



SCHMERZNACHRICHTEN ROUND TABLE

Magenschutz unter NSAR-Therapie: Aktuelle Empfehlungen



Alle Fotos: Arman Rastegar



Der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Schmerztherapie kann aufgrund gastrointestinaler und anderer Nebenwirkungen herausfordernd sein. Wann eine Kombination mit Protonenpumpenhemmern anzuraten und worauf dabei den aktuellen Empfehlungen zufolge zu achten ist, diskutierten Expertinnen und Experten verschiedener medizinischer Fachgebiete bei einem Schmerznachrichten Round Table-Gespräch in Wien.

Nichtsteroidale Antirheumatika sind grundsätzlich Substanzen mit sehr guter analgetischer und antiinflammatorischer Wirksamkeit, die eine wichtige Therapieoption darstellen, wenn sie richtig eingesetzt werden“, hielt OÄ Dr. Waltraud Stromer fest. NSAR sind durch die Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1, COX-2) wirksam. „Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese bringt allerdings immer gewünschte wie unerwünschte Effekte mit sich, warum die NSAR-Therapie durchaus herausfordernd sein kann“, betonte OÄ Stromer.

GASTROINTESTINALE, RENALE UND KARDIOVASKULÄRE NEBENWIRKUNGEN DER NSAR

NSAR haben, so die Expertin, „ein nicht zu vernachlässigendes Potenzial für gas-

Alle Fotos: Arman Rastegar



OÄ Dr. Waltraud Stromer

trointestinale, renale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Besonders groß ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse des oberen Gastrointestinaltraktes. Aufgrund der COX-1-Hemmung wird zudem die Thrombozytenaggregation gehemmt, wodurch die Blutungsneigung zunimmt“. Prim. Univ.-Prof. Peter Fasching gab zu bedenken, dass es durch den Einsatz von NSAR auch „ein Risiko von 33 bis 50 Prozent für negative Ereignisse im unteren gastrointestinalen Trakt gibt“. Univ.-Prof. Dr. Felix Stockenhuber wies auf mögliche renale Komplikationen hin: „Wenn die glomeruläre Filtrationsrate

TEILNEHMENDE EXPERTINNEN UND EXPERTEN:

Prim. Univ.-Prof Dr. PETER FASCHING
Wilhelminenspital Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. RUDOLF LIKAR
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, LKH Wolfsberg und Sigmund Freud Privatuniversität Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. RAINER SCHÖFL
Ordensklinikum Linz

Univ.-Prof. Dr. FELIX STOCKENHUBER
Wien

OÄ Dr. WALTRAUD STROMER
Klinikum Horn und Moorheilbad Harbach

(GFR) abnimmt, muss überprüft werden, ob eine chronische NSAR-Therapie die Ursache ist.“

„Die NSAR-assoziierten Risiken steigen jedenfalls mit der Dosis und mit der Dauer der Therapie an. Grundsätzlich gilt daher, dass NSAR in der niedrigst möglichen wirksamen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden sollten“, erklärte Prof. Fasching.

SUBSTANZEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM RISIKOPROFIL

Die unterschiedlichen Substanzen aus der Gruppe der NSAR haben eine unterschiedlich stark ausgeprägte COX-1- und COX-2-Hemmung. „Diclofenac hat eine fast hundertprozentige COX-2-Hemmung und dadurch auch eine ausgeprägte Prostazyklin-Hemmung, was unter anderem zu Vasokonstriktion der Arterien und somit zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen kann“, sagte OÄ Stromer. „Bei Naproxen hingegen ist die COX-1-Hemmung stärker und somit die gastrointestinale Unverträglichkeit vergleichsweise ausgeprägter, das kardiovaskuläre Risiko unter den NSAR aber am geringsten“, ergänzte Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar.

Es gelte, so die einhellige Expertenmeinung beim Round Table, zwischen den einzelnen NSAR-Substanzen zu differenzieren. „Je nach Grunderkrankung sollte die Substanz gezielt verwendet werden, die in der individuellen Situation das beste Nutzen-Risiko-Profil aufweist“, sagte Prof. Fasching. In diesem Zusammenhang seien immer auch die potenziellen Interaktionen mit anderen Substanzen zu bedenken, so die Einschätzung der Expertenrunde.

NSAR UND GASTROINTESTINALE RISIKEN

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl berichtete, dass in der gastroenterologischen Praxis durchaus eine Zunahme der Symptomatik Meläna/gastrointestinale Blutung zu beobachten ist. „Dies dürfte auch darauf zurückzuführen sein, dass zunehmend ältere Menschen unter NSAR-Therapie auch antikoaguliert sind“, führte der Experte aus. „Dazu kommen andere Faktoren. Eine Helicobacter-Infektion erhöht das Blutungsrisiko bei langfristiger NSAR-Einnahme um etwa das Vierfache. Wenn



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl

Helicobacter pylori festgestellt wird und eine längerfristige NSAR-Therapie geplant ist, sollte der Helicobacter eradiziert werden, weil dies signifikant das Ulcusrisiko unter NSAR senkt.“

Prof. Likar wies darauf hin, dass nicht nur die Kombination von NSAR mit Antikoagulantien, Thrombozytenhemmern oder Kortikoiden riskant sein kann, sondern auch die Komedikation mit SSRI. „Sie erhöht die Blutungsneigung bzw. das relative gastrointestinale Risiko massiv. Auch ACE-Hemmer sind eine problematische Komedikation, da NSAR ihre antihypertensive Wirkung abschwächen können und es zudem zu renalen Komplikationen kommen kann.“

WANN MAGENSCHUTZ MIT PPI ANGEZEIGT IST

Zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe haben sich Protonenpumpenhemmer (PPI) als effektive Möglichkeit etabliert. „Eine PPI-Komedikation zu einem NSAR kann die Rate an Ulcera, Blutungen und sonstigen Komplikationen sowie die Dyspepsie-Rate senken“, betonte OÄ Stromer. „Die Verschreibung von PPI muss allerdings Indikationen-gerecht erfolgen. Ein junger Sportler, der wegen einer Verstauchung kurze Zeit ein NSAR bekommt, benötigt keinen PPI.“ Eine Einschätzung, die auch Prim. Schöfl teilte: „Es gibt keine Guideline, die bei NSAR-Gabe immer eine PPI-Prophylaxe empfiehlt. Treffen allerdings bestimmte Risikofaktoren, patientenbezogene Faktoren und medikamentöse Faktoren zusammen, ist sie jedenfalls angezeigt.“ Zu diesen gehören insbesondere, wie OÄ Stromer zusammenfasste, lange Therapiedauer, hohe Medikamentendosis, höheres Alter (älter als 65 Jahre), Ulcera mit oder ohne Blutungskomplikation in der Anamnese, Antikoagulation, ASS sowie SSRI und Glukokortikoide als bereits bestehende Medikation (siehe Kasten rechts).

„Typische Indikationen, in denen NSAR als chronische Therapie eingesetzt werden, sind degenerative Gelenkerkrankungen



Patientinnen und Patienten, bei denen wegen erhöhten gastrointestinalen Risiken PPI-Prophylaxe unter NSAR-Therapie empfohlen ist

- ▶ Therapeutisch notwendige hohe NSAR-Dosierung
- ▶ Lange Behandlungsdauer
- ▶ Alter über 65 Jahre
- ▶ Gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, niedrig dosiertem ASS, Kortikosteroiden, SSRI
- ▶ Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese
- ▶ Ulcus mit oder ohne Komplikation in der Anamnese



Prim. Univ.-Prof. Peter Fasching

wie Arthrose sowie ankylosierende Spondylitis“, sagte Prof. Fasching. „Grundsätzlich ist auch die rheumatoide Arthritis ein Anwendungsbereich, hier haben wir heute

allerdings viele andere Therapieoptionen wie DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) und Biologika.“ „Auch Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz können für eine längerfristige NSAR-Therapie in Frage kommen“, ergänzte Prof. Likar.

OÄ Stromer wies darauf hin, dass PPI mit Bedacht einzusetzen sind: „PPI werden gelegentlich als völlig unbedenklich eingeschätzt und in der Folge immer wieder auch ohne ausreichende Indikation, für zu lange Zeiträume, in zu hohen Dosen und ohne Step-down verschrieben“, so die Expertin. Das sei problematisch, so warnen die beteiligten Experten einhellig, weil auch PPI nicht unerhebliche Nebenwirkungen haben können. „Sie können sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken, bakterielle Infektionen hervorrufen und mit vielen anderen Medikamenten interagieren. So hemmen PPI die Cytochrome CYP3A4 und CYP2C19. Daher



kann es zum Beispiel für alle Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, zu einer Wirkveränderung kommen“, sagte OÄ Stromer. „Auch Assoziationen von PPI mit allergischen Reaktionen oder Demenz wurden diskutiert. Dazu fehlt jedoch noch entsprechende Evidenz. Man darf Assoziation nicht mit Kausalität verwechseln“, gab Prof. Schöfl zu bedenken.

FIXKOMBINATIONEN KÖNNEN COMPLIANCE ERHÖHEN

Ist absehbar, dass eine Patientin oder ein Patient eine längerfristige NSAR-Therapie benötigt, und die angeführten Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen liegen vor, so kommt auch eine Fixkombination von NSAR und PPI in Betracht, waren die Experten einig.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar.

„In Österreich sind zwei Präparate verfügbar, in denen NSAR und PPI fix kombiniert sind. Eines enthält Diclofenac und Misoprostol.* Bei dieser Fixkombination kann als Nebenwirkung

Diarrhö auftreten, was nicht Compliance-fördernd ist“, sagte Prof. Likar. Die zweite Fixkombination** enthält Naproxen und Esomeprazol, wobei sich nach Einnahme zunächst der PPI auflöst und anschließend das NSAR.

„Es muss immer gewährleistet sein, dass die Fixkombination im Vergleich zur Gabe von Einzelpräparaten bei gleicher Wirksamkeit nicht mehr Nebenwirkungen hat“, betonte Prof. Likar.

„Der größte Vorteil von Fixkombinationen liegt in der Compliance und Adhärenz“, erklärte Prof. Stockenhuber. „Das zeigen auch Erfahrungen aus anderen Therapiebereichen. Patienten mit Polymedikation sind froh, wenn damit bei der Anzahl der täglichen Tabletten etwas eingespart werden kann. Ein Vorteil 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“, so Prof. Stockenhuber. Bei der Fixkombination sind die unterschiedlichen

Wirkstoffe (NSAR und PPI) bezüglich Dosierung und Freisetzung mittels spezifischer Galenik aufeinander abgestimmt. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten spricht für die Fixkombination zudem, dass sie weitere Rezeptgebühren sparen können.

ZUSAMMENFASSENDE EMPFEHLUNGEN

NSAR bleiben wichtige und nicht verzichtbare Arzneimittel in der Schmerztherapie in verschiedenen Indikationen, betonte die Expertenrunde zusammenfassend. Bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen, bei entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen oder chronischen Rückenschmerzen kann auch eine längerfristige Therapie erforderlich sein. Die Indikation dafür ist diagnosebezogen kritisch zu stellen. Wer ein NSAR



Univ.-Prof. Dr. Felix Stockenhuber

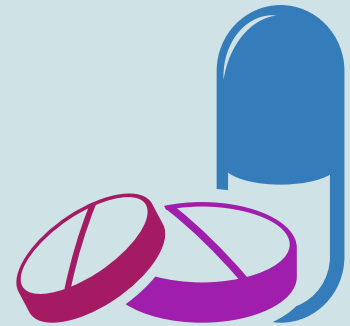
verordnet, sollte sich die substanzspezifischen Unterschiede bewusst machen, so die Expertenrunde. Warnhinweise bei kardiovaskulären Vorerkrankungen seien besonders zu berücksichtigen.

„Wenn Risikofaktoren für gastrointestinale Beschwerden vorliegen, ist die gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpenhemmers erforderlich und empfehlenswert. Kombinationspräparate können für die Compliance hilfreich sein“, resümierte Prof. Fasching. Nachdem in Österreich keine aktuellen Leitlinien zum Thema NSAR und PPI vorliegen, setzte sich die Expertenrunde für die Erarbeitung einer neuen Empfehlung unter Einbindung der relevanten Fachgesellschaften ein.

* Arthrotec®
** Vimovo®

Literatur:

- ▶ Abraham NS et al. National Adherence to Evidence-Based Guidelines for the Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterol* 2005; 129:1171-1178
- ▶ Arora G et al. Proton Pump Inhibitors for Gastrointestinal Damage Related to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin: Twelve Important Questions for Clinical Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 725-735
- ▶ Bangalore S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8):713-719
- ▶ Bhala N et al. 2 Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. *Lancet* 2013; 382 (9894):769-779
- ▶ Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.



NSAR bleiben wichtige und nicht verzichtbare Arzneimittel in der Schmerztherapie in verschiedenen Indikationen, betonte die Expertenrunde zusammenfassend.

Informationen über neue Kontraindikationen und Warnhinweise bei der Anwendung Diclofenac-haltiger Arzneispezialitäten. Wien 2013

- ▶ Burmester G et al. The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* (2011). doi:10.1136/ard.2010.128660
- ▶ Farell B et al. Clinical Practice Guidelines. Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician* 2017 (63): 354-364
- ▶ Fosbol E L et al. Risk of Myocardial Infarction and Death Associated with the Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Among Healthy Individuals: A Nationwide Cohort Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009;85(2): 190-197
- ▶ Goldstein J L et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 401-413
- ▶ Gross M. NSAR, Coxibe und Steroide: Wann sollten Magen und Darm geschützt werden? *Akt Rheumatol* 2017; 42 (6): 497-504
- ▶ Nissen S E et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016; :2519-2529
- ▶ Schmidt M, Sorensen H T, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018;362/doi:10.1136/bmj.k3426
- ▶ Simon M A, Simon L S. Advice from Professional Societies: Appropriate Use of NSAIDs. *Pain Medicine* 2013; 14: S3-S10
- ▶ Stöve J et al. Gonarthrose, S2K-Leitlinie. Stand 18.01.2018. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
- ▶ Wang-Smith L, Fort J, Zhang Y et al. Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of a Fixed Dose Combination of Enteric-Coated Naproxen and Non-Enteric-Coated Esomeprazole Magnesium. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 670-680