

Sinnvoll eingesetzt überwiegt der Nutzen

Nichtsteroidale Antirheumatika

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind Schmerzmittel, die ihrer entzündungshemmenden Wirkung wegen, symptombezogen zur Rheumatherapie eingesetzt werden. Die meisten NSAR hemmen Cox-1 und Cox-2 unselektiv, jedoch mit Präferenz für die Hemmung des einen oder anderen Isoenzym.

NSAR sind schwache organische Säuren, sie liegen im sauren Milieu des Magens in nicht ionisierter Form vor und weisen zumeist eine starke Bindung an Albumin auf. Sie hemmen die Isoenzyme der Cyclooxygenase (COX). Anfang der 1990er Jahre wurden die beiden heute bekannten Isoformen der COX entdeckt. COX-1 wird konstitutionell in den meisten Geweben als "housekeeping enzyme" exprimiert, unter anderem in Magen-Darmtrakt, Nieren und Thrombozyten. Seine physiologische Funktion beinhaltet die basale Prostaglandinsynthese, die zytoschutz wirkt, zum Beispiel auf die Magenschleimhaut. COX-2 wird unter anderem durch entzündliche, tumoröse und vaskuläre Prozesse induziert (1).

Die meisten NSAR hemmen COX-1 und -2 unselektiv, jedoch mit Präferenzen für die Hemmung des einen oder anderen Isoenzym (Abb. 1). Paracetamol wirkt analgetisch und antipyretisch, jedoch kaum antiphlogistisch und beeinflusst die Thrombozytenaggregation nicht, was auf eine primär zerebrale COX-Hemmung hindeutet. Erwünschte Wirkungen der NSAR sind die Analgesie bei akuten und chronischen Schmerzen, die Antipyrese durch Hemmung der Prostaglandinsynthese im ZNS und die Entzündungshemmung.

Selektivität von Coxiben

Das stark vereinfachte Modell einer anti-inflammatorischen Wirkung durch eine COX-2-Hemmung bei Verursachung von Nebenwirkungen durch eine COX-1-Hemmung hat zur Entwicklung von selektiv COX-2 hemmenden Substanzen wie Lumiracoxib und Rofecoxib geführt (Abb. 2).

Es besteht keine Evidenz dafür, dass ein spezifisches NSAR für eine bestimmte Indikation wirksamer ist als andere (10). Verlässliche Daten zur Arzneimittelsicherheit liegen nur für die Coxibe und für Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen vor. Für sämtliche anderen Substanzen fehlen Daten aus genügend grossen randomisierten kontrollierten Studien mit ausreichend langer Behandlungsdauer.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der NSAR sind von Individuum zu Individuum unterschiedlich, weswegen unserer Erfahrung nach bei jedem Patienten nach dem optimalen Präparat, respektive der optimalen Substanzgruppe gesucht werden muss.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Substanzgruppen und Präparate. Wird eine Analgesie oder Antipyrese angestrebt, sollte primär Paracetamol eingesetzt werden. Nur falls eine zusätzliche Entzündungshemmung gewünscht wird, ist ein

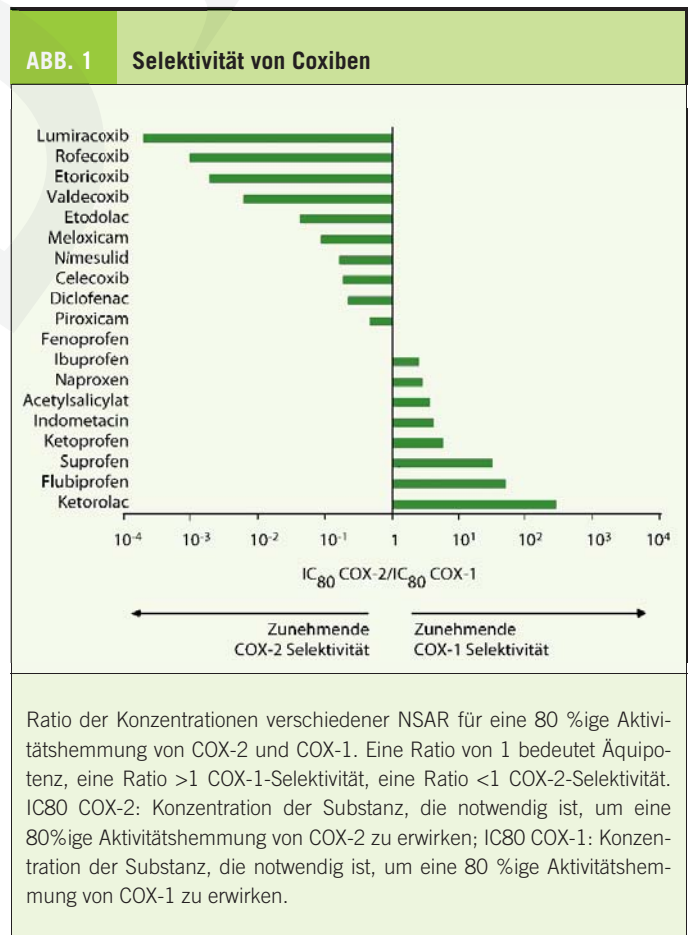


Dr. med. Michael Gengenbacher
Basel

NSAR einzusetzen – zurückhaltend eingesetzt, so kurzfristig und so niedrig dosiert wie möglich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass NSAR bei rheumatoider Arthritis nur eine symptomatische Wirkung aufweisen, jedoch den Krankheitsverlauf beziehungsweise die Gelenkerstörung nicht beeinflussen.

Aus pharmakologischer Überlegung ist langwirksamen NSAR den Vorzug zu geben, um eine kontinuierliche Entzündungshemmung zu gewährleisten.

Personen mit Rheumatoider Arthritis zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Deswegen sollte bei RA im Allgemeinen zuerst ein Therapieversuch mit Naproxen unternommen werden.



Adaptiert von Warner und Mitchell (2)

TAB. 1 NSAR – wichtigste Substanzgruppe und Präparate				
Gruppe	Substanzname	Markenname (Bsp.)	Plasma-Eliminations-Halbwertszeit (h)	Dosierung Erwachsene (mg/Tag)
Salicylate	Acetylsalicylsäure	Aspirin®	ca. 0.2	2000–6000
Pyrazolone	Phenylbutazon	Butadion®	60–70	200–600
Indole	Indomethacin	Indocid®	1–4	50–200
	Acemetacin	Tilur®	4–8	60–180
Fenamensäuren	Mefenamensäure	Ponstan®	2–4	500–1500
Arylessigsäuren	Diclofenac	Voltaren®	1–2	50–150
	Propionsäuren	Ibuprofen	Brufen®	2
Oxicame	Naproxen	Apranax®	12	500–1000
	Piroxicam	Felden®	50–60	20
	Meloxicam	Mobicox®	20	7.5–15
Coxibe	Lornoxicam	Xefo®	3–4	8–16
	Celecoxib	Celebrex®	10	200–400
	Etoricoxib	Arcoxia®	20	30–60

TAB. 2 Praktische Anwendung der NSAR und Coxibe bei gastro intestinalem (GI) und kardiovaskulärem (KV) Risiko (7)			
	GI Risiko ¹ tief (kein RF)	GI Risiko moderat ¹ (1-2 RF)	GI Risiko ¹ hoch (>2 RF)
KV Risiko tief	NSAR	Coxib/NSAR + PPI	Coxib +PPI
KV Risiko hoch	Naproxen +PPI+ Aspirin ²	Naproxen +PPI+ Aspirin ²	Paracetamol + ev. Opioid

² Naproxen Einnahme 2h nach Aspirin (Naproxen: Proxen®, Aleve®, Naproxen-Mepha®, Vimovo® mit Esomeprazol)

NSAR und gastrointestinale Nebenwirkungen

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind seit längerem diskutiert. In Tabelle 3 sind die Grundlagen evidenzbasiert abgebildet.

NSAR und kardiovaskuläre Ereignisse

Auch nicht-selektive Substanzen wie Diclofenac und Celecoxib können im Vergleich zu Placebo vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen hervorrufen.

Da COX-2 zur Produktion von Prostazyklin führt (einem Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer), verhindert eine COX-2-Hemmung via Prostazyklin-Suppression die physiologische Inhibition der Thrombozytenaggregation. Gleichzeitig bleibt die COX-1-vermittelte Produktion von Thromboxan A2, welches die Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation fördert, unbehindert (9).

Diese Kombination von Prostazyklininhibition und unbehinderter Thromboxanproduktion führt wahrscheinlich zu vermehrten thrombotischen kardiovaskulären Komplikationen von selektiv COX-2 hemmenden NSAR, insbesondere zu Myokardinfark-

ten (10, 11). Dabei spielt eine Rolle, dass NSAR zu einer Zunahme des Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks führen und die antihypertensive Therapie von Diuretika und Betablockern mindern können. Die Substanz mit dem besten kardiovaskulären Sicherheitsprofil ist Naproxen. Bei einer gesunden Nierenfunktion spielen Prostaglandine eine untergeordnete Rolle. Im Gegensatz dazu werden

TAB. 3 Risikofaktoren und Prophylaxe für gastrointestinale Nebenwirkungen	
Risikofaktoren ¹	Prophylaxe
Früheres Ulkus	NSAR in tiefer Dosis und für kurze Dauer
Orale Antikoagulation	PPI oder Misoprostol Senken die Häufigkeit von Ulzerationen um 50% Ob PPI Ulkus-Komplikationen vermeiden ist nicht gesichert
Aspirin, Clopidogrel, SSRI	Helicobacter pylori (H.p.) H. p. suchen und eradizieren vor einer NSAR Langzeittherapie oder bei positiver Ulkus-Anamnese (3)
Schwere Begleiterkrankung (Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis, Herzinsuffizienz, Helicobacter pylori Infekt)	Coxibe 50% weniger symptomatische Ulzera und Ulkuskomplikationen verglichen mit NSAR. Gastrointestinaler Benefit von Coxiben wird durch Aspirin aufgehoben (4)
Hohe Dosis	
Alter >65	
Glucocortikoide	

TAB. 4 Übersicht über wichtigste Nebenwirkungen von NSAR	
Nieren <ul style="list-style-type: none"> ▶ Niereninsuffizienz ▶ Interstitielle Nephritis ▶ Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie) ▶ Periphere Ödeme 	Blut <ul style="list-style-type: none"> ▶ Thrombozytenhemmung oder Thrombozytopenie ▶ Neutropenie, aplastische oder hämolytische Anämie
Herz-Kreislauf-System <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hypertonie ▶ Herzinsuffizienz ▶ Herzinfarkt ▶ Zerebrovaskulärer Insult 	Haut <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exanthem oder Urtikaria
Respirationstrakt <ul style="list-style-type: none"> ▶ Asthma ▶ Eosinophiles Lungeninfiltrat 	ZNS <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kopfschmerzen ▶ Tinnitus ▶ Aseptische Meningitis
Magen-Darm-Trakt <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dyspepsie, Erbrechen, Stomatitis ▶ Gastro-ösophagealer Reflux ▶ Blutungen im gesamten Darmtrakt ▶ Perforationen und Strikturen ▶ Erosiv-ulzeröse Läsionen im gesamten Magendarmtrakt 	Spezielles <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vaskulitis ▶ Medikamentös induzierter Lupus (Phenylbutazon) ▶ Fieber (Ibuprofen) ▶ Sulfonamidallergie (Celecoxib)
Leber <ul style="list-style-type: none"> ▶ Transaminasenanstieg 	



Neue Fortbildungszeitschrift in Hausarztmedizin

für interessierte Hausärzte & Hausärztinnen:

- ▶ «**der informierte arzt**» gibt uns nützliche Tipps für den Praxisalltag und entspricht voll und ganz unseren Anliegen. Wir können uns besser einbringen und werden angehört. (Die Herausgeber)
- ▶ Das Geriatrie-Forum vermittelt wichtige Informationen für den Praktiker – es war unser Wunsch, dass es im «**informierten arzt**» integriert ist. (Die Herausgeber)

Ich möchte keinen Monat die Zeitschrift «der informierte arzt» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (12 Ausgaben) zum Einführungspreis von CH 50.– anstelle von CH 95.–

«der informierte arzt»

Arztverlag medinfo AG - Seestrasse 141 - 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch - Tel. 044 915 70 80 Fax: 044 915 70 89

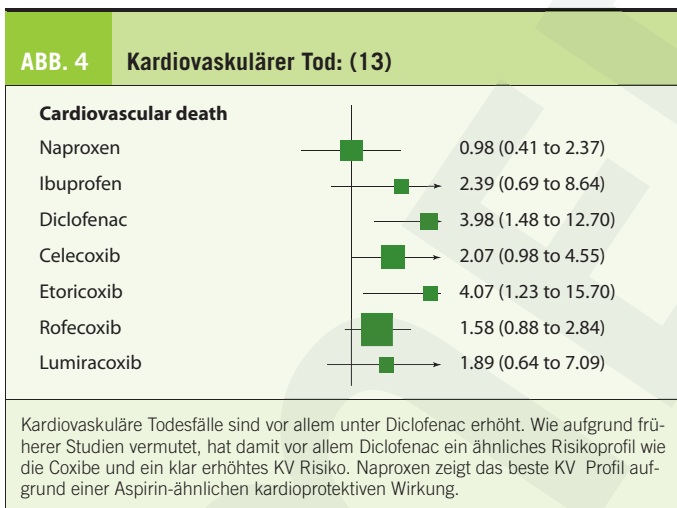
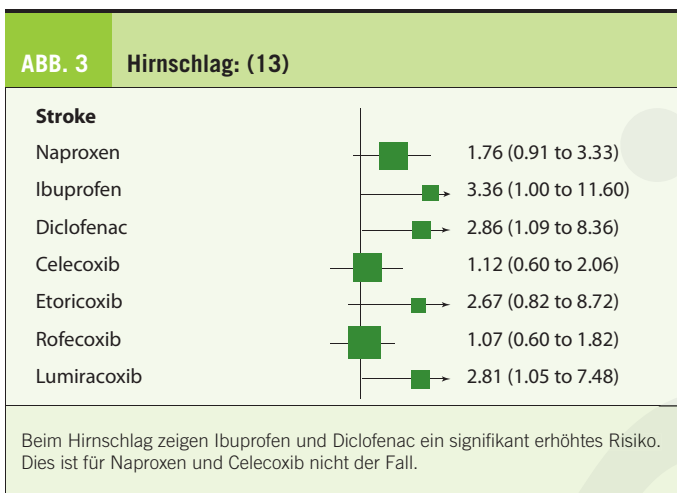
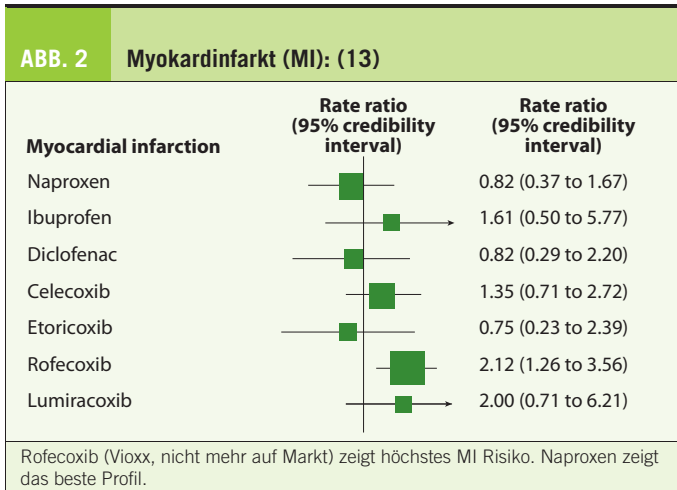
Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____



Weitere Nebenwirkungen

NSAR können die Ovulation beeinflussen, respektive verzögern. Während der Schwangerschaft können NSAR bis zur 32. Schwangerschaftswoche rezeptiert werden, ab der 32. Schwangerschaftswoche sind NSAR kontraindiziert (Nierenschaden, Verschluss des Ductus arteriosus Botalli). In der Stillzeit besteht keine Kontraindikation. Coxibe sind in Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert (keine Daten). In der Schwangerschaft sind NSAR ab der 32. Schwangerschaftswoche kontraindiziert.

Dr. med. Michael Gengenbacher

Chefarzt Kliniken Rheumatologie&Rehabilitation
Zentrum Rheuma Rücken Schmerz
Gellertstrasse 144, 4020 Basel
Michael.Gengenbacher@bethesda.ch

Literatur:

1. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-42.
2. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J 2004; 18: 790-804.
3. Gotzsche PC. Musculoskeletal disorders. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Evid 2005: 1498-505.
4. Wolfe et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340:1888-99
5. Lanza, A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. 1998, Am J Gastroenterol, 1998;93:2037
6. Vonkeman and van de Laar, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention Semin Arthritis Rheum 2010; 39:294-312
7. Chan FK, Primer: managing NSAID-induced ulcer complications—balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:563-73
8. Chan FK, Hung LC, Suen BY et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002; 347: 2104-10.
9. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. Am J Med 2001; 110 Suppl 3A: 28S-32S.
10. Jüni P, Dieppe P. Older people should NOT be prescribed 'coxibs' in place of conventional NSAIDs. Age Ageing 2004; 33: 100-4.
11. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364: 2021-9.
12. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2004; 329: 31-4.
13. Trelle et al., Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. 2011, BMJ, 342:

Take-Home Message

- ◆ Erwünschte Wirkungen der NSAR sind die Analgesie bei akuten und chronischen Schmerzen, die Antipyrese durch Hemmung der Prostaglandinsynthese im ZNS und die Entzündungshemmung
- ◆ Auch nicht-selektive Substanzen wie Diclofenac und Celecoxib können im Vergleich zu Placebo vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen hervorrufen
- ◆ Wirksamkeit und Verträglichkeit der NSAR sind von Individuum zu Individuum unterschiedlich, weswegen bei jedem Patienten nach dem optimalen Präparat, respektive der optimalen Substanzgruppe gesucht werden muss
- ◆ Sinnvoll eingesetzt überwiegt der Nutzen die potenziellen Nebenwirkungen

sie bei Niereninsuffizienz, Hyperkalzämie, dekompensierter Leber- oder Herzinsuffizienz sowie Hypovolämie wichtig zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration. Da die Nierenfunktion sowohl von COX-1, wie von COX-2 abhängig ist, sind NSAR unabhängig ihrer COX-2-Selektivität mit renalen Nebenwirkungen behaftet, inklusive Kreatinin- und Blutdruckanstieg, Elektrolytstörungen und Wasserretention mit peripheren Ödemen (12).