Rationale Schmerztherapie – oder doch nicht?

Robert Theiler, Beda Wyrsch
Stadtspital Triemli Zürich

Quintessenz

- Die verschiedenen Leitlinien zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen werden in der heutigen täglichen Praxis kaum umgesetzt.
- Die Auswahl der meistverschriebenen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) steht nicht im Einklang mit den Erkenntnissen aus den publizierten klinischen Endpunktstudien. Hingegen werden Präparate mit ungenügender wissenschaftlicher Datenlage, wie Paracetamol und Metamizol, zunehmend den besser dokumentierten Präparaten vorgezogen.
- Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fachrichtungen der schweizerischen Schmerzspezialisten (z.B. Rheumatologen, Anästhesisten, Neurologen) sollten die derzeitigen Leitlinien in Zusammenarbeit mit den Fachpersonen, die die Leitlinien später auch umsetzen sollten, überarbeitet werden.
- Die Rolle und der Stellenwert der regulatorischen Behörden bleiben in diesem Zusammenhang unklar. So könnte zum Beispiel erwogen werden, die Menge der freiverkäuflichen OTC-Analgetika zu reduzieren, um die Patientensicherheit zu erhöhen.

Chronische Schmerzen und ihre Kontrolle bis hin zur Schmerzfreiheit gehören zu den wichtigsten Herausforderungen für betroffene Patienten, behandelnde Ärzte und das Gesundheitssystem. In einer im Jahr 2003 durchgeführten telefonischen Erhebung («Pain in Europe Survey») mit 46 394 Teilnehmern aus 16 europäischen Ländern inklusive der Schweiz konnte gezeigt werden, dass rund jeder fünfte Erwachsene an chronischen Schmerzen leidet. Das durchschnittliche klinische Profil der chronischen Schmerzpatienten in der Schweiz unterscheidet sich kaum von demjenigen in den EU-Ländern (Tab. 1). Bezüglich der Zufriedenheit mit der Wirksamkeit von Schmerztherapien und der allgemeinen Patientenzufriedenheit mit der Schmerzkontrolle gehört die Schweiz jedoch zu den am wenigsten erfolgreichen Ländern [1]. Die Bandbreite der Schmerzmerkmale und der Qualität der erreichten Schmerzkontrolle ist in den verschiedenen Ländern sehr gross (Tab. 1). Im Jahr 2003 wurden, je nach Land, herkömmliche NSAR bei 23% (UK) bis 71% (Polen), schwache oder starke Opioide bei 1% (Spanien) bis 50% (UK) oder Paracetamol bei 2% (Deutschland) bis 45% (Norwegen) der chronischen Schmerzpatienten verschrieben. Über eine unzureichende allgemeine Schmerzkontrolle berichteten zwischen 27% (Finnland) und 61% (Belgien) der Patienten [1].

Am 30. September 2004 wurde Rofecoxib (VIOXX®, Merck), ein selektiver COX-2-Hemmer zur Behandlung von entzündlichen Schmerzen, weltweit vom Markt genommen – unmittelbar gefolgt von zwei anderen Coxiben, Valdecoxib und Parecoxib. Dies war für betroffene Patienten und Verschreiber ein einschneidendes Ereignis, denn innert weniger Wochen mussten alle Patienten auf eine alternative Schmerzbehandlung umgestellt werden. Wir haben anhand der Verkaufszahlen der führenden Schmerzmedikamente in den Jahren 2000 bis 2010 summarisch untersucht, wie diese Umstellung in der Schweiz erfolgte, auf welche alternativen medikamentösen Therapien die betroffenen Schmerzpatienten umgestellt wurden sowie ob und wie das Verschreibungsverhalten nachhaltig verändert wurde.

Robert Theiler

Die Marktdaten wurden von der Firma Merck Sharp & Dohme mit Genehmigung der IMS Health GmbH Hergiswil kostenlos zur Verfügung gestellt. Diese Review-Arbeit wurde durch einen finanziellen Beitrag der Mundipharma Medical Company AG, Basel, an die Qualitouch-HC Foundation ermöglicht, eine gemeinnützige Stiftung, die im Gesundheitswesen Projekte zum Thema Qualitätssicherung und -management unterstützt und begleitet. Die Sponsoren hatten keinen Einfluss auf die Inhalte, die Auswahl der zitierten Arbeiten und die Konklusionen dieser Arbeit.

Einsatz von Schmerzmedikamenten vor und nach dem Rückzug der selektiven COX-2-Hemmer

Methodik

Aus der Medikamenten-Datenbank der IHA-IMS Health GmbH, Hergiswil, Schweiz, wurde anhand der zwischen 2000 und 2010 jährlich verkauften Packungen eine Auswahl von Analgetika und/oder Antiphlogistika extrahiert, die für die Schweiz relevant sind (Tab. 2). Es wurden dabei alle in diesen Jahren in der Schweiz verkauften Packungen berücksichtigt, d.h. alle Handelsformen (Packungsgrössen und Dosierungsstärken) von allen mit den vordefinierten Substanzen übereinstimmenden Originalpräparaten und Generika, sowie sämtliche Distributionskanäle wie Apotheken (OTC-Produkte und verschriebene Medikamente), Selbstdispensation in Artzpraxen und Spitäler. Für alle Präparate wurden von der Firma IHA-IMS Health GmbH die Behandlungstage pro Jahr im Beobachtungszeitraum erhoben. Die Anzahl Behandlungstage entspricht der Anzahl verkaufter Standardeinheiten dividiert durch die durchschnittliche Tagesdosierung pro Patient, wobei eine Standardeinheit der kleinstmöglichen Darreichungsform (z.B. eine Tablette) entspricht. Die durchschnittliche Tagesdosierung

Tabelle 1
Der «durchschnittliche» chronische Schmerzpatient in der Schweiz und in Europa. Nach [1].

Kriterien	Mittelwert Europa (n = 4839)	Bandbreite (Minimum bis Maximum)	Mittelwert Schweiz (n = 300)
Prävalenz von chronischen Schmerzen*	19%	12–30%	16%
Anteil Frauen	56%	49–61%	55%
Alter (Mittelwert, ± SA)	49,9 (±17,4) Jahre	45,7–52,8 Jahre	48 Jahre
Dauer der Schmerzen (Mittelwert)	7,0	4,9–9,6	7,7
Häufigste Schmerzursachen			
Trauma	12%	6–22%	15%
Bandscheiben	15%	6–26%	25%
Arthrose / Arthritis	34%	10–48%	25%
Schmerzintensität			
Moderat (NS 5–7)	66%	50–82%	68%
Schwer (NS 8–10)	34%	18–50%	32%
Wegen Schmerzen verloren gegangene Arbeitstage in den letzten 6 Monaten	7,8	5,0–19,8	7,4
Konsultation bei einem Schmerzspezialisten (je)	23%	8–43%	26%
Einsatz einer Schmerzskala durch einen Arzt (je)	12%	4–20%	9%
Nicht-medikamentöse Therapien	69%	–	–
Massage	30%	14–47%	30%
Physikalische Therapie	21%	2–55%	24%
Akupunktur	13%	5–41%	27%
Medikamentöse Therapie: OTC	47%	–	–
Medikamentöse Therapie: verschrieben	79%	–	–
Herkömmliche NSAR	44%	23–70%	48%
Schwache Opioide	23%	5–50%	18%
Starke Opioide	5%	1–13%	2%
Paracetamol	18%	2–45%	12%
COX-2-Hemmer	6%	3–36%	13%
Unzureichende Schmerzkontrolle mit der Schmerzmedikation	64%	30–79%	77%
Unzureichende allgemeine Schmerzkontrolle	40%	27–61%	54%

* Moderate und schwere chronische Schmerzen definiert als 1) Schmerzen seit mindestens 6 Monaten, 2) Schmerzen während des vergangenen Monats, 3) Schmerzen mindestens zwei Mal pro Woche, 4) Schmerzintensität zwischen 5 und 10 auf einer numerischen Skala (NS) von 1 (keine Schmerzen) bis 10 (die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen).

wird für jedes Produkt, jede Handelsform und jede Dosierung mit regelmässigen (i.d.R. jährlichen) landesspezifischen Ärzteumfragen von IMS Health ermittelt. Die jährlichen Behandlungstage wurden als die bestmögliche zeitbeständige Approximation der Marktentwicklung als Messgrösse für diese Analyse ausgewählt, wie dies bereits anderweitig, zum Beispiel vom Deutschen Arzneiprüfungsinstitut (DAPI), vorgeschlagen wurde [2].

Resultate

Die Anzahl Behandlungstage mit den ausgewählten Substanzen nahm von insgesamt 142,6 Millionen (Mio) im Jahr 2000 auf 248,4 Mio im Jahr 2010 um rund 106 Mio (+74%) zu (Tab. 3, Abb. 1). In diesem Zeitraum verzeichneten alle therapeutischen Klassen, ausser den Coxiben (–72%), eine starke Zunahme der Behandlungstage: Tramadol +64%, nicht-spezifische NSAR +74%, Paracetamol +123%, starke Opioide +285% und Metamizol +692% (Abb. 2). Im Jahr 2010 waren somit die nicht-selektiven NSAR nach wie vor die führende Substanzklasse, dicht gefolgt von Paracetamol. Die Coxibe bilden neu die Substanzklasse, die am wenigsten eingesetzt wird, noch hinter den starken Opioiden (Morphin, Fentanyl, Oxycodon), Tramadol und Metamizol (Abb. 3).

Werden innerhalb der herkömmlichen NSAR die einzelnen ausgewählten Substanzen betrachtet, so wird ersichtlich, dass der Einsatz von Diclofenac von 21,4 auf 32,2 Mio Behandlungstage (+51%) und derjenige von Ibuprofen von 16,7 auf 43,0 Mio (+157%) zwischen 2000 und 2010 stark gestiegen ist. Der Einsatz von Naproxen und Mefenaminsäure ist hingegen praktisch unverändert geblieben (+11% resp. +25%). Im Jahr 2009 wurde in der Schweiz Etoricoxib eingeführt, ein neuer selektiver COX-2-Hemmer. Im Jahr 2010 wurden 1,9 Mio Behandlungstage mit Etoricoxib verzeichnet, was 6% der Behandlungstage vor dem Marktrückzug der älteren Coxibe entspricht (Abb. 4).

Der Einsatz von Paracetamol hat sich zwischen 2000 und 2010 mehr als verdoppelt (+123%). Interessanterweise lässt sich dieses Wachstum ausschliesslich durch eine Verzwölffachung der ärztlichen Paracetamol-Verschreibungen (+1069%) bei leicht rückläufigen OTC-Verkäufen (–8%) erklären.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Rückzug der Coxibe Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib in der Schweiz

- keinen Einfluss auf den weiterhin insgesamt stark steigenden Einsatz von Analgetika hatte;
- eine anfängliche Umstellung auf nicht-selektive NSAR verursachte, wobei diese Umstellung Ibuprofen und Diclofenac und nicht zum Beispiel Naproxen zugute kam. Die NSAR-Verkäufe/Verschreibungen sind jedoch in den letzten drei Jahren stabil bis rückläufig;
- mit einer starken und nachhaltigen Zunahme der Verschreibungen von Paracetamol, Metamizol und Opioiden einherging, wobei der Einsatz von OTC-Paracetamol stabil bis rückläufig war;
- durch die Einführung von Etoricoxib nicht kompensiert wurde.

Tabelle 2
Ausgewählte Analgetika und Antiphlogistika.

Therapeutische Klassen und ausgewählte Substanzen	Handelsname (Beispiel)
Nicht-spezifische NSAR (OTC und Rx)	
Diclofenac	Voltaren®
Ibuprofen	Brufen®
Naproxen	Naproxen®
Mefenaminsäure	Ponstan®
Acemetacin	Tilur®
Nimesulid	Aulin®
Etodolac	Lodine®
Coxibe (Rx)	
Celecoxib	Celebrex®
Rofecoxib	Vioxx®
Parecoxib	Bextra®
Valdecoxib	Bextra®
Etoricoxib	Arcoxia®
Metamizol (Rx)	Novalgin®
Paracetamol (Rx und OTC)	Dafalgan®
Starke Opioide	
Fentanyl	Durogesic®
Morphin	MST continus®
Oxycodon	Oxycontin® / Targin®
Buprenorphin*	Temgesic®
Tapentadol**	Palexia®
Schwache Opioide	
Tramadol	Tramal®

Rx: Verschreibungen, Bezug über Apotheke, Spital oder Selbstdispensation.
OTC: Rezeptfreie Abgabe in Apotheken, Spitälern oder Arztpraxen.
* Es waren keine Marktzahlen zu Buprenorphin erhältlich.
** Zum Zeitpunkt der Analyse in der Schweiz nicht erhältlich.

Tabelle 3
Entwicklung der Behandlungstage vor und nach dem Rückzug von Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib im Jahr 2004 (in Millionen).

	2000	2003	2005	2010
Nicht-spezifische NSAR (Rx und OTC)	60,8	75,7	97,4	105,6
Coxibe	25,9	33,2	5,0	7,3
Metamizol	1,4	2,3	4,0	11,3
Paracetamol (Rx und OTC)	42,5	56,7	67,8	94,9
Starke Opioide	4,4	6,0	8,8	16,9
Tramadol	7,6	9,7	11,5	12,4
Total	**142,6**	**183,6**	**194,5**	**248,4**

Umstellung auf nicht-selektive NSAR und andere resp. neue Coxibe

Die primär antiphlogistischen und erst dadurch analgetischen sowie die antipyretischen Eigenschaften der NSAR beruhen auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Das Isoenzym COX-1 wird in den meisten Geweben konstitutiv exprimiert und spielt, unter anderem, eine wichtige Rolle für den Schleimhautschutz, die Nierenfunktion, die Plättchenaggregation und die Blutflussregulierung. Das Isoenzym COX-2 wird hauptsächlich in entzündlich verändertem Gewebe induziert, wo es massgeblich an der Steuerung des entzündlichen Prozesses beteiligt ist.

Die Coxibe sind selektive COX-2-Hemmer. Sie wahren den antientzündlichen (COX-2 vermittelten) Nutzen der herkömmlichen NSAR, ohne den (COX-1 vermittelten) gastrointestinalen Schutz zu tangieren. Die klinische Tauglichkeit dieses Therapiekonzepts wurde in verschiedenen grossangelegten, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien nachgewiesen. Die VIGOR-Studie zeigte allerdings überraschenderweise, dass die Inzidenz von Herzinfarkten bei Patienten, die während im Median neun Monaten mit hochdosiertem Rofecoxib (50 mg/d) behandelt wurden, höher ausfiel als unter Naproxen 500 mg zweimal täglich [3]. Zwei sich gegenseitig nicht ausschliessende Hypothesen wurden damals formuliert: eine kardioprotektive Wirkung von Naproxen und eine prothrombotische Wirkung von Rofecoxib [4]. Es wird auch heute noch von einer Aspirin-ähnlichen Wirkung von Naproxen ausgegangen, das auch deshalb in den internationalen Leitlinien als das zu bevorzugende, nicht-selektive NSAR bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko empfohlen wird [5].

In der bisher grössten je durchgeführten Phase-III-Studie, dem MEDAL-Programm, wurde das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil (primärer Endpunkt) des COX-2-Hemmers Etoricoxib mit demjenigen des nicht-selektiven NSAR Diclofenac bei 34 701 Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis direkt verglichen. Während der durchschnittlichen Therapiedauer von 18 Monaten war die Inzidenz der thrombotischen kardiovaskulären Ereignisse in beiden Gruppen dieselbe [6]. Allerdings traten unter Etoricoxib signifikant weniger schwere gastrointestinale Komplikationen (sekundärer Endpunkt) auf als unter Diclofenac [7].

Nicht zuletzt wegen der starken Fokussierung der Diskussion auf die gastrointestinalen und kardiovaskulären Aspekte der Behandlung mit NSAR ist deren Wirkung auf die Niere in den Hintergrund geraten. Sowohl Coxibe als auch nicht-selektive NSAR haben insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion potentielle renale Nebenwirkungen. Die Hemmung der renalen COX-1- und COX-2-Prostanoidsynthese kann zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate bis hin zum akuten Nierenversagen, zu Natrium- und Wasserretention und zu Hyperkaliämie führen. Klinisch betrachtet können Hypertonie und/oder Ödeme und/oder die Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz die Folge sein [8].

Coxibe haben keinen Einfluss auf die (COX-1-vermittelte) Plättchenaggregation. Unter den nicht-selektiven NSAR

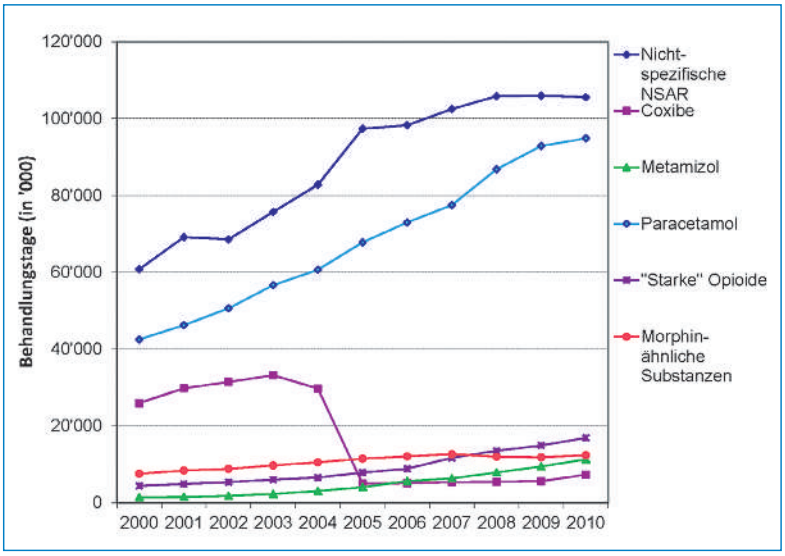

Abbildung 1
Entwicklung der Behandlungstage in den Jahren 2000 bis 2010 für ausgewählte Analgetika / Antiphlogistika.

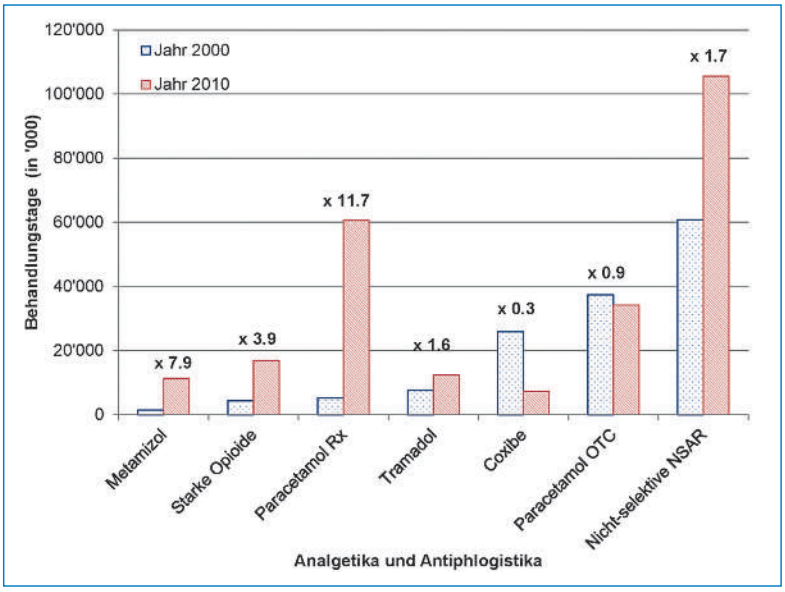

Abbildung 2
Behandlungstage mit den ausgewählten analgetisch und/oder antiphlogistisch wirkenden Substanzen und Klassen in den Jahren 2000 und 2010.

können insbesondere Ibuprofen und Naproxen, jedoch nicht Diclofenac der plättchenaggregationshemmenden Wirkung von Aspirin entgegenwirken [9, 10].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Vergleich zu einer Behandlung mit einem herkömmlichen nicht-selektiven NSAR (ausser Naproxen) die selektiven COX-2-Hemmer die Patienten keinem zusätzlichen kardiovaskulären Risiko aussetzen und die Coxibe das Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Der Einsatz von NSAR, ob selektiv oder nicht, bleibt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit spezifischen Risiken behaftet.

Nach dem Rückzug von Rofecoxib und weiteren COX-2-Hemmern ergab unsere Analyse folgende Aspekte:

– Die Patienten wurden notgedrungen mehrheitlich auf Ibuprofen umgestellt. Der Trend eines vermehrten Einsatzes dieser Substanz hält bis heute an.
– Trotz des damaligen und heute noch gültigen Wissensstands wurden nur wenige Patienten auf Naproxen um- oder eingestellt.
– Nach einem anfänglichen umstellungsbedingten Verschreibungsschub wurde keine nennenswerte Zunahme der Behandlungstage mit nicht-selektiven NSAR beobachtet.
– Trotz der Einführung der bis heute bestdokumentierten Substanz Etoricoxib, die bei identischem kardiovaskulärem Sicherheitsprofil den herkömmlichen NSAR in Bezug auf gastrointestinale Sicherheit und Plättchenaggregation nachweislich eindeutig überlegen ist, wird diese kaum eingesetzt.

Unter diesen Umständen muss davon ausgegangen werden, dass die Verschreibung von selektiven und nicht-selektiven NSAR in der Schweiz die Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Studien kaum widerspiegelt.

Zunahme des Einsatzes von Paracetamol

Zwischen den Jahren 2000 und 2010 verzeichnete die Anzahl Patienten-Behandlungstage mit Paracetamol das grösste absolute Wachstum. Paracetamol ist in der Schweiz für die Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen sowie die symptomatische Behandlung von Fieber und Arthroseschmerzen mit einer Maximaldosierung von bis zu vier Gramm täglich zugelassen [11]. Paracetamol wird in allen Schmerzbehandlungsleitlinien sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen als Analgetikum der ersten Wahl (Stufe I der WHO-Schmerzskala) und als Komedikation bei Intensivierung der Schmerztherapie allgemein empfohlen [12]. Paracetamol kann in jeder Apotheke der Schweiz auch ohne Rezept bezogen werden, da es als mässig wirksames Schmerzmittel mit gutem kardiovaskulärem und gastrointestinalem Sicherheitsprofil eingeschätzt wird. Die klinische Datenlage zu Paracetamol ist ungenügend und wird zunehmend kontrovers diskutiert. So beruhte zum Beispiel das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Paracetamol bei Patienten mit Arthrose im Jahr 2005 auf ganzen 15 Publikationen von randomisierten, kontrollierten Studien unterschiedlicher Qualität mit einer medianen Beobachtungsdauer von sechs Wochen [13]. Verschiedene Metaanalysen beschreiben Paracetamol als Wirkstoff mit schwacher analgetischer Wirkung gegen Arthroseschmerzen bei guter (Kurzzeit-)Verträglichkeit [13–15]. In den letzten Jahren mehrten sich die Stimmen, die die Unbedenklichkeit von Paracetamol in Frage stellten:

– Der weitgehend unbekannte Wirkmechanismus von Paracetamol wurde – zusätzlich zu den angenommenen zentralen Wirkungen – neu als mindestens teilweise über die Hemmung des peripheren COX-2-Isoenzyms ablaufend charakterisiert [16].
– Eine grossangelegte, prospektive, epidemiologische Studie zeigte eine vergleichbare Zunahme des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis bei Frauen, die mehr als 15 Tabletten Paracetamol oder NSAR pro Woche

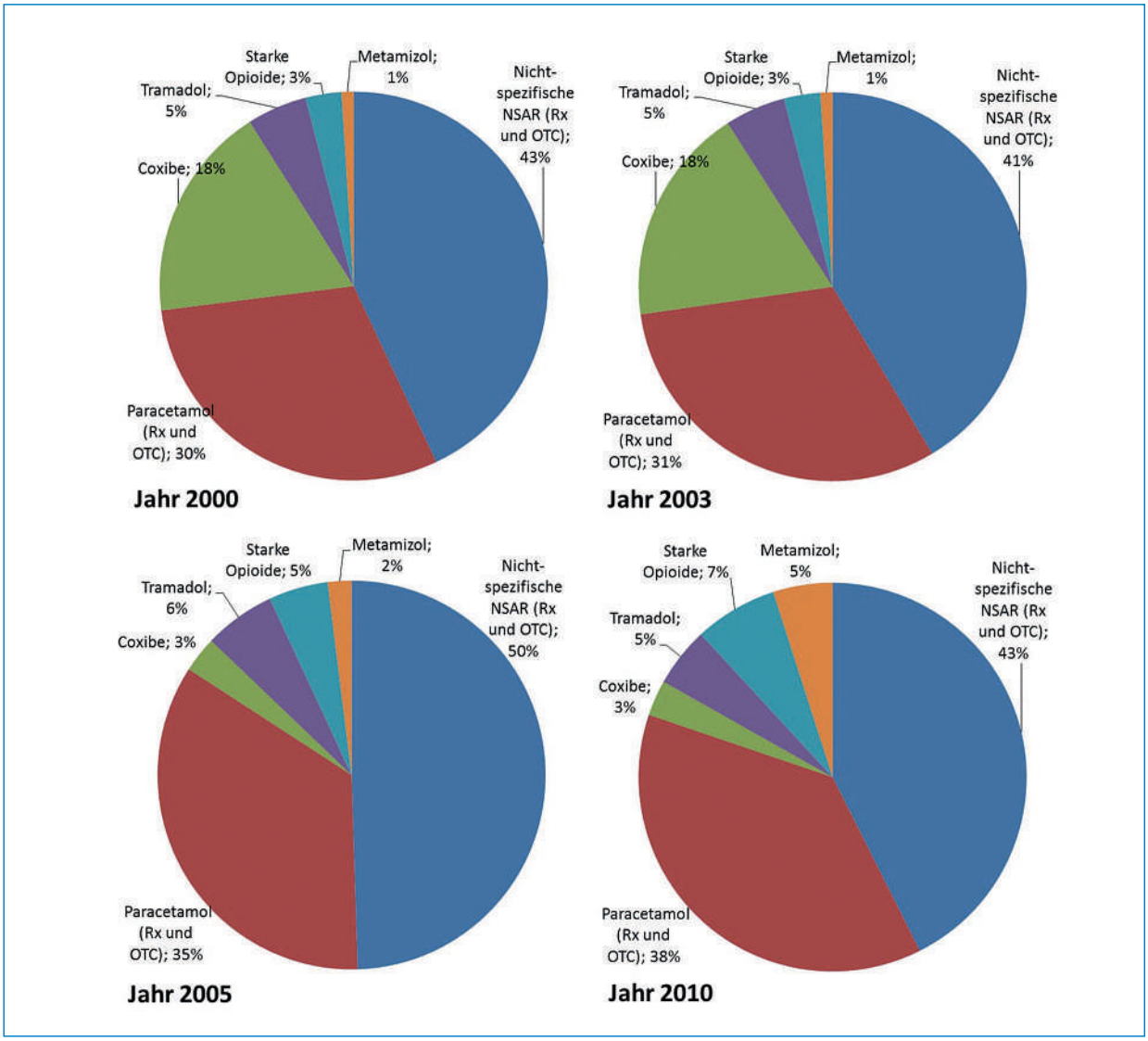

Abbildung 3
Entwicklung der Behandlungstage für die verschiedenen Substanzklassen von 2000 bis 2010. 2003 war das letzte volle Jahr vor, 2005 das erste volle Jahr nach dem Rückzug der Coxibe im Jahr 2004.

einnahmen (RR 1,68 resp. 1,86 im Vergleich zu Frauen, die kein Medikament einnahmen) [17].
- Die Hinweise, wonach Paracetamol den Blutdruck nachteilig beeinflusst, mehrten sich [18, 19].
- Es wurde nachgewiesen, dass die maximale empfohlene Dosierung bei gesunden Probanden von einem Gramm Paracetamol alle sechs Stunden während zwei Wochen lebertoxisch ist [20].
- Der Nutzen einer allgemein empfohlenen intensivierten Kombinationstherapie mit Paracetamol und einem nicht-selektiven NSAR wurde in Frage gestellt, da diese bei Patienten mit Kniearthrose zu keiner verbesserten Schmerzkontrolle, jedoch zu vermehrten Nebenwirkungen führte [21–23].

Zusammenfassend zeigen die neusten Erkenntnisse, dass Paracetamol wahrscheinlich auch über die Hemmung des COX-2-Isoenzyms wirkt, dass diese Hemmung möglicherweise weniger vollständig ist als mit einem NSAR (vereinbar mit der kleineren analgetischen Wirkung), jedoch mit ähnlichen Veränderungen des gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikos wie bei herkömmlichen NSAR einhergehen könnte. Zudem befindet sich die allgemein verbreitete Annahme, dass mit einer niedrig dosierten Kombination von Paracetamol und NSAR eine bessere analgetische Wirkung bei besserer Verträglichkeit und Sicherheit erreicht werden kann, derzeit auf dem Prüfstand.

Zunahme des Einsatzes von Metamizol

Die in der Schweiz zugelassene Indikation für Metamizol lautet «starke Schmerzen und hohes Fieber, welche auf andere Massnahmen nicht ansprechen» [11]. Als einziges Nicht-Opioid-Analgetikum wirkt Metamizol spasmolytisch, so dass es bei Gallen- oder Harnwegskoliken eingesetzt werden kann. Der genaue Wirkmechanismus von Metamizol bleibt unbekannt. Die analgetische Wirkung wird durch seine Hauptmetaboliten über noch genauer zu definierende zentrale und periphere Angriffspunkte am nozizeptiven System erreicht. Die spasmolytische Wirkung beruht auf einer Herabsetzung der

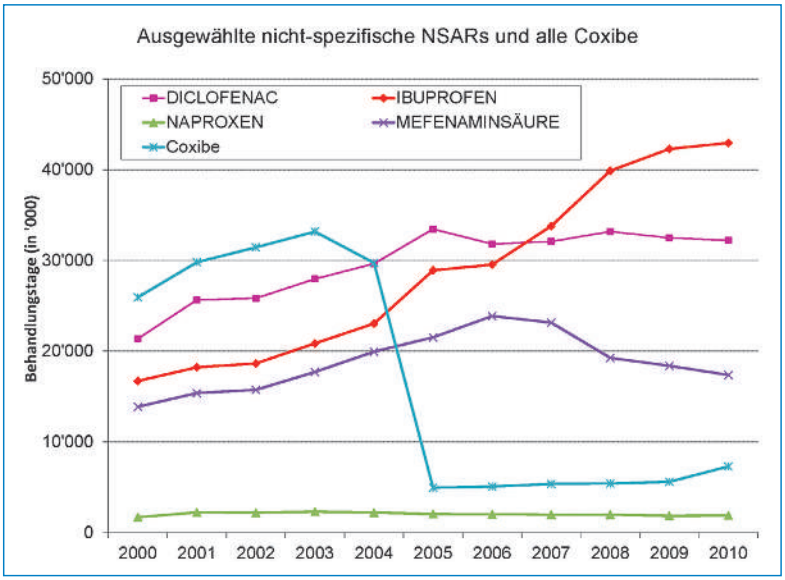

Abbildung 4
Entwicklung der Patiententage für ausgewählte nicht-selektive NSAR und alle Coxibe.

Erregbarkeit der peripheren glatten Muskulatur, die antipyretische Wirkung kommt durch Beeinflussung des hypothalamischen Wärmezentrums zustande [11].
In sehr seltenen Fällen kann Metamizol zu Blutdykrasien (Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie) führen. Zudem können selten anaphylaktische, isolierte hypotensive Reaktionen und Hautreaktionen bis hin zu einem Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom auftreten. Selten wurde auch über eine Verschlechterung der Nierenfunktion, insbesondere bei prädisponierten Patienten, und über akute interstitielle Nephritiden berichtet [11].
In gewissen Ländern wurde das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Metamizol als negativ beurteilt, so dass diese Substanz in diesen Ländern entweder nicht zugelassen (USA, England) oder vom Markt genommen wurde (Schweden) [24]. Trotz Marktverbots ist Metamizol in den USA als Schmerzmittel, insbesondere in der hispanischen Bevölkerung, weit verbreitet: 28% der Latino-Haushalte in Miami deklarierten, Metamizol-Tabletten zu Hause zu haben, die sie sich aus einem lateinamerikanischen Land, oft sogar ohne Rezept, besorgt hatten [25].
Insbesondere die Fälle von Agranulozytose sorgen in Fachkreisen für wiederkehrende Diskussionen. Die Inzidenz der Agranulozytose wurde zwischen 1:1400 in Schweden [26], 1:20 000 in der *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study* [27] und weniger als 1:1 000 000 [28] geschätzt. Mit einer Odds Ratio von rund 26 gehört Metamizol zweifelsohne zu denjenigen Medikamenten, die am häufigsten Agranulozytosen verursachen [28, 29] und dies mit einem Mortalitätsrisiko von bis zu 23% [24]. In Deutschland hat sich der Einsatz von Metamizol zwischen den Jahren 1990 und 2009 um den Faktor 11 multipliziert, und die Anzahl der Spontanmeldungen von Agranulozytosen durch Metamizol haben sich während dieser Zeit mehr als verdreifacht [30]. Ob auch in der Schweiz von einem «letalen Tango» [31] die Rede sein kann, bleibt ungewiss. Im Jahr 2007 registrierte die Pharmakovigilanz von Swissmedic zwei Fälle von Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol, im Jahr 2009 waren es drei [32]. Gemäss der in der Schweiz genehmigten Indikation dürfte das rezeptpflichtige Metamizol kein Analgetikum der ersten Wahl sein. Dennoch konnte gezeigt werden, dass in einem mittelgrossen Kantonsspital jeder dritte Patient Metamizol bekam [32].
Unter den gegebenen Umständen sollte Metamizol in der Schweiz höchstens als Reserve-Analgetikum betrachtet und eingesetzt werden, was jedoch mit der in unserer Analyse beobachteten Verachtfachung seines Einsatzes zwischen den Jahren 2000 und 2010 nicht vereinbar ist.

Zunahme des Einsatzes von Opioiden

Zwischen den Jahren 2000 und 2010 hat sich der Einsatz der ausgewählten starken Opioid-Rezeptor-Agonisten Morphin, Fentanyl und Oxycodon vervierfacht.
Schwache und starke Opioide wirken rein analgetisch, indem sie peripher und zentral die Opioid-Rezeptoren stimulieren. Daher haben sie keine nachgewiesene Wirkung auf weitere mögliche Komponenten oder Formen des chronischen Schmerzes, die nicht über die Nozizeptoren vermittelt werden [33]. Der unumstrittene Stellenwert der schwachen (Stufe II der WHO-Stufenskala) und der starken Opioide (Stufe III der WHO-Skala) bei der Behandlung von Krebsschmerzen [12] wurde im letzten Jahrzehnt weltweit durch einen zunehmenden Stellenwert bei der Behandlung von chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzen ergänzt [34, 35]. Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit der Opioide in unterschiedlichen klinischen Situationen mit chronischen Schmerzen untermauert, unter anderem bei Arthrose [36–40].
Das Potential für medikamentöse Interaktionen und Nebenwirkungen der Opioide muss bei jeder (Wieder-) Verschreibung in Betracht gezogen werden. So ist bei einer Niereninsuffizienz gerade mit Morphin Vorsicht geboten. Insbesondere die opioidinduzierte Obstipation, gegen die sich keine Toleranz entwickelt, kann bei vielen Patienten die Lebensqualität und den Gewinn durch die erreichte Schmerzlinderung stark beeinträchtigen. Aus diesem Grund ist die fixe orale Kombination von Oxycodon mit dem peripher wirkenden Opioid-Antagonisten Naloxon, die seit wenigen Jahren auch in der Schweiz erhältlich ist, ein interessanter und kosteneffektiver therapeutischer Fortschritt [41–43].
Bei der Opioidtherapie sind grosse interindividuelle Unterschiede in der therapeutischen Antwort die Regel, so dass der Wahl des für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Präparats mit der optimalen Dosierung grosse Bedeutung zukommt. Diese Wahl setzt ein angemessenes Wissen (über Wirkungen, Wechselwirkungen, Metabolismus und Nebenwirkungen der Opioide) und Können (Erarbeitung eines individuellen Schmerz-Management-Plans) voraus.

Konklusion

Die erfolgreiche Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen stellt den Arzt vor grosse Herausforderungen, die durch die hohen Erwartungen der Patienten

noch gesteigert werden. Zahlreiche namhafte nationale und internationale Gesellschaften haben ebenso zahlreiche Leitlinien und Empfehlungen veröffentlicht. Angesichts der in dieser Analyse beobachteten Verschreibungsmuster stellen sich folgende Fragen:

- Welchen Stellenwert hat Evidence-based Medicine in der Schmerzbehandlung, wenn die bestdokumentierten Präparate am wenigsten eingesetzt werden und die so gut wie nicht dokumentierten sich den Vorteil der Empirie zunutze machen?
- Wie wird eine akzeptable wissenschaftliche Datenlage über die tatsächliche Wirksamkeit und Sicherheit der zunehmend eingesetzten Substanzen Paracetamol und Metamizol geschaffen?
- Welche Rolle und Kompetenzen haben die Aufsichtsbehörden, zum Beispiel bei der regelmässigen Überprüfung von bestehenden Präparaten, insbesondere wenn neue Erkenntnisse zu neuen Fragestellungen führen, wie in der derzeitigen kontroversen Diskussion über den Stellenwert von Paracetamol?
- Wie kann das fundierte Wissen der verschiedenen Schmerzspezialisten aus den unterschiedlichsten Fachrichtungen mit den Grundbedürfnissen der Hausärzte, die den Grossteil der Schmerzpatienten betreuen, in der täglichen Praxis vereint werden?
- Würden neu überarbeitete und vereinheitlichte, auf Evidenzen basierende, multidisziplinäre schweizerische Behandlungsleitlinien der Entscheidungsfindung bei Haus- und Spitalärzten gerecht werden?

Es ist an der Zeit, sich dieser Fragen anzunehmen.

Der Rückzug der Coxibe war für betroffene Patienten und Verschreiber ein einschneidendes Ereignis, denn innert weniger Wochen mussten alle Patienten auf eine alternative Schmerzbehandlung umgestellt werden.
Der Einsatz von Paracetamol hat sich zwischen 2000 und 2010 mehr als verdoppelt.
Der Rückzug der Coxibe ging mit einer starken und nachhaltigen Zunahme der Verschreibungen von Paracetamol, Metamizol und Opioiden einher.
Nicht zuletzt wegen der starken Fokussierung der Diskussion auf die gastrointestinalen und kardiovaskulären Aspekte der NSAR ist deren Wirkung auf die Niere in den Hintergrund geraten.
Unter den gegebenen Umständen sollte Metamizol in der Schweiz höchstens als Reserve-Analgetikum betrachtet und eingesetzt werden.

Verdankung
Ich danke Herrn Dr. med. Philippe Kress, Kressmed, Glattbrugg, für die kritische Durchsicht der statistischen Erhebungen und die daraus abgeleiteten konstruktiven Kommentare.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Robert Theiler
Chefarzt
Stadtspital Triemli Zürich
Klinik für Rheumatologie
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
Robert.Theiler[at]triemli.zuerich.ch

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.