



NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen

Hans-Peter Wirth^a, Rainer Hürlimann^b, Thomas Flückiger^a

^a GastroZentrumKreuzlingen

^b Gastroenterologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Quintessenz

- NSAR und Aspirin[®] gehören zu den am häufigsten angewendeten Medikamenten.
- Ihr Wirkmechanismus besteht in einer allgemeinen Hemmung der Prostaglandinsynthese.
- Da Prostaglandine überall im Organismus mit lokal unterschiedlicher Funktion und Regulation vorkommen, sind die Effekte einer solchen Synthesehemmung fast unlimitiert.
- NSAR und Aspirin[®] können Ursache vieler, zum Teil schwerer Nebenwirkungen an praktisch allen Organsystemen sein.
- Neben dem renalen und gastrointestinalen ist vor allem auch das kardiovaskuläre Risiko bei der Verschreibung von NSAR zu berücksichtigen.
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypovolämie, Divertikulose, chronisch entzündliche Darmkrankheiten, ein früheres Ulkus, eine hohe Dosierung, die Kombination mit Steroiden oder Antikoagulantien erhöhen die Komplikationshäufigkeit.

Summary

NSAIDs and COX-2 inhibitors: the most common unwanted effects

- *NSAIDs and aspirin[®] are among the most frequently used drugs.*
- *Their mechanism of action operates via general inhibition of prostaglandin synthesis.*
- *In view of the ubiquitous occurrence of prostaglandins in the organism, with locally varied functions and regulation, the effects of such synthesis inhibition are nearly unlimited.*
- *NSAIDs and aspirin[®] may be the cause of many, sometimes severe, side effects in practically all organ systems.*
- *Apart from renal and gastrointestinal risks, the cardiovascular risks in particular must be borne in mind when prescribing NSAIDs.*
- *Known risk factors such as old age, hypertension, diverticulosis, chronic inflammatory bowel diseases, high dosage, combination with steroids or other drugs etc increase the frequency of complications.*

Einleitung

Weltweit nehmen mehr als 300 Millionen Menschen NSAR ein, davon 30 Millionen täglich; rund 40% der Konsumenten sind über 60 Jahre alt. Und diese Zahlen nehmen aufgrund demo-

graphischer Entwicklungen und des sich ausweitenden Indikationsspektrums laufend zu. Wegen der zum Teil freien Verfügbarkeit («over-the-counter») ist zusätzlich von einer Dunkelziffer auszugehen. Nach einer aktuellen Übersicht erfolgten 5–7% der Klinikeinweisungen wegen Arzneimittelnebenwirkungen; etwa ein Drittel davon wegen NSAR/ASS [1].

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von NSAR sind seit langem bekannt, und es bestand aufgrund der theoretischen Konzeption einer selektiven COX-2-Hemmung auch kein Grund zur Annahme, dass sich das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil verbessern würde. Die Bestätigung in grossen Studien (Tab. 1 [↔]) [2–5] war insofern keine Überraschung und hat zum Rückzug der meisten COX-2-selektiven NSAR geführt.

Wirkungsweise von NSAR/ASS [6]

NSAR und ASS hemmen das Enzym COX und damit die PG-Synthese (Abb. 1 [↔]). COX existiert in zwei Isoformen: COX 1 («konstitutive» Form) wird in den meisten Geweben als «housekeeping enzyme» exprimiert, COX 2 («induzierbare» Form) kommt nur ausnahmsweise konstitutiv vor und wird zum Beispiel durch eine Entzündung induziert. Ist die COX-Hemmung durch NSAR kompetitiv, kommt es durch ASS zur irreversiblen Acetylierung. Im Unterschied zu jener von COX 1 führt die COX-2-Acetylierung nicht zur vollständigen Inaktivierung, woraus für ASS eine weitgehende COX-1-Selektivität resultiert. Die meisten NSAR hemmen unselektiv sowohl COX 1 wie COX 2. Während eine Vielzahl von Nebenwirkungen auf der COX-1-Hemmung basieren (u.a. gastrointestinale und renale), ist die COX-2-Hemmung mehrheitlich mit erwünschten Effekten verbunden. Die Attraktivität des Konzepts einer selektiven COX-2-Hemmung besteht darin, erwünschte von unerwünschten Wirkungen trennen zu können. Neben der Prostaglandinsynthesehemmung haben NSAR weitere, zum Teil noch unbekannte PG-unabhängige Effekte.

NSAR wirken analgetisch, antipyretisch, antiinflammatorisch und antithrombotisch. ASS wird heute vor allem antithrombotisch eingesetzt.

Tabelle 1. COX-2-Hemmer und kardiovaskuläres Risiko.

Präparat	Studie	Indikation	RR ¹	Referenz
Rofecoxib	APPROVe	Kolorektale Adenome	1,9	Bresalier et al. [2]
Celecoxib	APC	Kolorektale Adenome	2,8	Solomon et al. [3]
Valdecoxib Parecoxib ²	–	Bypass	3,7	Nussmeier et al. [4]
Lumiracoxib	TARGET	Arthrose	1,1	Farkouh et al. [5]

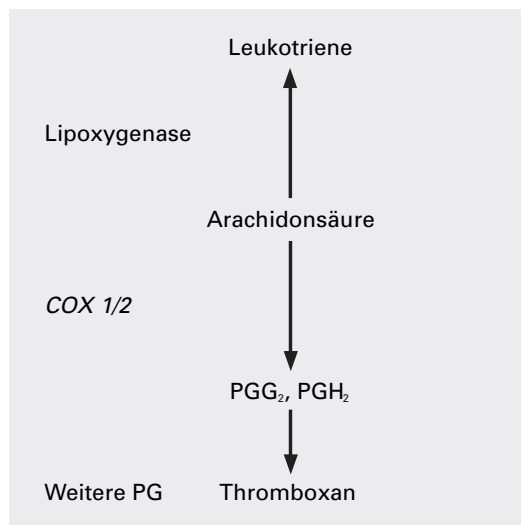
¹ Relatives Risiko² Intravenöse Form von Valdecoxib, wird in Valdecoxib konvertiert.

Abbildung 1

Nichtacetylierte Salicylate wirken klinisch wie NSAR, obwohl sie die COX nur schwach hemmen. Mit Ausnahme von 5-Aminosalicylsäure-Präparaten bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten ist ihre Anwendung (und Verfügbarkeit) in der Schweiz minimal. Nichtmodifizierte Salicylsäure eignet sich wegen der lokal stark irritierenden Wirkung nicht zur systemischen Anwendung. NSAR wurden auch zum Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli bei Neugeborenen eingesetzt. ASS und NSAR sind wirksam in der Chemoprävention verschiedener Tumoren und können bei einigen seltenen Syndromen mit vermehrter PG-Bildung eingesetzt werden.

Paracetamol (Acetaminophen) wirkt analgetisch/antipyretisch, nur minim antiinflammatorisch und beeinflusst die Thrombozytenfunktion nicht, da es vor allem zerebrale COX hemmt. Pyrazolonderivate wie Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Antipyrin, Aminopyrin und Dipyron (Metamizol) sind in den USA wegen des Agranulozytoserisikos nicht mehr erhältlich. Dipyron wird in europäischen Ländern inklusive der Schweiz (z.B. Novalgin®) weiterhin verwendet, wobei das Nebenwirkungsrisiko etwa mit jenem von Paracetamol vergleichbar ist und insbesondere weniger gastrointestinale Blutungen auftreten als unter ASS [7].

Unerwünschte Wirkungen von NSAR nach Organsystemen (Tab. 2)

Die Situation ist insofern komplex, als die PG-Synthesehemmung in einem Organ erwünschte, in einem anderen durchaus unerwünschte Effekte bewirken kann. Die Abgrenzung von Wirkungen und Nebenwirkungen ist also schwierig. Da Prostaglandine überall im Organismus mit lokal unterschiedlicher Funktion und Regulation vorkommen, sind die Effekte einer Prostaglandinsynthesehemmung fast unlimitiert. Die Komplexität wird durch die verschiedenen COX-Isformen mit unterschiedlichem Verteilungsmuster noch erhöht. Hinzu kommen substanzspezifische, zum Teil nicht PG-vermittelte Effekte sowie individuelle Idiosynkrasien/Allergien und pharmakogenetische Unterschiede auf der Seite des Patienten.

Nieren

An unerwünschten Wirkungen sind hämodynamische von entzündlichen (akute interstitielle Nephritis/Glomerulonephritis) mit/ohne Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom zu unterscheiden. Ist für die zweite Gruppe eine «Überempfindlichkeit» notwendig, so handelt es sich bei der ersten um eine generelle NSAR-Wirkung bei Zuständen einer reaktiv erhöhten renalen PG-Synthese. Die basale renale Syntheserate an vasodilatatorisch wirkenden PG ist tief und für die Organdurchblutung unwichtig. Bei verschiedenen Nierenerkrankungen, bei Hyperkalzämie, dekompensierter Leber- oder Herzinsuffizienz sowie Hypovolämie ist die renale Durchblutung jedoch zunehmend von der lokalen PG-Wirkung abhängig, indem exzessiv freigesetzte Vasokonstriktoren (Angiotensin II, Noradrenalin) antagonisiert werden. Eine Prostaglandinsynthesehemmung führt dann zu übermässiger renaler Vasokonstriktion mit verminderter Perfusion und Abnahme der glomerulären Filtration, Elektrolytstörungen und Wasserretention. Die gleichzeitige Verabreichung von NSAR mit nephrotoxischen Substanzen/Diuretika erhöht das Risiko. COX-2-selektive NSAR bieten renal gegenüber unselektiven keine Vorteile. ASS, Ibuprofen in niedriger Dosierung sowie Sulindac (Clinoril®, seit 2002 in der Schweiz nicht mehr im Handel) scheinen unter den NSAR die geringste Nephrotoxizität aufzuweisen. Die Nephrotoxizität eines chronischen NSAR-Konsums wird kontrovers beurteilt.

Herz und Kreislauf

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen von NSAR umfassen ischämische Komplikationen (akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskulärer Insult), arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Ödeme.

NSAR führen über eine Zunahme des systemischen vaskulären Widerstandes zu einem Anstieg des Blutdrucks (v.a. bei Hypertonikern

Tabelle 2. Übersicht über die wichtigsten NSAR-Nebenwirkungen.

<i>Nieren</i>
Niereninsuffizienz
Interstitielle Nephritis
Elektrolytstörungen, Ödeme
<i>Herzkreislauf</i>
Hypertonie
Herzinsuffizienz
Infarkt (Herz, Hirn)
<i>Lungen</i>
Asthma
Eosinophiles Lungeninfiltrat
<i>Magen-Darm</i>
Blutungen
Erosiv-ulzeröse Läsionen/Komplikationen
Divertikelkomplikationen
Kolitis
<i>Leber</i>
Transaminasenanstieg
Arzneimittelinteraktionen
<i>Blut</i>
Thrombozytenhemmung
Neutropenie
<i>Haut</i>
Exanthem, Urtikaria
<i>ZNS</i>
Kopfschmerzen
Tinnitus
<i>Schwangerschaft</i>
Frühstadium: Abort
Spätstadium: Blutung, Wehenschwäche, Verschluss des Ductus arteriosus

unter Therapie mit Betablockern und Diuretika, weniger mit Kalziumantagonisten). Inwiefern NSAR auch bei normotensiven Personen zu Hypertonie führen, wird kontrovers diskutiert. NSAR (inkl. COX-2-selektive) können eine Herzinsuffizienz auslösen bzw. verschlechtern und in 5 bis 10% zu Ödemen führen. Diese Nebenwirkungen traten unter Rofecoxib häufiger auf als unter Celecoxib.

Am 30. September 2004 wurde Rofecoxib wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen weltweit zurückgezogen. Die entsprechende Studie bei 2586 Patienten mit Kolonpolypen (APPROVe-Studie [2]) wurde vorzeitig abgebrochen. Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bestehen neben Rofecoxib auch für andere COX-2-Hemmer (Tab. 1). Während die Daten für Rofecoxib relativ konsistent eine Risikoerhöhung zeigen, ist dies für Celecoxib nicht der Fall. Gemäss den Richtlinien der American Heart Association sollte die Anwendung von COX-2-Hemmern bei Patienten mit bekannter oder vermuteter kardiovaskulärer Erkrankung so kurz und so niedrig

dosiert als möglich und nur bei Fehlen von Alternativen erfolgen. Derzeit steht nur noch Celecoxib zur Verfügung.

Lungen und ASS-Intoleranz

An pulmonalen Nebenwirkungen steht das ASS-induzierte Asthma bei entsprechend sensiblen Personen im Vordergrund. Innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme von ASS oder anderen NSAR kommt es zu Asthma, nasalen Symptomen, zum Teil mit Angioödem im Gesicht und gastrointestinalen Beschwerden. Das Syndrom ist assoziiert mit nasaler Polyposis und chronischer Rhinosinusitis. Betroffen sind bis zu 10% der Asthmatiker, und die Therapie besteht in der Vermeidung von ASS und NSAR. Rofecoxib (bis 25 mg) und Celecoxib (bis 200 mg) erwiesen sich in Studien als sicher. Fälle anaphylaktoider Reaktionen auf COX-2-Hemmer bei Patienten mit Intoleranz für unselektive NSAR wurden aber beschrieben. Ungefähr 5% der Patienten reagieren auch auf Paracetamol.

Die Übergänge zwischen ASS-induziertem Asthma und einer ASS-Intoleranz sind fließend. Meist besteht die Intoleranz auch für NSAR. Die Symptome umfassen vasomotorische Rhinitis, angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Larynx-ödem, Bronchospasmus, Flushing, arterielle Hypotonie und Schock. Der Zustand kann lebensbedrohlich sein. Asthmatiker und Patienten mit chronischer Urtikaria sind häufiger betroffen. Aufgrund der Sulfonamidstruktur wird empfohlen, dass Patienten mit Sulfonamidallergie Celecoxib meiden.

Beim Auftreten von Husten, Dyspnoe, Fieber, Infiltraten im Lungenröntgenbild und einer Eosinophilie im Blutbild ist an ein pulmonales Infiltrat mit Eosinophilie unter NSAR zu denken.

Gastrointestinaltrakt [8, 9]

Im Vordergrund stehen Mukosaläsionen des «oberen» Gastrointestinaltrakts, sämtliche übrigen Anteile können aber ebenfalls betroffen sein. Daneben existieren eine Reihe unspezifischer gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Schmerzen, Magenbrennen, Nausea, Völlegefühl oder Blähungen, die schlecht mit relevanten Schleimhautläsionen korrelieren.

Pathogenetisch spielt die systemische Prostaglandinsynthesehemmung eine Rolle, wobei je nach Abschnitt des Gastrointestinaltrakts zusätzliche Faktoren mitwirken (Säure/Pepsin sowie die lokale gastroduodenale Toxizität von NSAR/ASS; eine enterohepatische Rezirkulation von NSAR und Gallensäuren im Dünndarm; Bakterien, Divertikel im Kolon). Bei enteral verkapselten oder retardierten Präparaten treten die Mukosaläsionen weiter aboral auf.


Gastroduodenale Nebenwirkungen

Rund 10 bis 30% der Patienten entwickeln unter chronischer NSAR-Einnahme Ulzera, und bei

etwa 1% pro Jahr kommt es zu schwerwiegenden Komplikationen (Blutung, Perforation, Strikturen). Neben der topischen Irritation am Ort hoher Konzentration ist vor allem die COX-1-Hemmung von Bedeutung, die zu einer Verarmung der Mukosa an zytoprotektivem PGI₂ und PGE₂ führt. Misoprostol wirkt als synthetisches PGE₁-Analog zytoprotektiv. Das Spektrum an Läsionen umfasst mikroskopische Veränderungen bis zur Ulzeration. Bei ASS treten ab einer Dosis von 10 mg pro Tag Schleimhautschädigungen auf, die dosisabhängig zunehmen. Wie die Thrombozyten braucht die Magenmukosa nach dem Absetzen von ASS fünf bis acht Tage, um ihre COX-1-Aktivität zu regenerieren.

Die Interaktion von NSAR/ASS mit *Helicobacter pylori* wird komplex beurteilt und ist noch nicht abschliessend geklärt. Prinzipiell sollte bei einem Ulkus eine Infektion mit *Helicobacter pylori* behandelt werden. Die generelle Erregersuche und allfällige Therapie vor jeder NSAR/ASS-Gabe wird kontrovers beurteilt.

Die grössten und bekanntesten Studien bezüglich eines besseren gastrointestinalen Sicherheitsprofils von COX-2-Hemmern sind die CLASS-Studie [10] für Celecoxib und die VIGOR-Studie [11] für Rofecoxib. Die CLASS-Studie wurde zu recht kritisiert und die bessere Verträglichkeit von Celecoxib gegenüber Ibuprofen und Diclofenac in Frage gestellt. Insgesamt weisen aber selektive COX-2-Hemmer (u.a. Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib/Parecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib) und präferenzielle COX-2-Hemmer in niedriger Dosierung (u.a. Etodolac, Nabumeton, Meloxicam) eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit auf. Die gleichzeitige ASS-Einnahme hebt diesen Vorteil auf. Ob das Ausmass der Überlegenheit die Preisunterschiede rechtfertigt, sei dahingestellt. Als selektiver Hemmer ist derzeit noch Celecoxib verfügbar.

Es sind Risikofaktoren bekannt, die gastroduodenale Ulzera bzw. Ulkuskomplikationen begünstigen (Tab. 3 ) . Wahrscheinlich erhöht auch die gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten, von anderen NSAR/ASS und von selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern das Ulkuskomplikationsrisiko. NSAR und COX-2-Hemmer verzögern die Ulkusheilung.

Strategien zum Schleimhautschutz umfassen NSAR, welche die COX 1 möglichst nicht beeinträchtigen (nichtacetylierte Salicylate, Paracetamol, COX-2-selektive Hemmer), eine Prosta-

glandinsupplementation (Misoprostol) und eine Säurehemmung (v.a. durch Protonenpumpenblocker). Insgesamt sind die bisherigen Möglichkeiten vor allem bei Risikopatienten und in Anbetracht der Auswirkungen auf den ganzen Gastrointestinaltrakt aber unbefriedigend.

Dünn- und Dickdarm


Das Spektrum an Nebenwirkungen umfasst neben hämorrhagisch/erosiv-ulzerösen Läsionen eine Reihe weiterer Pathologien (Tab. 4 ) . Ein Zusammenhang von NSAR und Kollagenkolitis wird vermutet. Die sogenannte «diaphragm disease» ist eine Sonderform mit repetitiven membranartigen Strikturen, die bis zu einer hochgradigen Lumeneinengung führen und bei der NSAR-Einnahme enteral und ileozäkal auftreten kann. Mittels indirekter Untersuchungsmethoden weisen fast alle Personen unter NSAR entzündliche Veränderungen bzw. Zeichen einer vermehrten intestinalen Permeabilität auf. Ein pathogenetischer Zusammenhang zur Exazerbation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist damit gegeben. Im Rahmen einer NSAR-Enteropathie kann es trotz negativer oberer und unterer Endoskopie zu signifikanten okkulten Blutverlusten kommen. Durch die Möglichkeit der drahtlosen Kapselendoskopie und neuerer endoskopischer Techniken ist jetzt bei entsprechender Fragestellung auch der Dünn- und Dickdarm der direkten Betrachtung zugänglich geworden. Neuere Studien zeigen in bis zu 70% der Fälle enterale Schleimhautläsionen unter NSAR-Einnahme, wobei aber der grösste Teil nicht klinisch relevant ist (analog zum oberen Gastrointestinaltrakt). Histologisch sind die Veränderungen unspezifisch und klinisch gegenüber anderen Ätiologien abzugrenzen. NSAR mit enterohepatischer Rezirkulation (z.B. Indomethacin, Piroxicam) zeigen eine erhöhte Entero-toxizität. COX-2-selektive Hemmer induzieren weniger Läsionen. Vorsicht bei der Verschreibung von NSAR ist bei Patienten mit Divertikulose, Angiodysplasien und chronisch entzündlichen Darmkrankheiten angezeigt.

Tabelle 4. NSAR-Nebenwirkungen am unteren Gastrointestinaltrakt.

Unspezifische entzündliche Enteropathie
Sekretorische Diarrhoe
Blutung
Eisenmangelanämie
Hypalbuminämie
Villöse Atrophie
Ulzera, Strikturen, Perforationen
Exazerbation einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit
Unspezifische Kolitis
Divertikelkomplikationen (Entzündung, Blutung)
Kollagenkolitis (?)

Tabelle 3. Risikofaktoren für Ulkuskomplikationen unter NSAR.

Ulkus/Ulkuskomplikation in der Vorgeschichte
Alter >60 Jahre
Hohe NSAR-Dosis
Kombination mit Steroiden
Orale Antikoagulation

Leber und Arzneimittelinteraktionen

In einer kürzlich erschienenen Zusammenstellung aus Spanien figurierten NSAR nach Antibiotika an zweiter Stelle als Ursache medikamentöser Leberschäden. Am häufigsten waren hierbei Ibuprofen, Diclofenac und Nimesulid involviert [12]. Meist handelt es sich bei den medikamentösen Leberschäden um geringgradige Transaminasenerhöhungen; ein akutes Leberversagen mit letalem Ausgang ist möglich, aber selten. Es empfiehlt sich, vor einer längeren NSAR-Therapie sowie in den ersten acht Wochen die Leberwerte zu kontrollieren. Bromfenac (verwandt mit Diclofenac) und Benoxaprofen (verwandt mit Ibuprofen) sind Beispiele von NSAR, die unter anderem wegen schwerer hepatologischer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden mussten. Daneben können Unterschiede je nach Grunderkrankung bestehen. Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit chronischer Polyarthrit oder systemischem Lupus erythematodes ein erhöhtes Risiko für eine NSAR-induzierte Hepatitis aufweisen. Unter Diclofenac wurden chronisch aktive, ANA-positive Hepatitiden beschrieben.

Salicylate verursachen dosisabhängig Leberzellnekrosen. Transaminaseerhöhungen unter ASS wurden früher bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis oder rheumatischem Fieber beschrieben. ASS wurde dabei grammweise verabreicht; bei den heute verwendeten Dosen spielt dies keine Rolle mehr. Die ASS-Therapie viraler febriler Infekte wird im Kindesalter mit dem gehäuften Auftreten des Reye-Syndroms in Zusammenhang gebracht. Analog zu toxischen ASS-Überdosen ist die Leitveränderung eine mikrovesikuläre Leberverfettung.

Die akute Hepatotoxizität von Paracetamol ist allgemein bekannt.

NSAR sind zu einem hohen Grad plasmaweißgebunden und können andere Medikamente aus der Bindung verdrängen (v.a. Phenytoin, Kumarine, Sulfonylharnstoffe). Andere Arzneimittelnebenwirkungen betreffen vor allem die Kombination von NSAR mit Methotrexat, Lithium, Cyclosporin, Tacrolimus und Diuretika. Substanzspezifisch bestehen Unterschiede.

Hämatologie und Gerinnung

Die Agranulozytose war eine gefürchtete Nebenwirkung des alten NSAR Phenylbutazon. Prinzipiell sind hämatopoietische Nebenwirkungen auch bei den heutigen NSAR möglich. Leichte Neutropenien sind in <1% zu beobachten. Es gibt Hinweise darauf, dass Indomethacin eine relativ höhere Knochenmarktoxizität aufweist (Neutropenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie). Der Effekt von NSAR auf die Thrombozyten geht auf die COX-1-Hemmung, begleitet von einer verminderten Produktion von thrombozytärem Thromboxan A₂ zurück. Daraus resultiert eine Aggregationshemmung. Die stärkste und anhal-

tendste Wirkung auf die Thrombozyten unter den NSAR hat ASS. Dies hängt mit der irreversiblen COX-1-Acetylierung zusammen. NSAR hemmen demgegenüber substanzspezifisch die Thrombozyten-COX 1 in reversibler kompetitiver Weise. Entsprechend kann die vorgängige Gabe gewisser NSAR mit der thrombozytenhemmenden Wirkung von ASS interferieren. Dies ist unter anderem für Ibuprofen und Naproxen der Fall, nicht jedoch für Diclofenac, Celecoxib und Paracetamol. Im Zweifelsfall empfiehlt es sich, ASS zwei Stunden vor dem NSAR einzunehmen.

ASS sollte fünf bis sieben Tage vor blutungsgefährdeten Interventionen sistiert werden. Nach dem Absetzen von ASS müssen normal funktionfähige Thrombozyten (mit nichtblockierter COX 1) vom Knochenmark zuerst gebildet werden. Die Erneuerungsrate beträgt 10 bis 15% pro Tag, das heisst, bei einer normalen Ausgangsthrombozytenzahl und -Funktion ist die Thrombozytenaggregation nach fünf bis sieben Tagen wieder ausreichend.

NSAR sind bei oral antikoagulierten Personen mit einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko verbunden. Bei einem Teil der Antikoagulierten kommt es unter NSAR zu einer INR-Erhöhung.

Unter Fenamaten sind Fälle von autoimmunhämolytischer Anämie beschrieben worden. Metimazol kann bei G6PD-Mangel eine Hämolyse verursachen.

Unter selektiver COX-2-Hemmung sinkt die endotheliale PGI₂-Produktion und das thrombozytäre Thromboxan A₂ bleibt unbeeinflusst, was theoretisch prothrombotisch wirkt.

Dermatologie

Urtikarielle und morbilliforme Exantheme bis zur toxischen Epidermolysen und einem Stevens-Johnson-Syndrom mit mukosaler Beteiligung sind möglich. Oxicame (Piroxicam, Tenoxicam) und Valdecoxib (Bextra®) scheinen mit einem höheren Risiko verbunden zu sein. Ein bevorzugtes Auftreten der Effloreszenzen an lichtexponierten Partien wird in diesem Zusammenhang als Pseudoporphyrie bezeichnet.

Neurologie

Neben Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hörstörungen, Tinnitus oder Müdigkeit sind an zentralnervösen Nebenwirkungen kognitive Einschränkungen bis zu psychotischen Zuständen (v.a. bei älteren Patienten) sowie aseptische Meningitiden (mehrere Fälle auch unter Rofecoxib) bekannt. Unter Dauertherapie mit Indomethacin sind bei 25 bis 50% der Patienten Kopfschmerzen dokumentiert. Ein Tinnitus begleitet die hochdosierte Verabreichung von ASS, kann aber bei allen NSAR auftreten und verschwindet innert zwei bis drei Tagen nach dem Absetzen.

Fälle von toxischer Amblyopie wurden unter Ibuprofen wie auch unter COX-2-Hemmern beschrieben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Von einem Gebrauch von ASS und NSAR zur Zeit der Konzeption und in der Frühschwangerschaft wird abgeraten. Hinweise auf eine Teratogenität bei niedrig dosierter ASS fehlen. Neben Paracetamol wird für den kurzzeitigen Einsatz während der Schwangerschaft am ehesten ASS oder Ibuprofen empfohlen. Wegen der Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli, abgeschwächter Wehentätigkeit und Blutungskomplikationen/Anämie wird empfohlen, NSAR und ASS in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten nicht einzusetzen. Als Antithrombotika stehen Kumarine bzw. Heparine zur Verfügung. Der abortive Effekt von Misoprostol (Cytotec® bzw. zusammen mit Diclofenac im Kombinationspräparat Arthrotec®) sei in diesem Zusammenhang erwähnt.

NSAR treten nur in geringem Mass in die Muttermilch über. Der Einsatz von niedrig dosierter

ASS bei stillenden Müttern ist bei gegebener Indikation möglich. Bei Stillenden werden als NSAR neben Paracetamol vor allem Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketorolac und Mefenamensäure empfohlen [13].

Ausblick

Trotz der Nebenwirkungen von selektiven COX-2-Hemmern bleiben NSAR als Substanzgruppe interessant. Die mögliche Bedeutung von PG/NSAR bei neuronalen und vaskulären Alterungsvorgängen, Frakturheilung, Apoptose und Angiogenese und damit für die Chemoprävention und -therapie zeigt das Potential dieser Substanzklasse.

Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure/Aspirin®
COX 1/2	Cyclooxygenase 1/2
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PGG ₂ , PGH ₂ usw.)	Prostaglandin G ₂ , H ₂ usw.

Literatur

- Pirmohamed M, James S, Meakin, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital. Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329:15–9.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *NEJM* 2005;352:1092–102.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *NEJM* 2005;352:1071–80.
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *NEJM* 2005;352:1081–91.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET). Cardiovascular outcomes. Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:675–84.
- Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-anitpyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LI, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacologic basis of therapeutics*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 687–731.
- Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1357–65.
- Scheiman JM, ed. Clinical implications of cyclooxygenase inhibition for gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:863–1044.
- Wirth HP, Bauerfeind P. Medikamentös induzierte Gastroenteropathien. In: Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W, eds. *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Heidelberg: Springer; 2000. p. 221–8.
- Silverstein F, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. NSAIDs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study. A randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247–55.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Varags R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000;343:1520–8.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury. An Analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129: 512–21.
- Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *NEJM* 2000; 343:118–26.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Hans-Peter Wirth
GastroZentrumKreuzlingen
Bahnhofstrasse 33b
CH-8280 Kreuzlingen
hp.wirth@hin.ch

**in deutscher Ausgabe
Inserat**