Therapie chronischer Schmerzen: Update[1]

Teil 1: Einführung, Einteilung von Schmerzen und Therapie mit Nicht-Opiat-Analgetika

Helmut Gerber[a], Patrick Willimann[b], Christoph Konrad[a]

[a] Klinik für Anästhesie, chir. Intensivmedizin, Schmerztherapie und Rettungsmedizin Luzerner Kantonsspital, Luzern
[b] SchmerzMedizin Aarau

Quintessenz

- Der chronische Schmerz unterscheidet sich von dem akuten Schmerz durch die strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Peripherie sowie auf der spinalen und der zentralnervösen Ebene.
- Die normalen inhibitorischen Mechanismen sind mit fortschreitender Dauer überlastet. Dabei nehmen neue signalverstärkende Rezeptoren und Regelmechanismen wie der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor und die Mikroglia an der Schmerzübertragung teil.
- Beim chronischen Schmerz ist auch die kortikale Repräsentation verändert, so dass von einer Schmerzkrankheit gesprochen werden kann.
- Zur Behandlung braucht es neben den bekannten Schmerzmitteln und Co-Analgetika interventionelle Methoden, Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie und alternative Massnahmen.

Nach der Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) stellt der chronische Schmerz eine biosoziale Erkrankung dar, der im Vergleich zum akuten Schmerz über den klinisch erkennbaren Heilungsprozess hinaus andauert. Gewöhnlich spricht man nach einem Monat bis sechs Monaten von einem chronischen Schmerz [1].

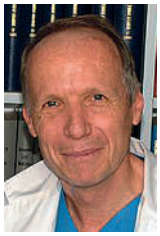
Vom chronischen Schmerz zur Schmerzkrankheit

Der Schmerz ist nicht nur eine Folge des «Einschaltens» des Schmerzsystems in der Peripherie durch einen Insult, sondern reflektiert das Ausmass der Erregung der zentralen Schmerzbahnen [2]. Dauert die Erregung an, kann dies an den Übertragungsstellen als Rarefizierung von Synapsen und Interneuronen sowie als Reduktion der normalen Rezeptorpopulation sichtbar werden. Diese Veränderungen werden als «Neuroplastizität» bezeichnet und stellen das Substrat der Schmerzkrankheit dar.
In der Peripherie kommt es durch eine erhöhte Freisetzung von Neurotransmittern zu Allodynie, Druck- und Hitzehyperalgesie und zu einer sekundären Ausweitung des Schmerzgebiets (sekundäre Allodynie). Auf der spinalen Ebene wird der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptor aktiviert, was eine Reihe von intrazellulären Veränderungen auslöst. Die gesteigerte Reizübertragung kann durch dezendierende inhibitorische Neurone und Transmitter (GABA, Katecholamine, Endorphine, Serotonin) nicht mehr ausreichend moduliert werden. Anatomisch sieht man strukturelle Veränderungen der Nervenfasern mit Zelltod, Degeneration von Axonen und Synapsen [3]. Im Gehirn laufen ähnliche Prozesse ab. Zusätzlich kann die Änderung der kortikalen Repräsentation des schmerzhaften Körperteils zu einer gestörten Wahrnehmung führen [4, 5]. Diese erregungsabhängigen Veränderungen des Nervensystems werden unter dem Begriff «Neuroplastizität» oder «Zentrale Sensitisierung» zusammengefasst [6]. Die Planung einer Schmerzbehandlung sollte diese drei Ebenen berücksichtigen:

1. *Peripherie:* Reduktion der Übererregung und Normalisierung der Empfindung durch Pharmaka, die das «periphere Milieu» beeinflussen (peripher wirkende Analgetika wie Cycloxygenasehemmer, antipyretische Substanzen, Kortikosteroide, Lokalanästhetika, eventuell Opiate, topische Applikationen).
2. *Spinal:* Reduktion einer abnormalen Empfindlichkeit und Übererregung durch Substanzen, die die spinale Übertragung am Hinterhorn beeinflussen (Opiate, Lokalanästhetika, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, alpha-2-Agonisten, Serotonin-Agonisten, Natrium-Kanalblocker, Calcium-Kanalblocker).
3. *Zentral:* Beeinflussung der Schmerzrepresentation und der Schmerzverarbeitung mit Medikamenten (Opiate, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Cycloxygenasehemmer) und ergotherapeutischen Massnahmen (Biofeedback, Spiegeltherapie).

Quantifizierung des chronischen Schmerzes

Schmerzskalen wie die Visual Analog Scale (VAS; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster Schmerz), die Verbal Rating Scale (VRS) oder Numeric Rating Scale (NRS) mit fünf Schmerzintensitäten sind für den chronischen Schmerz validiert [7]. Alternativ kann anhand einer Facial Rating Scale eine Einschätzung der Schmerzen vorgenommen werden (Kleinkinder, demente Patienten).
Bei Patienten mit chronischen Schmerzen muss auch der sensorischen und affektiven Mehrdimensionalität des Schmerzes Rechnung getragen werden. Spezielle Fragebogen wie «Pain detect» dienen der wichtigen Differenzierung von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen [8, 9]. Neben diesen subjektiven Methoden können auch mit der quantitativen sensorischen Testung (QST), zum Beispiel durch Bestimmung der Hitzehyperalgesie



Helmut Gerber

Helmut Gerber ist Consultant für die Firma Medtronic. Christoph Konrad erhielt Vortragshonorare der Firma Pfizer.

[1] Teil 2 und Teil 3 dieses Artikels erscheinen in den folgenden SMF-Nummern.

oder Messung der Fläche der sekundären Allodynie, Informationen gewonnen und Aussagen über die Schmerzempfindlichkeit und die Gefahr der Chronifizierung gemacht werden [10]. So ist eine präoperativ gesteigerte Hitzehyperalgesie prädiktiv für chronische Schmerzen nach einer Herniotomie [11], und die Zunahme der Fläche der taktilen Allodynie macht eine Chronifizierung nach sechs Monaten wahrscheinlich [12].

Chronischer Schmerz und psychische Veränderungen

Psychische Veränderungen können vorbestehend sein und den Patienten für die Entwicklung chronischer Schmerzen prädisponieren. Die psychische Veränderung kann aber auch eine Co-Morbidität des chronischen Schmerzes sein. Unabhängig von der zeitlichen Abfolge gibt es dazu zwei wichtige Erkenntnisse:

1. Patienten, die neben ihrem chronischen Schmerz eine psychische Co-Morbidität aufweisen, haben eine deutlich schlechtere Lebensqualität als diejenigen ohne Co-Morbidität.
2. Das Behandlungsergebnis kann unbefriedigend sein, wenn bei einem chronischen Schmerzpatienten mit psychischer Co-Morbidität nur eine psychologische oder nur eine pharmakologische Behandlung erfolgt.

Deshalb sollte neben der Schmerzerfassung auch die Dysfunktionalität und das maladaptive Krankheitsverhalten des Patienten erfasst werden, zum Beispiel die Anzahl Tage, während deren der Patient schmerzbedingt seinen normalen Verpflichtungen nicht nachkommen konnte oder Zeichen für einen sozialen Rückzug erkennen lässt [13]. Patienten mit «Chronic Widespread Pain» (CWP) haben häufiger einen unsicheren «Attachement»-Stil und benötigen zur Behandlung entsprechende Bewältigungsstrategien [14].

Einteilung der chronischen Schmerzen

Die Triagierung in nozizeptive (somatische und viszerale) und neuropathische Schmerzen wird mit Hilfe der Anamnese, der Erfassung der Schmerzcharakteristik (z.B. brennend und stechend beim neuropathischen Schmerz gegenüber dumpf und drückend beim nozizeptiven Schmerz), der Untersuchung und der Lokalisation von Gebieten mit Allodynie und/oder Hyperalgesie sowie unter Berücksichtigung der Co-Morbiditäten durchgeführt (Kasten).

Als somatoforme Schmerzzustände wurden Beschwerden bezeichnet, bei denen sich trotz eingehender Abklärung keine messbaren Befunde erheben liessen und die deshalb mit der besonderen Persönlichkeit und Erfahrung des Patienten erklärt wurden. Neuere Erkenntnisse, die mit bildgebenden Verfahren (fMRI, PET) gewonnen wurden, lassen diese Definition in einem anderen Licht erscheinen [15].

Tumorschmerzen werden auch als «maligne» Schmerzen im Gegensatz zu «benignen» Schmerzen bei nicht-tumorösen Erkrankungen bezeichnet. An diese Unterscheidung wurde früher die Indikation einer Opiatverschreibung geknüpft, auch mit der Überzeugung, dass es sich dabei um nozizeptive Schmerzen handelt. Heute ist die Unterscheidung nur noch hinsichtlich der Invasivität der schmerztherapeutischen Massnahmen und der akzeptierten Risiken und Nebenwirkungen relevant. Ein Drittel der Tumorschmerzen ist neuropathisch (Nerveninfiltration, Nebenwirkung der Zytostatika), zwei Drittel sind nozizeptiv (Druck, Mediatorenfreisetzung), was entsprechende Behandlungsansätze erfordert (Tab. 1 und 2) [16].

Nozizeptiver und neuropathischer Schmerz

Nozizeptiver Schmerz wird über die Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren für mechanische, thermische und chemische Stimuli) vermittelt; diese sind an die freien Nervenendigungen der A-delta- und C-Faser angeschlossen und vermitteln die somato-viszerale Sensibilität.
Neuropathischer Schmerz entsteht direkt im Nervensystem durch Läsionen, Entzündung oder Dysfunktion eines Teils der Neuroaxis. Es werden periphere neuropathische Schmerzen (Polyneuropathie, Neuralgie, Nervenverletzung, Phantomschmerz) und zentrale neuropathische Schmerzen (z.B. nach Schlaganfall) unterschieden.
Bei vielen chronischen Schmerzzuständen liegen gemischt nozizeptiv-neuropathische Schmerzen vor wie z.B. beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (Algodystrophie, Kausalgie), bei chronifizierten postoperativen und posttraumatischen Schmerzen sowie beim Karzinomschmerz («mixed pain»).

Prinzipien der medikamentösen Schmerztherapie

Werden Anamnese, Untersuchungsergebnisse und Charakterisierung von Schmerzen zusammengeführt, sollte es gelingen, eine zielgerichtete Therapie nach dem zugrundeliegenden Schmerzmechanismus durchzuführen. Der chronische nozizeptive Schmerz wird generell nach dem 3-Stufen-Modell der WHO angegangen [17]. Danach werden zuerst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), dann NSAR und milde Opiate und zuletzt starke Opiate eingesetzt. Kombinationen (multimodale Behandlung) können durch Addition oder Synergismen den Wirkungsgrad vergrössern und Nebenwirkungen reduzieren.

Die relative Wirksamkeit der Analgetika kann als Number Needed To Treat (NNT) ausgedrückt werden. Diese gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um eine 50%-ige Schmerzreduktion zu erreichen. Ist die Number Needed To Harm (NNH) auch bekannt, kann das Ausmass der Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Weiterhin sind die Dosis-Wirkungs-Beziehungen der einzelnen Stoffklassen zu beachten. Während Paracetamol eine lineare Dosis-Wirkungs-Kurve auch bei hohen Dosierungen zeigt, wird beispielsweise bei Diclofenac ab 150 mg/Tag ein «ceiling effect» beobachtet: Eine weitere Dosissteigerung bringt keine weitere Schmerzreduktion

Tabelle 1
Behandlung *nozizeptiver* Schmerzen (somatisch-entzündlich, viszeral).

Medikamentös	Paracetamol
	Metamizol
	NSAR
	Opioide
Interventionell	Nervenblockaden (Lokalanästhetikum, Steroid)
	Radiofrequenz (gepulst, Hitze)
	Epiduraler/intrathekaler Katheter
	Pumpenimplantation

Tabelle 2
Behandlung *neuropathischer* Schmerzen (elektrisierend, kribbelnd, brennend, einschiessend, taub); die Reihenfolge der Anwendung muss je nach Schmerzbild bestimmt werden.

Analgetika	Medikament	Dosierung
	Tramadol (oral)	150 mg/die, max. 200–400 mg/die
	Morphin (oral)	30–100 mg/die, max. 200 mg/die
	Oxycodon	10–40 mg/die; max 40–160 mg/die
	Fentanyl transdermal	25–100 µg / 3 Tage
	Buprenorphin sublingual	0,2 mg, 3–4× täglich
	Buprenorphin transdermal	35–52,5 µg / 4 Tage
Anästhetika	Lidocain-Patch	1 Patch / 12 Stunden auf schmerzhaftes Areal
Antidepressiva	Amitriptylin (TCA)	25–50 mg/die; Steigerung um 10 mg pro Woche
	Duloxetin (SNRI)	30 mg/die; Steigerung bis max. 120 mg
	Venlafaxin (SNRI)	37,5 mg/die; Steigerung bis max. 225 mg
Antikonvulsiva	Carbamazepin	Beginn mit 400 mg abends, Steigerung auf 800 mg/die, NW beachten
	Gabapentin	Beginn mit 100 mg abends, langsame Steigerung auf 900–3600 mg
	Pregabalin	Beginn mit 25 mg abends, langsame Steigerung auf 150–300 mg
	Lamotrigin	Beginn mit 25 mg abends, langsame Steigerung auf 200 mg/die
Interventionell	Je nach Lokalisation mit Transkutaner Nervenstimulation (TENS) oder Hinterstrangstimulation (SCS)	

und verstärkt nur die Nebenwirkungen. Die enterale oder transdermale Anwendung ist der parenteralen vorzuziehen, es sei denn, sie würde als kontinuierliche Infusion erfolgen. Intramuskuläre oder subkutane Injektionen sind in der Behandlung von chronischen Schmerzen obsolet, da die intermittierend hohen Plasmakonzentrationen zur Verstärkung der Nebenwirkungen und im Falle der Opiate zur Ausbildung von Gewöhnungs- und Suchteffekten führen können. Neben der Basistherapie ist die Verschreibung einer Reservemedikation für die Schmerzspitzen («Durchbruchschmerz») notwendig.

Nicht-Opiat-Analgetika

Bei den Nicht-Opiat-Analgetika unterscheidet man zwischen Medikamenten, die analgetisch und antipyretisch wirken (Paracetamol, Metamizol), und den NSAR mit analgetischer und antiinflammatorischer Wirkung. Beide Gruppen haben periphere und zentrale Wirkmechanismen.

Paracetamol

Paracetamol führt zu einer mit Rofecoxib vergleichbaren Hemmung der peripheren Prostaglandinsynthese [18], wirkt aber auch durch die Cyclooxygenasehemmung im ZNS und die Aktivierung der serotoninergen Schmerzhemmung im Rückenmark [19]. Deshalb können Serotoninantagonisten wie Tropisetron oder Granistron die Analgesie durch Paracetamol teilweise aufheben [20]. Untersuchungen an Probanden zeigten, dass durch die verschiedenen zentralen Angriffspunkte von Paracetamol einer Hyperalgesie und Chronifizierung vorgebeugt werden kann [21].
Für Erwachsene gilt eine tägliche Dosis von 4× 1 g oral. Die NNT beträgt 4 (95% CI 2–24). Die Kombination mit NSAR und/oder Opiaten steigert die analgetische Wirkung und reduziert den Morphinbedarf bei Erwachsenen um 6–11 mg/24h [22]. Im analgetischen Vergleich bei akuten Schmerzen entspricht 1 g Paracetamol etwa 25 mg Diclofenac. Insgesamt hat Paracetamol ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Es ist auch als Analgetikum bei niereninsuffizienten Patienten geeignet.
Die Klinik, Diagnostik und Therapie der Paracetamol-Intoxikation wurden in dieser Zeitschrift kürzlich beschrieben [23]. Da viele freiverkäufliche Kombinationspräparate Paracetamol enthalten, ist die Gefahr der akzidentellen Überdosierung gestiegen. Paracetamol wird in der Leber zu 95% metabolisiert und als Paracetamol-Sulfat (20–30%) oder -Glucuronid (60–80%) renal ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird über Cytochrome 450 (CYP2E1, CYP1A2 und CYP3A4) zu toxischen Metaboliten degradiert, die mit Hilfe von Glutathion zu Mercaptursäure abgebaut werden. Fehlt Glutathion beispielsweise ernährungsbedingt, kommt es zur Leber- und/oder Nierentoxizität und zur metabolischen Azidose. Die Therapie der Paracetamol-Intoxikation besteht in der Gabe von N-Acetylcystein.
Die gleichzeitige Einnahme von Paracetamol und Marcumar kann zu einer Verlängerung der INR führen. In letzter Zeit wurde ein Zusammenhang zwischen der Paracetamol-Einnahme von Schwangeren und der Entwicklung von Asthma bei Neugeborenen und Kindern beschrieben. Der genaue Mechanismus ist unklar [24]. In der Schweiz hat sich in den Jahren 2000 bis 2010 die Verschreibung für Paracetamol durch den Rückzug der Coxibe mehr als verdoppelt [25].
Zusammenfassend ist Paracetamol in ausreichender Dosierung ein gut verträgliches Basisanalagetikum, das einer Hyperalgesie entgegenwirken und mit anderen Schmerzmittel problemlos kombiniert werden kann. Da ein wesentlicher Teil der Wirkung über zentrale Mechanismen abläuft, muss genügend hoch dosiert werden. Die gleichzeitige Gabe von Serotoninantagonisten wie antiemetische Setrone sollte vermieden werden.

Metamizol

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat und damit ein potentes, antipyretisches und antispasmodisches Analgetikum.

Es wird angenommen, dass die Wirkung durch die beiden Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin ausgelöst wird. Im Vordergrund stehen jedoch die direkten spasmolytischen Eigenschaften auf die glatte Muskulatur. Deshalb ist es besonders bei viszeralen Schmerzen indiziert. Die maximale tägliche Dosis beträgt 4 g oral oder langsam i.v. (bevorzugt als Infusion). Eine Kombination mit anderen Nicht-Opiat- oder Opiatanalgetika ist möglich. Die Häufigkeit der gefürchteten Agranulozytose wird zwischen 1:1400 und weniger als 1:1 Million angegeben [26]. Selten wird auch über eine Verschlechterung der Nierenfunktion und über eine toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet. Nach einer neuen Übersicht hat der Gebrauch von Metamizol, wahrscheinlich ebenfalls als Folge des Rückzugs der Coxibe, in der Schweiz zwischen 2000 und 2010 um das Achtfache zugenommen [27].
Zusammenfassend hat Metamizol eine besondere Indikation für viszerale, durch Krämpfe der glatten Muskulatur verursachte Schmerzen. Durch die guten analgetischen Wirkungen, vor allem auch in Kombination mit Opiaten, eignet es sich als Reservemedikament im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie. Es sollte nicht als Dauermedikament verordnet werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
NSAR hemmen sowohl die in vielen Geweben und den Thrombozyten vorkommende Cyclooxygenase I (COX-1) als auch die COX-2. Diese wird im Gegensatz zur COX-1 erst auf einen inflammatorischen Stimulus hin in den entzündeten Geweben innerhalb von wenigen Stunden induziert und kann bis auf das Hundertfache ansteigen. Verantwortlich dafür sind die proinflammatorischen Zytokine. Die COX-2-Hemmung ist für die analgetische Wirkung wichtig [28].
COX-Inhibitoren können in fünf Typen klassifiziert werden:
1. Aspirin mit der irreversiblen Inaktivierung der COX-1 durch Azetylierung des Serin-Rests der Cyclooxygenase.
2. Ibuprofen, Diclofenac und Mefenaminsäure, die alle reversible und kompetitive Hemmer der COX-1 und COX-2 sind.
3. Indomethacin, das eine langsame, zeitabhängige und reversible Hemmung beider Isoformen der COX bewirkt.
4. Naproxen und die Klasse der Oxicame, die eine schwache, zeitabhängige und reversible Hemmung der beiden Isoformen bewirken.
5. Die COX-2-Inhibitoren oder Coxibe, die eine enge, zeitabhängige und reversible Bindung zu COX-2 haben.

Die Hemmung der konstitutiven (Gewebe-)COX-1 verringert die Integrität der Magenschleimhaut und führt zu einer Vasodilatation und zur verringerten Adhäsion der Thrombozyten. Für die COX-1-Hemmer beträgt das relative Risiko einer gastrointestinalen Blutung oder Perforation 3,8 [29]. Die Mortalität wird mit 1,5 Fällen pro 10 000 Patienten angegeben [30]. Die Hemmung der COX-2 beeinflusst weder die Thrombozytenfunktion noch die Magenschleimhaut, führt jedoch zur Thromboxanbildung, Natrium- und Wasserretention und einer erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Morbidität. Sie wird dadurch erklärt, dass bei Gefässstenosen durch einen auch nur kurzzeitig entstehendenden Shear-Stress die Thrombozyten aktiviert werden [31].
Die einzelnen NSAR hemmen die COX-1 und die COX-2 in unterschiedlichem Ausmass. Während Aspirin ein reiner COX-1-Hemmer ist und wegen der Thrombozytenhemmung in der Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit benutzt wird, hat beispielsweise Rofecoxib einen ausschliesslichen Effekt auf die COX-2, was die gute analgetische Wirkung erklärt. Im Mittelfeld liegen Celecoxib und Diclofenac, die beide eine etwas grössere Wirkung auf die COX-2 als auf die COX-1 haben. In der weiteren Abstufung kommt Ibuprofen und dann mit der geringsten COX-2-Wirkung Naproxen (Abb. 1 📷) [32].
Wegen der kardiovaskulären Risiken empfiehlt die American Heart Assosciation (AHA) für Koronar-Patienten mit Schmerzen des Bewegungsapparats ein stufenweises Vorgehen [33]:
1. Nicht-pharmakologische Massnahmen (Physiotherapie, TENS)
2. Paracetamol und/oder Aspirin
3. Naproxen
4. Coxibe mit Low-dose-Aspirin

Andere Empfehlungen (kanadischer Konsensus) sind weniger restriktiv [34]:
– Patienten mit Risiko für eine gastrointestinale Blutung: Coxib + Aspirin + PPI

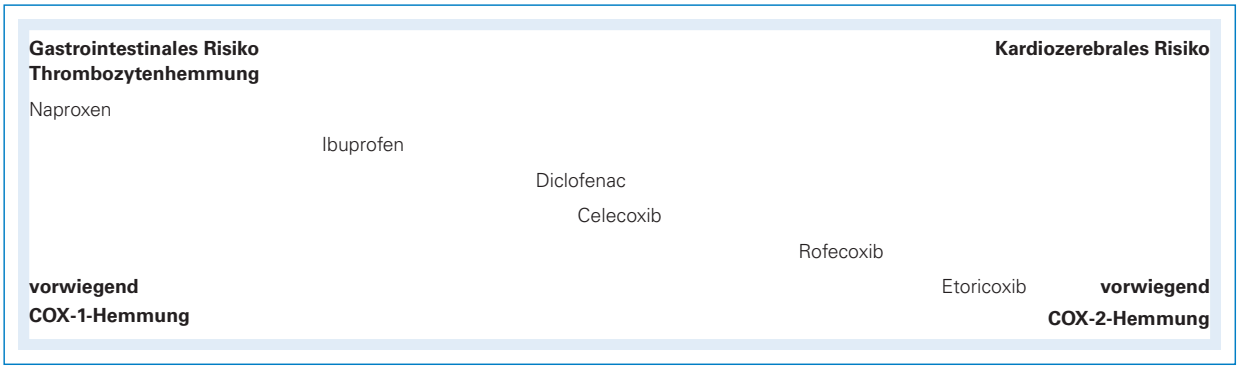


Abbildung 1
Unterschiedliche COX-1- und COX-2-Hemmung ausgewählter NSAR mit entsprechend unterschiedlichen Risiken.

– Patienten ohne Risiko für eine gastrointestinale Blutung: nicht-selektives NSAR + Aspirin + PPI

Eine neue Netzwerk-Metaanalyse mit 116 429 Patienten konnte zeigen, dass nicht nur die neuen Coxibe, sondern auch Diclofenac und in geringerem Ausmass Ibuprofen mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden sind, was wegen der gleichzeitigen Wirkung auf COX-1 und COX-2 nicht erstaunt. Deshalb sollten die Dosis und die Therapiedauer so gering wie möglich sein [35]. Auch eine an den tageszeitlichen Verlauf der Schmerzen adaptierte NSAR-Therapie mit zwischenzeitlicher Erholung der COX-Funktion ist eine Option.
Sowohl die COX-1- wie auch COX-2-Hemmung führen zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und bergen bei hypovolämen Patienten die Gefahr einer Niereninsuffizienz. Weiterhin wurden interstitielle Nephritis und Papillennekrosen beobachtet.
Da alle NSAR plazentagängig sind, können bei Schwangeren und unter der Geburt verschiedene Probleme auftreten: Gefahr des vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus beim Föten mit resultierender pulmonalen Hypertonie, Gefahr eines Oligohydramnions, Hemmung der Wehentätigkeit und gesteigerterte antepartale und postpartale Blutungsgefahr. Ausgenommen ist niedrig dosiertes Aspirin (80–100 mg), das teilweise zur Prophylaxe der Präeklampsie eingesetzt wird und nur eine geringe Wirkung auf den Ductus arteriosus hat.
Eine Dauertherapie mit NSAR hemmt die Knochenbildung und -heilung nach Frakturen und Osteosynthesen mit der Gefahr der Pseudarthrose. Deshalb sollte nach Frakturen, Osteosynthesen und Wirbelsäulen-Operationen die Gabe von NSAR maximal auf zwei Wochen beschränkt werden [36, 37].
Bei 10% der Asthmatiker können COX-Hemmer wegen eines abnormalen Arachnoidinsäurestoffwechsels eine Bronchokonstriktion und NSAR-induziertes Asthma auslösen [38].

Einzelne NSAR in der Übersicht

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASA) wird häufig sowohl als Analgetikum als auch zur Thrombozytenhemmung eingenommen. Die irreversible Blockierung der COX-1 und die damit verbundenen Nebenwirkungen (Thrombozytenfunktion, Magenschleimhaut, Nieren) sind schlecht steuerbar und über Tage anhaltend. Die Gabe von 650 mg ASA entspricht der analgetischen Wirkung von 2,5 mg Morphin. Die NNT für ASA ist 4–5. ASA wird heute vor allem im Rahmen der Kopfschmerz- und Migränebehandlung als Sachets in einer Dosis von bis zu 1000 mg verordnet.

Diclofenac

Diclofenac übt wie die anderen «nicht-Aspirin»-NSAR eine reversible Hemmung sowohl der COX-1 und der COX-2 aus. Die analgetische Wirksamkeit von 50 mg ist mit einer NNT von 2,3 recht hoch. Die maximale tägliche Dosis ist wegen des «ceiling effects» auf 150 mg begrenzt. Die gute analgetische Wirksamkeit bei entzündlichen Erkrankungen kommt von der ausgeprägten COX-2-Hemmung. Während das Risiko für einen Myokardinfarkt bei 0,82 liegt und damit gleich niedrig ist wie für Naproxen, beträgt das Risiko für einen Schlaganfall 2,86 [39].

Ibuprofen

Ibuprofen hemmt die COX-1 mehr als die COX-2. Da es keinen «ceiling effect» gibt, wird mit höherer Dosis auch eine bessere Analgesie erreicht. Die NNT für 400 mg Ibuprofen ist 2,7. Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen sind gering, weshalb Ibuprofen in den USA und Grossbritannien ohne Rezept erhältlich ist. Bei Koronarpatienten ist Vorsicht geboten, da Ibuprofen und Low-dose-Aspirin an derselben Stelle der Cyclooxygenase binden und damit die gewünschte Hemmung der Thrombozytenaggregation aufgehoben wird. Deshalb sollte Ibuprofen erst nach dem Aspirin eingenommen werden [40].

Naproxen

Naproxen ist wie Ibuprofen ein Arylpropylsäurederivat und hemmt die COX-1 deutlich mehr als die COX-2. Die Einzeldosis von 300 mg entspricht der analgetischen Wirkung von 650 mg ASA (NNT 4–5). Die Nebenwirkungen sind ähnlich niedrig wie bei Ibuprofen. Die Interaktion mit Low-dose-Aspirin ist gleich wie bei Ibuprofen [41]. Gegenüber Ibuprofen hat Naproxen eine deutlich längere Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit 12–15 Stunden verglichen mit 2 Stunden für Ibuprofen), so dass nur zwei Dosierungen zu 500 mg am Tag notwendig sind. Naproxen hat das günstigste kardio-zerebrovaskuläre Risikoprofil aller NSAR.

Mefenaminsäure

Mefenaminsäure ist ein Anthranilsäurederivat mit einer reversiblen COX-1- und COX-2-Hemmung und einer Plasmahalbwertszeit von 3–4 Stunden. Die Resorption und damit der Wirkungseintritt ist relativ langsam (max. Wirkspiegel nach 2–4 Stunden). Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit ASA. Wie Aspirin und Indomethacin unterliegt es einem enterohepatischen Kreislauf mit Glucocuronierung und vorwiegend renaler Ausscheidung. Eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte im Laufe der Behandlung ist empfehlenswert. Die Einzeldosis von 250–500 mg muss drei Mal am Tag gegeben werden.

Etodolac, Lornoxicam, Ketorolac

Neuere gemischte COX-1- und COX-2-Hemmer sind Etodolac mit einer Dosierung von 2× 300 mg/die und Lornoxicam mit einer Dosierung von 2× 8 mg /die. Ketorolac wird meistens bei akuten Schmerzen im Rahmen einer multimodalen Behandlung eingesetzt und dann parenteral verabreicht [42]. Es hat eine ausgeprägte opiatsparende Wirkung. In höheren Dosierungen und bei längerer Anwendung wird vermehrt Nierenversagen und eine gestörte Knochenheilung beobachtet [43]. Es eignet sich deshalb bei chronischen Schmerzen nur bedingt als Reservemedikament.

Indomethacin

Indomethacin ist ein Indolsäurederivat mit einer Plasmahalbwertszeit bis zu elf Stunden. Es hemmt langsam beide Isoformen der COX. Ein Äquilibrium mit der Synovial-

flüssigkeit wird nach fünf Stunden erreicht. 25 mg Indomethacin entsprechen einer analgetischen Wirkung von 650 mg ASA, was einer NNT von 4–5 gleichkommt. Die Nebenwirkungen sind gegenüber Ibuprofen höher. Vor allem ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sollte Indomethacin nicht mehr eingesetzt werden. Die Einzeldosis von 25–50 mg beim Erwachsenen sollte im achtstündlichen Abstand oder 75 mg retard 12-stündlich gegeben werden. Da Indomethacin über einen enterohepatischen Kreislauf abgebaut und renal ausgeschieden wird, ist eine regelmässige Überprüfung der Leber- und Nierenwerte erforderlich.

Coxibe

Die Gruppe der Coxibe hemmt in unterschiedlicher Intensität selektiv die COX-2. Die Einzeldosis hat eine 12-stündliche Wirkung. In der Schweiz sind Celecoxib und Etoricoxib erhältlich. Celecoxib hat eine gegenüber Ibuprofen vergleichbare Sicherheit [44]. Die COX-2-Hemmung ist ähnlich wie für Diclofenac. Orale Einzeldosierung von 100 und 200 mg stehen zur Verfügung. Die maximale Dosis von 400 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Etoricoxib hat eine deutlich höhere Selektivität für die COX-2-Hemmung als Celecoxib und eine mit Diclofenac vergleichbare Sicherheit [45]. Orale Einzeldosierungen von 30 mg und 60 mg stehen zur Verfügung.

Grundsätzlich besteht zwischen den einzelnen Coxiben kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen. Rofecoxib war initial für die Schmerzbehandlung zugelassen [46]; erst eine Studie zur Indikationserweiterung (Prävention von Darmpolypen) brachte die kardiovaskulären Risiken zu Tage und führte nach kritischer Analyse auch der VIGOR-Daten zum freiwilligen Rückzug des Präparats [47]. Der Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT) mit Celecoxib und Naproxen wurde wegen der unerwarteten kardiovaskulären Nebenwirkungen von Naproxen vorzeitig beendet [48]. Der Vergleich von Etoricoxib mit Diclofenac (MEDAL) zeigte wahrscheinlich wegen der ausgeprägten COX-2-Hemmung durch Diclofenac keinen wesentlichen Unterschied zwischen den kardiovaskulären Nebenwirkungen der beiden Medikamente.

Fazit zur Gabe von NSAR

Je nach Verhältnis der relativen Hemmung der COX-1 zu COX-2 kann die analgetische Wirkung bei bestimmten Krankheitsbildern günstiger bzw. können die Nebenwirkungen geringer sein. Andererseits empfiehlt es sich, bei Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen auf ein anderes Präparat innerhalb der Klasse zu wechseln. Die Intervallbehandlung wurde schon erwähnt. Die erst nach der klinischen Einführung der Coxibe erkannten zerebro- und kardiovaskulären Nebenwirkungen haben in der Schweiz zwischen 2000 und 2010 zu einem erheblichen Rückgang der Verschreibung geführt [49]. Alternativ wurden mehr Ibuprofen und vor allem mehr Opiate verschrieben, was nicht wünschenswert ist, da dadurch das gute Analgesiepotential der NSAR brachliegt. Die Coxibe haben mit den geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen und dem fehlendem Einfluss auf die Thrombozytenfunktion im Rahmen der NSAR-Behandlung vor allem beim Entzündungsschmerz Vorteile, die unter dem Eindruck des Rofecoxib-Rückzugs oft nicht genutzt werden. Die weitere Entwicklung wird neue galenische Formen von bekannten Präparaten wie zum Beispiel eine Submicron-Formulierung von Diclofenac mit einer schnellen und vergleichbaren Wirkung bei niedriger Dosierung bringen [50]. Andererseits wird das hervorragende analgetische Potential der Coxibe dazu führen, dass durch Anpassung der Galenik und der Dosis eine Wiederzulassung von zurückgezogenen Medikamenten erfolgen könnte.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Helmut Gerber
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
Helmut.Gerber[at]ksl.ch

Literatur

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