

Nicht-steroidale Antirheumatika und kardiovaskuläres Risiko

Sonderdruck

Praxis – Schweizerische Rundschau für Medizin
Ausgabe 1/2023



Nicht-steroidale Antirheumatika und kardiovaskuläres Risiko

Christian Schmied

Kardiologische Poliklinik, Universitäres Herzzentrum Zürich, Zürich, Schweiz

Zusammenfassung: Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den am meisten eingenommenen Medikamenten weltweit, wobei eine ärztliche Rezeptierung und Kontrolle dabei meistens fehlen. Neben bekannten gastrointestinalen und renalen NSAR-Nebenwirkungen werden die häufig auftretenden kardiovaskulären Risiken oftmals vernachlässigt. Nicht-selektive NSAR, aber auch selektive COX-2-Hemmer, inhibieren unter anderem Prostacyclin, das thrombozytenhemmend und vasodilatierend wirkt. Bei den selektiven COX-2-Inhibitoren kommt es zudem zu einer Verschiebung Richtung COX-1-Aktivität, wodurch mehr Thromboxan gebildet wird, was zusätzlich zu einer Erhöhung des Risikos für eine Thrombozytenaggregation führt. Durch eine lange Halbwertszeit charakterisierte, nicht-selektive NSAR zeichnen sich durch stabile Plasmaspiegel und eine stabile Thrombozytenaggregationshemmung aus. Nicht-selektive NSAR vermindern zusätzlich auch die Bindung von Acetylsalicylsäure an die Thrombozyten und beeinträchtigen dadurch deren Wirkung.

Schlüsselwörter: Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), kardiovaskuläres Risiko, COX-1-/COX-2-Hemmung

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk

Abstract: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are amongst the most frequently used drugs worldwide, although medically controlled prescription is missing most of the time. Beside well-known gastro-intestinal and renal side effects, the potentially increased cardiovascular risk under NSAIDs remains underestimated. Nonselective NSAIDs, but also selective COX-2 inhibitors may block and decrease prostacyclin, which itself physiologically would inhibit platelets and promote vasodilation. Furthermore, in selective COX-2 inhibitors a shift towards COX-1 activity may be observed, which further promotes platelet aggregation. Nonselective NSAIDs with a long half-life time are characterized by relatively stable plasma levels and thus a relatively stable platelet inhibition. Non-selective NSAIDs may additionally inhibit acetylsalicylic acid, which negatively affects its effect on platelet inhibition.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cardiovascular risk, COX-1/COX-2 inhibition

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et le risque cardio-vasculaire

Résumé: Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus consommés dans le monde, mais ils ne sont généralement pas prescrits ni contrôlés par un médecin. Outre les effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux connus des AINS, les risques cardiovasculaires fréquents sont souvent négligés. Les AINS non sélectifs, mais aussi les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, inhibent entre autres la prostacycline, ce qui a un effet inhibiteur sur les plaquettes et vasodilatateurs. Dans le cas des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, il y a en outre un décalage en direction de l'activité de la COX-1, ce qui entraîne la formation d'une plus grande quantité de thromboxane, ce qui conduit en outre à une augmentation du risque d'agrégation plaquettaire. Les AINS non sélectifs caractérisés par une longue demi-vie se distinguent par des taux plasmatiques stables et une inhibition stable de l'agrégation plaquettaire. Les AINS non sélectifs réduisent en outre également la liaison de l'acide acétylsalicylique aux thrombocytes et entravent ainsi leur action.

Mots-clés: Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), risque cardio-vasculaire, inhibition COX-1/COX-2

Das Leitsymptom «Schmerz» gehört zu den häufigsten Gründen für eine ärztliche Konsultation [1]. So kann, basierend auf einer grossen Metanalyse, die über 16 000 Studien eingeschlossen hat, davon ausgegangen werden, dass die 1-Monats-Prävalenz des «nicht-krebsbedingten» Schmerzes bei etwa 19 % liegt [2]. Entsprechend gehören somit Schmerzmittel zu den am meisten verlangten und verkauften Medikamenten weltweit. Während in den USA jährlich über 5 Milliarden USD für Schmerzmittel ausgegeben wer-

den, sind es in der Schweiz immerhin knapp 250 Millionen USD [3]. Interessant ist dabei die Tatsache, dass bis zu 90 % der Schmerzmittel «off-label» bzw. «over the counter» verkauft werden, ohne dass eine akkurate ärztliche Kontrolle

Im Artikel verwendete Abkürzungen

HWZ (Plasma-)Halbwertszeit
NSAR Nicht-steroidale Antirheumatika

und Therapieüberwachung erfolgt [4]. Es ist also von einer riesigen statistischen Dunkelziffer auszugehen.

So sind vor allem nicht-rezeptpflichtige Schmerzmittel bei sportlich aktiven Menschen zu eigentlichen «Life-style-Substanzen» geworden: In einer Studie mit Olympia-Athletinnen und -Athleten, die im Jahr 2000 an den Olympischen Sommerspielen in Sidney teilnahmen, gab etwa ein Viertel der Befragten an, während des Turniers nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) konsumiert zu haben [5]. 86% der befragten Profifussballer, die in der Serie A und B, den beiden höchsten italienischen Profiligen spielen, nehmen an Spieltagen jeweils NSAR ein [6]. Aber auch im Amateur- und Nachwuchssport ist die Einnahme von NSAR enorm verbreitet: 55% der befragten Läuferinnen und Läufer, die 2002 am Boston-Marathon teilnahmen, nehmen regelmässig NSAR ein [7], während 43% der befragten Nachwuchsfussballer (U20, U17) der Fussballweltmeisterschaften im Zeitraum 2002 bis 2014 während der Turniere jeweils NSAR konsumiert haben [8]. In Anbetracht der potenziellen Nebenwirkung von Schmerzmitteln, insbesondere auch von NSAR, sind diese Zahlen erschreckend und alarmierend. Oftmals wird ignoriert, dass neben den allgemein bekannten adversen Effekten auf die Magenschleimhaut und die Nierenfunktion teils schwerwiegende kardiale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen drohen. Dieser Umstand erhält wiederum Nachdruck durch die Tatsache, dass die kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache weltweit darstellen und Millionen von Europäerinnen und Europäern ein ungenügend kontrolliertes kardiovaskuläres Risikoprofil und entsprechend ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis aufweisen [9, 10].

Auf das Spannungsfeld zwischen Schmerzmittelkonsum und potenziellen kardialen Effekten, spezifisch durch Nebenwirkungen und Interaktionen der NSAR und bei Individuen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder auch Patientinnen und Patienten mit bekannter kar-

dialer Erkrankung soll in diesem Übersichtsartikel eingegangen werden.

Nicht-steroidale Antirheumatika – Wirkmechanismen und unerwünschte Wirkungen

Die NSAR gehören zu den mit Abstand am häufigsten eingenommenen Schmerzmitteln weltweit [11]. Grund dafür ist mitunter das breite Wirkungsspektrum: NSAR wirken sowohl schmerz- als auch entzündungshemmend und zudem antipyretisch. Das bringt sie gegenüber anderen Analgetika in Vorteil. So wirken Paracetamol und Metamizol zwar analgetisch und antipyretisch, nicht aber antiinflammatorisch. Die Opioide wiederum haben eine zwar sehr starke analgetische, jedoch keine antientzündliche und antipyretische Wirkung [12, 13].

Innerhalb der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika bestehen zwischen den verschiedenen Substanzen wesentliche, im klinischen Alltag jedoch oftmals unterschätzte Unterschiede hinsichtlich des Wirkmechanismus, der Pharmakokinetik und auch des Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzials.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die in der Schweiz erhältlichen NSAR-Gruppen und -Präparate.

Wichtig ist grundsätzlich die Unterscheidung zwischen nicht-selektiven NSAR, die sowohl die Enzyme Cyclooxygenase-1, als auch Cyclooxygenase-2 (COX-1 bzw. COX-2) hemmen, und der Gruppe der selektiven COX-2-Hemmer. Beide Enzyme nehmen eine zentrale Funktion im Prostaglandinstoffwechsel und somit in verschiedenen Inflamationsprozessen ein.

Abbildung 2 gibt einen schematischen Überblick über den Cyclooxygenase-/Prostaglandin-Metabolismus, mit dem die NSAR, als Cyclooxygenase-Hemmer, interagieren.

Während die Cyclooxygenase-2 (COX-2) ein klassisches «Inflamations-Enzym» darstellt, durch das Ent-

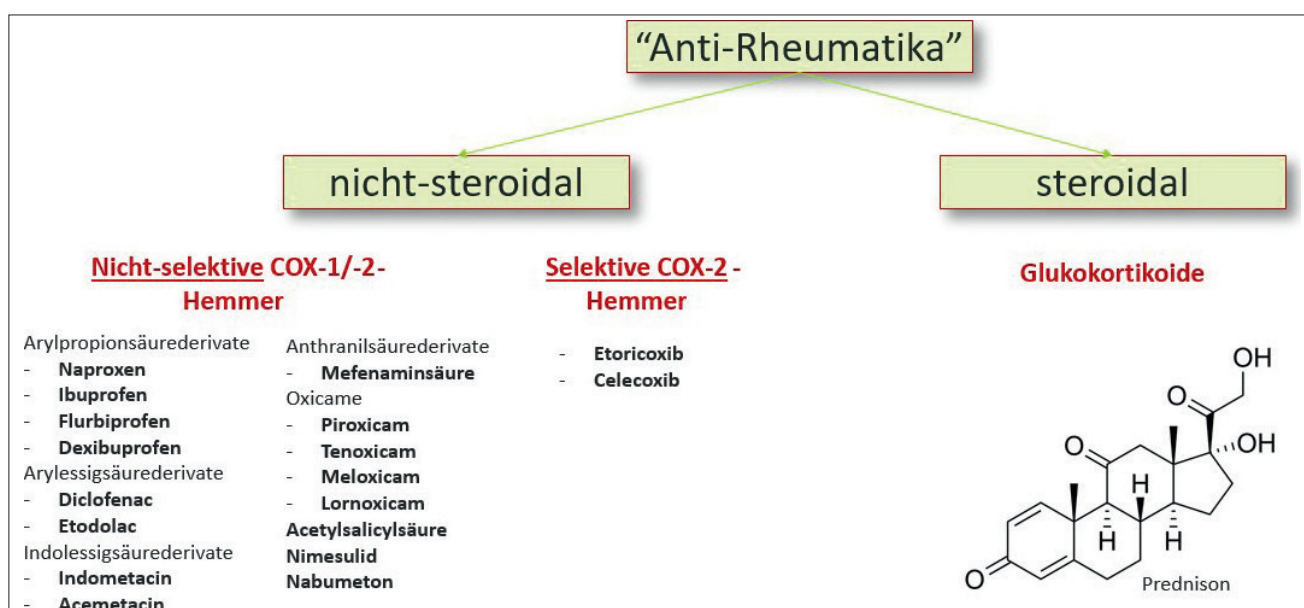


Abbildung 1. Überblick über die in der Schweiz verfügbaren nicht-steroidalen Anti-Rheumatika.

zündungspeptide stimuliert werden und über Proteasen, Prostaglandine und weitere Peptide zu Inflammation und Schmerz führt, hat die Cyclooxygenase-1 primär physiologische Aufgaben im Funktionsgewebe inne und ist mitunter für die Blutgerinnung/Plättchenaggregation (Thromboxan A₂), die Endothelfunktion und Magenmukosa (Prostacyclin) sowie die Regulation der Nierenfunktion (Prostaglandin E₂) verantwortlich. Wird also «nicht-selektiv» neben der COX-2 auch die COX-1 gehemmt, so werden zwangsläufig physiologisch wichtige Schutzmechanismen beeinträchtigt, die dann wiederum zu unerwünschten, mitunter gefährlichen Nebenwirkungen führen können [12, 13].

Abbildung 3 gibt einen schematischen Überblick über die häufigsten Neben- und Wechselwirkungen der NSAR.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der NSAR

Aus kardialer Sicht wird meistens der potenziell nachteilige Einfluss der NSAR auf das Herz-Kreislaufsystem im

Rahmen einer endokrin gesteuerten Volumenzunahme, einer auch über andere Mechanismen beeinflussten Zunahme des arteriellen Blutdrucks sowie einer potenziell renalen Schädigung, die wiederum einer Hypervolämie und arteriellen Hypertonie Vorschub leistet, angeführt [12, 13]. Doch es bestehen auch wesentliche vaskuläre und pro-thrombotische Effekte der NSAR, die weniger bekannt sind und deshalb fatalerweise oftmals unterschätzt werden [14, 15].

Halbwertszeit, Plasmaspiegel und Wirkstabilität

Die nicht-selektiven NSAR, die also quasi «unerwünschterweise» auch COX-1 hemmen, zeigen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, die Konsequenzen auf das Ausmass der Nebenwirkungen haben [12, 13]. Dabei spielt vor allem die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) eine entscheidende Rolle: Während die in der Schweiz sehr häufig verschriebenen, nicht-selektiven COX-1-Hemmer Diclofenac und Ibuprofen mit jeweils etwa zwei Stunden eine relativ kurze Halbwertszeit aufweisen, liegt diese beim Naproxen, je nach Metabolismus, zwischen neun bis

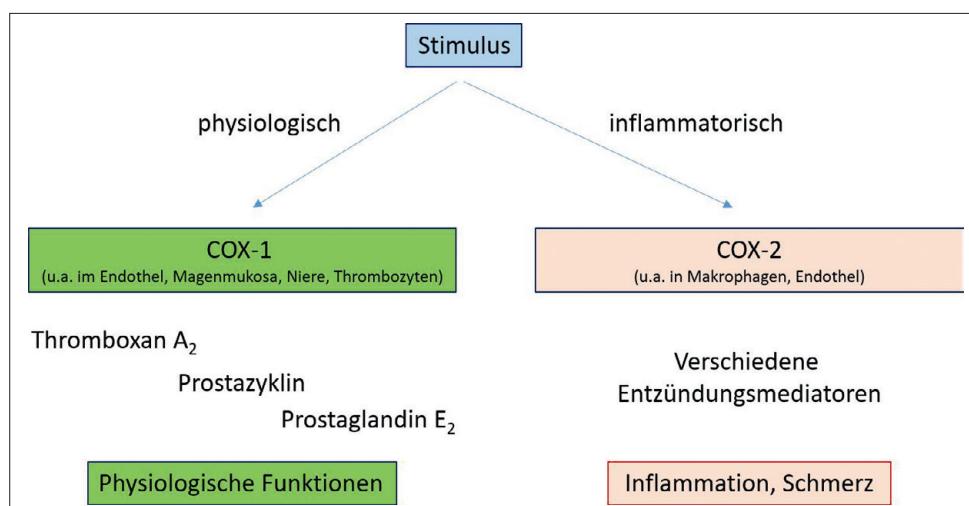


Abbildung 2. Grobschematische Übersicht über die Wirkung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und der Cyclooxygenase-2 (COX-2).

Indikationen*

- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Arthrosen, Spondylosen und Spondylarthrosen, Spondylitis ankylosans (M. Bechterew); Weichteilrheumatismus (Bursitis, Tendinitis, Lumbago, etc.); posttraumatische und postoperative Schmerz- und Schwellungszustände; akute Gichtarthritis; Dysmenorrhö

Klassische Nebenwirkungen

- Gastrointestinal
- Renal (bei chronischem Gebrauch)
- «Vaskulär» (Hemmung/Promotion Tc-Aggregation)
- «kardial» (Hypertonie, Herzinsuffizienz)
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Reye-Syndrom
- ZNS (u.a. Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit)

Wechselwirkungen

- Glukokortikoide, Thrombozyten-Aggreg.hemmer, SSRI: gastrointestinale Blutungen
- Orale Antidiabetika: Hypoglykämie
- Saluretika: Abschwächung diuretischer Effekt
- Antikoagulanzen: verstärkte Gerinnungshemmung
- Antihypertensiva (insb. ACE-Hemmer): verminderte Wirkung

Cave: Kontraindikation im letzten Trimenon der Schwangerschaft

Abbildung 3. Indikationen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der NSAR (*modifiziert nach [12]).

sogar 25 Stunden. So kann zur Aufrechterhaltung der Wirkung ein Präparat mit langer HWZ zwölfstündlich (z.B. Naproxen) eingenommen werden, während Diclofenac und Ibuprofen zur Erhaltung adäquater Spiegel bis zu dreimal täglich eingenommen werden müssen. Dies wiederum führt aber auch zu grösseren Schwankungen des Medikamentenspiegels im Blut und dabei auch zu einer gewissen Instabilität der COX-1/COX-2-Hemmung [16].

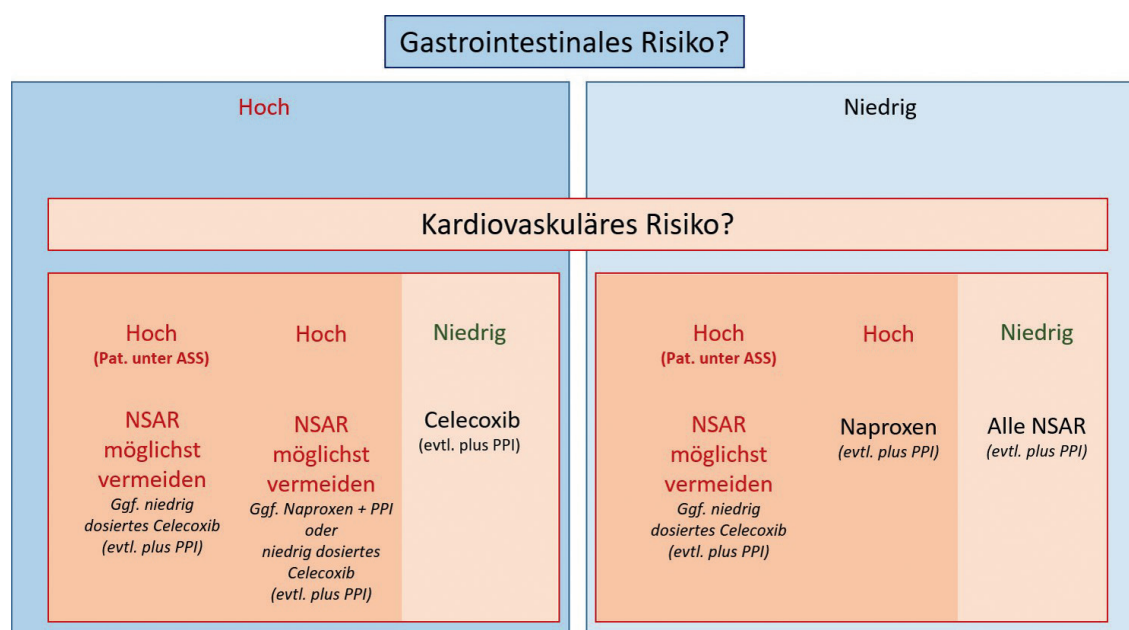
Entscheidend sind nun die Konsequenzen dieser unterschiedlichen Pharmakokinetik hinsichtlich verschiedener erwünschter und unerwünschter Wirkungen. Während Naproxen durch seine stabile Plasmakonzentration die Plättchenfunktion über die COX-1-Hemmung praktisch vollständig unterdrückt, ist dies beim Ibuprofen und Diclofenac praktisch nur intermittierend und jeweils kurzzeitig der Fall. Diese schwankenden Plasmaspiegel mit instabilerer Wirkung betreffen auch weitere anti-thrombotische Effekte, die gastrische Protektion und die medullär-renalere Durchblutung [16].

Durch den gezielten Einsatz von selektiven COX-2-Hemmern, beispielsweise das in der Schweiz gebräuchliche Celecoxib, können zwar gastrointestinale Komplikationen deutlich reduziert werden. Doch bergen auch selektive COX-2-Hemmer potenziell ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen: Durch die Hemmung von COX-2 wird das Prostacyclin, das eine wichtige anti-aggregatorische Wirkung hat und vasodilatierend wirkt, gehemmt. Zudem kommt es durch die selektive COX-2-Hemmung zu einer Verschiebung bzw. Verstärkung der COX-1-Aktivität. Dieser «shift» zugunsten COX-1-Aktivität fördert wiederum die Thromboxan-Bildung, wodurch es zu einer weiteren Risikoerhöhung für die Throm-

bozytenaggregation und einer Verschlechterung der vaskulären Fließeigenschaften kommt [12, 13, 14, 15, 16].

Vermehrte Berichte fataler vaskulärer Zwischenfälle führten in der Vergangenheit denn auch zum Rückzug von mehreren COX-2-Hemmern. In Erinnerung bleiben vor allem die alarmierenden Daten um Rofecoxib, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Stroke) bestätigten und 2004 zum von den Medien vielbeachteten Rückzug des Medikaments führten [17].

Der in der Schweiz häufig eingesetzte COX-2-Hemmer Celecoxib scheint bezüglich kardiovaskulärer Nebenwirkungen weniger problematisch zu sein, was durch zwei grosse Studien untermauert werden sollte: Im PRECISION Trial zeigte sich Celecoxib bei moderater Dosierung im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit gegenüber Ibuprofen oder Naproxen als nicht unterlegen [18]. Der SCOT Trial ergab, dass bei moderater Dosierung Celecoxib im Hinblick auf die kardiovaskuläre Sicherheit gegenüber Ibuprofen und Diclofenac nicht unterlegen war [19]. Beide Studien wiesen jedoch gewisse Mängel auf, die in der Fachwelt diskutiert werden: Neben der Tatsache, dass beide Studien vom Hersteller von Celecoxib gesponsert wurden, zeigte sich vor allem im PRECISION Trial eine sehr hohe «Drop-out Rate» von fast 70 %, was mitunter eine ungenügende analgetische/antiinflammatorische Wirkung des Medikaments in der gewählten (nur moderaten) Dosis vermuten lässt. Es wurden also vermutlich keine realistischen, «äquipotenten» Dosen von Celecoxib für die Studien gewählt. Ausserdem sind gewisse Mängel im Studiendesign zu diskutieren: So wurde etwa die «non-inferiority» von Celecoxib in der SCOT Studie lediglich in einer «Intention to Treat»-Analyse gezeigt [18, 19].



H. Pylori-Infektion sollte bei Patienten mit peptischen Ulzera in der Vorgeschichte getestet und therapiert werden.

Der Algorithmus sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten / Begleitbehandlungen für den Patienten individuell angepasst werden

Abbildung 4. Entscheidungsalgorithmus zur Wahl des NSAR, in Abhängigkeit des gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikos (Autorenvorschlag).

Die Ausführungen sollen keinesfalls das Medikament oder die nationalen Kontrollgremien in Frage stellen, die Celecoxib letztendlich ja zugelassen haben. Doch neben den nicht-selektiven NSAR muss auch bei selektiven COX-2-Hemmern an potenzielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen gedacht werden.

Wie bereits ausgeführt, sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen keinesfalls nur ein Problem bei den COX-2-Hemmern («Coxiben»). So konnten beispielsweise zwei Metanalysen zeigen, dass die kardiovaskulären Risiken von hochdosiertem Diclofenac mit denen von Coxiben vergleichbar sind [20, 21]. Ibuprofen und Naproxen schnitten diesbezüglich deutlich besser ab.

Welches der nicht-selektiven NSAR nun das günstigste kardiovaskuläre Risikoprofil aufweist, lässt sich aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage letztendlich nur abschätzen. Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des Naproxen mit seiner langen Halbwertszeit und somit stabilen Thrombozytenaggregationshemmung stellen sicher einen klaren Vorteil dar. Eine 2013 im «Lancet» publizierte Studie attestierte Naproxen das mit Abstand günstigste kardiovaskuläre Risikoprofil im Vergleich zu Diclofenac, Ibuprofen und Celecoxib [22]. Allerdings zeigten Naproxen und Ibuprofen im Gegenzug auch deutlich mehr gastro-ösophageale Nebenwirkungen [22].

Natürlich kann gastrointestinalen Nebenwirkungen aber gegebenenfalls mit einem Protonenpumpen-Inhibitor entgegengewirkt werden [23].

Abschliessend kann festgehalten werden, dass bei jeder Patientin und jedem Patienten individuell das optimale NSAR ausgewählt werden sollte. Es gilt, insbesondere bei oftmals multimorbiden kardiovaskulären Patientinnen und Patienten, das kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil gegen die übrigen unerwünschten Wirkungen abzuwägen [24]. Die Prävalenz von Komorbiditäten bei Personen mit Arthrose und entsprechendem Bedarf an NSAR ist sehr hoch. Beispielsweise haben mehr als 25% der Patientinnen und Patienten eine begleitende arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie oder Übergewicht. Mehr als 15% der Betroffenen mit Schmerzmittelbedarf aufgrund einer Arthrose weisen einen Diabetes mellitus auf [25].

Abbildung 4 illustriert einen unverbindlichen Therapiealgorithmus, wie er im klinischen Alltag verwendet werden könnte.

NSAR und Aspirin

Die meisten Personen mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung nehmen Acetylsalicylsäure als Dauertherapie ein [9]. Dabei gilt zu beachten, dass es sich formal auch bei der Acetylsalicylsäure (ASS) um einen nicht-selektiven COX-1/COX-2-Hemmer handelt, mit all seinen Vor- und Nachteilen [12]. Tief dosierte ASS inhibiert COX-1 (irreversibel), somit auch Thromboxan, und wirkt dadurch kardioprotektiv. Dagegen stellen klassische nicht-selektive NSAR reversible COX-1-Inhibitoren (und zusätzlich auch COX-2-Inhibitoren) dar, die im Gegensatz zu

Key messages

- Viele Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil nehmen nicht-steroidale Antirheumatika ein, eine der am häufigsten verschriebenen Medikamentengruppen überhaupt.
- Neben bekannten gastrointestinalen und renalen NSAR-Nebenwirkungen werden die häufig auftretenden kardiovaskulären Risiken der NSAR oftmals vernachlässigt.
- Nicht-selektive NSAR, aber auch selektive COX-2-Hemmer inhibieren unter anderem Prostacyclin, das Thrombozyten hemmend und vasodilatierend wirkt. Bei den selektiven COX-2-Inhibitoren kommt es zudem zu einer Verschiebung Richtung COX-1-Aktivität, wodurch mehr Thromboxan gebildet wird, was zusätzlich zu einer Erhöhung des Risikos für eine Thrombozytenaggregation führt.
- Durch eine lange Halbwertszeit charakterisierte nicht-selektive NSAR, wie beispielsweise Naproxen, zeichnen sich durch stabile Plasmaspiegel und eine stabile Thrombozytenaggregationshemmung aus.
- Nicht-selektive NSAR vermindern die Bindung von Acetylsalicylsäure an die Thrombozyten und beeinträchtigen dadurch deren Wirkung.

Lernfragen

1. Welche Aussage zu den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist falsch?
 - a) NSAR können das kardiovaskuläre Risiko, auch unabhängig von einer potenziellen Blutdruck-erhöhung, wesentlich steigern.
 - b) Das Nebenwirkungsprofil ist unter anderem abhängig von der Halbwertszeit.
 - c) Selektive COX-2-Hemmer können das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.
 - d) NSAR mit längerer Halbwertszeit weisen ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf als NSAR mit kürzerer Halbwertszeit.
2. Welche Aussage zum Einsatz von NSAR, in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation, ist richtig?
 - a) Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem und niedrigem gastrointestinalem Risiko sollten wann immer möglich nichtselektive NSAR statt selektive COX-2-Hemmer eingesetzt werden.
 - b) Langwirksame nichtselektive NSAR (z.B. Naproxen) führen im Gegensatz zu kurzwirksamen NSAR (z.B. Diclofenac) zu einer stabilen, praktisch vollständigen Unterdrückung der Thrombozytenfunktion.
 - c) NSAR beeinflussen die Bindung von Acetylsalicylsäure (ASS) an den Thrombozyten nicht.
 - d) Das Enzym COX-2 fördert physiologischerweise die kardiovaskuläre Funktion durch Hemmung der Blutgerinnung/Plättchenaggregation (Thromboxan A2) und Förderung der Endothelfunktion.

ASS zu keiner stabilen Thromboxan-Hemmung führen [26]. Eine Ausnahme machen hier, wie erwähnt, die langwirksamen NSAR wie etwa Naproxen [16].

Wichtig zu beachten sind im klinischen Alltag mögliche Interaktionen zwischen klassischen NSAR und ASS: So verhindern nicht-selektive NSAR die Bindung von ASS an den Rezeptor und vermindern entsprechend dessen Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung [26]. Bei einer selektiven COX-2-Inhibition wird dieser Effekt vermieden [14].

Bibliografie

- Dydyk A, Yarrarapu SNS, Conermann T. Chronic pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553030/>. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021.
- Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:449–462.
- Statista. Umsatz im Markt für Schmerzmittel weltweit nach Ländern im Jahr 2019. Hamburg: Statista GmbH; 2021. <https://de.statista.com/prognosen/759001/umsatz-im-markt-fuer-schmerzmittel-weltweit-nach-laendern/>; letzter Zugriff: 07.09.2022.
- OTC-Daten 2021 des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. (D). <https://www.bpi.de/>.
- Corrigan B, Kazlauskas R. Medication Use in Athletes Selected for Doping Control at the Sydney Olympics 2000. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2003;13(1):33–406.
- Taioli E. Use of permitted drugs in Italian professional soccer players. *Br J Sports Med*. 2007;41:439–441.
- Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1550–1556.
- Tscholl PM, Vaso M, Weber A, et al. High prevalence of medication use in professional football tournaments including the World Cups between 2002 and 2014: a narrative review with a focus on NSAIDs. *Br J Sports Med*. 2015;49(9):580–582.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–e743.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648.
- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1491–1502.
- Schweizer Arzneimittelkompendium. Register M 01 A. <https://kompendium.ch>.
- Osafo N, Agyare C, Obiri D, et al. Mechanism of Action of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Al-kaf, A. G. A., editor. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* [Internet]. London: IntechOpen; 2017. <https://www.intechopen.com/chapters/55279>, DOI: 10.5772/68090; letzter Zugriff: 17.02.2022.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116(1):4–15.
- Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(6):173–182.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(8):733–748.
- Sibbald B. Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market. *CMAJ*. 2004;17(9):1027–1028. <https://www.cmaj.ca/content/171/9/1027>.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519–2529.
- MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2017;38(23):1843–1850.
- van Walssem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
- Bhala, N. Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participants data from randomized trials. *The Lancet*. 2013;382:769–779.
- Gwee KA, Goh V, LimaG, et al. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risk versus benefit. *J Pain Res*. 2018;11:361–374.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634–1642.
- Arden N, Blanco FJ, Bruyère O, et al. Atlas of Osteoarthritis. 2nd ed. London: Springer. 2018. ISBN: 978-1-910315-69-9 (eBook).
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809–1817.

Historie

Manuskript eingereicht: 30.08.2022

Manuskript akzeptiert: 05.09.2022

Interessenskonflikte

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Prof. Dr. med. Christian Schmied

Kardiologische Poliklinik
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Schweiz

christian.schmied@usz.ch

Antworten zu den Lernfragen:
1. Antwort d) ist richtig.
2. Antwort b) ist richtig.



Vimovo® – für Patienten mit Arthrose¹

Vereint, um deren Potenzial wiederzuspiegeln



Gastroduodenaler Schutz¹
zur Vorbeugung von
NSAR-bedingten Magenulzera



**Vorteilhafteres
kardiovaskuläres
Nebenwirkungsprofil²**

REFERENZEN: 1 Fachinformation Vimovo®, aktuell (die aktuelle Fachinformation Vimovo® finden Sie unter: www.swissmedinfo.ch). 2 Angiolillo D et al. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17:97–107. **Fachpersonen können bei Grünenthal Pharma AG eine vollständige Kopie der zitierten Referenzen anfordern.**

Vimovo® Filmtabletten (Naproxenum und Magnesii esomeprazolium trihydricum) **I:** Symptomatische Behandlung von rheumatoider Arthritis, Arthrose und ankylosierender Spondylitis bei Patienten, bei denen ein Risiko der Entwicklung von Magen- und/oder Duodenalulzera in Zusammenhang mit der Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) besteht und bei denen eine Behandlung mit weniger als 1000 mg Naproxen pro Tag nicht angebracht ist. **D:** 2x 1 Filmtabl. pro Tag **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Naproxen, Esomeprazol oder substituierten Benzimidazolen oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Anamnese von Bronchospasmus, Urtikaria oder allergieähnlichen Symptomen nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika. Drittes Trimenon der Schwangerschaft, aktive Magen- und/oder Duodenalulzera, gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, schwere Nieren- oder schwere Herzinsuffizienz. Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation. **VM:** Bei unbeabsichtigter Gewichtsverlust, anhaltendem Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Melaena (v.a. Magenulcus) immer Abklärung einer Malignität; bei GI-Blutungen, -Ulzera, -Perforation (bes. bei älteren Patienten und GI-Erkrankung in Anamnese), erhöhtes Risiko von GI-Infektionen; Überwachung von cardio- und zerebro-vaskulären Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, PAVK, erhöhtes Thrombose-risiko; sorgfältige Abwägung v.a. bei Vorliegen von CV-Risikofaktoren wie z.B. Hyperlipidämie, Diabetes); Nierenfunktionsprüfung bei eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. bei Verabreichung von Diuretika oder ACE-Hemmern, Angiotensin-Antagonisten); bei Gerinnungsstörungen/ Antikoagulation (erhöhte Blutungszeit); gleichzeitige Anwendung von Nicht-Aspirin-NSAR/COX-2-Hemmern ist nicht empfohlen (Kumulation von NSAR-Nebenwirkungen); Absetzen bei Anzeichen von Hautreaktionen (Gefahr z.B. für eine toxische epidermale Nekrolyse, subakutem kutanem Lupus Erythematoses, Anaphylaxie); Überwachung bei Sehkraft-Veränderung; Vorsicht bei vorbestehendem Asthma; erstes und zweites Trimenon der Schwangerschaft, Behandlung >1 Jahr; regelmäßige Überwachung (cave: Knochenfrakturen, Hypomagnesiämie). **IA:** Anti-retrovirale Arzneimittel (z.B. Atazanavir, Nelfinavir), Clopidogrel, Aspirin, Diuretika (z.B. Furosemid, Thiazide), SSRI, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptoren Antagonisten, Lithium, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Magen-pH-abhängige Arzneimittel (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Erlotinib, Digoxin), Sulfonharnstoffe, Hydantoine, orale Antikoagulantien, beta-Rezeptor-Blocker, Probenecid, Diazepam, Phenytoin, Cilostazol; CYP2C19- und CYP3A4-Interaktoren, wie z.B. Voriconazol, Rifampicin, Clarithromycin, Johanniskraut. **SS:** Die Einnahme von NSARs, in der 20. SSW oder später kann zu fetalen Nierenfunktionsstörungen führen, die Oligohydramnion und in bestimmten Fällen neonatale Niereninsuffizienz verursachen können. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach der Behandlung im zweiten Trimester berichtet, welche sich in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung wieder auflöste. Vimovo® ist während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert. **UW:** Häufig: Divertikulitis, Depression, Schlafstörungen, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Drehschwindel, Sehstörungen, Tinnitus, Hörstörungen, Palpitationen, Dyspnoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig), Diarrhöe, Obstipation, Sodbrennen, peptische Ulzera, Stomatitis, Flatulenz, Pruritus, Ekchymosen, Purpura, Hautausschlag, Erschöpfung, Ödem, Schwitzen, Durst. Gelegentlich, selten, sehr selten siehe www.swissmedinfo.ch **P:** Vimovo® Filmtabl. zu 500 mg/20 mg à 30 und 60. Liste B. Ausführliche Angaben siehe www.swissmedinfo.ch. Grünenthal Pharma AG, 8756 Mitlodi, Tel. 055 647 31 31. M-VMO-CH-03-23-0001