSAR, die in der Akuttherapie die Analgetika der Wahl sind.
- Unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kosten bietet Ibuprofen-Arginat die grössten Vorteile.

rechterhaltung unserer Integrität dar. Selbstverständlich ist die Behandlungsmethode der ersten Wahl die Beseitigung der Schmerzursache. Ist dies nicht sofort möglich, steht für die symptomatische Behandlung akuter Schmerzen die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Unter den Analgetika stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol, Metamizol und Opioide zur Verfügung. Gegen entzündlich bedingte Schmerzen

## Die Qual der Wahl

Tabelle 1: **Die Wirksamkeit verschiedener Analgetika**  
(modifiziert nach 1, 2)

Analgetikum (mg)	Anteil Patienten mit mind. 50% Schmerzreduktion	NNT
Valdecoxib 40	73	1,6
Ibuprofen 800	100	1,6
Ketorolac 20	57	1,8
Diclofenac 100	67	1,9
Rofecoxib 50	63	1,9
Naproxen 550	50	2,6
Piroxicam 20	63	2,7
Morphin 10 (intramuskulär)	50	2,9

ist der Einsatz von NSAR aufgrund der zusätzlich vorhandenen antiinflammatorischen Wirkung besonders vorteilhaft. Weniger klar ist jedoch, welches der zahlreichen NSAR für die Behandlung akuter Schmerzen die grössten Vorteile bietet.

### Wirkstärke

Die primäre Erwartung des betroffenen Patienten an ein Analgetikum zur Behandlung akuter Schmerzen ist eine suffiziente Schmerzlinderung. In den typischen Modellen für die Erforschung der Wirksamkeit gegen akute Schmerzen werden Patienten im postoperativen Verlauf beobachtet. Die Reduktion der Schmerzstärke um die Hälfte gilt als Grenze für den Nachweis dieser Wirksamkeit. Das Mass der Wirksamkeit ist die Anzahl der Patienten, die mit einer bestimmten Dosis einer Substanz behandelt werden müssen, um bei einem Individuum diesen gewünschten Effekt zu erzielen (Number Needed to Treat = NNT). Die *Tabelle 1* gibt für die gängigen und laut Arzneimittel-Kompendium der Schweiz zur Therapie akuter Schmerzen zugelassenen NSAR Effekte in einer Grössenordnung zwischen 1,6 und 2,7 an. Am besten schneiden 40 mg Valdecoxib (Bextra®; 1,6), 800 mg Ibuprofen (z.B. Algifor®, Brufen®; 1,6) und 20 mg Ketorolac (z.B. Acular®; 1,8) ab. Beim Vergleich mit der NNT von 2,9 für eine Dosierung von 10 mg intramuskulär injiziertem Morphin zeigt sich ein deutlicher Vorteil

für die nichtsteroidalen Antirheumatika zur Behandlung akuter Schmerzen mittlerer Stärke.

### Wirkungseintritt

Eine weitere elementare Erwartung des Patienten (und des Behandlers) an ein Analgetikum zur Therapie akuter Schmerzen ist der schnelle Wirkungseintritt. Die Dauer bis zum Erreichen analgetisch wirksamer Plasmaspiegel kann durch die Applikationsart, die Galenik und die Dosis eines Medikamentes beeinflusst werden. Für einen ambulanten Patienten ist die orale Einnahme die typische Applikationsart. Für die Mehrzahl der Analgetika ver-

### Tabelle 2: **Wie schnell wirken Analgetika?**

**T<sub>max</sub> = Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel nach oraler Einnahme (3)**

Analgetikum	T <sub>max</sub> (min)
Ibuprofen-Arginat	15–30
Diclofenac-Kalium	20–60
Ketorolac	35
Ibuprofen	60–120
Naproxen	60–120
Indometazin	90–120
Diclofenac-Natrium	120
Rofecoxib	120
Valdecoxib	180
Piroxicam	180–300

Tabelle 3: **Relatives Risiko gastrointestinaler Komplikationen durch NSAR (4, 5, 6)**

Analgetikum	Relatives Risiko
Kein Medikament	1,0
Ibuprofen	1,05
Aspirin	1,7
Diclofenac	1,5–2,7
Naproxen	1,5–4,3
Indometazin	1,4–5,4
Piroxicam	2,9–9,5
Ketorolac	24,7

geht bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels mehr als eine Stunde (*Tabelle 2*). Die menschliche Fähigkeit, sich an eigene Schmerzempfindungen zu erinnern, ist gering ausgeprägt, dennoch muss dieses Zeitintervall als sehr lange interpretiert werden. Die kürzeste Leidensdauer ermöglichen das Argininsalz von Ibuprofen (z.B. Ibusifar®, Spedifen®) oder das Kaliumsalz von Diclofenac (z.B. Voltaren® Rapid). Hier ist bereits nach 15 bis 20 Minuten mit einer signifikanten Schmerzlinderung zu rechnen.

### Unerwünschte Wirkungen

Neben der erwünschten Schmerzlinderung ist insbesondere die Vermeidung unerwünschter Wirkungen für die Akzeptanz eines Analgetikums beim Patienten von grosser Bedeutung. Insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen der nichtsteroidalen Analgetika sind heute auch nahezu jedem Laien bekannt. Wird eine adäquate Analgesie bei akuten Schmerzen angestrebt, muss die Wahl auf eine gute Verträglichkeit bei kurzer Einnahmedauer Rücksicht nehmen. Eine Studie aus Schottland zeigte für die Häufigkeit schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen keinen Unterschied zwischen kurzer und langfristiger Anwendung, allerdings wurde in dieser Studie eine Anwendungsdauer von vier Wochen als kurz definiert (4). Während für die Langzeitanwendung Ergebnisse einiger grossen

## Die Qual der Wahl

### Nachgefragt

**ARS MEDICI:** Wenn von Akuttherapie entzündlich bedingter Schmerzen die Rede ist, an welche Erkrankungen denken Sie dabei hauptsächlich?

**Dr. Felleiter:** Entzündliche Reaktionen werden durch die Freisetzung von Mediator-substanzen hervorgerufen und unterhalten. Sie treten praktisch bei jedem Trauma auf, sind typisch für rheumatische Erkrankungen und Infektionen.

Wie lange dauert definitionsgemäss eine Akuttherapie?

Akute Schmerzen werden heute im Zeitraum von bis vier Wochen definiert, danach folgt die subchronische Phase bis zum Zeitraum von drei Monaten, ab dann gelten Schmerzen als chronisch.

Sie übertiteln Ihren Beitrag mit «Qual der Wahl». Im Resümee Ihres Artikels erhält aber Ibuprofen eindeutig den Vorzug. Unseres Wissens gibt es keine entsprechenden Richtlinien, die sich für Ibuprofen als NSAR der ersten Wahl aussprechen ...

Objektive Beurteilungen des Stellenwerts einzelner Medikamente für bestimmte Indikationen wurden bislang allenfalls im Rahmen von Metaanalysen und Leitlinien veröffentlicht. Die Cochrane-Library und Bandolier sind Beispiele für unabhängige Institutionen, welche durch die Auswertung möglichst hochwertiger Studien objektive Daten für diesen Zweck bereitstellen. Die Ergebnisse von Metaanalysen und Angaben im Arzneimittel-Kompendium zu Wirksamkeit, Wirkeintritt und Kosten der NSAR werden bei der Akuttherapie von mir aufgrund von Überlegungen zusammengefasst, welche Erwartungen ich als Patient und Arzt an ein solches Präparat habe. Aufgrund von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Medikamente kann die Wahl selbstverständlich auch auf ein anderes Präparat fallen. Ausserdem werden Unterschiede in der jeweiligen Spitzengruppe beim einzelnen Patienten kaum wahrnehmbar sein, sie lassen sich nur bei grossen Fallzahlen nachweisen.

Unter den Ibuprofen-Präparaten bevorzugen Sie die Argininsalz-Variante. Wie verlässlich, wie konsistent und klinisch relevant sind die zugrunde liegenden Studien, die diese Bevorzugung rechtfertigen? Gibt es Patienten, die besser oder schneller auf ein anderes NSAR ansprechen?

Mir sind drei doppelblinde, randomisierte Studien zum Unterschied zwischen Ibuprofen-Arginat und konventionellem Ibuprofen bekannt. Die gezeigten Unterschiede haben offensichtlich auch Swissmedic überzeugt, diesen Sachverhalt in das Kompendium aufzunehmen. Einzelne Patienten sprechen jedoch auf unterschiedliche Analgetika auch unterschiedlich gut und schnell an. Hierbei muss man jedoch auch den Plazeboeffekt beachten. Immerhin zeigt sich in Studien zur Akutschmerztherapie, dass alleinige Plazebogabe etwa 18 Prozent der Patienten zu einer Schmerzlinderung um mindestens 50 Prozent verhilft.

Heute werden Coxibe sehr stark propagiert. Inzwischen soll angeblich auch deren Kosteneffektivität in breitem Umfang belegt sein. Sie sprechen sich in der Akuttherapie dennoch für die «alten» NSAR aus. Gilt das auch für Patienten mit einem hohen Risiko für Magenblutung?

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Komplikationen kann auch in der Akuttherapie der Einsatz der Coxibe gerechtfertigt sein. Empfehlenswert ist jedoch auch für den kurzzeitigen Einsatz eine begleitende Medikation zur Ulkusprophylaxe.

Kohortenstudien vorliegen (Tabelle 3), gibt es für eine Anwendungsdauer bis zu einer Woche keine Daten, die einen relevanten Vorteil für bestimmte Substanzen zeigen. Eine Verringerung des Risikos für gastrointestinale Komplikationen, verbunden mit dem Vorteil einer völlig fehlenden Thrombozytenaggregationshemmung, kann durch den Einsatz von COX-2-selektiven NSAR erreicht werden. Allerdings wird dieser Vorteil bereits durch die gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg wieder vollständig aufgehoben (7). Diese Begleitmedikation trifft jedoch für einen nennenswerten Teil der Patienten zu. Somit gibt es zwar in der perioperativen Phase gesicherte Indikationen für den Einsatz COX-2-selektiver NSAR für Patienten (z.B. beim Einsatz rückenmarksnaher Anästhesien), für die meisten Indikationen einer Akutschmerztherapie sind die genannten Vorteile jedoch nicht relevant.

#### Kosten

Für die Beurteilung der Qualität einer Leistung, auch der einer akuten Schmerztherapie, ist der Preis zumindest aus dem Blickwinkel des Kostenträgers, aber auch aus dem des Beitragszahlers, ein relevanter Faktor. Die Kosten für eine einmalige, analgetisch ausreichend wirksame Dosis und die Tagesbehandlungskosten für verschiedene Analgetika sind in der Tabelle 4 angegeben. Die Bandbreite zwischen den einzelnen Substanzen ist erwartungsgemäss sehr gross. Allein für die drei wirksamsten Analgetika aus Tabelle 1 liegt der Preis für eine analgetisch wirksame Einzeldosis zwischen 1.67 und 4.12 Franken.

#### Fazit

Einer der wenigen aussichtsreichen Ansätze für die Prophylaxe chronischer Schmerzsyndrome ist die rasche und effektive Behandlung akuter Schmerzen. Für die Akutschmerztherapie hat die medikamentöse Therapie im ambulanten Bereich den höchsten Stellenwert. Unter Berücksichtigung der Faktoren Wirkstärke (Valdecobix, Ibuprofen, Ketorolac), Wir-

## Die Qual der Wahl

Tabelle 4: **Tagesbehandlungskosten verschiedener Analgetika** (kleinste Packungsgrösse; aus 3)

Analgetikum (mg)	Einzel-dosis (Fr.)	Tages-dosis (Fr.)	Tagesmaximaldosis (Fr.)
Morphin 10 (intramuskulär)	0,54		
Indometazin 50	0,77	0,77–3,06	3,06
Diclofenac-Natrium 100	1,42	1,42–2,12	2,12
Ibuprofen-Arginin 800	1,67	2,49–3,74	4,98
Ibuprofen 800	1,70	2,55–3,83	5,10
Piroxicam 20	1,72	1,72	3,44
Naproxen 550	1,75	1,75	3,50
Diclofenac-Kalium 100	1,88	1,88–2,82	2,82
Ketorolac 20	2,50	3,75	5,00
Valdecoxib 40	4,12	4,12	4,12
Rofecoxib 50	4,37	4,37	4,37

kungseintritt (Ibuprofen, Diclofenac), unerwünschte Wirkungen (Ibuprofen, COX-2-selektive NSAR) und Behandlungskosten (Indometazin, Diclofenac, Ibuprofen) erweisen sich die klassischen NSAR in der Akutschmerztherapie als die Analgetika der Wahl. Die Kombination aus dem besten NNT-Wert (1,6) für die analgetische Wirksamkeit, der kürzesten Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel (15–30 min), einem niedrigen relativen Risiko für gastrointestinale Komplikationen (1,05) und akzeptablen Kosten für eine wirksame Einmal-dosis (Fr. 1.67) zeigt für Ibuprofen-Arginat in einer Dosierung von 800 mg die grössten Vorteile. ●

### Literatur:

1. Moore A, Edwards J, Barden J, McQuay H: *Bandolier's Little Book of Pain*. Oxford University Press, New York, 2003.
2. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier>
3. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2004*. Documed AG, Basel, 2004.
4. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC et al.: *Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study*. *British Medical Journal* 1997; 315: 1333–1337.
5. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L et al.: *Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis*. *British Medical Journal* 1996; 312: 1563–1566.

6. Garcia Rodriguez LA et al.: *Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs*. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 33–39.

7. Silverstein FE et al.: *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.

**Dr. Peter Felleiter**  
**Leitender Arzt Intensivmedizin**  
**Schweizer Paraplegiker-Zentrum**  
**Nottwil**  
**Guido A. Zäch-Strasse 1**  
**6207 Nottwil**  
**Tel. 041-939 54 54**  
**Fax 041-939 54 40**

Interessenlage: Der Autor ist Mitglied des Medical Advisory Boards der Interessengemeinschaft chronischer Schmerz und der Firma Janssen-Cilag. Vortragstätigkeiten wurden unter anderem unterstützt durch Grünenthal Pharma, Zambon, MSD und Pfizer.

Zum Inserat auf Seite 756/757

### Fachinformation Viagra® (Sildenafilcitrat)

**Indikation:** Erektile Dysfunktion (ED).

**Dosierung:** 1 x 50 mg, bei Bedarf ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr, maximal einmal täglich. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 100 mg erhöhen oder auf 25 mg verringern. Empfohlene Maximaldosis 1 x 100 mg. Ab 18 Jahren. Initialdosis bei älteren Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A u. B), schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl < 30 ml/min) oder Patienten unter Therapie mit CYP3A4-Inhibitoren: 25 mg. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 50 mg und 100 mg erhöhen. Gleichzeitige Behandlung mit Ritonavir: max. Dosierung: 25 mg/48 h. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Viagra®. Patienten, die Stickstoffmonoxid-Donatoren oder Nitrate in jeglicher Form einnehmen.

**Vorsichtsmassnahmen:** Bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist, ist die Behandlung der ED nicht angezeigt. Sildenafil nicht empfohlen: Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung (schwere Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, instabile Angina pectoris), schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (BD < 90/50), unkontrollierte Hypertonie (BD > 170/110), erblich bedingte degenerative Retinaerkrankung, gleichzeitige Behandlung mit anderen ED-Therapien oder Ritonavir. Erhöhtes Risiko aufgrund der

Vasodilatation: Linksventrikuläre Abflussbehinderung, Multisystematrophie. Sildenafil mit Vorsicht verabreichen: Blutgerinnungsstörung, akutes peptisches Ulkus, anatomische Penismissbildung, für Priapismus prädisponierende Erkrankung, kürzlich erlittener Hirn-schlag oder Myokardinfarkt (Viagra® nur, falls sexuelle Aktivität angemessen), Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

**Häufigste unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien:** Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, verstopfte Nase, Harnwegsinfektion, Sehstörung, Diarrhö, Schwindel, Hautausschlag.

**Interaktionen:** Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (kontraindiziert); CYP3A4-Inhibitoren (Startdosis 25 mg). Antikoagulanzen: Blutgerinnung engmaschig überwachen.

**Packungen:** 25 mg, 50 mg, 100 mg: 4 und 12 Filmtabletten.

**Verkaufskategorie:** Liste B.

**Vertrieb:** Pfizer AG, Flüelastrasse 7, 8048 Zürich.

Ausführliche Angaben siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz FI 15 NOV 00.

**Referenzen:** 1) Katzenstein L. Viagra® the remarkable story of Discovery and Launch, NY, 2001. 2) Moncada I. et al.: Efficacy of Sildenafil at 12 hours after its intake: re-exploring the therapeutic window, Poster Presentation, ISSIR, 2002.