

# NSAR

Christoph Fischer

## Wirkung der NSAR:

schmerzstillend  
abschwellend  
entzündungshemmend  
fiebersenkend  
u.U. Hemmung der Thrombozytenaggregation

**Phenylbutazon:** (Ambene)

**Essigsäurederivate:** Indometacin, Diclofenac ( Volteren...),  
Acemetacin (Rheutrop), Aceclofenac (Beofenac)

**Propionsäurederivate:** Ibuprofen ( Brufen...), Dexibuprofen  
(Seractil), Naproxen (Proxen...), Ketoprofen (Profenid)

**Nimesulid** (Aulin)

**Mefenaminsäure** (Parkemed)

**Oxicame:** Piroxicam (Felden..), Lornoxicam (Xefo), Meloxicam  
(Movalis)

**Coxibe:** Celecoxib (Celebrex)

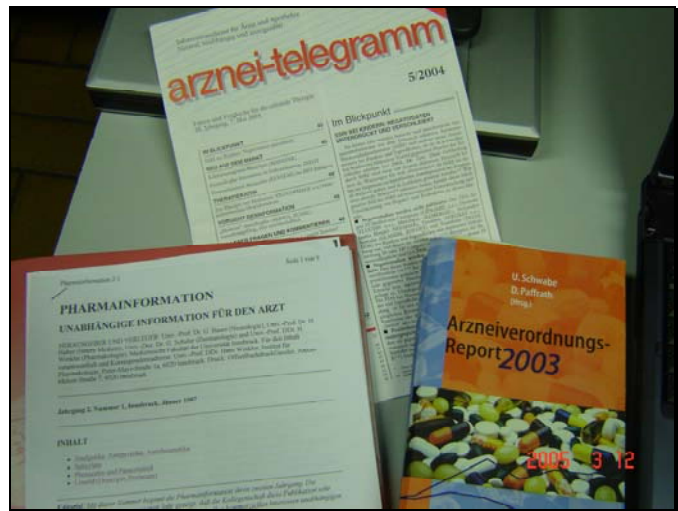
## intramuskuläre Injektion von NSAR

Parenterale Anwendung besondere Gefährdung durch  
Schockreaktionen

Auch sulfittfreie Zubereitungen sind betroffen.

zudem Nervenschäden, versehentliche intrarterielle  
Injektion, Hämatome, Nekrosen, Abszesse und Sepsis  
mögliche Schwächung der Immunabwehr durch NSAR  
die lokale Infektionen begünstigen kann.

arznei -telegramm 8/97



Insgesamt 165 Präparate in Österreich

Mit mehr als 50 % der Verschreibungen und  
61 Präparaten ist Diclofenac die Nr 1

## Phenylbutazon, (Ambene):

Risiko-Nutzen-Abwägung 1984 aktualisiert:

zu mindestens 1030 Todesfälle

Blutbildschäden (aplastische Anämien und  
Agranulozytosen),

Magen-Darm-Blutungen

seltener Hepatitis

Frequenz schwierig zu bestimmen:

Zwei Studien sprechen von einem Todesfall durch  
Blutbildschäden pro ca. 30.000 Verwendungen  
Pharmainformation 4/1987

Maximale Plasmakonzentrationen sind nach  
Einnahme einer wässrigen Diclofenac-Lösung  
(dispersible Tabletten, ab 20 Minuten) praktisch  
genauso schnell erreicht wie nach i.m.-Gabe (15  
Minuten). arznei -telegramm 8/97

Daher lässt sich auch die einmalige Injektion zur Therapieeinleitung, (nach vorheriger Aufklärung, über die Risiken) nur rechtfertigen, wenn die Einnahme nicht möglich ist (z.B. bei Erbrechen) oder vom Patienten abgelehnt wird. Es empfiehlt sich, schriftlich zu dokumentieren, warum man vom Behandlungsstandard abweicht. Ein Notfallbesteck soll bereitstehen. Der Patient ist nach der Injektion mindestens eine Stunde zu überwachen (ECKARDT, A. et al.: Akt. Rheumatol. 22 [1997], 117/ati d).

### Vitamin B-Zusatz zu Analgetika

Indikation neuropathische Schmerzen.  
1994 Monographie des Deutschen Bundesgesundheitsamtes kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial für den positiven Beitrag von Vitamin B1, B6 und B12 in der Kombination mit NSAR

Kein Nutzen, sondern in einigen Fällen sogar ein Schaden zu erwarten. Pharmainformation 6/2004

- **Menfenaminsäure (Parkemed)**
- zeichnet sich durch eine starke analgetische Wirkung aus. In der antirheumatischen Therapie sind sie vor allem aufgrund der häufigen Magen-Darm-Störungen Mittel zweiter Wahl (Transparenztelegramm, ATI Arzneimittelinformation, Berlin 1985/1986).

Päparat	HWZ in Std	NW / Mio
Ibuprofen	1-2	13.2
Diclofenac	1-2	39.4
Indometacin	4	?
Naproxen	14	41.1
Piroxicam	35	68.1

In Folge der Entdeckung dass es zwei unterschiedlich exprimierte Isoenzyme der Cyclooxygenase gibt ( COX-1 und COX-2) konnten die unterschiedlich starken gastrointestinalen Nebenwirkungen der COX-2 Selektivität bzw der COX-1 Akitivität der verwendeten Präparate zugeordnet werden. Diclofenac wurde als schwach präferentieller COX-2 Inhibitor identifiziert

### Nimesulid (Aulin) :

Eine Ausnahme in Richtung COX-2-Selektivität ist Nimesulid das vor der Unterscheidung in COX-1- und COX-2-Inhibitoren allerdings nur in wenigen Ländern zugelassen war. Dessen Selektivität in der *klinischen* Anwendung ist aber keinesfalls in großen klinischen Prüfungen mit hoher statistischer Aussagekraft gezeigt  
Pharmainfo 10.2001

### Meloxicam (Movalis)

Als präferentieller COX-2 Inhibitor wurde Meloxicam 1996 zugelassen welches COX-2 zwei- bis dreifach stärker hemmt als COX-1. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen unterschieden sich aber nur geringfügig von Diclofenac

### Rofecoxib (Vioxx)

35-fache COX-2 Selektivität

Ulcusinzidenz wie bei Placebo.

Allerdings unter selektiven COX-2 Hemmern Abheilung bestehender Ulcera verzögert, da die Wundheilung COX-2 gesteuert ist.

COX-2 Rezeptoren steuern auch die renale Filtration und Elektrolytregulation, und somit kann das bei NSAR gefürchtete Nierenversagen bei Salzüberladung und Exsiccose auch von Vioxx und Celebrex verursacht werden. ( Rainer H. Böger, Gerhard Schmidt (2003) Antirheumatika und Antiphlogistika.S.: 304 –307 Arzneiverordnungsreport 2003 Springer)

Die Auswertung der VIGOR-Studie ergab eine mögliche Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse unter Vioxx  
Pharmainformation Dezember 2001:

Wegen 4fach häufigerer kardiovaskulärer Ereignisse unter Vioxx erfolgte 2004 weltweit die Marktrücknahme.  
Pharmainformation November 2004:

### **Ibuprofen hebt den kardioprotektiven Effekt von ASS auf**

2001 wurde eine Kohortenstudie an mehr als 7000 britischen Patienten publiziert, Ibuprofen + ASS versus ASS allein: erhöhte Gesamtsterblichkeit (RR 1.93; 95% CI 1.30-2.87) und erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 1.73; 95% CI 1.05-2.84). Unter Diclofenac + ASS zeigte sich dieser Effekt nicht! Als Ursache wird eine Interaktion der beiden Mittel an den nahe beieinanderliegenden Bindungsstellen der Cyclooxygenase 1 angesehen. ( AT 12/2004, S.:140)

### **Lornoxicam (Xefo)?**

Gastrointestinale NW bei ca 16% der Patienten  
Bei Langzeitanwendung ca in 20 – 25%

Herstellerangaben im Austriacodex

Päparat	HWZ in Std	NW / Mio
Ibuprofen	1-2	13.2
Diclofenac	1-2	39.4
Indometacin	4	?
Naproxen	14	41.1
Piroxicam	35	68.1

### **Nebenwirkungen am Beispiel Diclofenac**

häufig (>10%): keine

gelegentlich (1-10%): Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Exanthem, Transaminasenerhöhung,

selten (0.001-1%): gastrointestinale Blutungen, blutiger Durchfall, Urticaria, periphere Ödeme (renal), Ikterus, Asthma,

vereinzelt (<0.001%): Stevens-Johnson und Lyell-Syndrom, Agranulozytose, akute Niereninsuffizienz, fulminant verlaufende Hepatitis, Vaskulitis

### **NSAR & Magen:**

NSAR hemmen die Cyclooxygenasen und damit die Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure  
Prostaglandin ist aber nicht nur an Entzündungs- und Schmerzentstehung beteiligt:

Stimulierung der Magenschleimsekretion  
Verringerung der Säureproduktion  
Kapilläre Vasodilatation  
Stimulierung der Gefäßinsprossung

Phospholipide  
I  
Zellschädigung  
  
Phospholipase

Leukotriene < LOX < Arachidonsäure > COX > Prostaglandine

#### Interaktionen:

#### Wirkungsverstärkung:

Magenblutungsrisiko mit Glukokortikoiden  
Wirkung kaliumsparender Diuretika  
Blutspiegel Methotrexat wenn Einnahmeabstand < 24 Std  
Antikoagulantien vom Cumarintyp: Ambene, Naproxen ja /  
Diclofenac nein  
Orale Antidiabetika: Ambene, Naproxen  
Verringerung der GRF bei gleichzeitiger ACE-Hemmergabe  
(siehe: NSAR & Niere)

#### Wirkungsabschwächung:

Diuretika  
Orale Antidiabetika: Ambene

#### Elimination:

Diclofenac: 60% renal, 40% über die Leber.  
Bei Kreatinin-Clearance < 10ml/min 4fache Plasmakonzentration

Naproxen 95% renale Elimination  
Kontraindikation: Kreatinin-Clearance < 20ml/min

Lornoxicam: 33% renale Elimination, 67% über die Leber  
Genetische Variation: langsame Metabolisierer (Cytochrom P450 2C9)

Bei stabilem Serumkreatinin kann die Kreatinin-Clearance geschätzt werden:

**(140 – Alter) x Körpergewicht ( x 0.85 bei Frauen)**  
**72 x Serumkreatinin**

Mann 40 Jahre 90kg, Kreatinin 6.25mg% = 20ml/min

Frau 90 Jahre 40 Kg Kreatinin 1.18mg% = 20ml/min

#### NSAR & Niere:

Prostaglandin führt am Vas afferens des Glomerulums zur Vasodilatation und steigert dadurch die glomeruläre Filtrationsrate.

Angiotensin II verengt das Vas efferens des Glomerulums, und steigert so den Filtrationsdruck im Glomerulum,.

Bei Patienten die wegen einer Herzinsuffizienz einen ACE-Hemmer einnehmen, führt die zusätzliche Gabe von 50 mg Diclofenac zu einem 40%igen Rückgang der glomerulären Filtration.

Unter niedrig dosiertem ASS tritt dieser Effekt nicht ein.

Bei herzinsuffizienten Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion kann NSAR-Gabe die Herzinsuffizienz verschlechtern oder Nierenversagen auslösen.

**Gibt es für geriatrische, multimorbide Patienten mit hohem NSAR-Behandlungsrisiko eine Alternative?**

#### Paracetamol:

Nur schwacher Hemmer der peripheren Prostaglandinsynthes

Analgetische Wirkung vermutlich durch Hemmung der Prostaglandinsynthese im ZNS

Damit kaum Magen, Herz und Nierenprobleme

Dosierung Tagesdosis bis 4 g

In hohen Dosen ab ca 10g lebertoxisch

Antidot Acetyl-Cystein

Pharmainformation 1/1987

### Allergie:

Neben den gastrointestinalen Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung.

„Die Applikationsart spielt eine wesentliche Rolle für die Sensibilisierungshäufigkeit:

Das Risiko einer Allergie-Entstehung nimmt mit folgender Reihenfolge zu:

oral < intravenös < intramuskulär < subkutan < topisch.“

(Johannes Ring (1988) Angewandte Allergologie S.213 WMV-Verlag)

### Stufenschema Schmerztherapie

list mit NSAR allein keine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen, kombiniert man nach dem Stufenschema der Schmerztherapie der WHO

- 11.) NSAR + Adjuvantien ( Magenschutz, Muskelrelaxantien, Kortison )
- 22.) NSAR + Adjuvantien + schwache Opioidoide ( Tramadol oder Codidol)
- 33.) NSAR + Adjuvantien + starke Opioidoide ( Vendal...)

**Magenschutz:** 65+ und bei positiver Ulcusanamnese

**Misoprostol** ( Cyprostol) NW: Durchfälle, Wehen  
Indikation: bestehende Ulcera unter NSAR

**H2-Blocker:** geringe NW, rascher Wirkungseintritt  
Schutz vor Ulcus Duodeni in Standarddosierung (2x150mg) vor Magenulcus nur in hoher Dosierung (2x300mg Ranitidin TT 0.93€)

**PPI:** NW Durchfälle nicht selten, max. Wirkung am 3.-4. Behandlungstag, schützt auch vor Magenulcus in Standarddosierung (1x20mg Omeprazol TT 1.10€)  
Arzneitelegramm

### Zusammenfassung:

COX 2 selektive NSAR sollten wegen des kardiovaskulären Risikos nicht verordnet werden

Bei herzinsuffizienten Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion kann NSAR-Gabe die Herzinsuffizienz verschlechtern oder Nierenversagen auslösen.

Die orale Therapie ist 1. Wahl

Paracetamol hat weder Magen noch Nierenrisiken und sollte besonders bei geriatrischen Patienten primär versucht werden.

NSAR mit kurzer HWZ haben ein deutlich geringeres Magen-Risiko

Diclofenac bietet sich mit relativ günstiger Nutzen-Risiko-Relation als Universalmittel an

Ibuprofen ist noch besser magenverträglich sollte aber Patienten die eine Indikation für Plättchenaggregationshemmer ( Herz ASS) haben nicht verordnet werden.

Naproxen ist zur Prophylaxe der periprothetischen Verknocherung bei Hüft-TEP indiziert,  
Cave: Interaktion Sintrom und orale Antidiabetika!