



# Acetylsalicylsäure 1000 mg: hohe Evidenz und gute Verträglichkeit bei akuten Kopfschmerzen

Jens Seibel

Kopfschmerzen treten überwiegend im mittleren Lebensalter auf. Sie haben nicht nur einen unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen, sondern auch auf deren Arbeits- und die Leistungsfähigkeit. Die meisten Betroffenen behandeln akut auftretende Kopfschmerzen im Rahmen der Selbstmedikation. Nationale wie internationale Leitlinien empfehlen Acetylsalicylsäure (ASS) als Mittel der ersten Wahl und bewerten die wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit von ASS mit der höchsten Stufe.

## Akute Kopfschmerzen in der Selbstmedikation

Fast alle Menschen sind im Laufe ihres Lebens von Kopfschmerzen betroffen. Die lebenslange Prävalenz von Kopfschmerzen liegt weltweit bei 96%, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer [1]. Die beiden häufigsten Kopfschmerzformen sind Spannungskopfschmerz und Migräne. Der Spannungskopfschmerz ist gekennzeichnet durch einen beidseitigen dumpfen oder drückenden Schmerz, der als mild oder moderat empfunden wird und sich nicht durch körperliche Aktivitäten verstärkt. Die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von Spannungskopfschmerz variieren weltweit von 30,8% bei Frauen und 21,4% bei Männern [2].

Migräne zeigt sich typischerweise durch einen einseitigen, pulsierenden oder pochenden Schmerz, der als moderat bis schwer empfunden wird und sich häufig durch körperliche Aktivität verstärkt. Begleitsymptome können Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit sein. Die weltweite Prävalenz wird mit 18,9% bei Frauen und 9,8% bei Männern angegeben [2].

Über die Hälfte der Betroffenen Migräne-Patienten stimmt die Behandlung nicht mit einem Arzt ab, bei Spannungskopfschmerzen ist die Zahl noch deutlich höher. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der Beratung in der Selbstmedikation zu Verträglichkeit und Wirksamkeit der Akutmedikation [3].

## ASS 900 mg/1000 mg: Mittel der 1. Wahl in den Leitlinien von Spannungskopfschmerz und Migräne

Eine aktuell publizierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft

für Neurologie (DGN) [4] in Zusammenarbeit mit sechs weiteren Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz konzentriert sich auf die Behandlung von Kopfschmerzen vom Spannungstyp. In der Akuttherapie sehen die Autoren die Monotherapie mit ASS (500–1000 mg) sowie Paracetamol und Ibuprofen am besten belegt. Wegen der Gefahr der Entstehung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes sollten diese Analgetika an maximal 15 Tagen im Monat verwendet werden. Kombinationspräparate dieser Wirkstoffe mit Coffein zeigten im Vergleich laut Leitlinie zwar eine erhöhte Wirksamkeit, aber auch eine schlechtere Verträglichkeit. Die Anwendung dieser Kombi-Präparate wird deshalb erst nachrangig empfohlen und auf eine Anwendung von maximal 10 Tagen pro Monat begrenzt. Eine multimodale Therapie aus nichtmedikamentösen und medikamentösen Verfahren kann effektiver sein als eine alleinige Pharmakotherapie. Auch bei der Behandlung der akuten Migräneattacke bestätigt eine Leitlinie der DGN [5] in Zusammenarbeit mit Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz die Wirksamkeit von ASS (900–1000 mg) und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) sowie deren Kombination mit Coffein. Bei leichteren und mittelstarken Migräneattacken sollte zunächst mit diesen Präparaten behandelt werden.

Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) kommt in ihren Leitlinien zu vergleichbaren Empfehlungen. In Bezug auf Spannungskopfschmerz [6] sind ebenfalls OTC-Analgetika wie ASS (500–1000 mg) und weitere NSAID Mittel der ersten Wahl – noch vor Kombinationen mit Coffein. Und ganz analog zur deutschen Leitlinie empfiehlt die EFNS zur Behandlung des akuten Migräneanfalls ASS (1000 mg) sowie

Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Paracetamol sowie die Kombinationen mit Coffein [7].

### **Innovative Galenik: schneller Zerfall – schnelle Wirkung**

Durch eine schnelle und effektive Schmerzlinderung sinkt der Bedarf von Patienten, zusätzliche Medikamente zur Verbesserung der Wirkung einzusetzen, die zu unerwünschten Wirkungen führen könnten.

Die Zeit bis zur ersten Schmerzreduktion beziffert eine aktuelle gepoolte, retrospektive Analyse von drei Studien (BAY 15120, BAY 15529, BAY 15722) auf 20 Minuten bei ASS (N=684) und 18,6 Minuten bei Paracetamol (PCM) (N=273). Sowohl in Bezug auf die erste Schmerzreduktion als auch in Bezug auf die effektive Schmerzreduktion sind beide Wirkstoffe vergleichbar und signifikant besser als Placebo [8]. Die Teilnehmenden durften ab 6 Stunden vor der Untersuchung sowie im gesamten Untersuchungszeitraum weder essen noch Getränke, die Alkohol oder Coffein enthielten, zu sich nehmen.

In zwei der drei Studien, die der gepoolten Analyse zugrunde liegen, war das Studienmedikament eine Tablette mit einer neuen, schnell freisetzenden Galenik. Diese Tabletten zur Einnahme beinhalten den Wirkstoff in mikronisierter Form sowie eine Brausekomponente, bestehend aus Natriumcarbonat. Es hat sich gezeigt, dass diese neue Formulierung für Tabletten zum Einnehmen in vivo die Auflösungszeit und die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration erheblich verringert. Die kleine Partikelgröße des Wirkstoffs bietet eine größere Oberfläche als die normale ASS-Tablette, was zu einer schnelleren Auflösung und folglich zu einer schnelleren Absorption führt [9].

### **1000 mg ASS vergleichbar verträglich wie Placebo**

Eine aktuelle gepoolte, retrospektive Analyse [8] bestätigte die gute Verträglichkeit von ASS 1000 mg als einmalige Gabe. In den ausgewerteten Studien zeigten sich bei 94,7% der Teilnehmer keine gastrointestinalen Nebenwirkungen (N=684), im Placebo-Arm blieben 91,4% der Teilnehmer ohne gastrointestinale Nebenwirkungen. In Bezug auf Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen liegen ASS und PCM auf Placebo-Niveau.

Bei einem Vergleich zwischen den oben erwähnten schnell freisetzenden Tabletten und einer herkömmlichen Galenik in Bezug auf gastrointestinale unerwünschte Ereignisse [10] zeigte sich ein überraschendes Ergebnis: Probanden, die ASS in der schnell freisetzenden Galenik einnahmen, berichteten über weniger medikamenteninduzierte gastrointestinale Nebenwirkungen als die Placebo-Gruppe. Als möglichen Grund nennen die Studienautoren das subjektiv bessere Allgemeinbefinden durch die schnelle Schmerzlinderung nach der Einnahme der Tabletten mit innovativer Galenik. Probanden, die reguläre ASS-Formulierungen einnahmen, hatten hingegen im Vergleich zu Placebo ein signifikant erhöhtes Risiko für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen. Bezogen auf das Sicherheitsprofil gab es Unterschiede zwischen Probanden unter ASS und Placebo, nicht aber zwischen der Gruppe, die herkömmliche ASS-Tabletten

einnahmen, im Vergleich zur Gruppe, die schnell freisetzende Tabletten erhielten.

Die Dosierung (0–500 mg versus 501–1000 mg) hatte keinen Einfluss auf das Auftreten arzneimittelunabhängiger und arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse. Von 9288 Probanden nahmen 6029 Probanden ASS und 3259 Probanden Placebo ein. Von den 6029 Probanden der ASS-Gruppe nahmen 827 Probanden eine Kombination aus ASS und Pseudoephedrin, die übrigen nahmen ASS-Monopräparate, davon 796 Probanden die schnell freisetzenden Tabletten ein.

### **Zusammenfassung**

Die Anforderungen, die von Verbrauchern an ein wirksames akutes Schmerzmittel gestellt werden, sind ein schneller Wirkeintritt und eine spürbar relevante Schmerzlinderung bei insgesamt guter Verträglichkeit. Acetylsalicylsäure (ASS) ist durch einen Wirkeintritt nach etwa 20 Minuten [9], eine effektive Schmerzreduktion [8] und eine gute Verträglichkeit [10] nach über 125 Jahren auf dem Arzneimittelmarkt immer noch Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von leichten bis mittelschweren Schmerzen wie Spannungskopfschmerzen oder leichteren bis mittelstarken Migräneattacken [4–7]. ASS in einer neuen, schnell freisetzenden Galenik beschleunigt den Wirkeintritt auf 16,3 Minuten (bei 1000-mg-Tabletten [9]) und reduziert medikamenteninduzierte gastrointestinale unerwünschte Ereignisse unter Placebo-Niveau [10].

## Literatur

1. Rizzoli P, Mullally W. Headache. *Am J Med* 2018;131:17–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.005> (accessed on 03.05.2024).
2. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3) (accessed on 03.05.2024).
3. Porst M, et al. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020 [Migraine and tension headache in Germany: Prevalence and disease severity within the BURDEN of Disease Study]. *J Health Monitoring* 2020;5(S6). DOI 10.25646/6988.2 (accessed on 03.05.2024).
4. Neeb L, et al. Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp, S1-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Diagnosis and treatment of tension headache, S1 guideline, 2023. In: German Society of Neurology (Ed.), Guidelines for Diagnosis and Treatment in Neurology.] Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (accessed on 03.05.2024).
5. Diener H-C, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Treatment of acute migraine attacks and migraine prophylaxis, S1 guideline, 2022, DGN and DMKG. In: German Society of Neurology (Ed.), Guidelines for Diagnosis and Treatment in Neurology.] Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (accessed on 03.05.2024).
6. Bendtsen L, et al. EFNS guideline on the treatment of tension headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17(11):1318–25. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x (accessed on 03.05.2024).
7. Evers S, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;26(9):968–81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x> (accessed on 03.05.2024).
8. Pooled Analysis of Studies BAY 15120, BAY 15529 and BAY 15882. Bayer HealthCare. Unpublished data.
9. Cooper SA, et al. Evaluation of onset of pain relief from micronized aspirin in a dental pain model. *Inflammopharmacology* 2012;20:233–42. <https://doi.org/10.1007/s10787-012-0121-0> (accessed on 03.05.2024).
10. Lanas A, Werz O, Mikhail E. Vergleich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse zwischen schnell freisetzenden Tabletten und regulärer Acetylsalicylsäure (Aspirin)-Galenik nach kurzfristiger Anwendung: eine Metaanalyse randomisierter klinischer Studien. [Comparison of gastrointestinal adverse events between fast-release tablets and regular acetylsalicylic acid (aspirin) formulations after short-term use: a meta-analysis of randomised clinical trials.] *Inflammopharmacology* 2023;31:2369–81. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01264-3> (accessed on 03.05.2024).

Conflict of interest: J. Seibel is an employee of Bayer Vital GmbH.

Medical writing and publication funded by Bayer Vital GmbH.

## Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 19.06.2024

Akzeptiert am: 22.08.2024

Veröffentlicht am: 17.10.2024