



## Evidenzbasierte Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen: Teil 2: Medikamentöse Therapien

Rosemann, T

Abstract: Medikament der ersten Wahl in der Therapie der Arthrose ist Paracetamol, da es das beste Nutzen/Risikoprofil besitzt. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind etwas stärker analgetisch wirksam und besitzen zudem eine antiphlogistische Komponente, ihr Einsatz sollte jedoch zeitlich immer eng begrenzt sein und im Wesentlichen der akut-entzündlichen Arthritis vorbehalten bleiben. Mittel der Wahl ist hierbei Diclofenac. Gemäß der derzeitigen Datenlage sollte bei Patienten mit einem erhöhten Gastrointestinalen Risiko eine Kombinationstherapie aus einem traditionellen NSAR und einem Protonenpumpenhemmer erfolgen. Alternativ können Coxibe zum Einsatz kommen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Coxibe und traditionelle NSAR - außer dem ASS und eventuell dem Naproxen - sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Daher sollten diese Substanzen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren nicht oder nur nach strengster Indikationsstellung zum Einsatz kommen. Opioide haben bei kritischer Indikationsstellung ihre berechtigte Stellung in der Arthrosetherapie. Sie sollten Bestandteil eines Schmerzregimes sein, das ein Schmerztagebuch und regelmäßige Reevaluationen beinhaltet. Wichtig ist, dem Patienten das Ziel der medikamentösen Therapie, die Aufrechterhaltung der für die Gelenkfunktion bedeutsamen körperlichen Aktivität deutlich zu machen. Aufgrund der häufigen Selbstmedikation und der Inanspruchnahme von alternativmedizinischen Heilverfahren sollten auch diese Elemente im Therapiekonzept berücksichtigt werden. Ebenso wie eine begleitende Depression, die wie bei vielen chronischen Erkrankungen auch unter Arthrosepatienten gehäuft auftritt.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004534>

Other titles: Evidence based therapy of degenerative joint diseases – medical treatment options

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-13288>

Journal Article

Originally published at:

Rosemann, T (2008). Evidenzbasierte Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen: Teil 2: Medikamentöse Therapien. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* bis 2008, 84:28-35.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004534>

# Evidenzbasierte Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen:

## Teil 2: Medikamentöse Therapien

### Evidence Based Therapy of Degenerative Joint Diseases – Medical Treatment Options

Autor

T. Rosemann

Institut

Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg

#### Schlüsselwörter

- Arthrose
- nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)
- Schmerztherapie

#### Key words

- Osteoarthritis
- non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
- pain treatment

#### Peer reviewed article

eingereicht: 19.11.2007

akzeptiert: 22.11.2007

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-1004534

Online-Publikation: 2008

Z Allg Med 2008; 84: 28–35

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 1433-6251

#### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. T. Rosemann

Abteilung Allgemeinmedizin

und Versorgungsforschung

Universitätsklinikum

Heidelberg

Vosstr. 2

69115 Heidelberg

thomas.rosemann@med.uni-

heidelberg.de

#### Zusammenfassung



Medikament der ersten Wahl in der Therapie der Arthrose ist Paracetamol, da es das beste Nutzen/Risikoprofil besitzt. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind etwas stärker analgetisch wirksam und besitzen zudem eine antiphlogistische Komponente, ihr Einsatz sollte jedoch zeitlich immer eng begrenzt sein und im Wesentlichen der akut-entzündlichen Arthritis vorbehalten bleiben. Mittel der Wahl ist hierbei Diclofenac. Gemäß der derzeitigen Datenlage sollte bei Patienten mit einem erhöhten Gastrointestinalen Risiko eine Kombinationstherapie aus einem traditionellen NSAR und einem Protonenpumpenhemmer erfolgen. Alternativ können Coxibe zum Einsatz kommen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Coxibe und traditionelle NSAR – außer dem ASS und eventuell dem Naproxen – sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Daher sollten diese Substanzen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren nicht oder nur nach strengster Indikationsstellung zum Einsatz kommen. Opioide haben bei kritischer Indikationsstellung ihre berechnete Stellung in der Arthrotherapie. Sie sollten Bestandteil eines Schmerzregimes sein, das ein Schmerztagbuch und regelmäßige Reevaluationen beinhaltet. Wichtig ist, dem Patienten das Ziel der medikamentösen Therapie, die Aufrechterhaltung der für die Gelenkfunktion bedeutsamen körperlichen Aktivität deutlich zu machen. Aufgrund der häufigen Selbstmedikation und der Inanspruchnahme von alternativmedizinischen Heilverfahren sollten auch diese Elemente im Therapiekonzept berücksichtigt werden. Ebenso wie eine begleitende Depression, die wie bei vielen chronischen Erkrankungen auch unter Arthrosepatienten gehäuft auftritt.

#### Abstract



First-choice medication in the therapy of osteoarthritis is paracetamol since it offers the best benefit/risk profile. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are slightly more effective analgesics and offer an additional antipyretic component. Nevertheless, their usage should always be strictly limited temporally and reserved to the treatment of acute inflammatory osteoarthritis. In that case, first-choice medication is diclofenac. Regarding current study results, patients with an increased gastrointestinal risk should be treated with a combination therapy composed of a traditional NSAID and a proton pump inhibitor. Alternatively, COX-2 inhibitors might be used if there are no contraindications. COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs – with the exception of aspirin and possibly naproxen – are associated with an increased cardiovascular risk. Therefore, patients with cardiovascular risk factors should not be treated with those substances or only after a rigorous examination of indication. A critical indication qualifies opioids to treat osteoarthritis. They should be part of a pain regimen which contains a pain diary and regular evaluations. It is important for the patient to illustrate the aim of the drug therapy, the maintenance of physical activity which is vital for joint functioning. Since patients often use over-the-counter medication and alternative medicine, these elements should also be considered within the therapeutic concept. As well as a comorbid depression which prevalence is – as it is in many other chronic diseases – increased among patients with osteoarthritis.

## Einleitung

▼ In Deutschland leiden etwa 6% der Bevölkerung, also ca. 5 Mio. Menschen, an einer symptomatischen Arthrose [1]. Mit dem Alter nimmt die Prävalenz der symptomatischen Arthrose deutlich zu, unter den 40- bis 49-Jährigen sind etwa 8% der Männer und 12% der Frauen betroffen, bei den 50- bis 59-Jährigen bereits 18 bzw. 24% und bei den 60- bis 69-Jährigen auf 23 bzw. 28% [2]. Primärer Ansprechpartner und Begleiter dieser Patienten ist der Hausarzt. Die Novellierung der Weiterbildungsordnung und Zusammenfassung der Fachärzte für Unfallchirurgie und Orthopädie hat nicht nur eine sinnvolle Annäherung an angloamerikanische Verhältnisse gebracht, sondern wird mittelfristig auch zum Verschwinden des rein konservativ tätigen Orthopäden führen. Dies wird die Bedeutung des Hausarztes in der Betreuung dieser Patienten weiter erhöhen.

Im ersten Teil dieses Beitrages wurden die allgemeinen Maßnahmen, wie etwa Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität, physikalische Therapien sowie die operativen Interventionsmöglichkeiten beschrieben. Während die operative Intervention nur für einen kleinen Teil der Patienten in der Hausarztpraxis eine Option darstellt, sind die allgemeinen Maßnahmen eine feste Säule der Arthrosetherapie und sollten kontinuierlicher Bestandteil der Therapie sein. Die medikamentöse Therapie stellt ohne Zweifel eine weitere wichtige Säule der Therapie dar.

Allerdings stellen NSAR, die hier am häufigsten zum Einsatz kommen, selbst einen wesentlichen Morbiditätsfaktor dar. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge von NSAR-Einnahme sind in den USA für rund 70000 aller Krankenhauseinweisungen verantwortlich und führen zu etwa 7000 Todesfällen jährlich [3].

Noch nie war die Menge der zur Verfügung stehenden Substanzen so groß, noch nie war aber auch die Verunsicherung so stark. Verantwortlich dafür war nicht zuletzt der Rückzug von Rofecoxib, der die Cox-2-Hemmer plötzlich in ein sehr kritisches Licht rückte. Kurz darauf wurde dann der zweite Cox-2-Hemmer, Valdecoxib vom Markt genommen. Auslöser waren nicht nur die offensichtliche Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch schwere Komplikationen wie das Steven-Johnson-Syndrom. Im Rahmen der Coxib-Diskussion rückten jedoch zuletzt auch die traditionellen nicht steroidal Antirheumatika (tNSAR) wieder in den Fokus. Auch wenn die Studienlage im Moment noch widersprüchlich ist und die aktuelle Evidenz sicher noch einige Korrekturen erfahren wird, soll im Nachfolgenden der aktuelle Kenntnisstand zu den medikamentösen therapeutischen Optionen der Arthrosetherapie dargestellt werden.

## Medikamente mit Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel

▼ Bei den Präparaten, die auf den Knorpel einwirken sollen, können Präparate, die eine rein symptomatische Wirkung haben („Symptomatic Slow Acting Drugs in OsteoArthritis“, SYSADOA) von denen, die eine strukturmodifizierende Wirkung haben sollen („Disease Modifying OsteoArthritis Drugs“, DMOAD), unterschieden werden. Die Unterteilung ist oftmals unscharf; unterschiedliche Hersteller ordnen dieselbe Wirksubstanz ebenfalls unterschiedlich ein. Hintergrund dürfte sein, dass klinische Belege sowohl für die symptomatische als auch die strukturmodifizierende Wirksamkeit fehlen, zumindest wenn man anerkannt

te methodische Kriterien zu Grunde legt. Dies gilt sowohl für die orale als auch für die z.T. mögliche intraartikuläre Applikation. Eine der Substanzen, die als DMOAD gewertet wird, ist Glucosamin. Obgleich mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen vorliegen, kann noch keine Empfehlung für Glucosamin ausgesprochen werden, da die Studien, die positive Effekte nachwiesen, oftmals methodische Schwächen aufwiesen, wie z.B. keine intention-to-treat-Analyse oder weil als Endpunkte die Veränderung des Gelenkspaltes diente [4].

Wie Glucosamin wird auch Chondroitinsulfat in die Gruppe der DMOAD eingeteilt. Ähnlich wie beim Glucosamin sind die entsprechenden Studien mit methodischen Fehlern behaftet, sodass ein jüngst veröffentlichtes Review zu dem Schluss kam, dass Chondroitin alleine als auch in Kombination mit Glucosamin bei der Arthrose keine klinisch nachweisbare Wirkung hat [5].

Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil der Synovia und soll bei intraartikulärer Injektion helfen die Gelenkviskosität zu erhöhen. Ein klinischer Beleg konnte bisher nicht erbracht werden, viele Studien, in denen immer auch deutliche Placeboeffekte nachzuweisen sind, haben ähnliche Schwächen wie bei Glucosamin und Chondroitin [6–8]. Zu beachten sind auch häufig auftretende Reizerscheinungen im Kniegelenk.

## Nicht-Opioid Analgetika

▼ Die Diskussion um die tNSAR und Coxibe lässt zeitweilig das Medikament, das sowohl in den amerikanischen Leitlinien des American College of Rheumatism (ACR) als auch der European League against Rheumatism (EULAR) das Mittel der ersten Wahl in der medikamentösen Therapie Arthrose ist: Paracetamol. Ausschlaggebend für diese positive Bewertung ist sein – insbesondere im Vergleich zu NSAR – sehr gutes Nutzen/Risikoprofil [9]. Paracetamol ist im Vergleich zu NSAR allerdings etwas schwächer analgetisch wirksam und hat zudem keine antiphlogistische Wirkung. Obgleich auch hier als Ziel-dosis gilt, die niedrigste Dosis zu geben, mit der Schmerzfreiheit bzw. eine akzeptable Lebensqualität erreicht werden kann, so kann die Maximaldosis von 4000mg auch über lange Zeiträume gegeben werden [10, 11]. Leider geschieht dies aus falscher Angst vor hepatischen Nebenwirkungen oftmals nicht. Zudem nehmen Ärzte oft an, Patienten würden diesem Medikament keine ausreichende analgetische Wirkung zuschreiben, da es frei verkäuflich ist [12].

Die Maximaldosis sollte allerdings keinesfalls überschritten werden, daher ist es insbesondere wichtig, die unter Arthrosethesepten sehr häufige Selbstmedikation zu erfassen! Eine eingeschränkte Leberfunktion sollte zur Dosisreduktion führen, während z.B. das alleinige Vorliegen einer früheren Hepatitis – ohne Einschränkung der Leberfunktion – dies nicht erfordert. Dennoch soll nicht verschwiegen werden, dass in Großbritannien und den USA die Paracetamolintoxikation mittlerweile die häufigste Ursache eines akuten Leberversagens darstellt [13]. Ereignisse, die allerdings erheblich seltener auftreten als die mit den tNSAR und Coxiben assoziierten Komplikationen.

Metamizol hat nach jahrelanger kritischer Diskussion um das Agranulozytoserisiko in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt. Allerdings sollte beachtet werden, dass Metamizol weder zur Behandlung der Arthrose zugelassen ist, noch entsprechende Studien existieren.

## Nicht steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)

Nicht steroidale Antirheumatika sind die meistverordneten Medikamente bei degenerativen Gelenkerkrankungen. Auch weltweit nimmt die Verordnungshäufigkeit in den letzten Jahren konstant zu. Zu unterscheiden sind die nichtselektiven Cox-1+2-Hemmer, auch als „konventionelle NSAR“ oder „traditionelle NSAR“ bezeichnet, von den Cox-2 selektiven „Coxiben“.

### Unselektive Cox-Hemmer (tNSAR)

Ihre Wirksamkeit ist bei der Therapie der Arthrose in zahlreichen Studien hinsichtlich Schmerzreduktion und einer klinisch relevanten Funktionsverbesserung belegt. Innerhalb der tNSAR lassen sich hinsichtlich der Wirkung keine wesentlichen Unterschiede erkennen. In der Therapie sind kurzwirksame tNSAR aufgrund der besseren Steuerbarkeit den langwirksamen vorzuziehen [14–18]. Vereinzelt Belege für eine chondroprotektive Wirkung, aber auch tierexperimentelle Hinweise für eine schädliche Wirkung auf die Knorpelmatrix ließen sich nicht erhärten. Sämtliche NSAR verfügen über ein erhebliches Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial. Sie erhöhen allesamt das Risiko für gastrointestinale, kardiovaskuläre und renale Komplikationen, wobei sie sich v.a. im Hinblick auf die beiden erstgenannten Risiken z.T. deutlich unterscheiden. Bestimmte NSAR, wie z.B. Ibuprofen, Nabumeton und Diclofenac, zeigen dabei ein deutlich geringeres gastrointestinales Komplikationsrisiko (insbesondere im Hinblick auf schwere Komplikationen wie Blutungen) als z.B. Azapropazon oder Piroxicam [10, 16, 18, 19]. Bei Ketoprofen, Ketorolac und Piroxicam ist ebenfalls aufgrund eines höheren Risikos gastrointestinaler, kardiovaskulärer und kutaner Nebenwirkungen besondere Vorsicht angezeigt, wie auch die diesbezügliche Warnung der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) verdeutlicht [20, 21].

### Selektive Cox-2-Hemmer („Coxibe“)

Nach der Rücknahme von Rofecoxib, Valdecoxib und Lumiracoxib vom Markt sind derzeit in Deutschland noch zwei selektive Cox-2-Hemmer, Celecoxib und Etoricoxib zur Behandlung der Arthrose zugelassen. Die Wirksamkeit von Cox-2-Hemmern bei Arthrose wurde in klinischen Studien gegenüber Placebo belegt, im Vergleich zu tNSAR sind sie jedoch weder hinsichtlich ihrer analgetischen noch ihrer antiphlogistischen Potenz überlegen [22–26].

### Gastrointestinale (GI) Komplikationen

Epidemiologischen Studien zufolge steigt das Risiko für die Entwicklung von GI-Komplikationen auch ohne NSAR-Einnahme etwa ab dem 50. Lebensjahr an: So haben 70- bis 80-Jährige im Vergleich zu unter 50-Jährigen ein um das 4,5-fache erhöhtes relatives Risiko [27]. Ursächlich sind die im Alter abnehmende Prostaglandinsynthese, die Verminderung der mukosalen Durchblutung, Störungen der Bikarbonat-Sekretion und Mukus-Synthese sowie eine verstärkte Säure-Rückdiffusion. Eine NSAR-Therapie steigert das bei älteren Patienten bereits erhöhte Risiko zusätzlich (im Mittel über mehrere Substanzen) um etwa den

Tab. 1 Halbwertszeiten traditioneller NSAR

Substanz	Handelsname (Beispiel)	Halbwertszeit (Std.)
ASS	(Aspirin <sup>®</sup> , Generika)	2
Ibuprofen	(Brufen <sup>®</sup> , Generika)	2
Diclofenac-Na	(Voltaren <sup>®</sup> , Generika)	2
Mofebutazon	(Mofesal <sup>®</sup> , Diadin <sup>®</sup> )	2
Tiaprofensäure	(Surgam <sup>®</sup> )	5
Indometacin	(Amuno <sup>®</sup> , Generika)	6
Naproxen (+/-)	(Proxen <sup>®</sup> , Generika)	12–20
Meloxicam (o)	(Mobec <sup>®</sup> )	>20
Lornoxicam (o)	(Telos <sup>®</sup> )	5–20
Piroxicam (-)	(Felden <sup>®</sup> , Generika)	>20
Phenylbutazon	(Ambene <sup>®</sup> )	48

Faktor 4. Daher verwundert es nicht, dass etwa in England NSAR der häufigste medikamentenbedingte Hospitalisierungsanlass ist [28–30]. **Tab. 1** zeigt Faktoren, die das Risiko GI-Komplikationen erhöhen, unabhängig davon, ob unspezifische NSAR oder Coxibe appliziert werden [31]:

In frühen Studien zu den Coxiben ergaben sich Hinweise auf eine geringere gastrointestinale Toxizität im Vergleich zu konventionellen NSAR, was zu deren initial intensiven Bewerbung durch die Industrie führte [32–34]. Bei kritischem Blick zeigten diese Studien jedoch Mängel im Hinblick auf die Endpunkte und den Beobachtungszeitraum [33–35]. Für eine Reduktion der Ulkuskomplikationen fand sich in den bisherigen Studien entweder kein statistisch signifikanter Vorteil der Coxibe (CLASS-Studie [25], MEDAL-Programm [36]) oder eine nur geringe absolute Risikoreduktion (<1%; TARGET-Studie [37]).

Nach jahrelanger Diskussion kommen daher nun die EMA, ebenso wie die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) aufgrund der derzeitige Datenlage zu dem Schluss, dass im Hinblick auf die GI-Verträglichkeit kein wesentlicher und konsistenter Vorteil von Coxiben besteht. Zudem wird festgestellt, dass vereinzelt Belege für eine bessere Verträglichkeit durch die zusätzliche Gabe von ASS aufgehoben wird [38–40]. So wurde z.B. auch die Zulassung von Etoricoxib in den USA von der FDA abgelehnt.

Eine ähnliche Einschätzung kann auch für das neueste, in Deutschland zugelassene (inzwischen aber wieder vom Markt genommene) Coxib, das Lumiracoxib gelten: In der TARGET-Studie zeigte sich eine absolute Risikoreduktion für Ulkuskomplikationen von 0,59% (NNT: 170), also letztlich nur geringe Unterschiede [41–43]. Bei einer ASS-Komedikation ergab sich zudem kein signifikanter Unterschied mehr. Die Cox-2-Hemmer haben somit die in sie gesetzten Hoffnungen, die von der Industrie mit großem Nachdruck betont wurden, nicht bestätigt.

### Vorgehen bei erhöhtem GI-Risiko

Bei Patienten mit erhöhtem GI-Risiko (**Tab. 1**), bei denen eine Therapie mit einem NSAR angezeigt ist, stehen prinzipiell eine Kombination eines tNSAR mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI), Misoprostol, H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker, einem Antazidum oder Cox-2-Hemmer zur Verfügung. Die vorliegenden klinischen Studien haben einige Einschränkungen etwa hinsichtlich der Endpunkte (nur endoskopisch identifizierte Ulzera) oder der kurzen Studiendauer (meist 6 Monate). Für PPI und Misoprostol liegen mehrere Vergleichsstudien vor. In der Prophylaxe des

tNSAR-induzierten *Ulcus ventriculi* zeigt sich dabei Misoprostol genauso wirksam wie Omeprazol, während PPI in der Prophylaxe des Duodenalulkus überlegen sind [44–50]. Allerdings ist das teure Misoprostol aufgrund häufiger Beschwerden wie Diarrhö oder Bauchschmerzen in der Studiendosis ( $4 \times 200 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) mit keiner hohen Compliance assoziiert und daher nicht als Mittel der ersten Wahl zu empfehlen.  $\text{H}_2$ -Rezeptorenblocker haben sich indes als eindeutig den PPI unterlegen gezeigt [44, 46, 51]; Antazida eignen sich nicht zur Prophylaxe bei NSAR-Therapie [52–54]. Nach derzeitiger Datenlage verursacht im Hinblick auf das GI-Risiko von tNSAR und Coxiben die Kombination von NSAR und PPI weniger dyspeptische Beschwerden als unter Coxiben [55, 56].

In Studien mit Risikopatienten (Ulkusanamnese) zeigten sich Coxibe im Hinblick auf Rezidivkomplikationen in etwa gleichwertig zur Kombination von tNSAR und PPI; insgesamt war aber die Rezidivrate so hoch, dass bei Risikopatienten die Indikation sehr kritisch zu stellen ist. Soweit die antiphlogistische Komponente nicht zwingend erforderlich ist, sollte hier auf Paracetamol oder/und schwach wirkende Opioide ausgewichen werden [57–59]. Ob eine Kombination aus PPI und Coxiben bei Hochrisikopatienten das Risiko für GI-Komplikationen weiter senkt, kann aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht gesagt werden. Zu beachten ist auch, dass die Kombination von tNSAR mit PPI nur einen eingeschränkten Schutz vor Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt darstellt, da PPI am Dünn- und Dickdarm nicht wirksam sind und schwere Blutungen auch im distalen Verdauungstrakt entstehen können [60].

Bei blutenden Ulzera müssen tNSAR bzw. Coxibe abgesetzt werden. Wichtig ist es, den Patienten adäquat über die Symptome einer möglichen GI-Komplikation (u.a. Oberbauchschmerzen, Teerstuhl) aufzuklären, da sich zeigte, dass Patienten die Medikation oft zu spät absetzen oder den Arzt zu spät informieren [61].

Fazit: Bei kritischer Indikationsstellung und unter Nutzen/Risikoabwägungen sowie unter Kosten/Nutzenabwägungen sollten Patienten mit einem hohen GI-Risiko eine Kombination eines tNSAR mit einem PPI erhalten.

## Kardiovaskuläres Risiko

Die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch Coxibe, die u.a. zum Rückzug von Rofecoxib führte, kann pharmakologisch gut erklärt werden: die Produktion des antithrombotisch wirkenden Prostazyklins wird reduziert, während die Produktion des aggregationsfördernden Thromboxans ( $\text{TXA}_2$ ) in den Plättchen vergleichsweise weniger gehemmt wird [62]. Ähnliche Ergebnisse wie beim Rofecoxib traten auch beim Celecoxib zu Tage: In der APC-Studie (Adenoma prevention with Celecoxib), zeigte sich eine dosisabhängige Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse um den Faktor 2,3–3,4. Auch Etoricoxib zeigte in der MEDAL-Studie – wie auch Diclofenac – eine ähnliche Inzidenz thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse [63, 64]. In der TARGET-Studie fanden sich zwischen Lumiracoxib und Naproxen keine Unterschiede im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [65].

Obwohl prospektive Langzeitstudien mit entsprechend prädefinierten Endpunkten nicht vorliegen und die Ergebnisse einzelner Metaanalysen z.T. widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einzelner Substanzen zeigten, so ist dennoch davon auszugehen, dass alle NSAR, also tNSAR und Coxibe mit einem erhöhten kar-

**Tab. 2** Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen unter NSAR-Therapie

Höheres Alter (> 65 Jahre)
Gastritis-oder Ulkusanamnese ( <i>Helicobacter-pylori</i> -Infektion)
Komedikation mit
– Cortison
– Antikoagulanzen/Acetylsalicylsäure
– Antidepressiva vom SSRI-Typ
– Diuretika oder ACE-Hemmer
– schwere Komorbidität (Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Leber-/Niereninsuffizienz)
– Kombinationen verschiedener Analgetika

diovaskulären Risiko einhergehen, es sich also um einen Klasseneffekt handelt [36, 65, 66]. Eine Ausnahme hiervon bildet nur die Acetylsalicylsäure (ASS), für die eine kardioprotektive Wirkung aufgrund der irreversiblen Hemmung der Thromboxan-Synthetase nachgewiesen ist. Einige Studien zeigten einen ähnlichen Effekt für hoch dosiertes Naproxen ( $2 \times 500 \text{mg}/\text{Tag}$ ), während andere dies nicht bestätigen konnten [67–70]. Ähnliches gilt wohl auch für niedrig dosiertes Ibuprofen ( $\leq 1200 \text{mg}/\text{Tag}$ ). Im Falle des Naproxen wird dieser eventuelle Vorteil mit einem im Vergleich zu den anderen tNSAR/Coxiben hohen Risiko für GI-Komplikationen erkauft – was Naproxen ursprünglich zur beliebten Vergleichssubstanz für die Coxibe machte [67, 71–73]. Daher wird Naproxen nicht in den EULAR und ACR-Leitlinien empfohlen.

Aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials ergeben sich nach den Empfehlungen der EMEA folgende Kontraindikationen für Coxibe (☉ **Tab. 2**): chronische Herzinsuffizienz ( $\geq \text{NYHA II}$ ), vaskuläre Erkrankungen (koronare, zerebrovaskulär, peripher) und nicht ausreichend kontrollierter arterieller Hypertonie. Bei einer entsprechen Risikokonstellation (risikobehaftetes Lipidprofil, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Nikotinkosum) besteht ebenfalls eine Risikoerhöhung, sodass auch in diesen Fällen eine strenge Indikationsstellung gefordert ist. Grundsätzlich sollte die Behandlungsdauer so kurz und die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden, da das Risiko mit beiden Variablen positiv assoziiert ist.

## Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmertherapie (TAH)

Coxibe verlieren in einer Kombinationstherapie mit TAH ihren möglichen Vorteil im Hinblick auf GI-Komplikationen und gehen in einigen Metaanalysen auch bei begleitender ASS-Therapie mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einher [74]. Ibuprofen sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenaggregationshemmung nicht zum Einsatz kommen, da dadurch die kardioprotektive Wirkung von Low-dose-ASS gefährdet ist [75]. Inwiefern es sich hier um einen Klasseneffekt handelt, ist noch unklar. Die von der EMEA ausgesprochenen Kontraindikationen bezüglich der Coxibe sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen beachtet werden [31, 76]. Patienten mit einer Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS 100) sollten, wenn möglich, Paracetamol erhalten. Sofern aber die Behandlung mit einem NSAR unumgänglich ist, sind konventionelle tNSAR in Kombination mit einem PPI (Omeprazol) zu bevorzugen und bei der Applikation ein zeitlicher Ab-



**Tab. 3** Kontraindikationen und Warnhinweise bei der Therapie mit Coxiben

	Kontraindikationen	Hinweise
kardiovas- kulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ausgeprägte Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)</li> <li>– koronare Herzerkrankung (KHK)</li> <li>– periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</li> <li>– zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>– Hypertonie, sofern nicht ausreichend eingestellt</li> </ul>	kritische Indikationsstellung bei Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Nikotinkosum</li> <li>– Fettstoffwechselstörung</li> <li>– arterielle Hypertonie</li> </ul>
gastrointes- tinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>– akute gastrointestinale Komplikationen (Ulzera/Blutungen)</li> <li>– entzündliche Darmerkrankungen</li> </ul>	Komedikation mit ASS erhöht das Risiko von gastrointestinalen Komplikationen
sonstige	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asthma</li> <li>– ausgeprägte Leber- und Nierenfunktionsstörungen</li> <li>– Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>– Analgetikaintoleranz</li> </ul>	

stand zur TAH-Einnahme von mindestens 30 Minuten zu beachten [46,57].

Unter Cox-2-Hemmern kann sich die Prothrombinzeit erhöhen. Daher sollte insbesondere bei antikoagulierten Patienten – falls bei kritischer Indikationsstellung doch Coxibe zum Einsatz kommen – nach Therapiebeginn oder bei Dosiserhöhung der INR-Wert kontrolliert werden. Darüber hinaus sollte immer auch erfragt und dokumentiert werden, ob Ibuprofen oder ein anderes NSAR (bis zu bestimmten Dosen frei verkäuflich!) eingenommen wird.

### Weitere Nebenwirkungen der NSAR

Zusätzlich zu der Risikoerhöhung für GI-Komplikationen und für kardiovaskuläre Ereignisse sind alle tNSAR und Coxibe mit weiteren unerwünschten Wirkungen vergesellschaftet. Insbesondere bei Risikopatienten kann es zu einem verstärkten Auftreten von Ödemen, Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz und Hypertonie kommen [77]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (kreatininblinder Bereich älterer Patienten) sollte eine sehr kritische Indikationsstellung erfolgen, ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <30ml sind tNSAR und Coxibe kontraindiziert [78].

Aufgrund ihrer Nebenwirkungen sollten NSAR gemäß Empfehlung der EMEA auch bei degenerativen Gelenkerkrankungen nur in der nötigen niedrigsten Dosierung und kürzest möglichen Dauer angewendet werden. Eine Dauertherapie – hierunter ist eine Therapiedauer über 2 Wochen zu verstehen – sollte immer wenn möglich vermieden werden, auch weil sich bei längerer Gabe die Wirkung immer mehr dem Plazeboniveau nähert [79]. Bei aktivierter Arthrose sollte andererseits die Behandlung mit Antiphlogistika bis zum Abklingen der Entzündungssymptome (Rückgang von zusätzlicher Schwellung, Wärme, Ruheschmerz) konsequent fortgesetzt werden, d. h. bis wieder die kompensierte, nicht entzündete Arthrose vorliegt. Die Dauer einer solchen Behandlung ist nicht vorhersehbar. **Tab. 3** gibt ein stark vereinfachtes Schema zur Verwendung von NSAR bei unterschiedlicher Risikokonstellation wieder.

### Parenterale Applikation von NSAR

Die parenterale Applikation von NSAR ist obsolet. Eine solche Applikation ist – auch nach Herstellerangaben – nur indiziert, falls eine andere Applikationsform nicht möglich ist. Dies dürfte nur in den wenigsten Fällen zutreffen. NSAR mit kurzer Eliminationshalbwertszeit stehen bei Verabreichung als magensaftlösliche Tablette schon nach 30–45 Minuten mit ihrem maximalen Wirkspiegel zur Verfügung; eine parenterale Gabe bringt somit nur zusätzliche Risiken ohne nachgewiesenen Benefit für den Patienten [80]. Dagegen gibt es immer wieder schwere, auch letal verlaufenden Komplikationen, meist infolge anaphylaktischer Reaktionen. I.m. Applikationen von NSAR stellen in Deutschland den häufigsten Grund für Gerichtsverfahren gegen Ärzte dar [81].

### Extern applizierte NSAR

Der Arthroseschmerz ist kein isolierter Gelenkschmerz, vielmehr ist hier eine Vielzahl von ligamentären und muskulären Strukturen involviert. In diesen Strukturen sind nennenswerte Konzentrationen durch lokal applizierte NSAR erzielbar. Daher erscheint plausibel, dass die Wirksamkeit von äußerlich anzuwenden Cremes, Salben usw. in mehreren Studien gut belegt wurde [82–84]. Zudem tritt gerade bei lokal applizierten Substanzen ein nicht zu unterschätzender Plazeboeffekt hinzu. Lokal applizierte NSAR sollten daher zur Dosisreduktion der oral applizierten eingesetzt werden. Neben gelegentlichen Hautreaktionen ist zu beachten, dass auch durch eine lokale Anwendung GI-Nebenwirkungen induziert werden können, da diese Substanzen auch in den Blutkreislauf gelangen.

### Opioidanalgetika

Die medikamentöse Behandlung des Arthroseschmerzes sollte sich ebenso am Stufenschema der WHO orientieren wie bei jeder anderen Indikation zur Schmerztherapie. Die Indikation für eine Behandlung mit Opioidanalgetika (Stufe II und III des WHO-Schemas) ergibt sich aber im Falle der Arthrose nicht nur nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten [85], sondern auch aus dem aufgeführten erheblichen Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzials der NSAR und deren zeitlicher Begrenzung in der Anwendung: Opiode stellen – auch in Kombination mit Paracetamol – eine Alternative bei Patienten dar, bei denen die Gabe von NSAR kontraindiziert, mit hohen Risiken verbunden oder schlecht vertragen wird [86,87]. Opiode sollten somit ihren festen Stellenwert in der Schmerztherapie der Arthrose haben. Innerhalb der Gruppe der Opiode gilt indes Ähnliches wie bei den NSAR: Belege für die signifikante Überlegenheit einer Substanz hinsichtlich Wirkung oder Nebenwirkungen gibt es nicht (dies schließt die transdermalen Applikationsformen ein) [88] (☉ **Tab. 4**).

Wegen der besseren Steuerbarkeit und darüber hinaus auch angesichts der sehr viel höheren Kosten sollte nach Möglichkeit stets die perorale Opioidgabe in retardierter Form bevorzugt werden. Die transdermale Applikation von Pflastern stellt eine Alternative zur oralen Gabe bei den Patienten dar, die eine Dysphagie, eine Schlucklähmung bzw. ein gastrointestinales Passagehindernis aufweisen. Manchmal kann auch für Patienten, die bei der oralen Morphingabe mit starker Übelkeit oder therapie-

**Tab. 4** Vereinfachtes Therapieschema für NSAR bei kardialer/gastrointestinaler Risikofaktoren

	Gastrointestinales Risiko		
	nein	ja	
(kardio)vaskuläres Risiko	nein	tNSAR <sup>*</sup>	(tNSAR <sup>*</sup> ) + PPI
	ja	Paracetamol	Paracetamol

<sup>\*</sup>tNSAR = traditionelle NSAR

resistentem Erbrechen belastet sind, eine transdermale Applikation notwendig werden, sofern sie einen stabilen, gleichmäßigen Opioidbedarf haben. Für die Annahme, transdermale Systemen würden seltener eine Obstipation induzieren, fehlen eindeutige Belege [89]. Eine Stuhlregulierung sollte jedoch immer auch fester Bestandteil einer Opioidtherapie sein [90].

Im Falle einer solchen Opioidtherapie als Bestandteil einer komplexen Schmerztherapie erscheint die Führung eines Schmerztagbuches mit regelmäßigen Reevaluationen sinnvoll. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, welches Ziel die Therapie (Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität) zu gewährleisten verfolgt [91,92].

**Interessenskonflikte:** keine angegeben.

#### Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2000 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler Poeschel 2000
- 2 Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 914–918
- 3 Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol Suppl* 1991; 28: 6–10
- 4 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD002946
- 5 Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007; 146: 580–590
- 6 Ayril X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 609–626
- 7 Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 226–242
- 8 Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 216–224
- 9 Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007; 5: 19–34
- 10 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155
- 11 Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901–907
- 12 Rosemann T, Wensing M, Joest K, Backenstrass M, Mahler C, Szecsenyi J. Problems and needs for improving primary care of osteoarthritis patients: the views of patients, general practitioners and practice nurses. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 48
- 13 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364–1372
- 14 North of England Evidence Based Guideline Development Project. Evidence Based Clinical Practice Guideline. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus basic analgesia in the treatment of pain believed to be due to degenerative arthritis. University of Newcastle upon Tyne, editor. Report No. 86. 1998. Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research

- 15 Towheed TE, Shea B, Wells G, Hochberg M. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2 (2): CD000517
- 16 Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1 (2): CD000142
- 17 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–1155
- 18 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669–681
- 19 Towheed TE, Hochberg MC, Shea BJ, Wells G. WITHDRAWN: Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1 (1): CD000517
- 20 European Medicines Evaluation Agency (EMA). Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use Public assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Procedure No. EMEA/H/A-5.3/800 under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. EMEA/CHMP/442130/2006. 2006. London, 7. November
- 21 European Medicines Evaluation Agency (EMA). Questions and Answers on the review of piroxicam: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/piroxicam\\_26457807en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/piroxicam_26457807en.pdf) 2007, Internetquelle zuletzt geprüft: 5. Juli, EMA 2007
- 22 Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JL, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095–1105
- 23 Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000; 59: 957–980
- 24 McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 11–18
- 25 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255
- 26 Curtis SP, Bockow B, Fisher C, et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord* 2005; 6: 58
- 27 Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25: S22–S29
- 28 Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787–796
- 29 Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257–263
- 30 Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169–182
- 31 AkdAe. Kreuzschmerzen – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2007; 34, (Sonderheft, 3. Aufl.)
- 32 Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106–2111
- 33 Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921–1928
- 34 Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1725–1733
- 35 Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106–2111
- 36 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781

- 37 Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–674
- 38 FDA. Medical Officer's Gastroenterology Advisory Committee Briefing Document: Division of Anti-Inflammatory, Analgesic and Ophthalmologic Drug Products: HFD-550. Name of drug: Celecoxib (Celebrex™); [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_05\\_gi.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_05_gi.doc) 2007, zuletzt geprüft: 21. Februar, NDA 20-998/S-009 (Reviewer: Lawrence Goldkind M. D.); 07. Februar 2000
- 39 European Medicines Evaluation Agency (EMA). Wissenschaftliche Schlussfolgerungen der EMA und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung(en) der Merkmale der Arzneimittel. EMA/CPMP/1749/04. Anhang II: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/rofecoxib/DE%20Rofecoxib.pdf> 2007, Internetquelle zuletzt geprüft: 21. Februar, EMA 2004
- 40 FDA. Arthritis & Drug Safety and Risk Management. Advisory Committee Briefing Package. February 16, 17, and 18, 2005: ARCOXIA (etoricoxib) NDA 21-389 (pending), Safety Review of Safety and GI (Dr. Schiffenbauer): <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090b1-01.htm> 2007, zuletzt geprüft: 21. Februar
- 41 Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, 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: 675–684
- 42 Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–674
- 43 Hart L. Lumiracoxib reduced ulcer complications compared with ibuprofen and naproxen in osteoarthritis and did not increase cardiovascular outcomes. *ACP J Club* 2005; 142: 46–47
- 44 Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169–175
- 45 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727–734
- 46 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (4): CD002296
- 47 Yeomans ND, Swannell AJ, Walan A. Direct comparison of omeprazole and misoprostol as maintenance for NSAID-associated gastroduodenal ulcers, erosions and symptoms. *Rheumatol Eur* 1996; 25 (Suppl): 80
- 48 Yeomans ND, Swannell AJ, Wilson RR, Naesdal J, Hawkey CJ. Maintenance treatment for NSAID-associated ulcers and erosions with omeprazole, misoprostol and ranitidine: the ASTRONAUT and OMNIUM trials. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1628
- 49 Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–249
- 50 Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68: 198–208
- 51 Pally RM, Seger W, Adler JL, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 257–266
- 52 See Y, Ng SC, Tho KS, Teo SK. Are antacids necessary as routine prescribers with non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 219–222
- 53 Sievert W, Stern AI, Lambert JR, Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 145–148
- 54 Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530–1536
- 55 Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271–1278
- 56 Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 448–436
- 57 Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104–2110
- 58 Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038–1043
- 59 Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271–1278
- 60 Herdegen T, Fauler J. Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern. *Arzneimitteltherapie* 2006; 24: 84–89
- 61 Herxheimer A. Many NSAID users who bleed don't know when to stop. *BMJ* 1998; 316: 492
- 62 Merck without Vioxx. FDA issues public health advisory. *FDA Consum* 2004; 38 (Issue 6)
- 63 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781
- 64 FDA. Arthritis & Drug Safety and Risk Management. Advisory Committee Briefing Package. February 16, 17, and 18, 2005: ARCOXIA (etoricoxib) NDA 21-389 (pending), Safety Review of Safety and GI (Dr. Schiffenbauer): <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090b1-01.htm> 2007, zuletzt geprüft: 21. Februar
- 65 Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, 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: 675–684
- 66 Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366
- 67 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–1644
- 68 Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528, 2
- 69 Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–1663
- 70 Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366
- 71 Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 503–510
- 72 Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578–1587
- 73 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1308
- 74 Hermann M, Ruschitzka F. Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med* 2007; 39: 18–27
- 75 Hessen KV. Hoch dosiertes Ibuprofen kann Wirkung von niedrig dosiertem ASS abschwächen. *KV Hessen aktuell* 2007 (1)
- 76 Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 22–29
- 77 Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 600–608
- 78 Klinische Nephrologie München, Urban & Fischer 2000
- 79 Brune K, Lemmer B. Is homeopathic medicine equivalent to diclofenac? An opinion statement against misleading. *Orthopäde* 2000; 29: 271–272



- 80 McQuay HJ, Moore RA. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain. In: McQuay HJ, Moore RA (Eds). An evidence-based resource for pain relief. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press 1998; 94–101
- 81 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Anaphylaktische Schockreaktionen nach parenteraler Gabe von Diclofenac. Dtsch Arztebl 1995; 92: A71
- 82 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145–1155
- 83 Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004; 329: 324–330
- 84 Towheed TE. Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2006; 33: 567–573
- 85 Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. Ann Intern Med 2000; 133: 72–737
- 86 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145–1155
- 87 Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2005; 64: 669–681
- 88 Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. J Pain Symptom Manage 2003; 26: 1026–1048
- 89 Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. South Med J 2004; 97: 129–134
- 90 AkdAe. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis 2007; 34 (Sonderheft 1, 3. Aufl.)
- 91 Sorgatz, H, Hege-Scheuing G, Kopf A, et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen. Dtsch Arztebl 2002; 99: 2180
- 92 Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Opioid-Therapie bei Nicht-Tumorschmerzen. MMW-Forschr Med 2003; 145: 270

#### Zur Person



#### PD Dr. med. Thomas Rosemann,

Facharzt für Allgemeinmedizin, Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung seit 2002.

Forschungsschwerpunkt: Chronische Erkrankungen in der Hausarztpraxis