



Fixkombinationen in der medikamentösen Schmerztherapie

Zur Schmerzmedikation stehen zunehmend Medikamente zur Verfügung, die mehrere Wirkstoffe in einem Fixkombinationspräparat vereinen. Wir erklären die Vor- und Nachteile dieser Fixkombinationen und geben einen Überblick über die gebräuchlichsten Schmerzmedikamente mit kombinierten Wirkstoffen in Österreich.

SCHMERZMITTEL MIT FIXEN WIRKSTOFFKOMBINATIONEN

Fixkombinationen von Analgetika vereinen zwei oder mehr schmerzstillende Wirkstoffe in einem einzelnen Medikament. Idealerweise haben die Wirkstoffe komplementäre Wirkmechanismen und können miteinander in einer additiven (Wirkstoff plus Wirkstoff) oder synergetischen Weise (die Wirksamkeit ist besser als die der Summe der Einzelteile) agieren.¹

Eine Schmerzmittel-Fixkombination kann außerdem eine Verbindung aus Analgetikum und einem Wirkstoff sein, der das Schmerzmittel verträglicher macht und Nebenwirkungen abmildert. Beispielsweise reduziert Naloxon in Fixkombination mit Oxycodon die mit dem Opioid einhergehende Nebenwirkung Obstipation.²

Bei der Fixkombination sind die unterschiedlichen Wirkstoffe bezüglich Dosierung und Freisetzung mittels spezifischer Galenik aufeinander abgestimmt. Der Schmerz kann somit effektiv behandelt werden, während die Toxizität aufgrund der geringeren Dosierung reduziert wird.

VORTEILE VON FIX- KOMBINATIONSPRÄPARATEN

Es gibt fundierte pharmakologische und praktische Gründe für die Verwendung von Fixkombinationen in der medikamentösen Schmerztherapie. Zahlreiche Fixkombinationspräparate zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen.³ Im Vergleich mit Einzelwirkstoffen bieten sie eine potenziell bessere Wirksamkeit auf die zugrundeliegende

Schmerzphysiologie und somit bessere Schmerzreduktion bei geringeren Nebenwirkungen. Ein Fixkombinationspräparat zu verwenden kann insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn die enthaltenen Einzelwirkstoffe unterschiedliche analgetische Mechanismen haben und synergetisch wirken. Allerdings kann der Synergieeffekt in bestimmten Fällen auch Nebenwirkungen verstärken.⁴

Es muss immer gewährleistet sein, dass die Fixkombination im Vergleich zur Gabe von Einzelpräparaten bei gleicher Wirksamkeit nicht mehr Nebenwirkungen hat. Beim Auftreten von Nebenwirkungen muss festgestellt werden, welche Bestandteile der Fixkombination dafür verantwortlich sind, was in bestimmten Fällen allerdings schwierig sein kann.⁵



BESSERE THERAPIE-ADHÄRENZ

Der größte Vorteil von Fixkombinationen liegt in der Adhärenz. Patientinnen und Patienten mit Polymedikation sind froh, wenn bei der Anzahl der täglichen Tabletten etwas eingespart werden kann.

Die Evidenzen und Erfahrungen in anderen Therapiebereichen (HIV, Bluthochdruck, Diabetes, Tuberkulose) zeigen, dass die Adhärenz aufgrund von Fixkombinationsmedikamenten dann am besten ist, wenn die Zahl der Pillen, die reduziert werden kann, am größten ist.⁶ Bei der Verschreibung einer Fixkombination sollte jedoch bedacht werden, dass die Adhärenz von vielen Faktoren abhängt. Mögliche bessere Adhärenz, Bequemlichkeit und geringere Kosten bzw. geringere Rezeptgebühren für die Patientinnen und Patienten sollten daher nicht die vorrangigen Gründe für eine Schmerztherapie mit Fixkombinationspräparaten sein.

VERSCHREIBUNG VON FIXKOMBINATIONSPRÄPARATEN

Vor der Verschreibung einer Fixkombination muss überprüft werden, wie komplex das bisherige Medikamentenregime der Patienten ist. Idealerweise führen die Patienten eine Medikamentenliste, in der sowohl die Wirkstoffe als auch die Markennamen der eingenommenen Medikamente verzeichnet sind. Nehmen die Patientinnen und Patienten eine große Zahl verschiedener Medikamente ein, besteht die Möglichkeit, dass es beim Umstieg auf eine Fixkombinationstherapie zu einer unbeabsichtigten Doppel- oder Unterdosierung kommt. Den Patienten muss gezeigt werden, welche Medikamente durch die Fixkombination ersetzt werden.

FIXKOMBINATIONEN MIT NSAR

Ist zum Beispiel absehbar, dass ein Schmerzpatient eine längerfristige NSAR-Therapie benötigt und Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen vorliegen, so kommt eine Fixkombination von NSAR und PPI („Magenschutz“) in Betracht. Dafür sind in Österreich zwei Präparate verfügbar, in denen NSAR und PPI fix kombiniert sind. Eines enthält Diclofenac und Misoprostol. Bei dieser Fixkombination kann als Nebenwirkung Diarrhö auftreten. Die zweite Fixkombination enthält Naproxen und Esomeprazol, wobei

sich nach Einnahme zunächst der PPI auflöst und anschließend das NSAR. Ein Vorteil dieser Fixkombination liegt auch darin, dass beim Absetzen des NSAR jedenfalls nicht auf das gleichzeitige Absetzen des PPI vergessen werden kann oder umgekehrt ein NSAR kontinuierlich ohne PPI eingenommen wird.

Seit einigen Jahren sind weitere NSAR-Fixkombinationen verfügbar: beispielsweise l.v.-NSAR (Diclofenac) mit zentral wirksamen Muskelrelaxanzien wie Orphenadrinitrat, die bei einer Reihe von Akutschmerzen wegen der Synergie hinsichtlich krampflösender, schmerzstillender und entzündungshemmender Wirkung zum Einsatz kommt. Für die Kombination Ibuprofen/Coffein belegt eine Studie eine verstärkte analgetische Wirkung bei Schmerzen nach Zahnextraktionen.⁷ In einer Studie mit Patientinnen und Patienten mit akuten Rücken- und Nackenschmerzen und Schmerzen bei Bewegung zeigte sich hingegen die Fixkombination Ibuprofen/Coffein nicht als wirksamer gegenüber Ibuprofen alleine und Placebo.⁸ Sie sollten in diesen Indikationen daher nicht bevorzugt werden. Eine Fixkombination von Ibuprofen und Paracetamol erwies sich als gut verträglich bei gutem Sicherheitsprofil und in seiner analgetischen Wirkung Monotherapien mit diesen beiden Wirkstoffen überlegen.⁹ Dies bestätigten auch Studien aus dem perioperativen Bereich. Das NSAR Dexketoprofen in Kombination mit dem Opioid Tramadolhydrochlorid kann als Fixkombinationspräparat zur kurzfristigen symptomatischen Behandlung akuter mäßig starker bis starker Schmerzen verwendet werden.¹⁰

KUMULATIONSRISSIKO BEI PARACETAMOL

Paracetamol ist ein Nichtopioid-Analgetikum, das weltweit häufig zur Behandlung einer Vielzahl akuter und chronischer Schmerzzustände eingesetzt und nach wie vor empfohlen wird. Es gehört nicht zur Gruppe der NSAR. Seine Gabe ist jedoch nicht völlig unbedenklich. So steigt in Abhängigkeit von der Tagesdosis das Risiko kardiovaskulärer, gastrointestinaler und renaler Nebenwirkungen. Des Weiteren ist bei hohen, therapeutisch nicht empfohlenen Dosen die potenzielle Lebertoxizität eines intermediären Paracetamol-Meta-

boliten zu beachten.¹¹ Daher wurde für rezeptfreie Paracetamolpräparate die empfohlene Maximaldosis beim geriatrischen Patienten pro Tag auf 2 g reduziert. Bei ärztlicher Verschreibung (Rezept) liegt die empfohlene Tagesdosis bei 3 g, die Tagesmaximaldosis von 4 g darf nicht überschritten werden.¹¹ Kombinationspräparate mit Paracetamol sind auch als Over-the-Counter(OTC)-Produkte erhältlich. Mittel gegen Schmerzen bei Fieber und Erkältung können Paracetamol enthalten, beispielsweise in Fixkombination mit Ibuprofen oder Propyphenazon. Zur Behandlung von leichten bis mittelstarken Schmerzen, etwa bei Schmerzen der Gelenke, Kopfschmerzen und Migräne, Regelschmerzen und Zahnschmerzen, ist auch die rezeptfrei erhältliche, niedrig dosierte Fixkombination von Acetylsalicylsäure (ASS)/Coffein/Paracetamol gebräuchlich. Diese Medikamente werden bei kurzzeitiger Selbstmedikation und Beachtung der Kontraindikation als relativ harmlos angesehen.¹² Schmerzpatientinnen und -patienten sind sich der Risiken oft nicht bewusst, die höhere Dosen sowie der Langzeitgebrauch von Paracetamol wie auch von ASS mit sich bringen können. Um beispielsweise potenzielle Hepatotoxizität durch unbeabsichtigte kumulative Paracetamoldosen zu vermeiden, sollten die Schmerzpatienten daher vor Beginn einer Therapie mit einem Paracetamolpräparat angeben, welche anderen, eventuell Paracetamolhaltigen Over-the-Counter-Medikamente sie sonst noch einnehmen.¹¹

PARACETAMOL UND OPIOIDE

Fixkombinationen von Opioid/Paracetamol bieten aber auch wichtige Vorteile – im Vergleich zur Opioid-Monotherapie wird die Opioiddosis reduziert und Nebenwirkungen werden vermindert, bei gleicher oder besserer analgetischer Wirksamkeit.¹¹

Beispiele für Fixkombinationen von Paracetamol mit Opioiden sind Codein/Paracetamol¹¹, Tramadol/Paracetamol und Oxycodon/Paracetamol. Die synergetischen Vorteile der Fixkombination wurden in Reviews für Codein/Paracetamol¹¹ und bei Tramadol/Paracetamol¹³ gezeigt. Dass Opiode reduziert werden können, zeigten zwei Studien, die Tramadol/Paracetamol mit Tramadol-Monotherapie bei der Be-



Bilder-Box

handlung von subakuten Schmerzen im unteren Rückenbereich verglichen sowie bei Schmerzen nach ambulanter Operation an der Hand mit intravenöser Regionalanästhesie. Die Behandlung mit der Fixkombination reduzierte den Tramadolbedarf in beiden Studien um 24 Prozent und zeigte deutlich weniger Nebeneffekte als eine Tramadol-Monotherapie.¹⁴

ZUSAMMENFASSUNG: VOR- UND NACHTEILE VON FIXKOMBINATIONS-PRÄPARATEN IN DER SCHMERZ-THERAPIE

Die Vorteile einer Schmerzmittel-Fixkombination liegen in der Reduktion der Anzahl der einzeln einzunehmenden Medikamente und der damit verbundenen besseren Therapie-Adhärenz und Bequemlichkeit in der Anwendung für die Patientinnen und Patienten. Ein Argument für die Fixkombination aus Sicht der Patienten ist die bessere Übersichtlichkeit, Kostenreduktion bzw. die geringere Rezeptgebühr.

Fixkombinationen können aufgrund der additiven oder synergetischen Wirkung der kombinierten Wirkstoffe eine bessere analgetische Wirksamkeit als die Einzelwirkstoffe aufweisen. Somit können auch die Dosen potenziell problematischer Wirkstoffe reduziert werden, das Analgetikum wird besser verträglich bzw. die Risiken für Komplikationen sinken. Nachteile von Fixkombinationen sind, dass die Dosen der Einzelkomponenten nicht angepasst werden können, das Risiko einer

Über- oder Unterdosierung besteht, sowie bei Nebenwirkungen der ursächliche Wirkstoff schwer oder gar nicht identifiziert werden kann.

WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG:

O. Univ.-Prof. DDr. HANS-GEORG KRESS
Vorstand der Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie der Medizinischen Universität Wien

Prim. Mag. Dr. GREGOR KIENBACHER
Ärztliche Leitung Klinikum Theresienhof Frohnleiten

Prim. Univ.-Prof. Dr. RUDOLF LIKAR
Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin, interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg

OÄ Dr. WALTRAUD STROMER
Oberärztin an der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Landeskrankenhaus Horn

Referenzen:

- 1 Raffa R. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:257-264.
- 2 Kim ES. Oxycodone/Naloxone Prolonged Release: A Review in Severe Chronic Pain. *Clin Drug Investig.* 2017 Dec;37(12):1191-1201.
- 3 Eine Übersicht bietet: O'Brien J. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews* 2013;3:9-22 Table 2.
- 4 Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol.* 2006;25 Suppl 1:9-15.
- 5 Raffa R et al: Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4: 1697-1708.

- 6 Bangalore S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-20139.
- 7 Weiser TE. Efficacy and safety of a fixed dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *European Journal of Pain* 2018;22 (1): 28-38.
- 8 Predel HG et al. A randomized, placebo- and active-controlled, multi-country, multi-center parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose combination of 400 mg ibuprofen and 100 mg caffeine compared with ibuprofen 400 mg and placebo in patients with acute lower back or neck pain. *J Pain Res.* 2019 Sep 23;12:2771-2783.
- 9 Aitken P et al. An integrated safety analysis of combined acetaminophen and ibuprofen (Maxigesic®/Combogestic®) in adults. *J Pain Res.* 2019; 12: 621-634.
- 10 Varrassi G et al. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dextketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-to-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther.* 2019 Nov;36(11):3174-3185.
- 11 Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risk of oral paracetamol alone or with codeine. Still a good option. *Curr Med Res Opin* 2017;33:289-304.
- 12 Schilling A. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:19-27.
- 13 Raffa R et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-285.
- 14 Filitz J et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain Manag Nurs.* 2008;136:262-270.
- 15 Pergolizzi JV Jr et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012;5:327-46.
- 16 Perrot S et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther.* 2006;28:1592-1606.
- 17 Rawal N et al. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. *J Pain Res.* 2011;4:103-110.