

NSAR in der pädiatrischen Rheumatologie

Obwohl heute neue Therapien verfügbar sind, spielen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) noch immer eine wichtige Rolle in der Behandlung von Kindern mit rheumatologischen Erkrankungen. In diesem Artikel werden Wirkmechanismen und das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen NSAR erläutert. Die Behandlung pädiatrischer Patienten mit NSAR erfordert eine engmaschige Kontrolle, um die Wirksamkeit zu überprüfen, Dosisanpassungen vorzunehmen und Nebenwirkungen rechtzeitig zu erfassen.

Von Federica Vanoni

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden häufig verordnet, um Schmerzen und Fieber bei Kindern zu lindern. Aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung sind NSAR bei rheumatologischen Krankheiten nützlich, insbesondere bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA). Sie waren über Jahrzehnte hinweg die Basistherapie bei dieser Erkrankung (1). NSAR haben auch weiterhin einen hohen Stellenwert, und die meisten Kinder mit JIA werden zu Beginn mit einem NSAR behandelt. Trotzdem gab es bis anhin nur zu wenigen NSAR Studien bei Kindern, und noch weniger Substanzen dieser Medikamentenklasse sind für Kinder zugelassen.

Wirkmechanismus

NSAR hemmen pro-inflammatorische Prozesse, die zu einer chronischen Entzündung führen. Der grösste Teil der anti-entzündlichen NSAR-Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms Zykllooxygenase (COX), das für die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostazyklinen nötig ist. Die einzelnen NSAR können zusätzlich spezifische Wirkmechanismen aufweisen. So hemmt beispielsweise Indomethacin die Mobilität der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten im entzündeten Gewebe.

Es gibt zwei COX-Isoformen, COX-1 und COX-2, die sich bezüglich der Verteilung und der Expression in den verschiedenen Geweben unterscheiden. COX-1 ist weit verbreitet und wird in den meisten Geweben konstitutiv exprimiert. Es sorgt für die Synthese von Prostaglandinen, die für das Aufrechterhalten der Zytoskelettprotektion, der Plättchenaggregation, der vaskulären Homöostase und der renalen Durchblutung notwendig sind. Demgegenüber wird COX-2 als Antwort auf verschiedene inflammatorische und proliferative Stimuli gebildet.

Traditionelle NSAR sind nicht selektive COX-Inhibitoren, die sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmen. Die Hemmung COX-1-abhängiger Prostaglandine beeinträchtigt die Zytoskelettprotektion der Magenzellen sowie die Plättchenaggregation. Darum kann die COX-1-Blockade zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie abdominalen Schmerzen, Magenreizung oder gastrointestinalen Ulzera führen. Hingegen wirkt die Hemmung der COX-2-abhängigen Prostaglandine anti-inflammatorisch, analgetisch und fiebersenkend. Die selektiven COX-2-Hemmer haben die mit NSAR-verbundene gastrointestinale Toxizität vermindert.

Stellenwert der NSAR

Im Allgemeinen werden NSAR eingesetzt, um Symptome und Steifheit bei JIA und anderen rheumatologischen Erkrankungen zu lindern. Während die analgetische Wirkung der NSAR rasch einsetzt, dauert es länger, bis sich ihre antientzündlichen Effekte entfalten. Diese können höhere Dosierungen erfordern als für die Analgesie.

In der Regel kommen NSAR als First-line-Monotherapie bei Kindern mit Oligoarthritis, systemischer Arthritis (sJIA) oder Enthese-assoziiierter Arthritis (ERA) infrage, falls die Krankheitsaktivität gering ist und keine Faktoren vorliegen, die für eine schlechte Prognose sprechen (2). Das Ansprechen auf eine Therapie mit NSAR und intraartikulären Steroiden ist insbesondere bei Oligoarthritis sehr gut und bei den meisten Patienten erfolgreich. Beim polyartikulären Subtyp ist die initiale Behandlung mit NSAR zwar ebenfalls indiziert, die Wirksamkeit der NSAR muss jedoch nach 6 bis 8 Wochen überprüft werden. Falls die Erkrankung mit NSAR allein nicht kontrolliert werden kann, muss eine krankheitsmodifizierende Substanz (DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug) wie beispielsweise Methotrexat hinzukommen.

Die anti-entzündliche Wirkung kann höhere Dosen erfordern als die Analgesie.

Die Wirksamkeit sollte erst nach mehreren Wochen evaluiert werden.

Falls DMARD oder Steroidinjektionen die Krankheitsaktivität kontrollieren, sind die NSAR abzusetzen.

Früher glaubte man nicht, dass NSAR die zugrunde liegende Pathophysiologie oder die langfristige Prognose wesentlich beeinflussen könnten, ausser möglicherweise bei Kindern mit ERA. Es gibt jedoch Anhaltspunkte dafür, dass NSAR die Progression von Knochenveränderungen in der Wirbelsäule Erwachsener mit ankylosierender Spondylitis (AS) verlangsamen können (3).

Die Erfahrung mit COX-2-Hemmern bei Kindern ist begrenzt. Der pädiatrische Einsatz dieser Medikamente sank aufgrund von Bedenken bezüglich der kardiovaskulären Toxizität bei Erwachsenen und des Rückzugs von Rofecoxib vom Markt im Jahr 2004. Meloxicam, ebenfalls ein COX-2-Hemmer, erwies sich in einer kontrollierten Studie mit Kindern (4) im Vergleich mit Naproxen als wirksam und sicher.

Bei anderen rheumatologischen Erkrankungen besteht die Rolle der NSAR in erster Linie in der Linderung muskuloskeletaler Beschwerden. So können Myalgie, Arthralgie oder Arthritis bei pädiatrischem systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose (MCTD: mixed connective tissue disease) durch antientzündliche Dosierungen wirksam gelindert werden.

Welches NSAR für welchen Patienten?

Es gibt eine ganze Reihe verschiedener NSAR, und mehrere Überlegungen sind bei der Auswahl für den jeweiligen Patienten hilfreich (Tabelle). Acetylsalicylsäure (ASS) ist das älteste NSAR und es wurde seit vielen Jahren zur Behandlung der Gelenksymptome bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Obwohl ASS als Basisbehandlung in der pädiatrischen Rheumatologie durch neue NSAR weitgehend ersetzt wurde, spielt ASS weiterhin eine Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Kawasaki-Syndrom.

Manche NSAR scheinen bei einem bestimmten Subtyp der JIA wirksamer zu sein. Beispielsweise kann Indomethacin nützlicher sein, um Symptome einer systemisch beginnenden JIA (SoJIA: systemic-onset JIA), wie Fieber und Perikarditis, einzudämmen. Ibuprofen ist ebenfalls ein sehr wirksames fiebersenkendes Mittel bei SoJIA. Retardpräparate am Abend können nächtliche Schmerzen und Morgensteifigkeit lindern. Das Ansprechen auf ein bestimmtes NSAR und seine Nebenwirkungen sind individuell sehr variabel. Darum bedeutet das Ausbleiben der Wirkung eines NSAR nicht, dass auch alle anderen NSAR unwirksam wären. Im Durchschnitt sprechen etwa 50 Prozent der Patienten auf das zuerst gegebene NSAR an. Wenn ein Kind nicht auf das NSAR anspricht oder toxische Nebenwirkungen auftreten, ist in der Regel ein Versuch mit einem anderen NSAR gerechtfertigt.

Man sollte jedes NSAR mehrere Wochen lang geben, um seine Wirksamkeit zu beurteilen. Falls ein Kind gut darauf anspricht, sieht man eine symptomatische Verbesserung häufig nach 2 Wochen. Es kann aber durchschnittlich 4 Wochen dauern, bis das Therapieansprechen eintritt, bei 25 Prozent der Kinder können es bis zu 3 Monate sein. Naproxen erreicht seine maximale Wirksamkeit in der Regel rascher als andere NSAR. Zusätzliche Faktoren können für Patientenpräferenz und Therapieadhärenz eine Rolle spielen, zum Beispiel die Verfügbarkeit der Substanz in flüssiger Form oder die Einnahmefrequenz. Der Gebrauch mehrerer NSAR gleichzeitig wird nicht empfohlen, weil dadurch das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen und Organtoxizität steigt, während es keinen belegten Nutzen einer NSAR-Kombination gibt. Dosierung und Einnahmefrequenz variieren je nach NSAR (Tabelle).

Welche Kontrollen sind nötig?

Die regelmässige Kontrolle des Blutbildes, der Leber- und Nierenwerte sowie eine Urinuntersuchung alle 3 bis 6 Monate ist bei allen Patienten mit langfristiger, täglicher NSAR-Therapie notwendig. Bei Patienten mit aktiver systemischer Erkrankung sollte ein Monitoring der Leberfunktion, inklusive Serumalbumin, insbesondere bei jedem Dosiswechsel erfolgen. Es gibt keine Studien zum Absetzen von NSAR bei JIA-Patienten. In der Regel werden NSAR in der niedrigst möglichen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum gegeben. Werden sie zusammen mit DMARD oder Biologika eingesetzt, sollte man die NSAR absetzen, sobald die Krankheitsaktivität unter Kontrolle ist. Auch können sie kurz nach einer Steroidinjektion abgesetzt werden, sofern eine Remission eintritt.

Tabelle:

Häufigste in der pädiatrischen Rheumatologie verwendete NSAR

Substanz	Dosis mg/kg KG/Tag	Maximaldosis pro Tag	Frequenz	Applikation	Anmerkungen
Naproxen	10–20	1000 mg	1 x täglich	p.o.	Cave: Pseudoporphyrie
Ibuprofen	30–40	2000 mg	3 x täglich	p.o.	bestes Verhältnis Toxizität/Wirkung
Ketoprofen	2–4	300 mg	3- bis 4 x täglich	p.o., i.m., i.v.	schlechtestes Verhältnis Toxizität/Wirkung
Indomethacin	1,5–3	200 mg	3 x täglich	p.o.	weniger günstiges Toxizitätsprofil; vorzugsweise als Basistherapie bei sJIA
Diclofenac	2–3	150 mg	3 x täglich	p.o., rektal	
Meloxicam	0,25	15 mg	1 x täglich		1 x täglich möglich
Celecoxib	< 2 Jahre, 10–25 kg KG: 100 mg > 2 Jahre 25–50 kg KG: 200 mg			p.o.	
Acetylsalicylsäure	antientzündliche Dosis: 80–100 mg (< 25 kg KG) 2500 mg/m ² (> 25/kg KG)	4900 mg	2 bis 4 x täglich	p.o.	Assoziation mit Reye-Syndrom

p.o.= per os; i.m.= intramuskulär; i.v.: intravenös; sJIA: systemische juvenile idiopathische Arthritis

Sicherheit und Toxizität

Im Langzeitgebrauch sind NSAR bei Kindern relativ sicher. Ein Grossteil der verfügbaren Information zur Toxizität stammt aus Fallberichten, Fallserien oder retrospektiven Kohortenstudien, sodass exakte Angaben zu Inzidenz und Prävalenz verschiedener Toxizitäten schwierig sind. Im Allgemeinen kommen die meisten Toxizitäten in einem mehr oder weniger grossen Ausmass bei allen NSAR vor, obwohl es beim individuellen Patienten weniger Nebenwirkungen mit einer bestimmten Substanz im Vergleich mit einer anderen geben kann.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere gastrische Ulzera, sind bei pädiatrischen Patienten seltener als bei Erwachsenen, was zum Teil auf das Fehlen von Risikofaktoren zurückzuführen ist (z.B. vorangeschrittenes Alter, frühere gastrointestinale Blutungen, Magengeschwüre oder kardiovaskuläre Erkrankungen). Trotzdem klagen viele Kinder unter NSAR über abdominelle Schmerzen, Übelkeit und mangelnden Appetit. Bei diesen Kindern sollten andere Ursachen für gastrointestinale Symptome (z.B. psychosoziale Faktoren oder andere Medikamente) in Betracht gezogen werden.

Die Pathogenese gastroduodener Schleimhautschäden beruht auf lokalen und systemischen Effekten, die auf NSAR zurückzuführen sind. Die systemische Wirkung spielt dabei die bedeutendste Rolle. Sie ist hauptsächlich das Resultat einer Hemmung der Prostaglandinsynthese, führt zu einer Beeinträchtigung zytoschutziver Funktionen, wie der epithelialen Schleimproduktion, der Sekretion von Bikarbonat, der Schleimhautdurchblutung sowie der epithelialen Proliferation, und erhöht die Empfindlichkeit der Schleimhaut gegenüber Verletzungen. Bei diesen Patienten kann eine gastroprotektive Substanz wie Misoprostol, ein Histamin-(H₂-)Blocker oder ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) parallel zum NSAR hilfreich sein (5), für andere Patienten empfiehlt sich ein selektiver COX-2-Hemmer. Die verschiedenen NSAR sind mit unterschiedlich hohen Nebenwirkungsraten bezüglich schwerer gastrointestinaler Komplikationen assoziiert: Zum Beispiel ist Ibuprofen mit dem niedrigsten Risiko verbunden, während Indomethacin, Naproxen und Acetylsalicylsäure mit einem mittleren und Ketoprofen mit dem höchsten Risiko einhergeht (6). Wenn NSAR immer zusammen mit dem Essen eingenommen werden, kann das die gastrointestinalen Symptome minimieren. Falls keine gastrointestinalen Risikofaktoren bestehen, sind gastroprotektive Substanzen bei NSAR-Gabe nicht nötig.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die Daten aus mehreren klinischen Studien und Beobachtungsstudien mit Erwachsenen legen nahe, dass mit einigen NSAR und COX-2-Hemmern (Rofecoxib und Valdecoxib) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko verbunden ist (Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ischämie, Hypertonie, Exazerbation einer kongestiven Herzinsuffizienz).

Daten zur kardiovaskulären Toxizität bei Kindern sind rar. Zudem ist zu bedenken, dass bereits das grundlegende kardiovaskuläre Risiko bei Patienten, die mit NSAR behandelt werden, erhöht sein kann (z.B. bei SLE oder Behçet-Syndrom).

Hepatologische und renale Nebenwirkungen

Jedes NSAR kann die Leber schädigen und zu einer Erhöhung der Transaminasespiegel führen. Diese Nebenwirkung ist jedoch selten klinisch relevant und verschwindet häufig spontan. Sie kann aber auch eine Dosisreduktion oder eine zeitweilige Pause der NSAR-Therapie erfordern. Darüber hinaus kann der Befund erhöhter Transaminasen irreführend sein, da diese auch bei einer unbehandelten JIA erhöht sein können, insbesondere bei SoJIA sowie bei SLE.

Dass NSAR renale Nebenwirkungen auslösen können, ist wohlbekannt. Die begrenzt verfügbaren Daten zur Prävalenz renaler Komplikationen bei Kindern lassen darauf schließen, dass diese deutlich seltener sind als bei Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Komplikation ist eine reversible Niereninsuffizienz, die durch den Einfluss der NSAR auf die Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Prostaglandine sichern die Nierendurchblutung über die Synthese lokaler Vasodilatoren. Die Inhibition der Prostaglandinsynthese unter NSAR-Therapie kann diesen protektiven autoregulatorischen Prozess hemmen, was zu einer ungebremsten Vasokonstriktion und einer mangelnden renalen Durchblutung führt. Diese Form der Niereninsuffizienz ist in der Regel innerhalb von 24 bis 72 Stunden reversibel (7). Zu den Risikofaktoren gehören eine bestehende Nierenerkrankung (z.B. SLE) oder ein Status mit Hypovolämie und Salzverlust mit hoher Plasmenreninaktivität (z.B. Gastroenteritis, Sepsis, kongestive Herzinsuffizienz, Zirrhose, Diuretika-therapie). Indomethacin ist das NSAR, das am häufigsten mit diesen Nebenwirkungen in Zusammenhang steht (8).

Es gibt vereinzelte Berichte über eine akute interstielle Nephritis mit nephrotischem Syndrom unter NSAR. Man nimmt an, dass diese seltene Nebenwirkung eine Hypersensitivitätsreaktion ist. Sie beginnt ganz plötzlich mit Hämaturie, schwerer Proteinurie und Flankenschmerzen.

Eine renale papilläre Nekrose kann mit mehreren NSAR vorkommen, darunter Ibuprofen. Sie ist in der Regel durch eine schmerzfreie Leukozyturie und eine Hämaturie ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion charakterisiert.

Weitere Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen auf das ZNS sind mit Kopfschmerzen, Fatigue, Schlafstörungen und Hyperaktivität variabel. Unter den NSAR wird Ibuprofen am häufigsten als Ursache einer aseptischen Meningitis erwähnt, SLE-Patienten scheinen dafür besonders anfällig zu sein. Ein Tinnitus kann mit jedem NSAR vorkommen, besonders jedoch mit Acetylsalicylsäure (9). Bezüglich dermatologischer Nebenwirkungen wurden mehrere Hautreaktionen beschrieben, wie Pruri-

tus, Urtikaria, masernartige Ausschläge, Erythema multiforme und fototoxische Reaktionen. Die Pseudoporphyrie, eine Fotodermatitis, die durch rasche Blasen- und Narbenbildung sonnenexponierter Haut gekennzeichnet ist, kommt in Verbindung mit Naproxen bei Kindern mit JIA vor. Alle Befunde bis auf die Narben verschwinden nach dem Absetzen des Naproxens. Die Blasen können jedoch für mehrere Monate persistieren (10).

NSAR vermindern die Thrombozytenaggregation, weil sie deren Prostaglandinsynthese stören. Diese Nebenwirkung ist bei allen NSAR reversibel, ausser bei Acetylsalicylsäure, welche COX für die gesamte Lebensdauer eines Thrombozyten irreversibel inaktiviert. Diese Nebenwirkung muss bei der Planung chirurgischer Eingriffe berücksichtigt werden.

Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die schwere Leber- und Gehirnschäden verursachen kann. Sie scheint mit einer Salicylatbehandlung, insbesondere bei Windpocken oder Grippe, assoziiert zu sein. Das Reye-Syndrom kommt heutzutage kaum noch vor, was möglicherweise auf den Rückgang des Salicylatgebrauchs oder auch auf andere Faktoren zurückzuführen ist.

Über eine potenzielle hämatologische Toxizität der NSAR (aplastische Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie) wurde berichtet, diese Nebenwirkungen sind jedoch selten (9).

Schlussfolgerung

Seit Jahrzehnten gehören nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Basisbehandlung bei vielen pädiatrischen rheumatologischen Erkrankungen. Obwohl heute neue Therapien verfügbar sind, spielen die NSAR noch immer eine wichtige Rolle, besonders bei JIA. Die Behandlung der pädiatrischen Patienten mit NSAR erfordert eine engmaschige Kontrolle, um die Wirksamkeit zu überprüfen, Dosisanpassungen vorzunehmen und Nebenwirkungen rechtzeitig zu erfassen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Federica Vanoni

Cheffe de Clinique

Unité Romande de Rhumatologie Pédiatrique (URRP)

Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie (DMCP)

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV

Rue du Bugnon 46

1011 Lausanne

E-Mail: federica.vanoni@chuv.ch

Dieser Artikel wurde für die PÄDIATRIE in Englisch verfasst. Die Übersetzung erfolgte durch Dr. Renate Bonifer.

Wenn ein NSAR nicht wirkt oder Nebenwirkungen auftreten, sollte ein anderes NSAR versucht werden.

Falls keine gastrointestinales Risikofaktoren bestehen, sind gastroprotektive Substanzen bei NSAR-Gabe nicht nötig.

Literatur:

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767–778.
2. Wahezi DM, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis: an update on current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (8): 975–989.
3. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (10): 1616–1622.
4. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 563–572.
5. Mulberg AE, Linz C, Bern E et al. Identification of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993; 122 (4): 647–649.
6. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–772.
7. Lindsley CB, Warady BA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Renal toxicity. Review of pediatric issues. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29 (1): 10–13.
8. Carmichael J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med* 1985; 78: 992–1000.
9. Lindsley CB. Uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatrics. *Am J Dis Child* 1993; 147: 229–236.
10. Mehta S, Lang B. Long-term followup of naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (10): 2252–2254.