

# Therapie des entzündlich bedingten Schmerzes mit NSAR

Im Rahmen der diesjährigen 50. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM) wurde der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) im Rahmen entzündlicher Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und der damit verbundenen Schmerzen beleuchtet.

Redaktion: Ing. Mag. Dr. med. Christian Kienbacher, KH Barmherzige Brüder

## Entzündlich rheumatischer Schmerz

Eingangs wies Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann von der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz, auf die Entzündung als zentrale Komponente des Schmerzes bei rheumatischen Erkrankungen hin. Diese schließen sowohl die entzündlich rheumatischen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen wie auch die Kollagenosen und Vaskulitiden mit ein und auch die damit verbundene Arthritis, Daktylitis, Enthesitis und (Peri-)Ostitis. Entfernter bewirkt auch die aktivierte entzündliche degenerative Arthrose einen entzündlich bedingten Schmerz.

Diagnostisch verwies der Rheumatologe auf die ausgesprochene Relevanz, die Schmerzsymptomatik des Patienten korrekt zu erheben, um dessen Charakteristik bereits anamnestisch richtungswesend einzuordnen. Der entzündliche Schmerz ist durch Nacht-, Dauer- und Ruheschmerz sowie eine Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde charakterisiert und bessert sich auf Kälte. Auch der Stellenwert der klinischen Palpation zur Beurteilung entzündungsbedingt vermehrter Synovialflüssigkeit in Gelenken sowie der Darstellung der Entzündung mittels Ultraschall und Power-Doppler wurde betont.

Damit ergeben sich bereits die wesentlichen therapeutischen Säulen des entzündlich rheumatischen Schmerzes: einerseits die immun-suppressive Behandlung der (rheumatischen) Grunderkrankung, andererseits die Entzündungshemmung mit NSAR und Glukokortikoiden in antiphlogistischer Dosierung (7,5–30 mg/Tag).

## NSAR für die Gicht

Auch im zweiten Vortrag von Dr. Judith Sautner von der 2. Medizinischen Abteilung des Landesklinischen Stockerau (niederösterreichisches Zentrum für Rheumatologie) wurde die zentrale Problematik der Entzündung bei der Gicht als Kristallarthropathie hervorgehoben. Im Rahmen des Gichtmanagements haben NSAR deshalb auch bei der häufigsten Gelenkerkrankung der west-

lichen Welt einen fixen Stellenwert im Anfallsmanagement und in Ausnahmefällen auch in der Anfallsprophylaxe. „Ursächlich wird die Gicht mit urikostatischer Therapie (Xanthinoxidase-Hemmer wie Allopurinol und Febuxostat) und mit Lifestylemodifikation (Diätberatung, Bewegungssteigerung etc.) und urikostatischer Therapie (Xanthinoxidase-Hemmer wie Allopurinol und Febuxostat) behandelt.“<sup>1</sup>, erklärte Dr. Sautner.

## Gastrointestinales und kardiovaskuläres Risiko beachten

Keine Wirkung ohne Nebenwirkung: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“, hielt bereits der deutsche Pharmakologe Gustav Kuschinsky (1904–1992) fest. Das kardiovaskuläre und gastroenterologische Risikopotenzial der NSAR beleuchtete Dr. Rudolf Johannes Puchner, MSc, MBA in seinem Vortrag. Als niedergelassener Rheumatologe, Gastroenterologe und Hepatologe in Wels und Vizepräsident der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation fasste er die aktuelle Datenlage zusammen: „Insgesamt haben NSAR bei Berücksichtigung aller Risikofaktoren, Wechselwirkungen und Kontraindikationen ein gutes Nutzen-Risiko-Profil. jedoch sollte man dem gastrointestinalen Risiko

Bei allen NSAR kann ein erhöhtes CV-Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Naproxen zeigt in klinischen Studien ein vorteilhaftes kardiovaskuläres Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen NSAR.

Odds ratios and 95% confidence intervals for cardiovascular death based on non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) dose. Odds ratios for cardiovascular death (composite endpoint of death or myocardial infarction) in association with NSAID exposure. Fata from Fosbel et al. Adapted by Angiolillo et al.

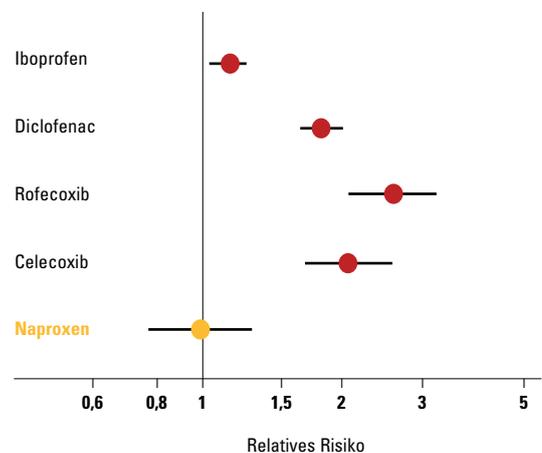


Abb.: Kardiovaskuläres Risiko von Naproxen im Vergleich zu anderen NSAR.<sup>3,4</sup>

Aufmerksamkeit widmen“, so Dr. Puchner. Hauptproblematiken, die zu berücksichtigen sind, sind die (obere) gastrointestinale Blutung, das in den letzten Jahren in den Fokus gerückte kardiovaskuläre Risiko und potenzielle Dosislimitierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion.

## Selektive COX-Hemmung moduliert Risikoprofil

Mit selektiven COX-2-Hemmern (Coxibe) wurde versucht, Analgesie bei besserem gastrointestinem Verträglichkeitsprofil zu erreichen. Für gastrointestinale Nebenwirkungen wie die Ulkusraten unter Coxiben konnten dies auch nachgewiesen werden.<sup>5,6</sup> Leider zeigten Coxibe jedoch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil, sodass 2004 Rofecoxib sogar vom Markt genommen werden musste und dieses Risikoprofil auch in darauf folgenden placebokontrollierten Studien nachgewiesen wurde.<sup>7,8</sup>

Naproxen nimmt eine Sonderstellung innerhalb der NSAR ein: Einerseits überwiegt die COX-1-Hemmung, andererseits hat es mit 12–15 Stunden eine deutlich längere Halbwertszeit als andere NSAR (Diclofenac, Ibuprofen, Mefenaminsäure) mit 1–4 Stunden. Weiters scheint Naproxen, vermutlich wegen der nahezu kompletten Hemmung der Thrombozyten-Thromboxan vermittelten Vasokonstriktion potenziell kardioprotektiv oder zumindest neutral in seinem kardiovaskulärem Risikoprofil verglichen mit anderen NSAR zu sein.<sup>3,4,9–11</sup> (**Abb.**)

Rezente Studien haben wiederum die Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil zwischen den verschiedenen NSAR etwas relativiert.<sup>12,13</sup>

## Vermeidung des gastrointestimalen Risikos mit PPI

Eine zur NSAR-Einnahme begleitende Therapie mit PPI bei entsprechender Risikokonstellation reduziert die gastrointestimalen Nebenwirkungen. Dabei sind patientenbezogen das Alter (> 65 Jahre), eine positive Ulkus-Anamnese und gastrointestinale Blutung in der Vergangenheit oder Perforation zu beachten. Mit einer Erhöhung des Ulkusrisikos ist eine Hochdosis-NSAR-Therapie oder eine Kombinationstherapie mit mehreren NSAR, Antikoagulanzen, Kortikosteroiden, Antidepressiva (selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer und selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer) behaftet. Weitere Risikofaktoren stellen die Dauer der NSAR-Therapie, weibliches Geschlecht, rheumatische und kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenfunktionseinschränkung (auch Dehydratation), Diabetes mellitus, eine bestehende He-

licobacter-pylori-Infektion, aufrechter Nikotin- und Alkoholkonsum als Risikofaktoren dar.<sup>14,15</sup> Auch potenzielle Nebenwirkungen im unteren Gastrointestinaltrakt wie eine erhöhte Darmpermeabilität, Malabsorption, Ischämie, Entzündung, Ulcera, Blutverlust und Anämie sind zu bedenken. Eine NSAR begleitende PPI-Therapie schafft hier keine Abhilfe.<sup>16</sup>

Insbesondere wies Dr. Puchner auf Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) hin. Diese sind häufig von Begleiterthritiden betroffen und umgekehrt die Spondyloarthritis von einer (subklinischen) Beteiligung des unteren Gastrointestinaltraktes. NSAR können hier durch direkte Effekte an der Mukosa zur Exazerbation des entzündlichen Darmprozesses führen. Coxibe könnten hier unter engmaschiger Überwachung kurzfristig eingesetzt werden, erklärte der Rheumatologe und Gastroenterologe.<sup>17,18</sup>

## Risikobezogene NSAR-Wahl

Die Auswahl des geeigneten NSAR muss individuell, indikations- und risikobezogen erfolgen.<sup>2</sup> Die Verabreichung sollte über den kürzesten klinisch notwendigen Zeitraum mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis innerhalb des zugelassenen Dosierungsrahmens gewählt werden.<sup>16</sup> Kontraindikationen wie eine Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min), ein florides gastrointestinales Ulkus sind zu beachten. Bei Coxiben beinhalten Kontraindikationen die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Komplikationen. „Naproxen kann bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und Bedarf hoher Schmerzmitteldosen sowie bei gleichzeitig bestehendem gastrointestinem Risiko in Kombination mit einem PPI vorteilhaft sein“<sup>16</sup>, fasste der Spezialist zusammen. ■

**Quelle:** Symposium der Firma Grünenthal im Rahmen der 50. Jahrestagung der ÖGM, 19.–21. 9. 2019, Salzburg

- 1 Richette P et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1):29–42
- 2 Cooper C et al., *Drugs & Aging.* 2019; 36(Suppl 1):15–24
- 3 Fosbol EL et al., *Clin. Pharm. Ther.* 2009; 85(2):190–7
- 4 Angiolillo DJ, Weisman SM. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17(2):97–107
- 5 Schnitzer TJ et al., *Lancet.* 2004; 364(9435):665–74
- 6 Chan FK et al., *Lancet.* 2010; 376(9736):173–9
- 7 Bresalier RS et al., *NEJM.* 2005; 352(11):1092–102
- 8 Solomon SD et al., *NEJM.* 2005; 352(11):1071–80
- 9 Kearney PM et al., *BMJ.* 2006; 332(7553):1302–8
- 10 Bhala N et al., *Lancet.* 2013; 382(9894):769–79
- 11 Dubreuil M et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(8):1137–42
- 12 Nissen SE et al., *NEJM.* 2016; 375(26):2519–29
- 13 Bally M et al., *BMJ.* 2017; 357: j1909
- 14 Seager JM, Hawkey CJ, *BMJ.* 2001; 323(7323):1236–9
- 15 Sostres C et al., *Arthritis research & therapy.* 2013; 15 Suppl 3: S3
- 16 Bolten WW et al., *Z Rheumatologie.* 2016; 75(1):103–16
- 17 De Vos M, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 Suppl 4:36–42
- 18 Hawkey CJ, *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 47 Suppl 1: S72–5