

Analgetika in der Selbstmedikation

Pro und contra Kombinationspräparate

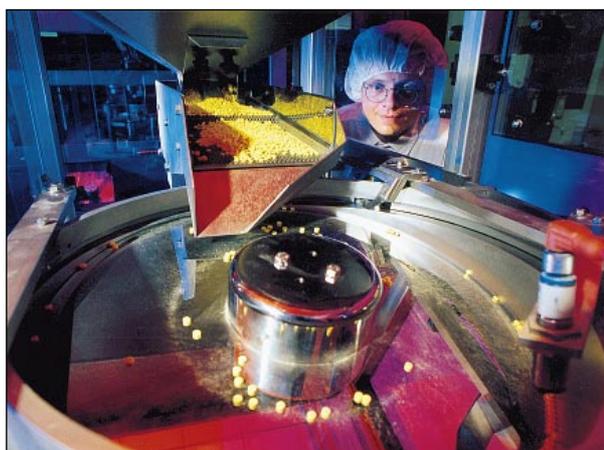
In der Diskussion stehen vor allem rezeptfreie Schmerzmittel aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein.

Kombinationsanalgetika stehen laut Verkaufszahlen bei der Bevölkerung hoch im Kurs. Zahlreiche Mediziner propagieren hingegen die Einnahme von Monopräparaten. Sind bei der Behandlung von Schmerzsymptomen grundsätzlich Einzelwirkstoffe vorzuziehen, oder haben auch Kombinationspräparate eine Berechtigung? Diese Fragen waren Gegenstand eines Symposiums auf dem Kopfschmerzkongreß in Berlin. In den kontroversen Diskussionen wurde das Für und Wider von Kombinationsanalgetika deutlich – insbesondere von rezeptfreien Schmerzmitteln, zusammengesetzt aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein.

Die Rezeptur einer fixen Kombination schwachwirksamer Analgetika mit Koffein ist über 100 Jahre alt: Im Hager Handbuch für Apotheker aus dem Jahre 1887 findet sich ein Migränemittel aus Phenacetin, Salicylsäure und Koffein. Diese Mischung war jedoch nur kurz haltbar. Es sollte bis 1945 dauern, bevor die Salicylsäure gegen Acetylsalicylsäure ausgetauscht wurde und man nun stabile Präparate herstellen konnte.

Das meistgekaufteste rezeptfreie Schmerzmittel in Deutschland ist seit Jahren eine fixe Dreierkombination, bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol und Koffein (Thomapyrin®). ASS reichert sich im Gewebe an und hemmt die Prostaglandin-Synthese. Es wirkt vor allem gegen den entzündlichen und traumatischen Schmerz. Paracetamol

wirkt gegen den mit fiebrigen Erkältungskrankheiten einhergehenden Kopfschmerz. Aber was ist die Indikation von Koffein? Koffein gilt als analgetisches Adjuvans, das den Effekt von ASS und Paracetamol um das 1,3- bis 1,7fache verstärkt, wodurch ein Kombinationsanalgetikum potenter ist als eine Einzelsubstanz. Den wirksamkeitsverstärkenden Ef-



Nach Erkältungspräparaten und Magenmitteln nehmen Analgetika in der Selbstmedikation den dritten Rang der Verkaufszahlen ein. Im Jahr 1996 wurde damit in Deutschland ein Umsatz von 907 Millionen DM erzielt. Foto: Bayer AG

fekt von Koffein hat daher die American Pain Association in ihre Empfehlungen zur Schmerzbehandlung aufgenommen.

Da sowohl ASS als auch Paracetamol eine mehr oder weniger große allergene Potenz haben, spricht eine Menge dafür, Kombinationspräparate einzusetzen. Die dadurch erreichte Senkung der Dosis minimiert die Belastung der Personen, die ihre Befindlichkeitsstörungen des Alltags selbst behandeln. Wie Prof. Johannes M. Fox (Frankfurt/Main) erinnerte, werden die antipyretisch wirkenden Kombinationsanalgetika angeschul-

digt, eine gegenüber Monoanalgetika höhere Nierentoxizität zu besitzen. Ferner wird Koffein angeschuldigt, infolge seiner zentralnervösen Angriffspunkte der mißbräuchlichen Dauereinnahme und Abhängigkeit von Analgetika Vorschub zu leisten. Beide Behauptungen sind laut Fox gründlich widerlegt worden.

Selbst die Daten der Europäischen Transplantations-Association zeigen für alle angeschlossenen Staaten ausnahmslos eine kontinuierliche Reduktion der Analgetika-Nephropathie seit den Verboten von Phenacetin in den Kombinationen („Phenacetin-Niere“). Zur Einschätzung speziell der Nephrotoxizität von Thomapyrin® wurde diese Substanz-Kombination zunächst an Ratten auf die renale Prostaglandin-E₂-Ausscheidung geprüft.

Cyclooxygenase-Hemmer wie ASS reduzieren die vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine in der Medulla der Niere. Eine beeinträchtigte Mikrozirkulation kann deshalb über die PGE₂-Konzentration im Urin nachgewiesen werden. Koffein stimuliert dagegen die PGE₂-Synthese und antagonisiert den ASS-Effekt. In human-pharmakologischen Studien konnten die tierexperimentell erhobenen Befunde zu PGE₂ bestätigt werden.

Die Befürworter der Einzelsubstanz-Analgetika, wie Prof. Christoph Diener (Essen), sehen zunächst die verschiedenen Indikationsbereiche der einzelnen Wirkstoffe. Eine Kombination der deshalb unterschiedlich einzusetzenden

Substanzen steigert die analgetische Wirksamkeit nicht zuverlässig. Es gibt laut Diener nur wenige Studien nach modernen Kriterien, die belegen, daß die Kombination von zwei Analgetika wirksamer ist als die ausreichende Dosis einer Monosubstanz. Proportional zur Anzahl der Wirkstoffe steigen dosis-unabhängig die allergischen Reaktionen.

Der Zusatz von Koffein verstärkt zwar den Effekt von Analgetika. Menschen, die gewohnheitsgemäß Kaffee trinken, könnten diesen Effekt auch durch Trinken einer Tasse Kaffee mit mehr Genuß erreichen, so

Diener. Dagegen führt Koffein bei Menschen, die nicht daran gewöhnt sind, zu Insomnie. Dies ist zumindest bei Migräne unerwünscht. Koffein ist eine psychotrope Substanz, die bei Absetzen nach längerer Einnahme in höheren Dosen ihrerseits Kopfschmerzen induziert.

Für alle analgetischen Wirkstoffe gibt es Risikoindikationen, bei deren Vorliegen man auf die Einnahme verzichten sollte: ASS nicht bei Blutge-

rinnungsstörungen, *Ulcus ventriculi et duodeni* und nicht bei Asthma bronchiale einnehmen; Paracetamol nicht bei Alkoholismus und Leberschäden einnehmen. Ein selektiver Einnahmeverzicht ist mit Kombinationsanalgetika nicht möglich. Aus diesen Gründen wird in den Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft von der Einnahme von Kombinationspräparaten zur Kopfschmerzbehand-

lung abgeraten (siehe DÄ, Heft 46/1997, „Akut“).

Für Prof. Gunther Haag (Elzach) ist es nach den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen jedoch nicht gerechtfertigt, den Kombinationen in der Kopfschmerztherapie eine so negative Beurteilung auszustellen. Nach seiner Ansicht fehlen eindeutige Daten, die belegen, daß Koffein für einen medikamenten-induzierten Kopfschmerz verantwortlich ist. Es sollte aber endlich bewirkt werden, daß Analgetika in der Kopfschmerztherapie nicht länger als drei Tage hintereinander und nicht häufiger als zehn Tage im Monat eingenommen werden. Das gilt für Monosubstanzen ebenso wie für Kombinationsanalgetika. Nur so könne ein Hineinschlittern in den medikamenten-induzierten Kopfschmerz verhindert werden, betonte Haag.

Dr. Jan-Peter Jansen (Berlin) berichtete über eine Befragungsstudie der Charité, die im Rahmen der neurologischen Kopfschmerzsprechstunde durchgeführt wurde. Die 950 Patienten wurden gefragt, ob sie sich derzeit oder früher von einem Kopfschmerzmedikament abhängig fühlten. Erwartungsgemäß wurden mit über 16 Prozent an erster Stelle Ergotamine genannt. An zweiter Stelle mit 4,58 Prozent stand Imigran, und erst ganz am Schluß mit etwa einem Prozent standen Mischpräparate. Auch die Anfrage in über 20 deutschen Schmerzkliniken nach ihren Erfahrungen mit arzneimittel-induzierten Kopfschmerzen erbrachte ein für die Kombinationsanalgetika positives Ergebnis, ein Gefahrenpotential ist also nicht zu erkennen.

Im November hat eine neue klinische Studie begonnen, welche die Vorteile einer Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein belegen soll. Erstmals wird in dieser sechsarmigen, plazebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit der Dreierkombination gegenüber einer Zweierkombination aus ASS und Paracetamol, den drei Monosubstanzen und Plazebo evaluiert. Dazu werden bis 1 700 Kopfschmerzpatienten in bis zu 120 Prüfzentren eingeschlossen. Die Ergebnisse der Studie werden Anfang des Jahres 2 000 vorliegen. Siegfried Hoc

Hypertonie: Ausweitung der Indikationen mehr beachten

Nach den neuen Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga vom November 1997 kann der Arzt in der Monotherapie weiterhin relativ frei wählen zwischen Betablockern, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und Alpha-1-Blockern. Einzige Änderung sind zwei neu aufgenommene Kontraindikationen für die Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einem weniger als vier Wochen zurückliegenden Herzinfarkt dürfen diese Medikamente nicht mehr erhalten. Trotz dieser leichten Einschränkung sollte sich jedoch für jeden Patienten ein gut verträgliches Präparat finden lassen.

Die Bereitschaft zu einer langjährigen Therapie ist jedoch weiterhin gering. Wie Prof. Rainer Kolloch (Universität Münster) auf der 21. Tagung der wissenschaftlichen Sektion der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks bedauerte, werde nur jeder vierte Patient heute optimal behandelt. Damit habe sich die Situation gegenüber früheren Jahren weiter verschlechtert. Vor einigen Jahren galten noch 55 Prozent der Patienten als gut eingestellt.

Dies liegt nun nicht etwa daran, daß die Compliance von Arzt und Patient weiter abgenommen hat. Aber die Ausweitung der Indikation wurde nicht nachvollzogen. Galten früher Blutdruckwerte von 160/95 mm Hg als akzeptabel, so wird heute eine Intervention ab einem Druck von 140/90 gefordert. Nach dieser Logik wird sich die Situation in den nächsten Jahren wohl noch weiter verschlechtern. Die neuesten US-Richtlinien des 6. Reports des Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,

and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) definieren jetzt Werte von über 130/85 mm Hg als bereits „hochnormal“.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Schlaganfall, Retinopathie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Nephropathie oder klinischen Zeichen einer Herzerkrankung sollte ab diesem Wert bereits medikamentös behandelt werden, und zwar auch ohne einen vorherigen Diätversuch. Grundlage der Empfehlung ist die Erkenntnis, daß die medikamentöse Therapie einer weiteren Organschädigung vorbeugen kann. Da die Studien bei nierenkranken Patienten mit ACE-Hemmern durchgeführt wurden, gelten diese Mittel hier als Mittel der Wahl. Die deutschen und amerikanischen Empfehlungen unterscheiden sich in zwei weiteren Punkten.

JNC-VI fordert bei den Patienten ohne Risikofaktoren als erstes Medikament Betablocker oder Diuretika. Die Hochdruckliga läßt auch die neuen und in der Regel teuren Substanzen (neben ACE-Hemmer auch Kalziumantagonisten und Alpha-1-Blocker) zu. Des Weiteren hat JNC-VI die Phase einer Diätberatung, die der Indikation zur medikamentösen Therapie vorgeschaltet ist, von sechs auf zwölf Monate verlängert (in Deutschland ein bis sechs Monate). Sie zieht damit knapp ein halbes Jahr nach der Publikation die Konsequenzen aus der DASH-Studie. Die Studie hatte gezeigt (DÄ, Heft 48/1996), daß die reichhaltige Ernährung mit Obst und Gemüse und die Senkung des Anteils von tierischen Fetten zu einer deutlichen Blutdrucksenkung führt, die in vielen Fällen eine medikamentöse Therapie erübrigt. Rüdiger Meyer