

Diplomarbeit

Schmerztherapie im Sport

NSAR im Fokus

eingereicht von

Julian Stadler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, 01.04.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 01.04.2025

Julian Stadler eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler für die Themenfindung und Betreuung bedanken.

Ebenso gebührt mein Dank Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann für die Begutachtung als Zweitbetreuer.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei meinen Freundinnen und Freunden sowie Kolleginnen und Kollegen, die mich während meines Studiums moralisch unterstützt und begleitet haben.

Abschließend gilt mein aufrichtiger Dank meiner Familie, die mir das Medizin-Studium erst ermöglicht und mit fortwährender Unterstützung und Ermutigung auf meinem Weg begleitet hat.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Einnahme von Analgetika ist im Sport seit vielen Jahren gängige Praxis. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) stellen hierbei die am häufigsten verwendete Medikamentengruppe dar und werden sowohl zur Behandlung akuter Verletzungen als auch zur Schmerzprophylaxe während intensiver Wettkampf- und Trainingsphasen eingesetzt. Besonders der langfristige und prophylaktische Gebrauch im Sport sollte jedoch kritisch hinterfragt werden.

Methode

Mittels eines narrativen Literaturreviews untersucht diese Diplomarbeit die Rolle von NSAR im sportlichen Kontext. Anhand von aktuellen Studien und Übersichtsarbeiten aus Online-Datenbanken (z. B. PubMed) sowie relevanter Fachliteratur werden u. a. wichtige Eigenschaften von NSAR, pharmakologische Ansätze zur Schmerztherapie im Sport sowie die Gefahren einer unreflektierten Nutzung von NSAR im Sport präsentiert.

Ergebnisse

Zwar stellen NSAR in der frühen Phase einer akuten Sportverletzung eine wirksame Option zur kurzfristigen Linderung von Beschwerden dar, ihr langfristiger oder prophylaktischer Einsatz birgt jedoch gewisse Risiken. Neben gastrointestinalen und renalen Auswirkungen mit potenziell lebensbedrohlichen Elektrolytverschiebungen werden in der Literatur u. a. auch eine beeinträchtigte Gewebsheilung sowie negative Auswirkungen auf trainingsbedingte muskuloskelettale Adaptationsvorgänge diskutiert.

Diskussion

Während die allgemeinen Nebenwirkungen von NSAR gut erforscht sind, gibt es noch wenig Wissen über ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit von Athlet*innen im Speziellen. Zukünftige Forschung sollte sich verstärkt mit deren Einsatz im sportlichen Kontext befassen, um die Auswirkungen besser zu verstehen und konkretere Empfehlungen geben zu können. Eine bewusste und gezielte Anwendung unter ärztlicher Aufsicht bleibt dennoch essenziell, um potenzielle gesundheitliche Risiken zu minimieren.

Abstract

Background

The use of analgesics has been common practice in sport for many years. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used group of drugs and are used both for the treatment of acute injuries and for pain prophylaxis during intensive competition and training phases. However, long-term and prophylactic use in sport should be critically questioned.

Method

This thesis examines the role of NSAIDs in the sports context through a narrative literature review. Using current studies and reviews from online databases (e.g. PubMed) and relevant specialist literature, key properties of NSAIDs, pharmacological approaches to pain management in sports and the risks associated with unreflective use of NSAIDs in sport are presented.

Results

Although NSAIDs are an effective option for the short-term relief of symptoms in the early phase of an acute sports injury, their long-term or prophylactic use carries certain risks. In addition to gastrointestinal and renal side effects, including potentially life-threatening electrolyte imbalances, the literature also discusses impaired tissue healing and negative effects on training-induced musculoskeletal adaptations.

Discussion

While the general side effects of NSAIDs are well researched, there is limited knowledge about their effects on the health and performance of athletes in particular. Future research should focus more on their use in the sports context in order to better understand their impacts and provide more concrete recommendations. Nevertheless, careful and targeted use under medical supervision remains essential to minimize potential health risks.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Einleitung.....	5
Material und Methoden.....	6
1. Grundlagen - Schmerz im Sport.....	7
1.1 Definition Schmerz.....	7
1.2 Schmerzverständnis im sportlichen Kontext	7
1.3 Klassifizierung der Schmerzarten.....	8
1.3.1 Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf	8
1.3.2 Einteilung nach der zugrundeliegenden Pathogenese.....	10
1.4 Schmerzentstehung und -verarbeitung	13
1.4.1 Antinozizeptives System	16
1.5 Prävalenz von Schmerzen bei Sporttreibenden	16
1.6 Sportverletzungen	17
2. Analgetischer pharmakologischer Ansatz	19
2.1 Allgemeine Leitprinzipien und Sicherheitsaspekte	20
3. Schwerpunkt NSAR	22
3.1 Allgemeine Informationen	22
3.2 Einteilung	22
3.3 Der Eicosanoidstoffwechsel	24
3.4 Formen der Cyclooxygenase (COX)	25
3.5 Wirkung der Prostanoiden.....	26
3.6 Therapeutische Wirkungen der NSAR	27
3.6.1 Analgetischer Effekt	28
3.6.2 Antiinflammatorischer Effekt	28
3.6.3 Antipyretischer Effekt	28
3.6.4 Antithrombotischer Effekt.....	28
3.7 Indikationen.....	29
3.8 Allgemeine Nebenwirkungen	29
3.8.1 Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt.....	30

3.8.2	Nephrotoxische Wirkung	31
3.8.3	Kardiovaskuläres Risiko.....	32
3.8.4	Überempfindlichkeitsreaktionen	33
3.8.5	Weitere Nebenwirkungen.....	34
4.	Pharmakologisches Management auf Basis der erwarteten RTP	35
4.1	Medikamente zur Behandlung akuter Schmerzen bei Spitzensportler*innen am Spieltag	35
4.1.1	Keine RTP am selben Tag.....	35
4.1.2	RTP am selben Tag	36
4.2	Medikamente zur Behandlung von Schmerzen bei Spitzensportler*innen über den Spieltag hinaus	39
4.3	Medikamente zur Behandlung subakuter und chronischer Schmerzen bei Spitzensportler*innen.....	40
5.	Praktische Aspekte des NSAR-Einsatzes im Sport.....	42
5.1	Einnahmeprävalenz von NSAR unter Athlet*innen	42
5.1.1	Elite- und Hobbyathlet*innen	42
5.1.2	Nachwuchsathlet*innen	43
5.2	Motive für die Einnahme von NSAR.....	43
5.3	NSAR und Sportperformance	44
6.	Risiken und Gefahren des NSAR-Einsatzes im Sport.....	47
6.1	Gastrointestinale Blutungen und Störungen der Darmbarriere	47
6.2	Akute Nierenschädigung	48
6.3	Sportassoziierte Hyponatriämie	50
6.4	Auswirkungen auf Gewebe des Bewegungsapparats	52
6.4.1	Muskelgewebe	52
6.4.2	Sehnen und ligamentokapsuläres Gewebe	54
6.4.3	Bänder	55
6.5	Übersicht.....	56
	Diskussion und kritische Betrachtung.....	59
	Literaturverzeichnis	65

Abkürzungen und deren Erklärung

Aδ	A-Delta
ADH	Antidiuretisches Hormon
AERD	Aspirin-exacerbated Respiratory Disease
AKI	Acute Kidney Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
CK	Kreatinkinase
CKD	Chronic Kidney Disease / chronische Nierenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CysLT	Cysteinyl-Leukotriene
DOMS	Delayed Onset Muscle Soreness
EAH	Exercise-Associated Hyponatremia
FIFA	Fédération Internationale de Football Association
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (engl. Gamma-Aminobutyric Acid)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
H+	Wasserstoffion (Proton)
I-FABP	Intestinal Fatty Acid-Binding Protein
IASP	International Association for the Study of Pain
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
IOC	International Olympic Committee
IP	Prostazyklin-Rezeptor
i.v.	intravenös
LT	Leukotriene
LOX	Lipoxygenase
MVC	Maximum Voluntary Contraction
NCAA	National Collegiate Athletic Association

NGF	Nerve Growth Factor
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PG	Prostaglandin
PGE2	Prostaglandin E2
PGI2	Prostaglandin I2
pKa	Säuredissoziationskonstante
PLA2	Phospholipase A2
p.o.	peroral
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RTP	Return-to-Play
TNF	Tumornekrosefaktor
TX	Thromboxan
TXA2	Thromboxan A2
U	Units (Einheiten)
WADA	World Anti-Doping Agency
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PGE2 fördert die Knochen- und Muskelheilung nach Verletzung(81)	
.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Vertreter der jeweiligen Substanzgruppen(13,38,39).....	24
Tabelle 2: pharmakologisches Management bei akuten, starken Schmerzen nach einer schweren Verletzung, ohne RTP am selben Tag, modifiziert nach (10).....	36
Tabelle 3: pharmakologisches Management bei akuten leichten bis mittelstarken Schmerzen und RTP am selben Tag, modifiziert nach (10).....	38
Tabelle 4: pharmakologisches Management von akuten mittelstarken bis starken Schmerzen und RTP am selben Tag, modifiziert nach (10).....	39
Tabelle 5: pharmakologisches Management von akuten Schmerzen (Schmerzdauer weniger als 4-6 Wochen) über den Tag der Verletzung hinaus, modifiziert nach (10).....	40
Tabelle 6: Akute, subakute und chronische Schmerzen: Definitionen und Auswirkungen auf die Behandlung, modifiziert nach (10).....	41
Tabelle 7: Symptome und Erkrankungen des Bewegungsapparates in Zusammenhang mit Analgetika-Konsum im Sport, modifiziert nach (61).....	56
Tabelle 8: Symptome und Erkrankungen in Zusammenhang mit Analgetika-Konsum im Sport (ohne Bewegungsapparat), modifiziert nach (61).....	58

Einleitung

Dass intensive körperliche Belastungen, die über einen längeren Zeitraum ausgeführt werden, früher oder später zu Schmerzen am Bewegungsapparat oder anderen Beschwerden führen, ist allgemein bekannt. In verschiedenen Sportdisziplinen hat sich mittlerweile das Credo „No pain, no gain“ etabliert – sei es im Training oder Wettkampf, im Team- oder Einzelsport, im Hochleistungs- oder Breitensport. Sportassoziierter Schmerz und chronische Beschwerden wirken sich negativ auf die sportliche Leistung aus und Letztere kann oft nur noch unter Schmerzen erbracht werden. Folglich greifen Athlet*innen häufig zu Analgetika, um verschiedene Beschwerden in Zusammenhang mit Sport zu lindern oder diesen vorzubeugen. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) stellen hierbei die am häufigsten zum Einsatz kommende Medikamentengruppe dar, wobei es auch zahlreiche Belege über den nicht-medizinischen Gebrauch von NSAR in der Sportindustrie gibt.(1,2) Die allgemeinen Nebenwirkungen von NSAR sind mittlerweile gut erforscht, jedoch weiß man trotz ihrer verbreiteten Nutzung bislang erst wenig darüber, welche unmittelbaren und langfristigen Auswirkungen diese Medikamente auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit von Athlet*innen haben.(3)

Die vorliegende Diplomarbeit ist eine Literaturrecherche mit dem Ziel, den aktuellen Wissensstand zum Thema NSAR im Sport darzustellen und kritisch zu hinterfragen. Zunächst wird die Schmerzphysiologie sowie das Verständnis von Schmerz im sportlichen Kontext erläutert. Anschließend werden pharmakologische Ansätze zur Schmerztherapie im Sport thematisiert. Der Fokus liegt hierbei insbesondere auf den nichtsteroidalen Antirheumatika als zentralem Gegenstand dieser Arbeit. Darauf aufbauend werden auch konkrete pharmakologische Empfehlungen zur Schmerztherapie im Spitzensport vorgestellt. Abschließend erfolgt eine kritische Auseinandersetzung mit dem potenziell unreflektierten Einsatz von NSAR, indem aktuelle Studien zur Verbreitung sowie zu den damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen beleuchtet werden.

Material und Methoden

Das Ziel dieser Diplomarbeit besteht darin, den aktuellen Wissensstand zur Schmerztherapie im Sport, insbesondere zum Gebrauch von NSAR, auf Basis einer umfassenden Literaturrecherche narrativ darzustellen. Hierzu wurden wissenschaftliche Publikationen, klinische Studien und Fachbücher ausgewertet. Die Quellensuche erfolgte über Online-Datenbanken wie PubMed sowie über relevante Fachzeitschriften. Dabei lag der Fokus auf möglichst aktuellen und relevanten Erkenntnissen.

1. Grundlagen - Schmerz im Sport

1.1 Definition Schmerz

Die Weltschmerzorganisation IASP (International Association for the Study of Pain) definiert Schmerz folgendermaßen: „An unpleasant sensory and emotional experience associated with or resembling that associated with actual or potential tissue damage“.(4) Dies wird von der Deutschen Schmerzgesellschaft übersetzt als: „Ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“(5)

1.2 Schmerzverständnis im sportlichen Kontext

Schmerzen am Bewegungsapparat sind bei Sportler*innen grundsätzlich weit verbreitet und stellen einen häufigen Konsultationsgrund dar. Traditionellerweise wurde die Schmerzbehandlung im Sport mit der Behandlung von Sportverletzungen gleichgesetzt. Obwohl sowohl Schmerzen als auch Verletzungen die sportliche Leistung beeinträchtigen, dürfen sie jedoch nicht synonym betrachtet werden. Es ist möglich, dass eine Sportverletzung auch ohne spürbare Schmerzen auftritt, während Schmerzen auch ohne eine offensichtliche Verletzung vorkommen können oder erst nachdem die erwartete Heilungszeit der Verletzung abgelaufen ist. Daher ist ein grundlegender Wandel im Verständnis von Schmerzen im Zusammenhang mit Sportverletzungen gerechtfertigt.(6,7)

Muskuloskelettale Schmerzen bei Sportverletzungen per se können durch ein akutes Trauma oder eine Überlastung verursacht werden, wobei auch frühere Verletzungen und die daraus resultierenden Folgen eine Rolle spielen. Bekannt ist, dass Schmerzen, die über die tatsächliche Genesungsdauer hinausgehen und somit chronifizieren, nicht allein durch pathologisch-anatomische Veränderungen erklärt werden können. Der Übergang von akuten verletzungsbedingten zu subakuten und chronischen Schmerzen beinhaltet verschiedene pathophysiologisch-neurologische Prozesse und nicht zuletzt auch biopsychosoziale Einflussfaktoren, welche besonders in Mannschaftssportarten zum Tragen kommen.(6,8,9)

Im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte hat sich das Verständnis von Schmerzen im Zusammenhang mit Sport von einer simplen Vorstellung (Schmerz = Gewebeschaden) zu einem umfassenderen Ansatz weiterentwickelt. Dabei werden mehrere schmerzbeeinflussende Aspekte berücksichtigt wie beispielsweise dauerhafte Gewebsüberlastung, verstärkte Reaktionen auf Schmerzreize, biopsychosoziale Faktoren und Verhaltensaspekte im Sport. Inwieweit eine Person anfällig für Schmerzen ist, wird durch das Zusammenspiel dieser Einflussfaktoren bestimmt. Z. B. waren einige der am häufigsten aufgeführten Einflussgrößen für Kreuzschmerzen im sportlichen Kontext eine intensivere Trainingsdauer der Athlet*innen, eine Erhöhung der Trainingsbelastung sowie bereits früher bestehende Kreuzschmerzen in der Anamnese. Psychosoziale Faktoren wie emotionale Belastung und schmerzbedingte Angst wurden mit einer verlängerten Genesungszeit und einer geringeren Rückkehr zum Sport in Verbindung gebracht.(9) Dieser grundlegende Zusammenhang muss bei der kritischen Betrachtung des Schmerzmittelgebrauchs im Sport mitbedacht werden.

1.3 Klassifizierung der Schmerzarten

Um die Entwicklung eines stärker standardisierten, evidenzbasierten Ansatzes für die Schmerzbehandlung bei Spitzensportler*innen voranzutreiben, hat das Internationale Olympische Komitee (IOC) 2017 einen Konsens veröffentlicht, der den biopsychosozialen Ansatz fördert. Dem IOC-Konsens zufolge beginnt ein rationaler Ansatz für die Schmerzbehandlung bei Athlet*innen mit der Klassifizierung der Schmerzart.(9,10)

Nach dem IOC-Konsens können Schmerzen im Sport nach ihrem zeitlichen Verlauf (d. h. akut oder chronisch), dem Mechanismus ihres Auftretens (d. h. traumatisch oder nicht traumatisch) und nach ihrer Manifestation (d. h. schleichend oder plötzlich) klassifiziert werden.(9)

1.3.1 Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf

Schmerzen im Zusammenhang mit Sportverletzungen können akut (bis zu 6 Wochen), subakut (6-12 Wochen) oder chronisch (3 Monate oder länger) sein. Wenn die Schmerzen länger als 6 Wochen nach einer Verletzung oder einem

auslösenden Ereignis andauern, sollte eine Reevaluierung möglicher Schmerzeinflüsse erfolgen.(10) Wichtig hierbei ist, den zeitlichen Verlauf von akut zu chronisch wiederum von einem anhaltenden biomechanischen Überlastungsmuster zu unterscheiden.(6)

Wie es zum Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen kommt, ist nur teilweise verstanden. Nach dem Verständnis des „Schmerzgedächtnis“-Konzepts können wiederholte akute Schmerzreize zu Langzeitveränderungen im Gehirn führen. Bei dieser Chronifizierung spielen neuroplastische Prozesse eine Rolle. Dazu zählen Veränderungen, bei denen die synaptische Übertragungsstärke von nozizeptiven Afferenzen verstärkt wird, ebenso wie solche, bei denen die hemmende Kontrolle der Schmerzbahnen abnimmt.(11)

1.3.1.1 Akuter Schmerz

Akuter Schmerz stellt eine wichtige Warnfunktion dar und deutet auf eine drohende oder bereits eingetretene Gewebeschädigung hin. Er ist meist gut behandelbar, zeitlich limitiert und klingt nach Beseitigung der auslösenden Ursache meist rasch ab. Akute Schmerzen sind meist Nozizeptorschmerzen oder viszerale Schmerzen (siehe unten) sowie entweder selbstlimitierend oder gut behandelbar. Beispiele hierfür wären Schmerzen nach Frakturen oder Operationen.(12,13)

1.3.1.2 Subakuter Schmerz

Subakute nozizeptive Schmerzen beim Sport können mit zahlreichen gewebebedingten Problemen assoziiert sein. Zum Beispiel kann eine andauernde bzw. wiederholte Belastung des Gewebes über seine Kapazität hinaus vorliegen, wie es beispielsweise bei der Epicondylitis lateralis (Tennisellbogen) der Fall ist. Hierbei liegt ein über längere Zeit andauerndes Überlastungsmuster der Ellenbogen-Strecksehnen vor, woraus eine verstärkte Reaktivität des Gewebes resultiert. Diese überlastungsbedingte Reaktivität wird mit einer unsachgemäßen Trainingsweise, einer unzureichenden Erholung oder einer Kombination aus beidem assoziiert. Selbst geringe Entzündungsaktivität (z. B. in Verbindung mit anhaltendem Stress oder eben Gewebsüberlastung) kann die Reizschwelle von Sporttreibenden so weit herabsetzen, dass schon bei den normalen

Bewegungsanforderungen Schmerzen auftreten. Durch den sich wiederholenden Zyklus von Entzündung → Reparatur → Umformung → Entzündung können die mechanischen Eigenschaften des lokalen Sehnen- und Gelenkgewebes verändert werden und neue lokale Quellen für die nozizeptive Aktivierung entstehen.(14)

1.3.1.3 chronischer Schmerz

Wenn der Schmerz länger als drei Monate anhält oder intermittierend auftritt, spricht man von chronischem Schmerz. Zwischen dem Schmerz und der ihn ursprünglich auslösenden Schädigung bzw. Erkrankung ist oft kein Zusammenhang mehr erkennbar, wobei der Schmerz dann seine nützliche Warnfunktion verloren hat und sich zu einem eigenständigen Krankheitsbild manifestiert.(13) Häufig führt diese Art von Schmerz zu psychischen Beeinträchtigungen und sozialer Isolation, weshalb sich das biopsychosoziale Krankheitsmodell zur Einordnung chronischer Schmerzen bewährt hat. Das Modell kann auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes oder Herzinsuffizienz zur Anwendung kommen.(15)

1.3.2 Einteilung nach der zugrundeliegenden Pathogenese

Neben dem zeitlichen Verlauf lassen sich Schmerzen nach der zugrundeliegenden Pathogenese einteilen. Man unterscheidet demnach nozizeptive und neuropathische Schmerzen vom ‚Mixed Pain‘, einer Mischform aus beiden Anteilen. Als vierte Kategorie wird der nozioplastische Schmerz beschrieben.

1.3.2.1 Nozizeptiver Schmerz

Zunächst muss zwischen Nozizeption und Schmerz unterschieden werden: Nozizeption bezieht sich auf die Wahrnehmung von Reizen, die potenziell oder tatsächlich schädlich für den Organismus sind (lateinisch *nocere* = schaden). Die entsprechende Sinnesempfindung wird als Schmerz bezeichnet.(13)

Nozizeptoren sind periphere Nervenendigungen, die durch Veränderungen des mechanischen, thermischen oder chemischen Zustands der Körpergewebe aktiviert werden können. Abhängig von der Lokalisation der betroffenen Nozizeptoren kann weiter unterteilt werden in somatische (Knochen, Bänder, Gelenke) und viszerale Schmerzen (innere Organe betreffend).(13)

Nozizeptoren leiten Reize weiter, die für das Körpergewebe potenziell gefährlich oder schädlich sind und dienen somit als wichtiges Frühwarnsystem einer potenziellen Gewebsschädigung. Unter nozizeptivem Schmerz versteht man Schmerzen, die durch die Aktivierung ebendieser Nozizeptoren durch ein tatsächlich oder potenziell gewebeschädigendes Ereignis erzeugt wird, wobei diese Schmerzart am häufigsten mit Sportverletzungen in Verbindung gebracht wird. Nach einem Gewebeschaden tritt in der Regel eine Entzündungsreaktion mit begleitendem inflammatorischem Schmerz auf. Diese Art von nozizeptivem Schmerz spielt eine unterstützende Rolle im Heilungsprozess, da er dazu führt, dass der Bewegungsumfang im Sinne einer Schonhaltung eingeschränkt wird, um das Risiko weiterer Schädigungen zu verringern. Er tritt bei akuten traumatischen Sportverletzungen auf, die mit Schwellungen und Entzündungen einhergehen.(10,16)

Beim inflammatorischen Schmerz kommt es initial zu einer Zellschädigung und als Folge daraus zur Entzündungsreaktion. Die hierbei freigesetzten Entzündungsmediatoren wie z. B. Prostaglandin E2 oder Bradykinin verursachen eine langfristige Erregung der Nozizeptoren. Diese anhaltende Stimulation kann zu einer leichteren Erregbarkeit der Nozizeptoren und einer damit einhergehenden Sensibilisierung der betroffenen Schmerzbahn führen.(11,17) Als Folge daraus resultiert eine verstärkte Schmerzwahrnehmung, die sich auf zwei Arten äußern kann:

Allodynie: Verringerung der Schwellenwerte für die Wahrnehmung von Schmerzreizen. Dadurch werden Reize, die normalerweise nicht schmerzhaft sind, nun als schmerzhaft empfunden.(17)

Hyperalgesie: erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen, wodurch die empfundene Schmerzintensität verstärkt wird.(17) Anstelle einer normalen Schmerzreaktion auf eine Verletzung nehmen Sporttreibende einen Schmerzreiz stärker wahr.(8) Ein alltagstaugliches Beispiel wäre eine warme Dusche auf sonnenverbrannter Haut. Hierbei wird bei der entzündeten hyperalgetischen Haut moderate Wärme als Hitzeschmerz empfunden. Im tiefer liegenden Gewebe

können gewöhnliche mechanische Reize schmerzhaft werden, wie z. B. normale Bewegungen bei einem „Muskelkater“.(18)

1.3.2.2 Neuropathischer Schmerz

Bei Verletzung oder Kompression peripherer Nerven oder Nervenwurzeln können neurogene Schmerzen entstehen, die im chronischen Zustandsbild als neuropathische Schmerzen oder Neuralgien bezeichnet werden. Ein kurzer neurogener Schmerz ist der bekannte elektrisierende Schmerz bei Reizung des Nervus ulnaris am Epicondylus medialis humeri beim Anstoßen des Ellbogens.(19)

Neuropathische Schmerzen sind Folge einer Schädigung des nozizeptives Systems selbst und erweisen sich als schwer zu behandeln.(12) Generell können sie durch direkte Verletzungen oder Traumata an peripheren Nerven, Nervenwurzeln oder dem Rückenmark auftreten, wobei diese Schmerzart häufig bei paralympischen Rollstuhlsportler*innen mit Rückenmarksläsionen vorkommt. Weiters können sie sich nach Operationen oder durch wiederholte mechanische und entzündliche Reizungen peripherer Nervenbahnen präsentieren. Für diese Art der Reizung sind z. B. Ausdauersportler*innen anfälliger. Bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist wichtig zu bedenken, dass die Hauptursache in der Schädigung des Nervensystems selbst liegt.(14)

1.3.2.3 Mixed pain

Treten nozizeptive und neuropathische Schmerzen kombiniert auf, wird dies als „Mixed Pain Syndrome“ bezeichnet.(15)

1.3.2.4 Noziplastischer Schmerz

Der Begriff des noziplastischen Schmerzes wird verwendet bei chronischen Schmerzen, die nicht eindeutig durch nozizeptive oder neuropathische Mechanismen erklärt werden können. Dennoch gehen sie mit klinischen und psychophysischen Befunden - allen voran Überempfindlichkeit - einher, die auf eine veränderte nozizeptive Funktion hindeuten. Die Patienten berichten eher über eine regionale als über eine diskrete Schmerzverteilung. Als Beispiele sind

unspezifischen Kreuzschmerzen oder das Komplex Regionale Schmerzsyndrom anzuführen.(14,20)

Zwar gibt es keine Studien mit Athlet*innen, aber es ist plausibel, dass Schmerzen in unmittelbarer Folge der meisten Sportverletzungen mit Gewebsschäden einhergehen und somit nozizeptiv sind, und dass sich nozioplastische Schmerzen nach einem Trauma durch Chronifizierung entwickeln.(10)

1.4 Schmerzentstehung und -verarbeitung

Die Schmerzphysiologie soll auf den folgenden Seiten näher beleuchtet werden. Grundsätzlich entsteht Schmerz durch mechanische, thermische oder chemische (durch Schmerzmediatoren bedingte) Reizung der bereits oben angeschnittenen Nozizeptoren.(13) Bei den Nozizeptoren handelt es sich wie bei den Thermosensoren um freie periphere Nervenendigungen afferenter Nervenfasern, deren Perikaryen in den Spinalganglien des Rückenmarks sitzen. Diese nozizeptiven Afferenzen unterteilt man weiters in schwach myelinisierte A δ - und nichtmyelinisierte C-Fasern. Die A δ -Schmerzfasern (Leitungsgeschwindigkeit 5–30 m/s) leiten einen schnellen, scharfen „ersten“ Schmerz weiter und spielen eine wichtige Rolle in der Auslösung von Schutzreflexen bei akuter Gefährdung. Ihre dazugehörigen, sogenannten modalitätsspezifischen Nozizeptoren sind einerseits hochschwellig mechanosensibel, d. h. einige reagieren auf starke mechanische Belastung, andere sind hingegen thermosensibel bei extremen Temperaturen > 45 oder < 5 °C. Im Gegensatz dazu wird über die langsameren C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit < 1 m/s) mit größerer Latenz ein dumpfer, schlecht lokalisierbarer „zweiter“ Schmerz vermittelt. C-Nozizeptoren sind polymodal, d. h. durch alle drei Reizarten (mechanisch, chemisch, thermisch) erregbar.(11,18,19) Eine Untergruppe der C-Faser-Nozizeptoren bilden die sogenannten „stummen Nozizeptoren“, die insbesondere in Eingeweiden, Muskeln und Gelenken vorkommen und im gesunden Gewebe normalerweise nicht über mechanische oder thermische Stimuli aktivierbar sind. Erst durch entzündliche Prozesse oder chemische Substanzen kommt es zur sogenannten peripheren Sensibilisierung, sodass schon schwache mechanische oder chemische Reize eine Erregung erwirken und folgend eine Überempfindlichkeit (Hyperalgesie, siehe oben) gegen

solche Reize entsteht. Das erklärt beispielsweise das ausgedehnte, schmerzempfindliche Areal um eine Wunde herum.(18,19,21)

Ein in der Regel durch Verletzung oder Entzündung entstehender Gewebeschaden führt über die Ausschüttung noxischer Substanzen, allen voran Entzündungsmediatoren, zu einer direkten Aktivierung der Nozizeptoren oder eben zur Senkung deren Reizschwelle (Sensibilisierung). Zu diesen Mediatoren zählen beispielsweise Prostaglandine, Serotonin, Bradykinin, ATP (Adenosintriphosphat), Protonen, sowie NGF (Nerve Growth Factor), Kalium und Histamin.

Bradykinin tritt sowohl aus verletztem Gewebe als auch aus dem Blutplasma verletzter Blutgefäße aus. Über die Aktivierung der Phospholipase A2 (PLA2) stimuliert es die Synthese von Prostaglandinen und weiterer Arachidonsäureprodukte aus Phospholipiden der Zellmembran. Wichtigster Vertreter ist hierbei das Prostaglandin E2 (PGE2). Des Weiteren führen auch das durch die Gerinnungskaskade entstehende Thrombin sowie das aus aktivierten Thrombozyten freiwerdende Serotonin zur verstärkten Prostaglandinsynthese. Histamin aus Mastzellen und Zytokine aus Makrophagen tragen zusätzlich zur Aktivierung der PLA2 bei. Neben einer direkten Aktivierung der Nozizeptoren durch das Bradykinin per se kommt es zu einer peripheren Sensibilisierung durch die Prostaglandine mit der Folge der Hyperalgesie, d. h. Senkung der Schwelle für noxische Reize. Daneben können auch das aus zerstörten Zellen freiwerdende ATP, Kalium-Ionen und Protonen die Nozizeptoren stimulieren.(18,19,21)

Bei der Nozizeptor-Aktivierung kommt es zum Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen in die Nervenzelle, was eine Depolarisierung der Zellmembran, eine Aktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und schließlich die Auslösung von Aktionspotenzialen zur Folge hat. Letzteres wird über die bereits besprochenen A δ - und C-Fasern über die hintere Spinalwurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks fortgeleitet.(11) Nozizeptiven Fasern, insbesondere den C-Fasern, wird neben der afferenten auch eine parakrine Funktion zugeschrieben. Bei Erregung der Nozizeptoren werden demnach nicht nur Signale zentralwärts geleitet, sondern auch in Vesikeln gespeicherte Neuropeptide, u. a. Substanz P

und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) durch Calcium-abhängige Exozytose in das umliegende Gewebe freigesetzt.(18,19,21) Substanz P verstärkt die Permeabilität der Kapillarwände, woraufhin ein Austritt von Blutplasma mit ödematöser Schwellung im Bereich der nozizeptiven Endigungen folgt. CGRP relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur, sodass arterielle Gefäße dilatieren und es zur Hyperämie mit Rötung und Überwärmung kommt. Zusätzlich besitzen beide Mediatoren die Fähigkeit, Histamin aus Mastzellen freizusetzen, wodurch deren Wirkung verstärkt wird. Die eben beschriebenen Effekte sind auch der Grund dafür, dass im betroffenen Areal neben dem Schmerz (dolor) auch weitere Entzündungszeichen, nämlich Wärme (calor), Rötung (rubor) und Schwellung (tumor) auftreten. Die verschiedenen Vorgänge, die an diesem Prozess teilnehmen, werden unter den Begriffen neurogene Entzündung oder Axonreflex zusammengefasst.(18,19)

Wie bereits beschrieben, leiten die A δ - und C-Fasern das Aktionspotenzial über die hintere Spinalwurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks. In den dort befindlichen oberflächlichen und tiefen Laminae I-VI (nach Rexed) findet die synaptische Umschaltung auf die sogenannten Projektionsneurone oder zweiten nozizeptiven Neurone statt. Exzitatorische Neurotransmitter, die hierbei eine Rolle spielen, sind Glutamat, Substanz P und CGRP. Die Umschaltung kann entweder direkt monosynaptisch (nur in Lamina I) oder über Interneurone geschehen.(19,21) Die Axone der Projektionsneurone bilden nach Kreuzung auf die Gegenseite im Bereich der vorderen Kommissur die Vorderseitenstrangbahn, über die die nozizeptiven Afferenzen weiter zentralwärts aufsteigen.(11,22) Die Vorderseitenstrangbahn setzt sich wiederum zusammen aus dem Tractus spinothalamicus, dessen Fasern zu den posterioren, medialen und ventrobasalen Kerngebieten des Thalamus ziehen, sowie den Tractus spinoreticularis und spinomesencephalicus, die in die Formatio reticularis der rostralen Medulla und der Brücke projizieren. Ausgehend vom spinothalamischen Kern im Thalamus verlaufen Verbindungen zum sensomotorischen Cortex, wo sowohl die Intensität als auch der Ort des Schmerzentstehung wahrgenommen werden. Die Fasern der Tractus spinoreticularis und spinomesencephalicus werden in den Kernen der Formatio reticularis mehrfach umgeschaltet, wobei ein Teil weiter zum Thalamus

und zum Hypothalamus zieht. Diese sogenannte „unspezifischen“ Projektionsbahnen regulieren Wachheit und Aufmerksamkeit über das Aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS), sowie vegetative und endokrine Reaktionen über den Hypothalamus. Weiters verlaufen Fasern vom Thalamus zum limbischen System (Hippocampus und Assoziationsareale des Frontallappens). Dort findet die Wahrnehmung und Bewertung der affektiv-emotionalen Komponente des Schmerzes statt.(11,18)

1.4.1 Antinozizeptives System

Neben dem eben präsentierten aufsteigenden, nozizeptiven System gibt es auch das absteigende antinozizeptiv wirkende Neuronensystem, dessen Bahnen afferente nozizeptive Impulse modulieren und begrenzen und dadurch eine endogene Schmerzhemmung bewirken. Die Kerne dieser absteigenden Bahnen werden v. a. über den nozizeptiven Tractus spinoreticularis aktiviert (negative Rückkoppelung).(22) Ausgehend vom periaquäduktalen Grau des Mittelhirns projizieren Fasern zum Nucleus raphe magnus der Medulla oblongata. Von dort aus deszendieren dessen serotonergen Axone (Transmitter = Serotonin) gemeinsam mit noradrenergen Fasern aus dem Locus coeruleus (Transmitter = Noradrenalin). Sie setzen entweder direkt an den spinalen Hinterhornneuronen oder an modulierenden, opioidergen Interneuronen an. Letztere schütten endogene Opioidpeptide (Enkephaline, Dynorphine) und GABA (Gamma-Aminobuttersäure) aus. Auf den zentralen Endigungen der nozizeptiven A δ - und C-Fasern sitzen präsynaptische Rezeptoren für Serotonin, Noradrenalin, GABA und Opioide. Binden nun die jeweiligen Transmitter aus den deszendierenden Bahnen bzw. den Interneuronen daran, wird die synaptische Transmission der ersten Synapse auf das spinothalamische Projektionsneuron gehemmt und somit eine endogene Schmerzhemmung bewirkt.(11,13,19,21)

1.5 Prävalenz von Schmerzen bei Sporttreibenden

In einem 2021 erschienenem Review des Journals BMJ Open Sport & Exercise Medicine wurde die vorhandene Literatur analysiert, um zu untersuchen, wie periphere Schmerzen bei Sportler*innen bewertet und kategorisiert werden. In dieser Studie wird der Begriff "Sportler*in" definiert als jemand, der eine Sportart ausübt, regelmäßig wöchentlich trainiert sowie vorhat, seine Leistung zu

verbessern und sich entweder als Einzelperson oder als Teil einer Mannschaft mit anderen zu messen. Im Folgenden werden einige Zahlen genannt:

Für eine breite Palette an Einzel- und Mannschaftssportarten wurde eine 1-Jahres-Prävalenz von Rückenschmerzen bei Athlet*innen zwischen 17 % und 94 % festgestellt. Hinsichtlich Schmerzen in der oberen oder unteren Extremität wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Während Fußballer*innen mit einer Prävalenz von 49 % über Hüft- und Leistenschmerzen berichteten, wurden bei Volleyballspieler*innen in 44,6 % der Fälle Knieschmerzen erhoben.

Schwimmer*innen wiesen eine Prävalenz von etwa 39 % für Schulterschmerzen auf.(23)

Grundsätzlich kann also festgehalten werden, dass Schmerzen im Sport häufig auftreten, wobei diese oftmals schleichend einsetzen und wiederkehren. Eine Persistenz über die Dauer von sechs Wochen hinausgehend wirkt sich nicht nur nachteilig auf die sportliche Leistung aus, sondern beeinflusst auch die Lebensqualität der Sportler*innen insgesamt negativ.(23)

1.6 Sportverletzungen

Zwar können Schmerzen im Sport wie einleitend bereits beschrieben auch ohne Traumata auftreten, dennoch sollen die häufigsten Sportverletzungen in den folgenden Abschnitten angeschnitten werden. Das Internationale Olympische Komitee definiert Sportverletzungen als neue oder wiederkehrende muskuloskelettale Beschwerden, die während eines Wettkampfs oder Trainings auftreten und ärztliche Hilfe erfordern. Akute traumatische Verletzungen des Bewegungsapparats machen 10-19 % aller akuten in der Notaufnahme behandelten Traumata aus.(24) Muskuloskelettale Verletzungen sind darüber hinaus die häufigste Art sportbedingter Verletzungen(25), wobei die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Muskel-Skelett-Verletzungen als die Hauptursache für Langzeitschmerzen einstuft.(26) Allerdings sind akute sportbedingte Muskel-Skelett-Verletzungen durch eine Vielfalt in Bezug auf ihre Epidemiologie und klinische Präsentation charakterisiert, hierbei wiederum abhängig von der ausgeübten Sportart.(24)

Die meisten Verletzungen werden entweder durch Überbeanspruchung von Muskeln oder Gelenken verursacht oder sind auf leichte physische Traumata zurückzuführen, einschließlich Prellungen, Quetschungen, Verstauchungen und Zerrungen, wobei das Sprunggelenk die häufigste Lokalisation für Letztere darstellt. Generell können Knochen, Muskeln, Gelenke, Bänder oder Sehnen betroffen sein. Zu den häufigsten sportbedingten Beschwerden zählen der Tennisarm (laterale Epicondylitis), der Golfer- oder Baseballarm (mediale Epicondylitis), Zerrungen der Lendenwirbelsäule, das Springerknie (Patellaspitzensyndrom), das Läuferknie (iliotibiales Bandsyndrom, Tractus-Scheuersyndrom), Frakturen, Stressfrakturen und Verrenkungen.(27,28)

Verletzungen am muskuloskelettalen System, im Speziellen solche, die die Muskelfasern betreffen, sind oft weniger schwerwiegend, neigen jedoch dazu, chronisch zu werden und bei unzureichender Behandlung zu erneuten Verletzungen zu führen. Eine Studie von Ekstrand et al. ergab, dass muskelspezifische Verletzungen wie Zerrungen und Prellungen fast ein Drittel aller Verletzungen ausmachten, die Profifußballer*innen über einen Zeitraum von acht Jahren erlitten. Mehr als 92 % dieser Verletzungen betrafen die untere Extremität, wovon viele als Wiederholung oder Verschlimmerung einer nicht vollständig ausgeheilten Verletzung klassifiziert wurden.(26)

2. Analgetischer pharmakologischer Ansatz

Profi- oder Elitesportler*innen wie z. B. solche, die an internationalen Wettkämpfen teilnehmen, haben zu Schmerzen und zur pharmakologischen Schmerzbehandlung einen anderen Zugang als Menschen, die allgemein sportlich aktiv sind. Dies lässt sich unter anderem auf die Sonderstellung hinsichtlich des Trainings- und Wettkampfbereiches sowie auf die enge medizinische Betreuung zurückführen. Aufgrund dessen ist es wahrscheinlicher, dass bei Spitzensportler*innen häufiger mehrere Analgetika kombiniert, diese in unterschiedlicheren Darreichungsformen verabreicht oder Analgetika verstärkt zur Schmerzprävention eingesetzt werden.(29)

In der Konsenserklärung von 2017 des Internationalen Olympischen Komitees wird berichtet, dass es bis dato keine evidenzbasierten oder konsensbasierten Leitlinien für die Schmerzbehandlung bei Spitzensportler*innen gegeben hatte. Dies war ausschlaggebend für ebendiese Konsenserstellung mit dem Ziel, die Entwicklung eines stärker standardisierten Ansatzes für die Schmerzbehandlung bei Spitzensportler*innen voranzutreiben.(10) Widerspiegelt hat sich dies bei der Erstellung der Diplomarbeit insofern, als viele der nach 2017 erschienenen Fachartikel auf Informationen aus dem IOC-Konsens zurückgreifen (Harle et al., De Sire et al., World Anti-Doping Programm, etc.).

Die Schmerzbehandlung umfasst laut IOC-Konsens typischerweise die Verabreichung von Analgetika sowie Schonung und Physiotherapie.(10) Die Lage des Gewebes, die Art der Verletzung und die Stärke der Schmerzen beeinflussen den Behandlungsansatz erheblich.(24) Um eine geeignete Behandlungsstrategie mit maximalem Nutzen und minimalem Schaden zu entwickeln, ist es wichtig, alle Faktoren zu berücksichtigen, die zu Schmerzen beitragen, darunter die zugrunde liegende Pathophysiologie, biomechanische Anomalien und psychosoziale Probleme.(10) Der multimodale Ansatz ist insofern wichtig als beim Versuch, Schmerzen ausschließlich mit Medikamenten vorzubeugen oder zu behandeln, das Risiko unerwünschter Wirkungen steigen kann, während das zugrunde liegende Problem jedoch nicht effektiv behandelt wird. Abgesehen davon sind einige Schmerzmittel auf der Liste der im Wettkampf verbotenen Substanzen und

Methoden der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) angeführt, beispielsweise einige Opiode wie Morphin, Buprenorphin und Fentanyl, oder auch Glucocorticoide.(29,30)

Nachfolgend werden beispielhaft einige grundlegende pharmakologische Ansätze für die Behandlung von schmerzhaften Zuständen im Elitesport aufgezählt:(17,24,29,31)

- **Nichtopioide Analgetika:** orale, injizierbare und transdermale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Naproxen, Celecoxib, Diclofenac, etc.
- **Nichtopioide Analgetika ohne antiphlogistische Wirkung:** Paracetamol
- **Opiode Analgetika:** Morphin, Fentanyl, Oxycodon, Tramadol, etc.
- **Co-Analgetika:** Antidepressiva, Anxiolytika, Muskelrelaxantien, Antikonvulsiva
- **Therapeutische Injektionen:** Kortikosteroide, Hyaluronsäure, Thrombozytenreiches Plasma
- **topische Analgetika:** Capsaicin, Menthol, Kampfer, etc.
- **Cannabinoide:** Cannabidiol

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die am häufigsten angewandten pharmakologischen Methoden zur Analgesie eine Kombination aus der Verabreichung von oralen NSAR, oralen Kortikosteroiden, intramuskulären Injektionen zur allgemeinen Schmerzlinderung sowie die direkte Injektion von Kortikosteroiden ins verletzte Gewebe umfassen. Mit allen dem*der Sportmediziner*in zur Verfügung stehenden Möglichkeiten wird versucht, die natürliche Reaktion des Körpers auf eine Verletzung zu unterstützen, mit dem Ziel, den*die Sporttreibende*n möglichst rasch und mit minimalem Risiko für eine erneute Verletzung wieder voll einsatzfähig zu machen.(26)

2.1 Allgemeine Leitprinzipien und Sicherheitsaspekte

In der IOC-Konsenserklärung aus 2017 wird explizit u. a. darauf hingewiesen, dass Analgetika nur eine von mehreren Komponenten in der Schmerzbehandlung bei Sportler*innen darstellen sollten.(10) So gelten nicht-pharmakologische Methoden häufig als Ersthilfemaßnahme zur Behandlung von akuten Verletzungen

am Bewegungsapparat. Im Sinne der englischen „RICE“-Regel (deutsch „PECH“-Regel) sollten Rest (Pause), Ice (Eisumschläge), Compression (elastische Binde) und Elevation (Hochlagerung) des betroffenen Körperteils angestrebt werden mit dem Ziel, der Entstehung von sekundären Gewebeschäden frühzeitig entgegenzuwirken.(32)

Grundsätzlich sollten Analgetika in der geringstmöglichen effektiven Dosis sowie für die kürzest mögliche Dauer verordnet werden, wobei die Verabreichung zum Zweck der Schmerzprävention nicht empfohlen wird. Bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit bzw. wenn die verletzungsbedingten Schmerzen nachlassen, sollte die Schmerzmedikation abgesetzt werden. Weiters sollten ausschließlich qualifizierte Gesundheitsfachleute verschreibungspflichtige Medikamente an Athlet*innen abgeben. Erstere sollten über entsprechendes, in ihrem jeweiligen Zulassungsbereich abgedecktes Fachwissen über die potenziellen Nebenwirkungen und den missbräuchlichen Gebrauch von Medikamenten verfügen. Zudem stellt die schriftliche Dokumentation jeder Einschätzung und Verschreibung einen grundlegender Versorgungsstandard dar.(10)

3. Schwerpunkt NSAR

Da NSAR die Medikamentengruppe mit der höchsten Einnahmeprävalenz unter Sportler*innen ist(1), soll der Schwerpunkt dieser Diplomarbeit sowohl Informationen zum empfohlenen Einsatz von NSAR bei Athlet*innen darbieten als auch einen kritischen Blick auf Nebenwirkungen und Gefahren eines potenziell missbräuchlichen Einsatzes dieser Substanzen im Sport werfen.

3.1 Allgemeine Informationen

Vertreter der NSAR sind die am häufigsten verschriebenen Analgetika bzw. sogar die am häufigsten verordneten Medikamente überhaupt.(33) Per definitionem bilden die NSAR eine heterogene Gruppe analgetisch (schmerzlindernd), antiinflammatorisch (entzündungshemmend) und antipyretisch (fiebersenkend) wirkender Substanzen, die sich nicht von den Steroiden ableiten.(12,34) Neben ihren drei Wirkkomponenten Fiebersenkung, Entzündungshemmung und Schmerzlinderung teilen sie sich die Eigenschaften eines schwach sauren Charakters (pK_a 3,5–5) und einer hohen Plasmaproteinbindung. Darum werden sie häufig auch als „saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika“ oder „nichtsteroidale Antiphlogistika“ bezeichnet. Für die Entzündungshemmung sind diese Eigenschaften entscheidend: Gebunden an Plasmaproteine dringen saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika effektiv ins Interstitium des entzündeten Gewebes ein, während dies im nicht entzündeten Gewebe weniger gut funktioniert. Aufgrund des niedrigeren pH-Werts im Interstitium eines entzündeten Gewebes liegen NSAR nichtionisiert (ungeladen) vor und können durch die Zellmembran diffundieren. Sobald sie die Zellmembran durchquert haben, bewirkt der hohe intrazelluläre pH-Wert, dass das H^+ dissoziiert und die negativ geladene organische Verbindung in der Zelle eingeschlossen wird (= „Ion-Trapping“). Gemäß dem Ionenfallprinzip erhöht sich anschließend die Gesamtkonzentration des Wirkstoffs innerhalb der Zelle, was im entzündeten Gewebe für die antiphlogistische Wirkung verantwortlich ist.(11,35)

3.2 Einteilung

Die NSAR (nichtsteroidalen Antirheumatika) bzw. im Englischen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs) werden aufgrund ihres Wirkmechanismus zu den

Cyclooxygenaseinhibitoren (COX-Inhibitoren) gezählt. Abhängig davon, welche COX-Isoform gehemmt wird, können die antipyretischen Analgetika bzw. COX-Inhibitoren in zwei Kategorien eingeteilt werden:

- **Nichtselektive COX-Hemmstoffe**, die in üblichen Dosierungen sowohl COX-1 als auch COX-2 blockieren. Bei diesen Substanzen werden zusätzlich folgende zwei Untergruppen unterschieden:
 - mit antiphlogistischer Wirkung (sogenannte saure Analgetika, z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam)
 - ohne antiphlogistische Wirkung (z. B. Paracetamol, Metamizol)
- **selektive COX-2-Hemmstoffe („Coxibe“)**, die ebenfalls antiphlogistisch wirken (z. B. Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib).(13)

Weil sowohl die sauren Analgetika, als auch die Coxibe antiphlogistische Wirkungen zeigen, werden sie gemeinsam unter der Bezeichnung nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAP) oder eben nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zusammengefasst(13), was ebenso in dieser Diplomarbeit der Fall sein soll. Dies wird in der Literatur allerdings unterschiedlich gehandhabt.(36)

Die Selektivität der NSAR für die beiden Isoenzyme COX-1 und COX-2 variiert je nach Substanz. Bei den traditionellen NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen erfolgt eine Hemmung beider Enzyme in therapeutischer Dosierung, während die sogenannten Coxibe wie Celecoxib eine höhere Selektivität für das Isoenzym COX-2 aufweisen. Diese selektive COX-2-Inhibition bei Coxiben zielt darauf ab, die mit der COX-1-Hemmung verbundenen Nebenwirkungen (z. B. Magenschleimhaut- und Nierenschädigung) zu minimieren.(17,37)

Folgende Tabelle beinhaltet wichtige Beispiele an Wirkstoffen aus den jeweiligen Untergruppen.

Nichtselektive COX-Hemmstoffe		COX-2-selektive Hemmstoffe (Coxibe)
Antiphlogistisch wirksam	Nicht antiphlogistisch	
Acetylsalicylsäure	Metamizol	Celecoxib
Diclofenac	Paracetamol	Etoricoxib
Dexibuprofen	Phenazon	Parecoxib
Flurbiprofen	Propyphenazon	
Ibuprofen		
Indometacin		
Ketoprofen		
Ketorolac		
Lornoxicam		
Mefenaminsäure		
Meloxicam		
Naproxen		
Piroxicam		
Tiaprofensäure		

Tabelle 1: Wichtige Vertreter der jeweiligen Substanzgruppen(13,38,39)

3.3 Der Eicosanoidstoffwechsel

Die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und den daraus resultierenden Eingriff in den Eicosanoidstoffwechsel sind der wichtigste Wirkmechanismus der NSAR.(33) Die Eicosanoide (griech. eikosi = zwanzig) sind eine Gruppe biologisch aktiver Lipidmediatoren, die sich in den meisten Fällen von einer reaktionsfähigen, vierfach ungesättigten Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen ableiten, der Arachidonsäure.(11,13,17) Im Folgenden soll die Rolle der Arachidonsäure und die aus ihr entstehenden Produkte genauer beschrieben werden.

Bei einer Muskelverletzung - um an dieser Stelle ein zum Kontext der Diplomarbeit passendes Beispiel zu nennen - dehnt sich der Schaden auf die zelluläre Ebene aus. Durch Lyse der Zellmembranen wird der Zellinhalt in das lokale Gewebe und das Gefäßsystem freigesetzt und die Entzündungskaskade in Gang gesetzt.

Phospholipide aus lysierten Zellmembranen werden zu Arachidonsäure (AA) abgebaut, dem Hauptbaustein aller entzündlicher Biomarker.(26)

Arachidonsäure wird durch körpereigene Enzyme (Cyclooxygenasen und Lipoxygenase) umgewandelt. Dabei entstehen die Eicosanoide, mehrere Gewebshormone, die sowohl physiologisch als auch pathophysiologisch für zahlreiche Körperfunktionen relevant sind. Diese Hormone lassen sich in drei größere Substanzgruppen unterteilen, wobei die beiden erstgenannten Stoffgruppen auch unter dem Begriff „Prostanoide“ zusammengefasst werden(13):

- Prostaglandine (PG) und Prostazyklin (PGI₂)
- Thromboxane (TX)
- Leukotriene (LT)

Wie bereits erwähnt, wird Arachidonsäure entweder über den Lipoxygenase (LOX)-Weg oder den Cyclooxygenase-Weg (COX) abgebaut. Ersterer führt über das Enzym 5-Lipoxygenase-5 (5-LOX) zur Produktion von **Leukotrienen**, die lokal die Gefäßpermeabilität erhöhen und die Chemotaxis von Leukozyten zum Ort der Verletzung erleichtern.(13,26) Die mikrosomalen COX-Enzyme existieren in mindestens zwei Isoformen, die COX-1 und COX-2, wobei jedes Enzym jeweils verschiedene Prostanoide bildet.(13,40,41) Die Funktionen der einzelnen Substanzgruppen werden weiter unten genauer beschrieben.

3.4 Formen der Cyclooxygenase (COX)

Die **COX-1-Isoform** wird konstitutiv in den meisten Geweben und Zellen sowie in den Thrombozyten exprimiert und ist somit ständig aktiv. Sie spielt als „house-keeping“-Enzym eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Synthese von Prostanoiden, die vor allem an physiologischen Homöostaseprozessen beteiligt sind. In der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts tragen Prostaglandine, insbesondere das Prostaglandin E₂ (PGE₂), wesentlich zum Schutz der Magenschleimhaut und zur Aufrechterhaltung verschiedener Verdauungsfunktionen bei.(33,36) COX-1 spielt darüber hinaus eine Rolle bei der Regulierung der Thrombozytenaggregation sowie bei der Aufrechterhaltung von

Körpertemperatur und Nierenfunktion durch Dilatation der afferenten Arteriolen im Nephron.(26,41)

Die **COX-2-Isoform** ist auch in einigen Geweben primär (d. h. konstitutiv) exprimiert (ZNS, Niere, Knochen, Gefäße). In der Niere produziert es z. B. Prostazyklin, das für die Nierenhomöostase von Bedeutung ist. Im Gegensatz zur COX-1 ist sie jedoch auch ein induzierbares Enzym. Entzündliche Reize, Trauma, Ischämie und die mechanische Beanspruchung von Zellen (z. B. die Scherkräfte des fließenden Blutes an vaskulären Endothelzellen) führen zu einem schnellen Anstieg der COX-2-Expression.(13,36) In der Regel handelt es sich dabei um einen entzündlichen Prozess.(40) COX-2 wird in Endothelzellen und Entzündungszellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Monozyten) induziert, wenn diese beispielsweise durch die entzündlichen Zytokine Interleukin (IL)-1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α aktiviert werden. Die durch die COX-2 synthetisierten Prostanoiden verstärken den Entzündungsprozess durch Förderung der Vasodilatation und der Gefäßdurchlässigkeit, während Nozizeptoren im betroffenen Gebiet sensibilisiert werden. Folglich bewirkt eine Hemmung von COX-2 durch NSAR eine Verringerung der zentralen und peripheren Prostanoidproduktion. Dies hat wiederum eine Schmerzhemmung und eine Reduktion des Entzündungsgeschehens zur Folge.(1,36,40)

3.5 Wirkung der Prostanoiden

Prostaglandin E₂ (PGE₂) als Hauptvertreter der Prostaglandine ist ein wichtiger Mediator der Entzündungsreaktionen sowie der Entstehung von Fieber und Schmerz. Bei akuten lokalen Entzündungsgeschehen bewirkt es eine lokale Vasodilatation sowie Ödembildung und es verstärkt die Wirkung anderer Entzündungsmediatoren (Kinine, Serotonin, Histamin). Neben einer Sensitivierung peripherer Nervenendigungen und einer pronozizeptiven Wirkung im Hinterhorn des Rückenmarks gehört auch die Sollwert-Einstellung der Körpertemperatur über EP₃-Rezeptoren im Hypothalamus und damit die Fieberreaktion zu seinen Aufgaben.(1,17,33,36) Die entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung von NSAR beruhen maßgeblich auf ihrer Fähigkeit, diese Effekte zu blockieren.(36)

PGE2 und PGI2 (siehe unten) spielen gemeinsam eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung physiologischer Funktionen der Schleimhaut im Magen-Darm-Trakt. Insbesondere in der Magenschleimhaut zeigt PGE2 eine zytoprotektive Wirkung, indem es die Produktion von Schleim und Bicarbonat fördert, die Durchblutung unterstützt und gleichzeitig die Sekretion von H⁺ Ionen hemmt. Im Bereich der Niere inhibiert PGE2 die durch das Antidiuretische Hormon (ADH) vermittelte Wasserresorption und fördert die renale Perfusion. Gemeinsam mit PGI2 ist es darüber hinaus an der Stimulation der Renin-Freisetzung im Rahmen des tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus beteiligt.(1,17,36)

Weitere Wirkungen von PGE2 sind:

- an EP1-Rezeptoren: Kontraktion der Bronchien und glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakts)
- an EP2-Rezeptoren: Entspannung der glatten Muskulatur von Bronchien, Gefäßen und der glatten Muskulatur des GI-Trakts
- an EP3-Rezeptoren: Kontraktion des schwangeren Uterus und der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, Hemmung der Lipolyse und der autonomen Neurotransmitter-Freisetzung(36)

PGI2 (Prostazyklin), das vorwiegend COX2-vermittelt aus dem vaskulärem Endothel stammt, wirkt auf IP-Rezeptoren und bewirkt Vasodilatation und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation.(17,36)

Sein durch COX-1 gebildeter Gegenspieler, das **Thromboxan A2** (TXA2), hauptsächlich von Thrombozyten stammend, führt zur Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation.(36) TXA2 kontrahiert außerdem glatte Muskeln in Bronchien und dem Uterus, während PGI2 eine Relaxation bewirkt.(17)

3.6 Therapeutische Wirkungen der NSAR

Durch Hemmung der COX-Enzyme durch NSAR wird die Synthese von Prostanoiden in Entzündungszellen gehemmt, wobei die COX-2-Inhibierung essentiell für die therapeutischen Wirkungen dieser Medikamente ist(36):

3.6.1 Analgetischer Effekt

Prostanoide wie PGE₂, die in entzündetem Gewebe entstehen, lösen selbst keine Schmerzreaktion aus, können jedoch nozizeptive Nervenendigungen für die Wirkung schmerzauslösender Mediatoren wie Substanz P oder Bradykinin sensibilisieren. Nichtsteroidale Antirheumatika entfalten daher ihre analgetische Wirkung besonders bei Schmerzen, die durch entzündliche Prozesse verursacht oder verstärkt werden.

3.6.2 Antiinflammatorischer Effekt

Durch verminderte Bildung von Prostanoiden wie PGE₂ und PGI₂, die als zentrale Entzündungsmediatoren fungieren, wird die Vasodilatation und indirekt die Ödembildung vermindert. NSAR wirken somit - meist im oberen Dosisbereich - antiphlogistisch. Diese Wirkung wird – wie einleitend bereits erwähnt – durch den schwach sauren Charakter (pKa: 3,5-6) und deren Anreicherung in entzündeten Geweben mit niedrigem extrazellulären pH-Wert unterstützt.(17) Allerdings steht eine fundierte und kohärente Erklärung für die antiinflammatorische Wirkung der NSAR noch aus, da es sich bei den selektiven COX-2-Hemmstoffen, welche auch antiphlogistisch wirken, um schwach basische Verbindungen handelt.(13)

3.6.3 Antipyretischer Effekt

Fieber entsteht im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion im anterioren Hypothalamus durch Erhöhung des Sollwertes der Körpertemperatur. PGE₂ als zentraler Mediator wird peripher in Makrophagen und zentral im Hypothalamus durch COX-1, COX-2 und PGE₂-Synthasen gebildet. NSAR wirken dem entgegen und inhibieren die Fieberreaktion.(17)

3.6.4 Antithrombotischer Effekt

Grundsätzlich zeigen alle sauren Analgetika eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation. Für die Synthese von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten ist ausschließlich die COX-1-Isoform verantwortlich. Daher erklärt sich das Fehlen einer hemmenden Wirkung bei selektiven COX-2-Hemmstoffen. Auch die Gruppe der nichtselektiven COX-Hemmstoffe ohne antiphlogistische Wirkung (= nichtsaure antipyretische Analgetika wie beispielsweise Paracetamol oder Metamizol)(33) beeinflussen die Thrombozytenaggregation nicht, da sie die

COX-1 nicht ausreichend stark (mindestens zu 95 %) hemmen. Die meisten NSAR mit Wirkung auf die COX-1 hemmen diese zwar ausreichend, jedoch nur reversibel und kompetitiv, weshalb die Thromozytenaggregationshemmung nicht dauerhaft ist und mit den Blutspiegeln variiert. Eine Ausnahme bildet Acetylsalicylsäure (ASS), die aufgrund ihrer irreversiblen Hemmung von COX-1 als einziges NSAR eine langanhaltende und therapeutisch nutzbare antithrombotische Wirkung hat.(13)

3.7 Indikationen

NSAR werden intermittierend eingesetzt, um eine symptomatische Linderung von Schmerzen und Schwellungen z. B. in Zusammenhang mit chronischen Gelenkerkrankungen wie rheumatoider Arthritis zu erzielen. Weiters schaffen sie Linderung bei Fieber und akuten Entzündungsgeschehen wie bei Frakturen, Verstauchungen und Weichteilverletzungen. Ebenfalls können NSAR vorübergehend bei postoperativen und menstruationsbedingten Schmerzen sowie bedarfsmäßig bei Zahn- und Kopfschmerzen eingesetzt werden.(13,36,39,42) In der Sportmedizin per se werden NSAR grundsätzlich als orale, topische, intramuskuläre oder seltener intravenöse Präparate zur Behandlung von Weichteil- und Gelenksverletzungen, Arthrose, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Frakturen, Hämatomen und auch postoperativ verabreicht.(43) Am häufigsten werden sie oral eingenommen(44), obwohl die gleiche Wirksamkeit der topischen Anwendung sowohl bei akuten als auch bei chronischen muskuloskelettalen Beschwerden nachgewiesen und zudem eine hohe Konzentration des Wirkstoffs in Sehnen, Muskeln und Periost gemessen werden konnte.(45)

3.8 Allgemeine Nebenwirkungen

Trotz ihres umfassenden therapeutischen Nutzens sind die NSAR für zahlreiche Nebenwirkungen berüchtigt, darunter gastrointestinale Beschwerden, Nierenschäden, kardiovaskuläre Risiken sowie Hepatotoxizität, Hypertonie und andere Störungen.(42) NSAR werden zu 30 % mit Krankenhauseinweisungen wegen vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht.(42) Insbesondere bei langfristiger Anwendung und unter den älteren, vulnerablen Bevölkerungsschichten können die durch die COX-Hemmung

bedingten Nebenwirkungen mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehen. Da Prostaglandine an verschiedenen Schutzmechanismen im Körper beteiligt sind, zeigen alle NSAR ähnliche Nebenwirkungsprofile, besonders hinsichtlich des Magenschutzes, der Thrombozytenaggregation und der Nierendurchblutung.(36,46)

3.8.1 Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Dyspeptische Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen werden mit einer Prävalenz von 20 % bei Verwendung aller NSAR beobachtet.(13) Diese leichteren Symptome sind die Folge einer Magenschleimhautschädigung, die jedoch auch gravierendere Ausmaße im Sinne einer manifesten Magenblutung und eines gastrointestinalen Ulkus annehmen kann.(36) Das absolute Risiko für die Entstehung eines solchen Ulkus liegt bei Patient*innen, die monatelang saure Analgetika einnehmen, bei circa 5 %, wovon bei 2-4 % dieser meist älteren Patient*innen potentiell lebensbedrohliche Komplikationen wie Ulkus-Perforation oder -Blutung auftreten.(13) Die Blutung aus NSAR-bedingten Ulzera kann durch Thrombozytenhemmung verstärkt sein.(17) Durch die Infektion mit *Helicobacter pylori* und Alkoholkonsum wird die Ulkus-Entstehung begünstigt.(17) Mehrere weitere Faktoren, darunter Ulkusanamnese, Alter > 65 Jahren, hohe Exposition gegenüber NSAR und/oder Wechselwirkungen mit Kortikosteroiden oder Antikoagulantien, erhöhen das Risiko zusätzlich.(13,47)

Aus pathophysiologischer Sicht sind drei Aspekte für die ulzerogene Wirkung saurer Analgetika verantwortlich:

1. Mangel an von COX-1 synthetisierten gastroprotektiven Prostaglandinen (v. a. PGE2 und PGI2)
2. Zunahme der Leukotriensynthese, die in der Magenschleimhaut die Mikrozirkulation stören, sowie vermehrte Anheftung neutrophiler Granulozyten an das Gefäßendothel
3. Anreicherung der sauren Analgetika in der Magenschleimhaut entsprechend dem pH-Gradienten zwischen Magenlumen und intrazellulärem Raum (zytotoxischer Effekt)(13)

Unter den sauren Analgetika weist Diclofenac das geringste Risiko für die Ulkus-Entstehung auf, es ist jedoch stets dosisabhängig. Bei Acetylsalicylsäure, die am besten erforscht ist, ist keine bestimmte Schwelle bekannt, unterhalb derer kein Ulkusrisiko besteht.(13) Die selektive Hemmung von COX-2 führt zwar nur etwa halb so oft zu gastrointestinalen Komplikationen, jedoch gilt dieser Vorteil vorwiegend bei kurzer und mittellanger Anwendung. Bei langfristiger Verwendung von Coxiben wurden ebenfalls Schädigungen der Magen-Darm-Schleimhaut beobachtet, möglicherweise aufgrund einer teilweisen COX-2-vermittelten konstitutiven PGE₂-/PGI₂-Produktion. COX-2 spielt darüber hinaus eine Rolle bei der Heilung von Schleimhautschäden.(13,17,48)

Durch die simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten oder dem Prostaglandin-E-Analogen Misoprostol kann das Risiko für Magenschleimhautschädigungen verringert werden.(11)

3.8.2 Nephrotoxische Wirkung

Therapeutische Dosen von NSAR beeinflussen die Nierenfunktion bei gesunden Menschen grundsätzlich nur marginal(36), sie bergen allerdings besonders für vulnerable Patientengruppen auch ein erhebliches Risiko für Komplikationen. Diese umfassen beispielsweise akutes Nierenversagen (ANV) und chronische Nierenerkrankung (CKD) mit Elektrolytungleichgewicht, Glomerulonephritis, Nierenpapillennekrose, durch Flüssigkeitsretention bedingte Hypertonie, renale tubuläre Azidose, Hyponatriämie und Hyperkaliämie. Während hohe Dosen von NSAR mit ANV in Verbindung gebracht wurden, erhöht die langfristige Einnahme von NSAR auch das Risiko einer CKD erheblich.(42)

Patient*innen mit Vorerkrankungen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktivieren und zu einer gesteigerten lokalen Bildung von Angiotensin II führen (wie chronische Niereninsuffizienz, Nierenarterienstenose, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Dehydratation), tragen das höchste Risiko für nephrotoxische Störungen. Da diese Patient*innen für die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion auf die renale Prostaglandinsynthese (PGE₂, PGI₂) angewiesen sind, kann die systemische oder auch topische Anwendung von nichtselektiven COX-Hemmern

oder selektiven COX-2-Hemmern bei ihnen ein akutes Nierenversagen verursachen.(13,17,36) Letzteres kann als plötzliche Abnahme der Nierenfunktion beschrieben werden, die bei längerer Dauer zu einer strukturellen Schädigung des Nierengewebes und zu Beeinträchtigungen führen kann, jedoch meist asymptomatisch und reversibel ist.(49) Die v. a. durch PGE2 modulierte vasodilatatorische Kompensation als Reaktion auf die Wirkung von Noradrenalin oder Angiotensin II wird durch NSAR blockiert. Unabhängig davon kann es zu einer Salz- und Wasserretention kommen, die in Form von Gewichtszunahme und arterieller Hypertonie und/oder Ödemen in Erscheinung treten kann.(40) Dies ist bei gesunden Ausgangswerten jedoch seltener der Fall. Nach Absetzen des NSAR sollte sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wieder auf den Ausgangswert zurücknormalisieren.(33)

Bei Patient*innen mit einer CKD hingegen kann die Einnahme von NSAR nach ein bis zwei Wochen zu einem Herzversagen führen. Blockade der PG-Synthese, Natriumretention und Vasokonstriktion verschlimmern den Hypertonus und die Ödeme, ebenso die durch NSAR blockierte Glucuronidierung von Aldosteron, was erhöhte Aldosteron-Spiegel und zusätzliche Volumenbelastung zur Folge hat.(42)

3.8.3 Kardiovaskuläres Risiko

Grundsätzlich hängt das relative Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen von individuellen Faktoren ab wie beispielsweise von der vorhandenen Pathologie (z. B. vorbestehender Hypertonus oder Niereninsuffizienz) und der Einnahme anderer Medikamente, die mit NSAR wechselwirken können.(50)

Neben der Salz- und Wasserretention durch die Niere erhöht besonders die langfristige Einnahme von COX-2-Hemmern die kardiovaskuläre Mortalität. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Insult ist wahrscheinlich mit der Hemmung der COX-2 verbunden. Dies führt zur verminderten Produktion des vasodilatatorisch und antiaggregatorisch wirkenden PGI2 durch das vaskuläre Endothel, während die potenziell prothrombotische TXA2-Produktion der Thrombozyten kaum oder gar nicht gehemmt wird.(13,17)

Dieses Ungleichgewicht der vasoaktiven Prostanoiden kann in Kombination mit der vermehrten Natrium- und Wasserretention zur Hypertonie beitragen, besonders bei Patient*innen, deren RAAS-System medikamentös gehemmt ist.(51) Die vermehrte Volumenüberlastung kann bei Herzinsuffizienzpatient*innen zur Dekompensation führen.(51)

Das kardiovaskuläre Risikoprofil unterscheidet sich zwischen den Substanzen, wobei auch nicht-selektive COX-Hemmer mit guter Wirkung auf COX-2, wie z. B. Diclofenac ein gewisses Risiko bergen, insbesondere bei Patient*innen mit bestehendem kardiovaskulärem Risikoprofil wie Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes, Rauchen. Aufgrund dessen sollten NSAR und besonders COX-2-Hemmer bei Risikopatient*innen nur mit Bedacht angewendet werden.(1,17) Naproxen ist das einzige „traditionelle“ NSAR, das in seiner vollen Dosis von 1000 mg pro Tag kein erhöhtes kardiothrombotisches Risiko aufweist.(1) Acetylsalicylsäure mit Dosierung $\leq 100\text{mg}$ erhöht das Myokard- und Insultrisiko ebenso nicht.(13)

3.8.4 Überempfindlichkeitsreaktionen

NSAR und antipyretische Analgetika im Allgemeinen können diverse Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, die nur teilweise immunologischer Natur sind. Das Spektrum reicht von anaphylaktischem Schock und pseudoallergischen Reaktionen mit starker Histaminfreisetzung über leichtere (Exantheme, Urtikaria) und schwere (z. B. Erythema exsudativum multiforme) Reaktionen bis hin zu allergisch-toxischen Reaktionen der Haut sowie angioneurotischem Ödem.(13) Insbesondere die intramuskuläre Gabe von NSAR birgt aufgrund der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen erhebliche Risiken.(33)

Die Trias aus bestehendem Asthma bronchiale, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und einer Atemwegsreaktion auf Aspirin und andere COX-1-Inhibitoren nennt man Analgetika-Asthma-Syndrom (engl. Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) und stellt eine unterdiagnostizierte Erkrankung dar.(52,53) Die Entstehung des Syndroms geschieht nicht durch spezifische Antikörper, sondern durch genetisch bedingte Stoffwechseleränderungen.

Normalerweise wird Arachidonsäure von den Cyclooxygenasen zu antiinflammatorisch wirkenden Prostaglandinen abgebaut. Acetylsalicylsäure bewirkt eine irreversible Hemmung der COX, wodurch der Abbau von Arachidonsäure bei Menschen mit AERD auf den 5-Lipoxygenase-Weg umgelenkt wird. Dies führt zu vermehrter Bildung von entzündlichen Leukotrienen, insbesondere von Cysteinyl-Leukotrienen (CysLT). Diese CysLTs sind entzündliche Lipidmediatoren, die eine Reaktion der Atemwege hervorrufen und zu Symptomen wie verstopfter Nase, Husten, Keuchen und anderen Symptomen der oberen und unteren Atemwege führen.(17,52,53)

3.8.5 Weitere Nebenwirkungen

Zentralnervöse Symptome treten besonders häufig bei Anwendung von Indometacin auf. Beobachtet werden beispielsweise Kopfschmerzen, Sedierung, Sehstörungen, Tinnitus, Schwindel, Nausea und Emesis, Schweißausbrüche, aseptische Meningitis (bei Ibuprofen, Naproxen), aseptische Enzephalopathie (bei ASS). Perinatal sind NSAR kontraindiziert, da sie eine Wehenschwäche hervorrufen können. Diclofenac, Celecoxib und – zwar nicht zu den NSAR gehörend – Paracetamol können hepatotoxisch wirken. Nach Verabreichung von Acetylsalicylsäure zur Behandlung von fieberhaften viralen Infektionen bei Kindern können Leberschäden im Rahmen eines Reye-Syndroms auftreten.(13,33,36) Eine Verlängerung der Blutungszeit infolge der gehemmten Thrombozytenfunktion ist ebenso eine nicht zu vernachlässigende Nebenwirkung.(11)

4. Pharmakologisches Management auf Basis der erwarteten RTP

In der IOC-Konsenserklärung wird erläutert, dass die Auswahl der Schmerzmedikation bei akuten Schmerzen zum Einen von der Intensität des Schmerzes abhängt, zum Anderen auch davon beeinflusst werden kann, ob ein RTP noch am selben Tag in Erwägung gezogen wird.(10) Die Abkürzung RTP steht für „Return to play“ und beschreibt den Zeitpunkt, an dem ein*eine Sporttreibende*r nach einer Verletzung oder Operation wieder in der Lage ist, seine sportlichen Aktivitäten auf einem Niveau zu betreiben, das ähnlich zu jenem vor der Verletzung oder Operation ist.(54)

4.1 Medikamente zur Behandlung akuter Schmerzen bei Spitzensportler*innen am Spieltag

4.1.1 Keine RTP am selben Tag

Bei schweren akuten Verletzungen mit starken Schmerzen, die keine Rückkehr zum Sport am selben Tag zulassen, könnte eine Schmerzbehandlung direkt auf dem Spielfeld oder am Spielfeldrand erforderlich sein. Schwer verletzte Sportler*innen sollten so rasch wie möglich, allenfalls jedoch vor dem Versuch einer prähospitalen Maßnahme (z. B. Manipulation oder Schienung) eine effektive Schmerzbehandlung erhalten. Opioide eignen sich für starke Akutschmerzen sehr gut, allerdings erfordert ihr Einsatz insbesondere bei längerfristiger Verwendung eine kritische Evaluierung und Überwachung vonseiten des*der Behandelnden, um die mit ihrer Verwendung verbundenen Risiken wie z. B. Abhängigkeit aufgrund des Suchtpotentials zu minimieren.(10)

Wenn also die Schmerzen des*der Athlet*in stark sind und eindeutig mit einer Verletzung in Verbindung stehen, die diesem Schmerzniveau entspricht, kann es notwendig sein, direkt Opioide zu verschreiben. Sofern es möglich ist, wird jedoch empfohlen, eine First-Line-Therapie mit Nicht-Opioid-Analgetika zu beginnen und deren Wirksamkeit zu bewerten, bevor eine Opioidthherapie in Betracht gezogen wird. Wenn Opioide verschrieben werden, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Verwendung zeitlich begrenzt sein.(10)

Die Tabellen auf den nachfolgenden Seiten präsentieren vom IOC empfohlene pharmakologische Therapien bei Verletzungen im Spitzensport, basierend auf Schmerzart und RTP.

intravenös	<ul style="list-style-type: none"> • Morphin (10 mg) • Fentanyl (100 µg)
inhalativ	<ul style="list-style-type: none"> • Entonox/Nitronox (Gasgemisch bestehend aus 50% Lachgas und 50% Sauerstoff)(55) • Methoxyfluran (Halogenether)(56)
intranasal	<ul style="list-style-type: none"> • Diamorphin (1600 µg) • Fentanyl (100 µg über Nasenspritzenadapter)

Tabelle 2: pharmakologisches Management bei akuten, starken Schmerzen nach einer schweren Verletzung, ohne RTP am selben Tag, modifiziert nach (10)

4.1.2 RTP am selben Tag

In einem RTP-Setting ist wichtig zu betonen, dass die Sicherheit der Athlet*innen oberste Priorität hat. Die Verabreichung von Schmerzmitteln sollte so erfolgen, dass Sportler*innen nicht Gefahr laufen, ihre Verletzung zu verschlimmern.(10)

4.1.2.1 Leichte bis mäßige Schmerzen

Bei leichten bis mittelstarken Schmerzen genügt in der Regel die Gabe von Paracetamol allein oder in Kombination mit NSAR. Paracetamol ist insofern vorteilhaft als es keine Auswirkungen auf die Magenschleimhaut, Nierenfunktion und Thrombozytenaktivität hat, was in der Schmerzmittelverschreibung für Athlet*innen hinsichtlich der Blutungsgefahr durchaus berücksichtigt werden sollte. Allerdings können NSAR etwas stärker analgetisch wirken als Paracetamol, wobei eine Kombination aus beiden Präparaten wiederum einen stärkeren Effekt bewirkt als wenn jedes Medikament einzeln eingenommen wird.(10)

Laut den IOC-Guidelines von 2017 wird Ketorolac in einigen Spitzensportarten intramuskulär injiziert aufgrund einer möglicherweise stärkeren analgetischen Wirkung.(10) Jelsema et al. hingegen dokumentieren in ihrem 2020 veröffentlichten Systematic Review über den Einsatz von Ketorolac-Injektionen bei American Football-Spielern, dass der Wirkstoff vorzugsweise in Form eines oralen Präparats verabreicht werden sollte, da der perorale Weg keine geringere analgetische Wirksamkeit biete als der intramuskuläre bzw. intravenöse und auch

die Wirkdauer und die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nahezu identisch sind. Dadurch lassen sich auch die möglichen unerwünschten Wirkungen des Injektionsverfahrens vermeiden. Außerdem zeigen die im Review untersuchten Studien auf, dass der analgetische Effekt bei einer Dosierung von 10 mg begrenzt ist und bei Dosierung darüber hinaus kein zusätzlicher Nutzen besteht.(26) Diese Dosierung von 10 mg steht im Einklang mit den Empfehlungen des IOC (siehe Tabelle). Bedenken und enge Verordnungsempfehlungen für Ketorolac bestehen dennoch, wobei dies grundsätzlich für sämtliche Wirkstoffe aus der Gruppe der NSAR zutrifft. Beispielsweise wird die Thrombozytenaggregation und Thromboxanproduktion gehemmt, wodurch sich das Risiko für schwerwiegende Blutungen erhöht. Vor diesem Hintergrund ist der Einsatz von Ketorolac und NSAR im Allgemeinen insbesondere bei Kontakt- und Kollisionssportarten wie American Football mit Vorsicht zu genießen.(10,26)

Im Gegensatz dazu erweisen sich Paracetamol oder COX-2-selektive NSAR wie Celecoxib oder Etoricoxib als unbedenklich in Bezug auf die Blutungsgefahr.

Für gut lokalisierte, oberflächliche Beschwerden können topische, auf die Haut aufgetragene Pharmaka in Form von Cremes, Salben, Pflaster, etc. Linderung schaffen.(10) Viele dieser sogenannten Over-the-counter-Produkte sind rezeptfrei erhältlich und werden häufig zur Linderung von Schmerzen bei akuten Verletzungen (Zerrungen, Verstauchungen, Sehnenentzündungen, akute Rückenschmerzen, Muskelschmerzen) eingesetzt, noch bevor man sich ärztlichen Rat einholt.(25,57) Solche schmerzlindernden Pharmaka enthalten häufig einen Gegenreiz erzeugenden Stoff. Gegenreizstoffe entfalten ihre Wirkung, indem sie einen weniger intensiven Schmerz erzeugen. Die Wahrnehmung einer anderen Empfindung wie Wärme oder Kälte lenkt die Person von dem ursprünglichen, durch die Verletzung verursachten Schmerz ab. Gegenreizstoffe mit verschiedenen Mechanismen werden häufig in unterschiedlichen Präparaten kombiniert, um die Wirksamkeit zu erhöhen.(25)

Leichte bis mittelstarke Schmerzen	
Paracetamol (peroral)	Ladedosis bis zu 2 g, dann 325-1000 mg p.o. alle 4-6 Stunden nach Bedarf, bis zu 4 g pro 24 Stunden
NSAR (peroral)	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen: 400-800 mg alle 4-6 Stunden mit Nahrung, bis zu 3200 mg pro 24 Stunden • Naproxen: 250-500 mg 2× täglich mit Nahrung • Ketorolac: 10 mg alle 4-6 Stunden mit Nahrung, bis zu 40 mg pro 24 Stunden • Celecoxib: 200-400 mg 2× täglich • Etoricoxib: 90-120 mg 1x täglich
Topische Mittel	<ul style="list-style-type: none"> • Rubefazienzien (wärmende Hautmittel(58)): Methylsalizylat, Terpentinöl, Ammoniumwasser • Kühlende Hautempfindung: Kampfer, Menthol • Vasodilatation: Histamindihydrochlorid, Methylnicotinat • Irritation ohne Rötung: Capsaicin

Tabelle 3: pharmakologisches Management bei akuten leichten bis mittelstarken Schmerzen und RTP am selben Tag, modifiziert nach (10)

4.1.2.2 Mäßige bis starke Schmerzen

Für mittelstarke bis starke Schmerzen bei antizipierter RTP werden oftmals Opiode wie Tramadol oder Codein eingesetzt, allerdings gibt es keine zwingenden Hinweise dafür, dass Opiode bei Verstauchungen, Zerrungen und Prellungen verglichen mit oralen NSAR einen stärkeren analgetischen Effekt bieten.(10) Jones et al. behaupten in einem 2020 in der Cochrane Database of Systematic Reviews erschienenen Artikel, zwischen beiden Analgetika-Gruppen keinen Unterschied in den untersuchten Studien hinsichtlich der Schmerzen nach einer Stunde (mit mäßig sicherer Evidenz) und möglicherweise keinen Unterschied nach vier oder sieben Tagen (mit geringer Evidenz) gefunden zu haben. Allerdings gibt es Hinweise mittlerer Sicherheit, dass NSAR im Vergleich zu Opioiden wahrscheinlich zu weniger gastrointestinalen und neurologischen Nebenwirkungen führen.(59) Opiode können nämlich bei Opioid-sensitiven Athlet*innen nachteilige Auswirkungen auf Kognition und Reaktionszeit haben, sodass sie für die Wiederaufnahme der sportlichen Aktivität am selben Tag eher ungeeignet sind. Dies betrifft allen voran Sportarten mit mehreren Beteiligten, die eine schnelle Reaktionszeit erfordern (z. B. Rennrad fahren). Paracetamol und NSAR, entweder allein oder in Kombination (z. B. Paracetamol + Ketorolac), würden sich in so einem Fall besser eignen.(10)

Bei Verwendung von Lokalanästhetika zur Injektion sollte eine Verabreichung in gewichtstragende Gelenke sowie in den Sehnen-Band-Apparat vermieden werden. Kortikosteroidinjektionen, die im Vergleich zu Lokalanästhetika keine bessere Schmerzlinderung bieten, können zur Schwächung von Muskel- und Sehngewebe führen, weshalb sie für eine Rückkehr zum Spiel am selben Tag nicht geeignet sind.(10)

Die Entscheidung für invasivere Therapien, wie beispielsweise die Verabreichung von anästhetischen Injektionen, wird durch die Lage und den Schweregrad der Verletzung sowie durch das Wettkampfniveau beeinflusst.(41)

Mittelstarke bis starke Schmerzen	
NSAR (Injektion)	Ketorolac: 15-30 mg i.m. oder i.v. bis zu 4×/Tag im Abstand von mindestens 6 Stunden oder eine einzelne Injektion von 60 mg
Lokale anästhetische Injektionen	

Tabelle 4: pharmakologisches Management von akuten mittelstarken bis starken Schmerzen und RTP am selben Tag, modifiziert nach (10)

4.2 Medikamente zur Behandlung von Schmerzen bei Spitzensportler*innen über den Spieltag hinaus

Bei Schmerzen, die über den Tag der Verletzung hinaus persistieren, ist es wichtig sowohl die Verletzung als auch die Schmerzursache zu diagnostizieren und eine Rehabilitation zu starten, die beide Aspekte berücksichtigt. Daher sollte sofort mit nicht-pharmakologischen Strategien begonnen werden.(10) Hinsichtlich der pharmakologischen Behandlung wird grundsätzlich empfohlen, die Akutmedikation nicht länger als fünf Tage anzuwenden. Selbst bei schwereren Verletzungen, die mit mäßigen bis starken Schmerzen einhergehen, sollte eine erneute Evaluierung der Medikation erfolgen, wenn die Schmerzen länger als 10 Tage persistieren.

Zu den bewährtesten Methoden für die Behandlung von leichten bis mäßigen Schmerzen, die über den Tag der Verletzung hinausgehen, gehören peroral verabreichte NSAR und Paracetamol. Jones et al. (2020) behaupten, dass die bisherige Evidenzlage zumindest bei jüngeren Menschen (<65 Jahren) keine Unterschiede zwischen NSAR und Paracetamol hinsichtlich der Schmerzlinderung

bei Zerrungen, Verstauchungen und Prellungen aufzeigt. Zudem gibt es wenig sichere Hinweise darauf, dass NSAR im Vergleich zu Paracetamol etwas häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen können. Darüber hinaus wird betont, dass es keine vergleichenden Studien zu COX-2-spezifischen NSAR und Paracetamol gab, was Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten zur pharmakologischen Intervention bei akuten Weichteilverletzungen sein soll.(59) Ridderikhof et al. kamen in ihrer prospektiven Studie aus 2017 über die Analgesie bei akuten Schmerzen ohne Fraktur bei Erwachsenen ebenso zum Ergebnis, dass die Standarddosierung von Paracetamol gegenüber Diclofenac und auch gegenüber einer Kombination aus beiden nicht unterlegen ist.(60)

Die Wahl zwischen Paracetamol und NSAR scheint also eher von der persönlichen Vorliebe des*der Arztes*Ärztin für eines der Medikamente abzuhängen, wobei die Kombination aus beidem analgetisch vorteilhaft ist. Wenn keine entzündliche Ursache für die Schmerzen bekannt ist, wird aufgrund seines geringeren Risikoprofils in den meisten Fällen Paracetamol einem NSAR vorgezogen.(10)

Leichte bis moderate Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol, NSAR, topische Mittel gemäß Tabelle 3 • Kortikosteroid-Injektionen (intraartikulär, bursal, peritendinös, epidural, iliosakral, etc.)
Starke Schmerzen in Zusammenhang mit Verletzung	Zugabe von Opioiden erwägen Erstverschreibung nicht länger als 5 Tage Keine Verschreibung von Opioiden über 10 Tage hinaus

Tabelle 5: pharmakologisches Management von akuten Schmerzen (Schmerzdauer weniger als 4-6 Wochen) über den Tag der Verletzung hinaus, modifiziert nach (10)

4.3 Medikamente zur Behandlung subakuter und chronischer Schmerzen bei Spitzensportler*innen

Bei Schmerzen, die länger als sechs Wochen andauern, sollte eine Reevaluierung der Schmerzursache stattfinden. Eine langfristige Einnahme von NSAR und Opioiden bei Athlet*innen ist in den meisten Fällen aufgrund mangelnden Nutzens und erhöhter Risiken nicht sinnvoll. Obwohl Paracetamol intermittierend verwendet werden kann, gibt es ebenso keine stichhaltigen Gründe für die Verwendung über den akuten Zeitraum hinaus. Unterstützt durch einen multidisziplinären Ansatz

sollte der Behandlungsfokus auf der Funktionsverbesserung und der Prävention chronischer Schmerzen liegen. Psychosoziale Faktoren wie Leistungsdruck, Angst (z. B. vor Mannschaftsausschluss), Depression sowie das Risiko von Abhängigkeit erfordern hierbei besondere Aufmerksamkeit. Eine adjuvante Behandlung chronischer Schmerzen mit Antikonvulsiva oder Antidepressiva ist nach Ursachenabklärung möglich.(10)

Schmerzdauer	Schmerztyp	Behandlungsansatz
< 6 Wochen	Akut	Behandlung der Verletzung und Schmerzmanagement, Berücksichtigung möglicher psychosozialer und umweltbedingter Faktoren
6–12 Wochen	Subakut	Übergang von der akuten Schmerzbehandlung zur Funktionsverbesserung und Prävention chronischer Schmerzen und damit verbundener Behinderungen
> 12 Wochen	Chronisch	Identifizierung und weitere Behandlung von psychosozialen/umweltbedingten Faktoren, die Schmerzen, Behinderungen und Dysfunktionen beeinflussen. Der Schwerpunkt sollte auf der Verbesserung der Funktion liegen.

Tabelle 6: Akute, subakute und chronische Schmerzen: Definitionen und Auswirkungen auf die Behandlung, modifiziert nach (10)

5. Praktische Aspekte des NSAR-Einsatzes im Sport

Bevor die Gefahren des NSAR-Gebrauchs im sportlichen Kontext herausgearbeitet werden, sollen zunächst praktische Aspekte ihres Einsatzes beleuchtet werden, um ein Verständnis für die verbreitete Nutzung und die Beweggründe der Sportler*innen zu bieten.

5.1 Einnahmeprävalenz von NSAR unter Athlet*innen

5.1.1 Elite- und Hobbyathlet*innen

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2023 vom Deutschen Ärzteblatt analysiert Studien über die Verwendung von Analgetika im Sport. Im Spitzensport variiert der NSAR-Konsum je nach Sportart stark und reicht in den ausgewählten Studien von 2,8 % im Profitennis bis zu 54,2 % im Profifußball. Z. B. nahmen pro Spiel bei der FIFA Fußballweltmeisterschaft 2014 30,6 % der Spieler NSAR ein. Teilnehmer bei den Olympischen Spielen in anderen Sportarten berichteten über durchschnittliche Raten der NSAR-Verwendung von 11,1 % bis 25,6 %. In einer belgisch-niederländischen Studie wurden NSAR-Konsumraten zwischen 2,8 % (Tennis) und 31,1 % (Volleyball) ermittelt.(61)

Die Einnahme von NSAR ist allerdings nicht nur im Elitesport gängig, auch bei nicht-professionellen Hobby- und Freizeitsportler*innen wurden teilweise hohe Konsumraten festgestellt(2,62,63), beispielsweise bei Befragungen von Teilnehmern am Bonn und Boston Marathon.(63) Allerdings ist wichtig zu betonen, dass im heterogenen Breitensport die Studienlage lückenhaft ist und es keine verlässlichen Belege für einen verbreiteten Schmerzmittelkonsum gibt.(61)

Genauere Fakten zu den am häufigsten unter Sporttreibenden verwendeten Wirkstoffen waren kaum zu finden. Eine Übersichtsarbeit über die nicht-medizinische und extra-medizinische Verwendung von NSAR kam zum Ergebnis, dass Ibuprofen (13,8 %), Diclofenac (12,7 %), Aspirin (7,4 %) und Naproxen (6,9 %) zu den am häufigsten von Athlet*innen eingenommenen NSAR gehören.(2)

5.1.2 Nachwuchsathlet*innen

Christopher et al. befragten in ihrer 2020 publizierte sportübergreifende Studie 313 Nachwuchsathlet*innen der National Collegiate Athletic Association (NCAA) nach dem Auftreten von Schmerzen und dem Gebrauch von NSAR. Von allen Sportler*innen gab jede vierte Athletin und jeder fünfte Athlet an, am Umfragestichtag NSAR zur Behandlung oder Prävention von Schmerzen einzunehmen. Von jenen, die am Stichtag über Schmerzen berichteten, nahmen 46 % der weiblichen und 38 % der männlichen Athleten NSAR ein. Hinsichtlich der Beschaffungsweise gaben 43 % an, NSAR selbst zu kaufen, 16 % erwarben welche von Familienmitgliedern, während nur 12 % NSAR von Sporttrainer*innen oder Mannschaftsärzt*innen erhielten, wobei unklar ist, ob diese Sportler*innen vor der Einnahme ärztlichen Rat einholten.(64)

Pedersen et al. kamen in ihrer Metaanalyse aus 2022 zu einem ähnlichen Ergebnis. Hierbei wurden 49 Studien mit insgesamt 44.381 Nachwuchsathlet*innen zwischen 15 und 24 Jahren hinsichtlich des sportbezogenen Konsumverhaltens von Analgetika analysiert. Das Resultat mit der größten empirischen Stütze war wiederum, dass NSAR sportartenübergreifend am häufigsten zum Einsatz kamen, während Injektionen mit Lokalanästhetika und Opiode zu den am wenigsten verwendeten Analgetika-Gruppen gehörten. Allerdings wird auch betont, dass die Mehrheit der inkludierten Studien methodische Mängel aufwies und dass weitere qualitativ hochwertige Studien erforderlich sind, um ein besseres Verständnis für Prävalenz, Inzidenz, Verwendungsmuster und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Schmerzmittelkonsum bei jungen Sportler*innen zu erlangen.(65)

5.2 Motive für die Einnahme von NSAR

Insbesondere Spitzensportler*innen überschreiten im Training und im Wettkampf häufig ihre physischen und psychischen Grenzen, obwohl sie Schmerzen haben.(63) Es gibt Hinweise darauf, dass Sportler*innen im Vergleich zu normal aktiven Kontrollpersonen eine höhere Schmerztoleranz haben, im Hinblick auf die Schmerzschwelle jedoch kein Unterschied besteht. Psychologischen Faktoren, welche die Schmerztoleranz beeinflussen, sind das Vertrauen in die eigene

Fähigkeit, mit dem Schmerz umzugehen, und die Bereitschaft, an Aktivitäten teilzunehmen, wenn der Schmerz anhält.(6,14)

Athlet*innen greifen darum häufig auf NSAR zurück, um banale Beschwerden wie grippale Infekte oder eben Schmerzen zu lindern. Sie erhoffen sich, Schmerzen, Schwellungen und Behinderungen im Zusammenhang mit Verletzungen zu mindern, um trotz Verletzung körperlich aktiv zu bleiben oder die Ausfallzeit bei sportlichen Wettkämpfen zu minimieren.(64,66) Jedoch gibt es auch zahlreiche Berichte darüber, dass Sporttreibende NSAR nicht nur bei bereits vorhandenen muskuloskelettalen Beschwerden einnehmen, sondern schon prophylaktisch vor der körperlichen Aktivität mit dem Ziel, ihre Ausdauer zu steigern und ihre Wettkampf- oder Trainingszeit zu verlängern.(2,67) Die prophylaktische Einnahme von NSAR scheint laut Studienlage besonders in Mannschafts- und Ausdauersportarten gängiger zu sein.(2)

Weiters gibt es Hinweise, dass in der Sportlerpopulation ein mangelndes Bewusstsein und/oder Verständnis für die Risiken, die sich aus der Verwendung von NSAR ergeben, existiert. Dies könnte die in Studien berichteten Gebrauchsmuster von NSAR zusätzlich erklären. In diversen Studien wurde beispielsweise bei Sportstudent*innen, Ausdauersportler*innen, Profifußballer*innen und Freizeitläufer*innen ein unzureichendes Wissen über die mit der Einnahme von NSAR verbundenen Nebenwirkungen und Gefahren festgestellt.(2) Auf diese Gefahren soll im nachfolgenden Kapitel 6 näher eingegangen werden.

5.3 NSAR und Sportperformance

Unabhängig von der analgetischen Wirkung nennen Sportler*innen – beispielsweise in einer Studie von Warner et al. – auch eine potenzielle Performancesteigerung, um die Einnahme von NSAR zu rechtfertigen.(44) Ein möglicher leistungssteigernder Effekt durch NSAR soll beispielhaft anhand ihres Einflusses auf DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness, umgangssprachlich „Muskelkater“) näher erläutert werden. Hierbei handelt es sich um einen normalen Adaptationsvorgang der Muskulatur auf ungewöhnlich intensive oder ungewohnte Belastungen. Dieser geht mit Schmerzen, Schwellung und Steifigkeit und folglich

Funktionseinschränkung des betroffenen Muskelgewebes einher und erreicht typischerweise 24-48 Stunden nach Belastung seinen Höhepunkt.(68) Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die Literatur aufgrund der unterschiedlichen NSAR-Dosierungen und des breiten Spektrums an Sportarten und -übungen nur begrenzte Hinweise für die Wirksamkeit von NSAR auf DOMS liefert.(43) Zwar gibt es Studien wie jene von Hasson et al., die behaupten, die Einnahme von 400mg Ibuprofen vor dem Training würde den Muskelkater 24 Stunden nach dem Training reduzieren.(69) Der Großteil der bereits vorhandenen Studien weist allerdings darauf hin, dass ein NSAR einem Placebo in der Behandlung von Muskelkater nicht überlegen ist, was von folgender Studie von Roberts et al. aus dem Jahr 2024 unterstützt wird.(70)

Diese doppelblinde Studie vergleicht als erste ihrer Art die Auswirkungen von prophylaktischer NSAR-Einnahme mit drei unterschiedlichen COX-Affinitäten in der höchsten empfohlenen Einzeldosis: Ibuprofen 800mg (nichtselektiv), Flurbiprofen 100mg (hohe COX-1-Affinität), Celecoxib 200mg (COX-2-selektiv). Untersucht wurde deren Rolle bei der Reduktion von DOMS und der Verhinderung von Leistungsabfällen nach intensivem Training bei 12 Personen zwischen 18 und 42 Jahren, die zweimal wöchentlich Sport betreiben. Jeder Versuch umfasste zwei Testtage, die mindestens sieben Tage auseinander lagen, um die Erholung zu berücksichtigen. Zwei Stunden vor einem standardisierten Schnellkrafttraining mittels Leg-Press-Gerät (Plyo-Gerät) erhielten die Teilnehmer zufällig eines der NSAR oder ein Placebo und es wurden verschiedene Leistungsparameter vor und nach dem Training gemessen: isometrische Maximalkraft (engl. Abkürzung: MVC(71)), Vertikalsprunghöhe, Herzfrequenz, Muskelkater mittels visueller Analog-Skala, subjektives Belastungsempfinden. Das Ergebnis dieser Studie war, dass es bei keinem der drei verwendeten NSAR zu einer Reduktion von DOMS kam, wenn sie prophylaktisch vor einer hochvolumigen Schnellkraft-Übung eingenommen wurden. Ibuprofen und Fluriprofen hatten zudem keinen signifikanten Einfluss auf die Reduktion von Leistungsdefiziten nach dem Sport im Vergleich zum Placebo. Allerdings stellte sich heraus, dass Celecoxib einen Leistungsabfall der isometrischen Maximalkraft vier Stunden nach dem Training verringerte ($p < 0,05$). Dies könnte auf seine spezifische Hemmung der COX-2

zurückzuführen sein, die hauptsächlich an entzündlichen Prozessen beteiligt ist. Die Verringerung der Kraftergebnisse vier Stunden nach dem Training könnte darauf beruhen, dass Celecoxib gezielt die durch das Training ausgelöste Entzündung und die damit verbundenen Muskelveränderungen hemmt. Die Entzündung per se wurde jedoch nicht gemessen, sodass diese Theorie spekulativ bleibt. Weitere Forschung über den möglichen Effekt von COX-2 auf die Muskelperformance werden empfohlen.(70)

Bezüglich Leistungsindizes im Kraftsport kam eine Metaanalyse aus 2023 mit neun inkludierten Studien zum Schluss, dass NSAR im Vergleich zum Placebo weder einen positiven Effekt auf die Muskelkraft noch auf die Trainingserholung nach dem Krafttraining bieten. Zudem fand sich kein schützender Effekt von NSAR auf trainingsinduzierte Muskelschädigung, da die gemessenen CK-Werte (Kreatinkinase) im Serum als Marker der Muskelschädigung zu allen Messzeitpunkten unbeeinflusst von einer NSAR-Einnahme blieben. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass die Einnahme von NSAR als Muskelaufbaupräparat nicht empfohlen werden darf.(72)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NSAR von der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) grundsätzlich nicht als leistungssteigernde Mittel eingestuft werden und damit nicht verboten sind. Da es sich bei vielen Präparaten um rezeptfreie „Over-the-counter“-Arzneimittel handelt, sind sie zudem leicht zugänglich.(62,67) Aufgrund ihrer schmerz- und entzündungshemmenden Wirkung können sie in der Sportcommunity jedoch insofern als „leistungsförderndes“ Mittel betrachtet werden als ein Großteil ihres Gebrauchs auf die Vermeidung von Schmerzen während sportlicher Wettkämpfe oder Trainings ausgerichtet ist. Hinsichtlich einer objektivierbaren Leistungssteigerung besteht in der derzeit spärlich vorhandenen Literatur keine ausreichend wissenschaftliche Evidenzgrundlage.(1,2,43,72) Abgesehen von den Bedenken hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen und ethischer Fragestellungen ist es wichtig, Athlet*innen und andere im Bereich der sportlichen Leistung und Rehabilitation tätige Personen über die praktische Wirksamkeit der Verwendung von NSAR als Hilfsmittel im Sport aufzuklären.(72)

6. Risiken und Gefahren des NSAR-Einsatzes im Sport

Vor dem Hintergrund des weit verbreiteten Konsums von NSAR unter Sporttreibenden stellt sich die Frage, welche Nebenwirkungen und Risiken die unkritische Einnahme von NSAR in Zusammenschau mit körperlicher Belastung birgt. Dies soll im nachfolgenden Kapitel herausgearbeitet werden.

6.1 Gastrointestinale Blutungen und Störungen der Darmbarriere

Magen-Darm-Blutungen, die sowohl den oberen als auch unteren Gastrointestinaltrakt betreffen können, stellen eine potenziell ernste Manifestation von gastrointestinalen Beschwerden bei Sportler*innen dar. In der Literatur wird allerdings noch wenig darüber berichtet, weil sie meist okkult verlaufen und selbstlimitierend sind. In kleineren Studien und Case-Reports wurde ein erhöhtes Risiko bei Langstreckenläufer*innen, Kraftdreikämpfer*innen (Powerlifting) und Ausdaueradfahrer*innen festgestellt.(48)

In Ruhe werden 25 % des Herzzeitvolumens über die Arteria coeliaca und die Arteriae mesenterica superior und inferior an die Bauchorgane abgegeben. Während körperlicher Aktivität hingegen wird der Blutfluss zugunsten von Herz, Lunge, Muskulatur und Haut umverteilt, wobei die Abnahme des splanchnischen Blutflusses, insbesondere bei maximaler Belastungsintensität, bis zu 80 % betragen kann. Die daraus resultierende Gewebischämie im Magen-Darm-Trakt führt zu Gewebshypoxie und lokalem ATP-Mangel. Dehydratation aufgrund mangelnder Flüssigkeitsaufnahme und Hitze kann das zirkulierende Blutvolumen und die kardiale Auswurfleistung verringern, was die Hypoperfusion des GI-Trakts verstärkt. Wenn anschließend in Ruhe die Perfusion des GI-Trakts wiederhergestellt ist, kann ein Reperfusionsschaden auftreten, die durch eine lokale Entzündungsreaktion und die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale gekennzeichnet ist. Schleimhautschädigung und Dysfunktion der Darmbarriere sind die Folge. Anhaltende mechanische Belastungen an der Magen-Darm-Wand können durch die sich wiederholenden Bewegungen und Stöße bei bestimmten Sportarten (z. B. Laufen) entstehen und in Kombination mit NSAR-Einnahme der soeben beschriebenen Ischämie die Gefahr für Blutergüsse und Blutungen verstärken.(48,61)

Wie in den vorangehenden Kapiteln erwähnt, ist die gastrointestinale Toxizität eine sehr häufige Nebenwirkung von NSAR. Van Wijck et al. haben in ihrer Studie nachgewiesen, dass die Einnahme von Ibuprofen belastungsinduzierte Darmschäden und eine damit signifikant einhergehende Störung der Darmbarriere verschlimmern kann. Die belastungsinduzierten Epithelschädigung der Enterozyten, welche die Auskleidung der Dünndarmzotten bilden, zeigt sich durch Austritt von I-FABP (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein) in den Blutkreislauf. Letzter dient als Marker für Schädigungen am Dünndarm. In der vorliegenden Studie wurde bei gesunden Radfahrer*innen u. a. festgestellt, dass die I-FABP-Plasmakonzentration nach Verabreichung von zwei oralen Dosen von 400mg Ibuprofen deutlich stärker ausgeprägt war als nach dem Radfahren ohne Ibuprofen.(73)

Zwar hat diese Studie gezeigt, dass die NSAR-induzierte Dünndarmschädigung innerhalb von zwei Stunden reversibel ist, jedoch kann die langfristige NSAR-Verwendung das Risiko für Komplikationen erhöhen und möglicherweise Leistung und Regeneration negativ beeinflussen. Beispielsweise besteht aufgrund der erhöhten Darmpermeabilität die Gefahr, dass verlagerte Bakterien und schädliche Verdauungsenzyme die lokale Entzündungsreaktion verstärken und die Verdauungs- und Absorptionsfunktion des GI-Trakts beeinträchtigen.(73) Die Gesundheit des Darmmikrobioms gilt es bei einer langfristigen oder häufigen NSAR-Einnahme zu bedenken. Das trifft besonders auf Sportler*innen zu, die weitere Risikofaktoren für ein Ungleichgewicht der Darmflora haben, wie etwa eine aktuelle oder rezente Antibiotikaeinnahme.(3)

Basierend auf diesen Forschungsergebnissen wird von der regelmäßigen NSAR-Einnahme bei Sporttreibenden abgeraten, insbesondere vor oder während Ausdauersituationen und auch dann, wenn keine eindeutige medizinische Indikation dafür besteht.(48,73)

6.2 Akute Nierenschädigung

Abgesehen von Laufsportarten gibt es in anderen Disziplinen kaum Studien über die Auswirkungen von NSAR auf die Niere.(3) In den Laufsportarten weisen Ultralangdistanzläufer*innen (112 km) mit bis zu 75 % die höchste

Einnahmeprävalenz von NSAR im Wettkampf auf, verglichen mit Marathonläufer*innen (42 km) und Trailläufer*innen (67 km).(49,74) Obwohl auch hierzu bisher nur wenige Studien veröffentlicht wurden, könnten NSAR eine Rolle bei der Entstehung eines akuten Nierenversagens im Ausdauersport spielen.(75)

Beispielsweise untersuchte eine doppelblinde, randomisierte Kontrollstudie den Effekt von NSAR auf die Nierenfunktion im Ausdauersport. Während eines mehrtägigen Ultra-Ausdauerlaufs nahm eine Läufergruppe alle vier Stunden 400mg Ibuprofen ein, während andere ein Placebo erhielten. Dabei entwickelten 22 von 42 Teilnehmer*innen in der Ibuprofen-Gruppe ein AKI, verglichen mit 16 von 47 in der Placebo-Gruppe, was einem Unterschied von 18 % ($p = 0,14$) entspricht.(74) Die Studie wurde jedoch durch die Analyse einer kleineren als der angegebenen Stichprobengröße von 115 und durch fehlende Kreatinin-Ausgangswerte (es wurde eine Schätzung verwendet) eingeschränkt. Bemerkenswert ist, dass es keinen signifikanten Unterschied im Kreatininwert nach dem Rennen zwischen den beiden Gruppen gab.(3)

Prostaglandine verstärken die Nierenperfusion durch Vasodilatation und fördern Diurese und Natriurese durch Hemmung des Natriumtransports im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife und in den Sammelrohren. PGE1 wirkt dem Antidiuretischen Hormon entgegen, und PGI2 dient im Zusammenspiel mit PGE2 der Aufrechterhaltung der GFR. Die Abwesenheit der nephroprotektiven Prostaglandine unter NSAR-Einnahme führt zu einer reduzierten Nierenperfusion, was wiederum die GFR beeinträchtigt. Der renale Blutfluss kann bei moderater Belastung schon auf bis zu 25 % seines Ruhewertes sinken.(75) Die GFR bleibt in dieser Situation durch einen Anstieg der Filtrationsfraktion erhalten, bei Extrembelastungen kann sie jedoch um bis zu 50 % sinken.(3) Die schädlichen Folgen dieser Nierenhypoperfusion bei Ausdauersportler*innen können durch Rhabdomyolyse und die damit verbundene Myoglobinämie zusätzlich verstärkt werden. Bei Ultramarathonläufer*innen können durchschnittliche CK-Werte > 40.000 U/L liegen.(74)

Der Einfluss von NSAR auf die Nierenfunktion im Ausdauersport wird besonders dann relevant, wenn zusätzliche Stressfaktoren vorliegen, beispielsweise eine Hypovolämie durch Dehydratation (Infekt, mangelnde Flüssigkeitszufuhr, warme Temperaturen). Basierend auf einzelnen klinischen Arbeiten und Fallberichten ist es wahrscheinlich, dass NSAR bei risikoexponierten Personen – beispielsweise bei einer akuten Erkrankung mit einhergehender Hypovolämie – das Risiko für ein AKI erhöhen können. Unklar bleibt jedoch, ob sie bei gesunden Athlet*innen eine signifikante Nephrotoxizität aufweisen.(3)

6.3 Sportassoziierte Hyponatriämie

Sportassoziierte Hyponatriämie (engl. Exercise-associated hyponatremia (EAH)) ist definiert durch eine niedrige Serum-Natrium-Konzentration (< 135 mmol/L) während oder bis 24 Stunden nach sportlicher Betätigung. Sie kann klinisch asymptomatisch sein, was oft erst im Rahmen wissenschaftlicher Studien entdeckt wird, oder klinisch symptomatisch. Die ersten klinischen Anzeichen von EAH sind unspezifisch und können Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und Gewichtszunahme umfassen. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, kann sich ein Hirnödem ausbilden, in schweren Fällen treten lebensbedrohliche Symptome wie Verwirrtheit, Krampfanfälle und Koma auf (sportassoziierte hyponatrische Enzephalopathie). Die beiden Hauptursachen sind eine Überwässerung durch übermäßige Aufnahme von Wasser und/oder hypotonischen Getränken sowie eine verstärkte Sekretion von ADH mit Wasserretention als Folge. Die Folge ist eine Verdünnungshyponatriämie mit einem relativen Überschuss des Gesamtkörperwassers im Verhältnis zur Gesamtkonzentration des austauschbaren Natriums im Körper.(76)

Der Körper reguliert Wasser- und Natriumhaushalt sowie Plasmaosmolalität innerhalb eines engen physiologischen Bereichs. Das für die Flüssigkeitshomöostase wichtigste Hormon ist ADH, dessen Ausschüttung hauptsächlich durch Veränderungen der Plasmaosmolalität reguliert wird. Daneben gibt es auch nicht-osmotische Stimuli für ADH-Sekretion wie Stress, Schmerzen, Übelkeit, Hypoglykämie, Hitze oder Medikamente wie NSAR, da eine NSAR-bedingte Prostaglandin-Hemmung die Aktivität von ADH grundsätzlich

verstärkt. Diese nicht-osmotischen Stimuli können eine - bezogen auf die gegebene Natriumosmolalität - unangemessene ADH-Sekretion auslösen, was eine Überwässerung und damit eine Verdünnungshyponatriämie begünstigt.(3,76)

Die Inzidenz von EAH bei Ausdauersportler*innen variiert je nach Sportart von 11 % beim Ironman, 51 % nach einem 161-km-Ultramarathon bis zu 70 % bei Ruderer*innen im Trainingslager, wobei es auch dokumentierte Todesfälle durch EAH gibt.(76) Inwiefern NSAR bei der Entstehung von Elektrolytgleichgewichten im Ausdauersport eine Rolle spielen, zeigen die vorhandenen Studien eine gemischte Evidenzlage.(77) Einerseits existieren Studien, die eine Korrelation zwischen der Entstehung von EAH und NSAR-Konsum im Ausdauersport festgestellt haben. Beispielsweise stellten Wharam et al. fest, dass 100 % der Athlet*innen, die während eines Ironman-Wettkampfs (3.8 km Schwimmen, 180 km Radfahren and 42.2 km Laufen) eine EAH entwickelten, innerhalb von 24 Stunden vor Rennbeginn NSAR konsumiert hatten. Die Plasmakonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Kalium waren in der NSAR-Gruppe ebenso signifikant erhöht.(78) Andererseits fanden einige Studien wiederum keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.(77)

Insgesamt reicht die derzeitige Studienlage nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zwischen NSAR-Konsum und negativen gesundheitlichen Folgen im Ausdauersport herzustellen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die häufige Einnahme von NSAR im Ausdauersport potenzielle Gesundheitsrisiken birgt, insbesondere in Bezug auf Elektrolytstörungen und Nierenfunktionen. Weiterer Forschungsbedarf ist notwendig, um die Zusammenhänge besser zu verstehen, besonders auch im Hinblick auf Dosierungen, die individuellen Unterschiede und die Rolle äußerer Faktoren (Hitzestress, Hydratation, Sportart und Wettkampfformat), um fundierte Empfehlungen für Sportler*innen geben zu können. Viele Studien stimmen grundsätzlich darin überein, dass die häufige Einnahme von NSAR im Ausdauersport besorgniserregend ist und dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um das Bewusstsein für potenzielle Risiken zu schärfen.(77)

6.4 Auswirkungen auf Gewebe des Bewegungsapparats

COX-2-medierte Prostaglandine tragen zu den charakteristischen Merkmalen von Gewebeverletzung, Entzündung und Schmerzen bei. Dass entzündungsfördernde Mechanismen, welche durch COX-2 gesteuerte Prostaglandine und Zytokine beeinflusst werden, eine Rolle bei der Knochen- und Weichteilheilung spielen, ist grundsätzlich bekannt.(79) Die Entzündungsreaktion als Folge einer z. B. Muskelverletzung ist trotz der damit verbundenen Beschwerden wie Schmerzen und Schwellung eine wichtige Heilungskomponente. Der natürliche Heilungsprozess kann mehrere Tage bis Wochen dauern und erfordert mehrere sich überlappende Schritte hinsichtlich Zellmigration, Proliferation und Gewebeumbau. Jeder dieser Schritte ist mit einer genau koordinierten Leukozyteninvasion verbunden, die durch die Produkte der Cyclooxygenase- und Lipoxygenasewege rekrutiert werden.(26,80)

Es gibt begrenzte wissenschaftliche Hinweise darauf, dass eine NSAR-Einnahme die optimale Heilung nach Verletzungen oder Operationen beeinträchtigen kann. Studiendaten dazu stammen aus der Allgemeinbevölkerung und nicht von Sportler*innen per se, jedoch soll das Thema trotzdem beleuchtet werden, da muskuloskelettale Schmerzen und Verletzungen die häufigsten Gründe für eine NSAR-Anwendung bei Sportler*innen darstellen.(3)

6.4.1 Muskelgewebe

PGE₂ ist an der Reparatur des Skelettmuskels in allen Heilungsphasen beteiligt, einschließlich Entzündung, Regeneration und Fibrose. Der COX-2/PGE₂-Signalweg, der hauptsächlich in pathologischen Situationen induziert wird, ist wichtig für die Förderung der Skelettmuskelregeneration und die Verringerung der Fibrosebildung. Sowohl COX-1 als auch COX-2 tragen in-vitro zur Synthese von Lipidmediatoren während der Myogenese bei, was höchstwahrscheinlich für Muskelaufbau, -reparatur und -regeneration wichtig ist. Darüber hinaus stimuliert eine Arachidonsäure-Supplementierung in-vitro die Freisetzung von PGE₂ und die Muskelzellhypertrophie über einen COX-2-abhängigen Weg. PGE₂ ist ebenso ein essenzieller Regulator von Muskelstammzellen. Diese auch als Satellitenzellen bezeichneten Zellen sind unabdingbar für die Reparaturvorgänge nach einer

Verletzung. PGE2 wirkt über den EP4-Rezeptor, was zur Expansion von Satellitenzellen führt und die Muskelregeneration sowie die Muskelkraft stärkt.(81,82) Die umfassende Wirkung von PGE2 im Knochen- und Muskelstoffwechsel wird in Abbildung 1 illustriert.

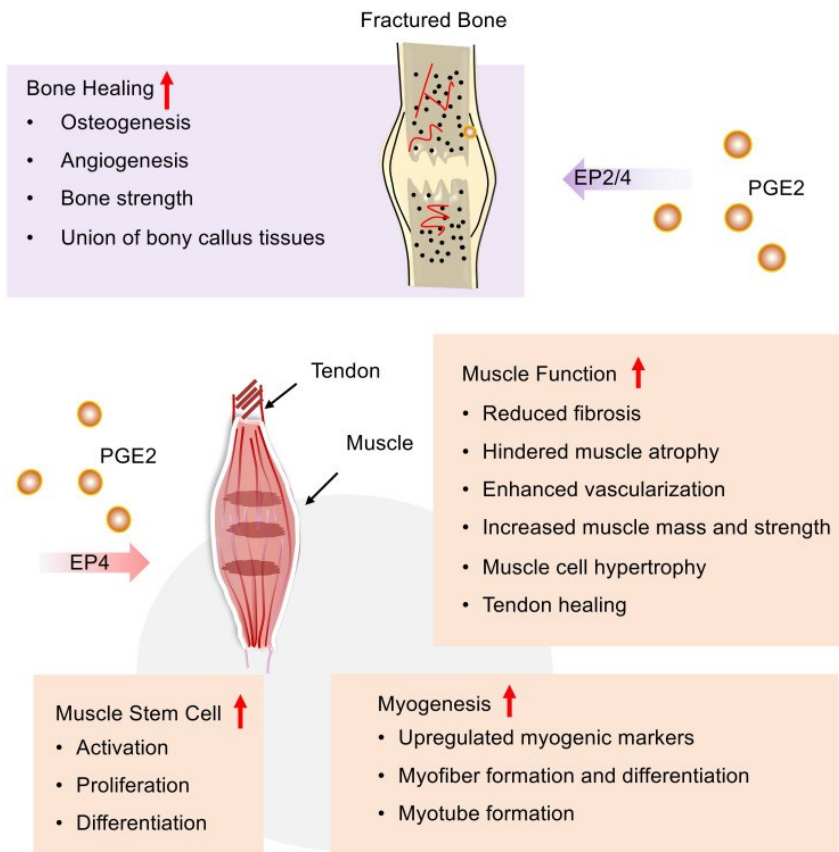


Abbildung 1: PGE2 fördert die Knochen- und Muskelheilung nach Verletzung(81)

Jeder dieser Prozesse kann von NSAR durch Hemmung der Prostaglandine beeinflusst werden(82). Während NSAR in der frühen Phase nach einer Verletzung als unterstützende Maßnahme hilfreich sein können, um eine überschießende Entzündungsreaktion zu reduzieren(45), überwiegen insgesamt jene Studien, die einen negativen Einfluss eines längerfristigen NSAR-Gebrauchs auf die Muskelregeneration nach Verletzungen und die Anpassung von Muskel- und Bindegewebe an körperliches Training zeigen.(83) In Human- und Tierstudien wurde festgestellt, dass nicht-selektive NSAR wie Ibuprofen den trainingsbedingten Anstieg der Satellitenzellen und die Muskelproteinsynthese hemmen. Dies kann sich – zumindest in jungen gesunden Individuen – negativ auf

die Muskelregeneration sowie die Muskelkraft nach der Reparatur auswirken.(62,72,80,82,83)

Eine verfrühte Rückkehr zur sportlichen Belastung bei maskierten Schmerzen durch NSAR könnte bei noch nicht wiedererlangter muskulärer Balance das Risiko für Verletzung oder zumindest Fehlbelastung erhöhen, da die Propriozeption insbesondere bei komplexen sensomotorischen Aufgaben noch behindert oder verändert sein könnte.(45,62,65,84) Daneben gibt es auch Spekulationen darüber, dass gewisse Bevölkerungsgruppen mit grundsätzlich erhöhten zirkulierenden Entzündungsmarkern – wie es z. B. bei älteren Menschen der Fall sein kann – von einer NSAR-Einnahme profitieren könnten, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um potenzielle Unterschiede zwischen jungen und älteren Menschen hinsichtlich muskulärer Adaptation zu bewerten.(82,83)

6.4.2 Sehnen und ligamentokapsuläres Gewebe

Eine große systematische Übersichtsarbeit aus 2019 untersuchte alle vorhandenen Studien (humanmedizinisch, Tierversuche, in-vitro) hinsichtlich möglicher nachteiliger Auswirkungen von NSAR auf die Heilung bzw. Reparatur von Strukturen des Bewegungsapparats (einschließlich Bänder, Sehnen, Labrum und Meniskus). Insgesamt wurden nur drei humanmedizinische Studien zum Thema gefunden. Hiervon verglichen die beiden retrospektiven Studien die postoperative Heilung bei zwei Gruppen: eine, die primär nichtselektive NSAR einnahm, und eine ohne NSAR-Einnahme. Hinsichtlich Heilungserfolg zeigte sich in den beiden Studien kein Unterschied nach einer arthroskopischen Kreuzband- bzw. Schulterlabrum-Operation. Im Gegensatz dazu zeigte die prospektive randomisiert kontrollierte Studie von Oh et al., dass die Einnahme von selektiven COX-2-Hemmern mit einer erhöhten Rate von erneuten Rissen nach einer Rotatorenmanschettenruptur verbunden waren. Die Wiederruptur-Rate in der Gruppe, die Celecoxib erhielt, war mit 37 % signifikant höher im Vergleich zu 7 % in der Ibuprofen-Gruppe und 4 % in der Tramadol-Gruppe.(79)

Dieser negative Effekt durch COX-2-Hemmer auf die Heilung von Weichgeweben des Bewegungsapparats (Sehnen-zu-Knochen-Heilung) wurde in den meisten untersuchten Studien berichtet (einschließlich 1 von 2 Humanstudien, 10 von 14 Tierstudien und 3 von 3 in-vitro-Studien). Darüber hinaus zeigten in-vitro-Studien,

dass alle NSAR negative Auswirkungen auf wichtige Schritte der Sehnenentwicklung und -regeneration haben, einschließlich der Proliferation und Migration von Tenozyten, der Genexpression und der Stammzellendifferenzierung sowie der Kollagen- und Glykosaminoglykansynthese(79), zumal der PGE2-Signalweg auch am Heilungsprozess der Sehnen beteiligt ist.(81)

Hinsichtlich nichtselektiver COX-Hemmer wie Naproxen, Ibuprofen und Diclofenac existieren zwar gemischte Ergebnisse, jedoch haben die meisten humanen und tierexperimentellen Studien keine schädlichen Auswirkungen auf die Heilung von Sehnen, Bändern und dem Schulterlabrum festgestellt. Auch wenn noch mehr qualitativ hochwertige humanmedizinische Studien notwendig sind, gelten nichtselektive NSAR somit grundsätzlich als „sicherere“ Variante.(79)

6.4.3 Bänder

Die Reparatur von akuten Verletzungen erfolgt in drei Phasen: eine anfängliche Entzündungsphase, in der das verletzte Gewebe gereinigt wird; eine proliferative Phase, in der Kollagenfasern gebildet werden; eine Remodeling-Phase, die mehrere Monate dauern kann, in der eine kontrollierte mechanische Belastung auf die Verletzung ausgeübt wird.(44)

Eine konsequente und frühe NSAR-Anwendung kann sich beispielsweise bei Grad I bis II Verletzungen des lateralen ligamentokapsulären Komplexes am oberen Sprunggelenk als vorteilhaft erweisen. Dies wird besonders durch eine randomisiert kontrollierte Studie bei Armeeerkruten mit Knöchelverletzungen gestützt. Hierbei wies jene Gruppe, die mit Piroxicam behandelt wurde, nach 14 Tagen eine schnellere und verbesserte Belastbarkeit auf. Allerdings wurde beim selben Kollektiv in der Nachuntersuchung mehr Schwellung, eine schlechtere Beweglichkeit sowie eine höhergradige Bandinstabilität beobachtet. Eine verringerte Bandqualität nach Heilung wurde ebenso im Tiermodell festgestellt, was möglicherweise auf eine verfrühte Belastung aufgrund der Schmerzstillung zurückzuführen ist. Unklar ist, ob dies auf die durch die Analgesie bedingte verfrühte Belastung zurückzuführen ist.(45,85)

Jedenfalls wird in einer Konsenserklärung von einer NSAR-Einnahme über 14

Tage hinaus abgeraten. NSAR könnten bei langfristigem Gebrauch den Heilungs- und Remodelierungsprozess der Bänder beeinträchtigen, indem sie die Produktion von Zytokinen, die in der proliferativen und Remodeling-Phase eine Rolle spielen, hemmen. Obwohl dies bei Verletzungen nicht direkt gemessen wurde, hat sich gezeigt, dass Aspirin die Reaktion von jenen Zytokinen reduziert, die die Proliferations- und Umbauphase dominieren.(3)

Einbußen beim Heilungsprozess mit langfristig höheren Kosten machen ein vorsichtiges Einsetzen von NSAR umso notwendiger.(86)

6.5 Übersicht

Zur besseren Übersicht werden in den folgenden Tabellen Symptome und gesundheitliche Probleme aufgeführt, die in der Fachliteratur in Zusammenhang mit dem Einsatz von NSAR im Sport erwähnt werden.

Organsystem	Symptome/Erkrankungen	Anmerkungen
Bänder	Schlechtere Heilung, erhöhte Elastizität	Risiko einer verfrühten Rückkehr zum Training mit unzureichender mechanischer Belastbarkeit, eingeschränkter Mobilität und reduzierter Kollagensynthese
Gelenke	Knorpelverletzungen, Arthritis	Risiko von Über- oder Fehlbelastungen durch verminderte Schmerzwahrnehmung; schnellere Progression von Hüft- und Kniearthrose unter NSAR-Einnahme wurde in der Literatur beschrieben
Knochen	Verzögerte Heilung	NSAR als Ossifikationsprophylaxe z. B. in der Endoprothetik bewährt; verzögerte Knochenheilung bei Frakturen in der Literatur diskutiert
	Risiko für Stressfrakturen	NSAR beeinflussen Kollagen- und Matrixsynthese, was zu einem verminderten Knochenumbau führen kann
Muskeln	Verzögerte Heilung/Erholung	
	Rhabdomyolyse	
Sehnen	Verzögerte Heilung	Eingeschränkte Kollagensynthese

Tabelle 7: Symptome und Erkrankungen des Bewegungsapparates in Zusammenhang mit Analgetika-Konsum im Sport, modifiziert nach (61)

Organsystem	Symptome/Erkrankungen	Anmerkungen
Blut	Anämie	insbesondere bei ASS, "Sportleranämie" häufig bei Ausdauersporttreibenden; Verstärkung der Anämie durch Hämolyse und Hämatochezie, Knochenmarksdepression beschrieben
	Hämorrhagische Diathese	insbesondere bei ASS, verstärkte Blutungen bei Verletzung, erhöhte Gefahr eines Kompartiment-Syndroms, Vorzeitige Beendigung notwendiger Operationen
	Thromboembolie	mechanischer Stress für Thrombozyten, vermehrte Elimination in Milz soll zu Bildung größerer Thrombozyten führen
Elektrolythaushalt	z. B. Hyponatriämie	Gefahr von Elektrolytentgleisungen, lokalem Muskelkrampf, Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen
Haut	Urtikaria, Angioödem	
Herz/Kreislauf	Kardiovaskuläre Probleme	keine nähere Symptombeschreibung in zitierter Literatur
	Hyper-/Hypotension	diskutiert wird u. a. die Pathogenese über die Niere
	Arrhythmien	vermehrtes Auftreten u.a. bei Elektrolytstörungen
	Herzinsuffizienz	
	Myokardinfarkt	
Leber	Leberschaden	bei begrenzter Wirkstärke und Wirkdauer wird Paracetamol oft überdosiert
Lunge	Asthma/Bronchospasmus	Triggern von Bronchospasmen und Asthmaanfällen, insbesondere bei ASS, besonders für Sporttreibende aufgrund erhöhter Asthma-Prävalenz
Magen/Darm	GI-Symptome	keine nähere Symptombeschreibung in zitierter Literatur
	Nausea, Emesis	Minderdurchblutung durch Umverteilung beim Sport
	Diarrhö	Prostaglandinmangel durch Analgetika
	Gastralgie, Gastritis	
	GI-Blutung	mechanische Belastung und NSAR führen zu verminderter Barrierefunktion und Permeabilitätserhöhung (toxische bakterielle Produkte, Flüssigkeits-/Elektrolyt(verlust))
	Ulkus	
Niere	Veränderung Nierenfunktion	Minderdurchblutung der Nieren durch Umverteilung bei körperlichen Aktivitäten und Prostaglandinmangel durch NSAR
	Hämaturie	
	Niereninsuffizienz	vermehrter Anfall von Stoffwechselendprodukten bei häufigem Flüssigkeitsdefizit (Schwitzen, Verluste über GI, verringerte Flüssigkeitszufuhr) beansprucht Nieren
	Nierenversagen	
ZNS	Müdigkeit	
	Schwindelgefühl	

Tabelle 8: Symptome und Erkrankungen in Zusammenhang mit Analgetika-Konsum im Sport (ohne Bewegungsapparat), modifiziert nach (61)

Diskussion und kritische Betrachtung

Schmerzen, ob sie nun in Verbindung mit einer Verletzung stehen oder nicht, sind im Sport grundsätzlich weit verbreitet und gehören zum Trainingsalltag dazu. Die pharmakologische Therapie mit Analgetika stellt traditionell den Eckpfeiler der Schmerzbehandlung bei akuten traumatischen muskuloskelettalen Verletzungen dar. Wichtig zu beachten ist jedoch, dass der pharmakologische Ansatz stets als eine Teilkomponente eines multidisziplinären Behandlungskonzepts betrachtet werden sollte, das darauf abzielt, körperliche Beeinträchtigungen zu reduzieren und die funktionelle Erholung und RTP zu optimieren.(24) Ein Schmerzverständnis im sportlichen Kontext sollte daher über eine reine symptomatische Therapie mit Analgetika hinausgehen, wobei die Unterscheidung zwischen einer sinnvoll eingesetzten Schmerztherapie und einer übermäßigen Maskierung der Schmerzen mit Analgetika eine wichtige Rolle spielt. Zwar kann im Falle einer akuten strukturellen Schädigung eine gezielte pharmakologische Therapie eine raschere Wiederaufnahme der sportlichen Aktivität (Return to play, RTP) unterstützen, bei chronischen Schmerzen bzw. Schmerzen ohne ein klinisch objektivierbares Korrelat kann sie als alleinige Maßnahme die zugrundliegende Pathogenese jedoch nicht ausreichend behandeln. Hierfür ist ein multidimensionaler Ansatz notwendig, bei dem nicht-pharmakologischen Therapieverfahren, individuellen Faktoren im Sinne des biopsychosozialen Krankheitsmodells und nicht zuletzt typischen Verhaltensaspekten von Sportler*innen (z. B. erhöhte Bereitschaft trotz Schmerzen an Wettkämpfen teilzunehmen) Bedeutung geschenkt werden muss.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits erwähnt, ist es zunächst wichtig, die Lokalisation und Verletzungsart sowie Schmerzart und -intensität zu klassifizieren, bevor mit der pharmakologischen Therapie als eine von mehreren Therapiesäulen begonnen wird. Nach der Schmerzleiter der WHO können Nichtopioid-Analgetika wie NSAR und Paracetamol bei akuten, traumatisch bedingten leichten bis mittelstarken Schmerzen eingesetzt werden. Bei starken Schmerzen ist eine Kombination mit opioiden Analgetika möglich, um Synergieeffekte zu nutzen.(24) NSAR als die am muskuloskelettalen System am häufigsten zum Einsatz kommende Medikamentengruppe spielen aufgrund ihrer analgetischen,

antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften jedoch grundsätzlich die Hauptrolle bei der medikamentösen Behandlung in der Sportmedizin. Viele der im Zusammenhang mit Sportverletzungen auftretenden muskuloskelettalen Beschwerden wie Schmerzen, Entzündung und Schwellung können durch den Einsatz von NSAR gelindert werden. Allerdings fehlt es noch immer an genauen Richtlinien zu spezifischen Maßnahmen wie dem optimalen Zeitpunkt, der Dosierung und der Dauer der Verabreichung bestimmter NSAR bei bestimmten akuten traumatischen Verletzungen.(24) Grundsätzlich kann jedoch festgehalten werden, dass NSAR (und Analgetika im Allgemeinen) für die niedrigste wirksame Dosis und geringstmögliche Dauer und ausschließlich bei vorliegender Indikation eingesetzt werden sollen – beispielsweise in der frühen inflammatorischen Phase (bis zu einer Woche) nach einer Verletzung, wenn Entzündungszeichen und -symptome (z. B. aktive Schwellung und Schmerzen in Ruhe und/oder in der Nacht) vorhanden sind. Die kurzzeitige Anwendung (ca. 2-3 Tage) von NSAR in dieser Phase kann einer möglicherweise überschießenden Entzündungsreaktion entgegenwirken und in der Regel die Wiederherstellung der Funktion nach der Verletzung beschleunigen, wobei die negativen Auswirkungen auf die Heilung auf Gewebesebene bei kurzer Anwendungsdauer begrenzt scheinen.(45,67)

Nach den Empfehlungen des IOC sollten bei akuten leichten bis moderaten Schmerzen stets auch medikamentöse Behandlungsalternativen wie beispielsweise Paracetamol in Erwägung gezogen werden. Studien konnten zeigen, dass Paracetamol nach akuten sportbedingten Verletzungen eine vergleichbare analgetische Wirkung bietet. Da NSAR bei den meisten Menschen jedoch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen aufweisen, ist Paracetamol bei Abwesenheit einer entzündlichen Schmerzkomponente meist eher zu empfehlen. Die Auswahl der geeigneten Medikation hängt grundsätzlich auch von der individuellen Präferenz, der Erfahrung des*der behandelnden Arztes*Ärztin, möglichen Kontraindikationen und auch von der Sportart ab. Beispielsweise sollte der Einsatz von NSAR bei Sportler*innen, die Kontaktsportarten oder risikoreiche Disziplinen wie Downhill-Skifahren ausüben, sorgfältig abgewogen werden, da sie das Risiko posttraumatischer Blutungskomplikationen erhöhen können.(66)

Aufgrund des Risikoprofils sollte eine Behandlung mit NSAR im Sport stets unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. Vor dem Hintergrund des zunehmenden Leistungsdrucks und der erhöhten Bereitschaft von Sportler*innen, trotz Schmerzen an Training und Wettkämpfen teilzunehmen, legen Studiendaten nahe, dass häufig auch ohne ärztliche Anweisung zu NSAR gegriffen wird, um den Anforderungen des Sports gerecht zu werden – mitunter auch prophylaktisch vor der körperlichen Belastung, um möglicherweise während eines Trainings oder Wettkampfs auftretenden Beschwerden vorzubeugen. Während der nicht- und extramedizinische NSAR-Gebrauch im Elitesport mittlerweile gut wissenschaftlich dokumentiert ist, bleibt die Datenlage im Breitensport weniger eindeutig. Befragungen bei verschiedenen Laufveranstaltungen deuten jedoch darauf hin, dass der regelmäßige prophylaktische Einsatz von NSAR auch dort keine Seltenheit mehr darstellt und Studien zeigen, dass dieser auch bereits im Nachwuchssport angekommen ist. Die hohe Prävalenz vom NSAR-Gebrauch im Sport ist wohl u. a. darauf zurückzuführen, dass viele NSAR als Over-the-Counter-Produkte abgegeben werden können und somit leicht zugänglich sind. Weiters werden NSAR von der WADA nicht per se als leistungssteigernd eingestuft und damit nicht verboten. In der Sportgemeinschaft werden sie aufgrund des schmerzprophylaktischen Effekts dennoch indirekt als „leistungsfördernd“ bzw. „leistungsermöglichend“ wahrgenommen, was im Konflikt zwischen Leistungsdruck und potenziellen langfristigen Gesundheitsschäden durchaus auch ethische Fragestellungen in der Sportindustrie aufwirft. Eine tatsächliche objektive Leistungssteigerung konnte bislang wissenschaftlich jedoch nicht eindeutig belegt werden. Laut einer aktuellen Studie von Roberts et al. könnte lediglich Celecoxib als COX-2-selektives NSAR eine mögliche wirksame Option zur Minderung kurzfristiger Leistungseinbußen im Kraftsport sein, jedoch bleibt auch diese Theorie spekulativ.

Ein mangelndes Bewusstsein über einen unkritischen Analgetika-Gebrauch scheint ebenso zu den hohen Konsumraten beizutragen. Die prophylaktische, langfristige, überdosierte oder medizinisch nicht-indizierte Einnahme von NSAR kann jedoch ernst zu nehmende Gefahren für die Gesundheit und Leistungsfähigkeit bergen. Grundsätzlich gibt es abgesehen von den renalen

Auswirkungen nur sehr wenige wissenschaftliche Berichte über die unerwünschten Wirkungen von NSAR bei Sportler*innen im Speziellen, was eine präzise Risikoquantifizierung erschwert.(3) Die allgemein bekannten Nebenwirkungen wie jene auf das gastrointestinale und kardiovaskuläre System betreffen sie allerdings genauso und wurden in dieser Diplomarbeit ausführlich beschrieben.

Basierend auf der aktuell spärlichen wissenschaftlichen Datenlage ist bei der Verwendung von NSAR während ausdauernden Wettkämpfen und intensiven Trainingsphasen besondere Vorsicht geboten, insbesondere zur Vermeidung renaler Probleme. Treten mehrere ungünstige Faktoren gleichzeitig auf (z. B. Hypovolämie, Hitze, Infekt), kann dies im schlimmsten Fall zu potenziell schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Folgen wie akutem Nierenversagen und Elektrolytstörungen wie der sportassoziierten Hyponatriämie führen. Daneben sollten auch gastrointestinale Probleme mitbedacht werden, die im Zuge einer NSAR-Einnahme im Sport relevant werden könnten. Zwar sind die klinischen und sportlichen Auswirkungen noch nicht geklärt, jedoch ist bekannt, dass NSAR Veränderungen im Darmmikrobiom mit der Folge einer Dysbiose verursachen können. Dies kann die Nährstoffaufnahme und Immunmodulation beeinträchtigen und sich letztendlich negativ auf die sportliche Leistungsfähigkeit auswirken.(3)

Wissenschaftlich belegt sind durch Studien aus der Allgemeinbevölkerung die negativen Auswirkungen auf die Heilung von muskuloskelettalem Gewebe, wenn NSAR über die akute inflammatorische Phase einer Verletzung hinaus eingenommen werden. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, die Dauer des Gebrauchs sorgfältig abzuwägen, da Prostaglandine auch eine zentrale Rolle bei der Heilung von Sehnen, Muskeln, Bändern und Knochen spielen. Die Entzündung ist ein integraler Bestandteil des Reparaturprozesses, wobei Prostaglandine die Aktivität von Satellitenzellen in der Muskulatur sowie die Kollagensynthese und das Remodeling von Sehnen und Bändern fördern. Eine Prostaglandinhemmung durch längerfristige NSAR-Einnahme kann zu Heilungsdefiziten auf struktureller Ebene führen, z. B. in Form von einer verminderten Bandfestigkeit. Wer zu früh wieder ins Training einsteigt bei noch

nicht vollständig ausgeheilte Verletzung riskiert nicht nur einen Rückfall, sondern mitunter auch eine noch schwerwiegendere Verletzung und damit potenziell langfristige, bleibende Schäden - besonders wenn NSAR als Monotherapie anstatt aktiver Rehabilitationsmaßnahmen eingesetzt werden. Dazu gehört ebenso die prophylaktische Einnahme mit dem Ziel, bereits bestehende Schmerzen oder während der Aktivität potenziell auftretende Schmerzen zu maskieren. Obwohl NSAR vorübergehend Linderung schaffen, wird der Schmerz als wichtiges Warnsignal des Körpers für das Vorhandensein einer möglichen Gewebeschädigung ausgeschaltet und man riskiert gravierende Schäden.(3,45,62,65,67)

Die Langzeiteinnahme von NSAR hat zudem auch Auswirkungen auf trainingsbedingte Adaptationsvorgänge von Muskel- und Sehngewebe. Studien zeigten u. a., dass NSAR durch Blockierung der Cyclooxygenase die Muskelproteinsynthese hemmen, was sich negativ auf die Regeneration und Hypertrophie im Krafttraining auswirken kann. Darüber hinaus wurde eine verminderte Proteinsynthese und eine reduzierte Größe von Typ-I- und Typ-II-Muskelfasern mit einer verringerten Prostaglandinproduktion in Verbindung gebracht.(72)

Hinsichtlich des routinemäßigen, prophylaktischen Gebrauchs ohne medizinische Indikation wird in der derzeit vorhandenen Literatur vielfach davon abgeraten, da es bislang keinen wissenschaftlich nachweisbaren präventiven Effekt gibt, der die damit verbundenen Risiken übersteigen könnte. Auch zur Behandlung von DOMS (Muskelkater) ist der routinemäßige Einsatz von NSAR aufgrund fehlender stichhaltiger Forschungsergebnisse und der potenziellen Nebenwirkungen nicht gerechtfertigt.(1,87) Warden schreibt, eine derartige ritualisierte Einnahme von NSAR ist somit als Missbrauch zu werten.(67)

Kurz zusammengefasst spielen NSAR eine Hauptrolle in der pharmakologischen Behandlung von sportbezogenen Schmerzen. Sinnvoll und kurzzeitig eingesetzt stellen sie eine Komponente eines umfassenden Behandlungsansatzes dar, um Schmerzen mit inflammatorischer Komponente in Zusammenhang mit akuten Verletzungen zu reduzieren und eine Rückkehr zur sportlichen Aktivität zu unterstützen. Allerdings birgt ihr weitverbreiteter und oft unkontrollierter Einsatz im

Sport auch gewisse Risiken. Insbesondere der prophylaktische Gebrauch und die Langzeitanwendung gelten als problematisch, auch wenn es bislang grundsätzlich erst wenig wissenschaftlich fundierte Literatur über die Auswirkungen bei Sportler*innen per se gibt. Dies könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein, um die Auswirkungen von NSAR speziell im sportlichen Setting besser verstehen und konkretere Empfehlungen zu ihrem Einsatz geben zu können. Eine sorgfältige Abwägung der Vor- und Nachteile sowie eine ärztliche Überwachung sind dennoch unerlässlich, um die negativen Auswirkungen von NSAR im Sport zu minimieren.

Literaturverzeichnis

1. Ncube K, Schellack N. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in sports. South African pharmaceutical journal Suid-Afrikaanse tydskrif vir apteekwese. 6. Mai 2021;88:19–26.
2. Brennan R, Wazaify M, Shawabkeh H, Boardley I, McVeigh J, Van Hout MC. A Scoping Review of Non-Medical and Extra-Medical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Drug Saf. 2021;44(9):917–28.
3. Fitzpatrick D, Leckie T, Heine G, Hodgson L. The use of pain killers (NSAIDs) in athletes: How large is the risk? Journal of Science and Medicine in Sport [Internet]. 28. November 2024 [zitiert 26. Januar 2025];0(0). Verfügbar unter: [https://www.jsams.org/article/S1440-2440\(24\)00585-1/fulltext](https://www.jsams.org/article/S1440-2440(24)00585-1/fulltext)
4. Malik NA. Revised definition of pain by 'International Association for the Study of Pain': Concepts, challenges and compromises. Anaesthesia, Pain & Intensive Care. 10. Juni 2020;24(5):481–3.
5. Was ist Schmerz [Internet]. [zitiert 8. Juni 2023]. Verfügbar unter: <https://www.schmerzgesellschaft.de/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/was-ist-schmerz>
6. Igolnikov I, Gallagher RM, Hainline B. Chapter 39 - Sport-related injury and pain classification. In: Hainline B, Stern RA, Herausgeber. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [zitiert 8. Juni 2023]. S. 423–30. (Sports Neurology; Bd. 158). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444639547000392>
7. Caneiro JP, Alaiti RK, Fukusawa L, Hespanhol L, Brukner P, O'Sullivan PP. There is more to pain than tissue damage: eight principles to guide care of acute non-traumatic pain in sport. Br J Sports Med. Januar 2021;55(2):75–7.
8. Brolinson PG, Sampson M. Pathophysiology of pain in sports. Curr Sports Med Rep. Dezember 2003;2(6):310–4.
9. Alaiti RK, Reis FJJ. Pain in Athletes: Current Knowledge and Challenges. Int J Sports Phys Ther. 17(6):981–3.
10. Hainline B, Derman W, Vernec A, Budgett R, Deie M, Dvořák J, u. a. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. Br J Sports Med. September 2017;51(17):1245–58.
11. Aktories K, Forth W, Herausgeber. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]. 11., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. 1187 S., S. 207-10, 329-30, 336.

12. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2012 [zitiert 9. Juni 2023]. S. 29. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1282-3>
13. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. 836 S. (Duale Reihe)., S. 139-41, 143, 223, 225, 241-45, 248-49.
14. Hainline B, Turner JA, Caneiro JP, Stewart M, Lorimer Moseley G. Pain in elite athletes-neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations: a narrative review. *Br J Sports Med*. September 2017;51(17):1259–64.
15. Taghizadeh H, Benrath J. Pocket Guide Schmerztherapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 10. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-55156-1>
16. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 1. November 2010;120(11):3742–4.
17. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 9. Juni 2023]. S. 174, 214-15, 274, 276. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-58304-3>
18. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. Physiologie [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 12. Juni 2023]. S. 298, 717-20, 725, 733–34. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163285>
19. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017 [zitiert 12. Juni 2023]. S. 604-6, 611, 613. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-004-132217>
20. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, u. a. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*. 21. Juli 2021;10(15):3203.
21. Artner J, Hofbauer H, Steffen PRP. Medikamente in der Schmerztherapie: Analgetika, Koanalgetika und Adjuvantien von A-Z [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 28. Juni 2023]. S. 4, 6, 10. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-61692-5>
22. Silbernagl S, Despopoulos A, Herausgeber. Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 336.
23. Purcell C, Duignan C, Fullen B, Caulfield B. Assessment and classification of peripheral pain in athletes: a scoping review protocol. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 30. Dezember 2021;7(4):e001215.

24. De Sire A, Marotta N, Lippi L, Scaturro D, Farì G, Liccardi A, u. a. Pharmacological Treatment for Acute Traumatic Musculoskeletal Pain in Athletes. *Medicina*. 5. November 2021;57(11):1208.
25. Feucht CL, Patel DR. Analgesics and Anti-inflammatory Medications in Sports: Use and Abuse. *Pediatric Clinics of North America*. Juni 2010;57(3):751–74.
26. Jelsema TR, Tam AC, Moeller JL. Injectable Ketorolac and Corticosteroid Use in Athletes: A Systematic Review. *Sports Health*. 2. September 2020;12(6):521–7.
27. Malve H. Sports pharmacology: A medical pharmacologist's perspective. *J Pharm Bioall Sci*. 2018;10(3):126.
28. Axt-Gadermann M, Berger MM, Boeselt T, Conze MP, Donner S, Edel K, u. a. *Praktische Sportmedizin*. Raschka C, Nitsche L, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2016. 326 S., S. 585.
29. Harle CA, Danielson EC, Derman W, Stuart M, Dvorak J, Smith L, u. a. Analgesic Management of Pain in Elite Athletes: A Systematic Review. *Clinical Journal of Sport Medicine*. September 2018;28(5):417.
30. World Anti Doping Agency [Internet]. [zitiert 25. Juni 2023]. Prohibited List. Verfügbar unter: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/prohibited-list>
31. Olafsen NP, Herring SA. Chapter 40 - Pain management in sport: therapeutic injections. In: Hainline B, Stern RA, Herausgeber. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [zitiert 21. Juni 2023]. S. 431–42. (Sports Neurology; Bd. 158). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444639547000409>
32. Kwiecien SY. Is it the End of the Ice Age? *Int J Sports Phys Ther*. 18(3):547–50.
33. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 15. Januar 2024]. S. 30-2. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-60346-8>
34. Online GL. Nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) | Gelbe Liste [Internet]. [zitiert 14. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/nichtsteroidale-antiphlogistika-antirheumatika>
35. Ion Trapping - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [zitiert 14. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/ion-trapping>

36. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale's Pharmacology. Ninth edition. Edinburgh London New York: Elsevier; 2020. 789 S., S. 239-40, 343, 347.
37. Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci.* 2019;44(6):373–91.
38. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3., überarb. und erw. Aufl. Wien: Springer; 2011. 279 S., S. 136, 139.
39. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 20. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
40. Lüllmann H, Hein L, Mohr K, Kuschinsky G. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker; 130 Tabellen. 17., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 666 S., S. 310-12, 315.
41. Smith BJ, Collina SJ. Pain Medications in the Locker Room: To Dispense or Not. *Current Sports Medicine Reports.* Dezember 2007;6(6):367.
42. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* Oktober 2020;180:114147.
43. Cornu C, Grange C, Regalin A, Munier J, Ounissi S, Reynaud N, u. a. Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Sport Performance Indices in Healthy People: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med Open.* 28. April 2020;6:20.
44. Ziltener JL, Leal S, Fournier PE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* Mai 2010;53(4):278–88.
45. Tscholl PM. Der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) im Spitzensport. *DZSM [Internet].* Februar 2014 [zitiert 12. Juli 2023];2014(02). Verfügbar unter: <http://www.zeitschrift-sportmedizin.de/artikel-online/archiv-2014/heft-2/der-einsatz-von-nicht-steroidalen-antirheumatika-nsar-im-spitzensport/>
46. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum.* Februar 2010;39(4):294–312.
47. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47.

48. Papantoniou K, Michailides C, Bali M, Papantoniou P, Thomopoulos K. Gastrointestinal bleeding in athletes. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(3):267–74.
49. Tidmas V, Brazier J, Bottoms L, Muniz D, Desai T, Hawkins J, u. a. Ultra-Endurance Participation and Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* Januar 2022;19(24):16887.
50. Schellack N, Schellack G, Fourie J. A review of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. *South African pharmaceutical journal Suid-Afrikaanse tydskrif vir apteekwese.* 1. Januar 2015;82:8–18.
51. Varga Z, Sabzwari S rafay ali, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus.* 9(4):e1144.
52. Dominas C, Gadkaree S, Maxfield AZ, Gray ST, Bergmark RW. Aspirin-exacerbated respiratory disease: A review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 1. Mai 2020;5(3):360–7.
53. Randerath WJ. Das Analgetika-Asthma-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr.* März 2013;138(11):541–7.
54. American Orthopaedic Society of Sports Medicine. Return-to-Play [Internet]. 2008 [zitiert 30. November 2023]. Verfügbar unter: <https://waortho.com/wp-content/uploads/2018/07/Return-to-Play.pdf>
55. Young A, Ismail M, Papatsoris A, Barua J, Callearly J, Masood J. Entonox® inhalation to reduce pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological procedures: a review of the evidence. *Ann R Coll Surg Engl.* Januar 2012;94(1):8–11.
56. Blair HA, Frampton JE. Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clin Drug Investig.* Dezember 2016;36(12):1067–73.
57. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, u. a. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. Mai 2017;2017(5):CD008609.
58. Matthews P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical rubefacients for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8. Juli 2009;(3):CD007403.
59. Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. August 2020;2020(8):CD007789.
60. Ridderikhof ML, Lirk P, Goddijn H, Vandewalle E, Schinkel E, Van Dieren S, u. a. Acetaminophen or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Acute

Musculoskeletal Trauma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Annals of Emergency Medicine*. März 2018;71(3):357-368.e8.

61. Leyk D, Rütter T, Hartmann N, Vits E, Staudt M, Andrea Hoffmann M. Analgesic Use in Sports. *Dtsch Arztebl Int*. März 2023;120(10):155–61.

62. Warden S. Prophylactic Use of NSAIDs by Athletes: A Risk/Benefit Assessment. *The Physician and sportsmedicine*. 1. April 2010;38:132–8.

63. Melzer M, Elbe AM, Strahler K. Athletes' use of analgesics is related to doping attitudes, competitive anxiety, and situational opportunity. *Frontiers in Sports and Active Living* [Internet]. 2022 [zitiert 12. Januar 2024];4. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fspor.2022.849117>

64. Christopher S, Tadlock BA, Veroneau BJ, Harnish C, Perera NKP, Knab AM, u. a. Epidemiological profile of pain and non-steroid anti-inflammatory drug use in collegiate athletes in the United States. *BMC Musculoskelet Disord*. 19. August 2020;21(1):561.

65. Pedersen JR, Andreucci A, Thorlund JB, Koes B, Møller M, Storm LK, u. a. Prevalence, frequency, adverse events, and reasons for analgesic use in youth athletes: A systematic review and meta-analysis of 44,381 athletes. *Journal of Science and Medicine in Sport*. Oktober 2022;25(10):810–9.

66. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in athletes. *Br J Sports Med*. August 2006;40(8):661–3.

67. Warden SJ. Prophylactic misuse and recommended use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 1. August 2009;43(8):548–9.

68. Schoenfeld BJ. The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Med*. 1. Dezember 2012;42(12):1017–28.

69. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, Niebuhr BR, Richmond S, Stein PG, u. a. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Januar 1993;25(1):9.

70. Roberts BM, Sczuroski CE, Caldwell AR, Zeppetelli DJ, Smith NI, Pecorelli VP, u. a. NSAIDs do not prevent exercise-induced performance deficits or alleviate muscle soreness: A placebo-controlled randomized, double-blinded, cross-over study. *Journal of Science and Medicine in Sport*. Mai 2024;27(5):287–92.

71. Reiser M. Kraftgewinne durch Vorstellung maximaler Muskelkontraktionen. *Zeitschrift für Sportpsychologie*. Januar 2005;12(1):11–21.

72. de Oliveira GM, Barcelos Andrade FA, Pereira AB, Viza RS, Gerspacher HF, da Costa Monteiro M, u. a. Is physical performance affected by non-steroidal

anti-inflammatory drugs use? A systematic review and meta-analysis. *The Physician and Sportsmedicine*. 2023;0(0):1–10.

73. Van Wijck K, Lenaerts K, Van Bijnen AA, Boonen B, Van Loon LJC, Dejong CHC, u. a. Aggravation of Exercise-Induced Intestinal Injury by Ibuprofen in Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Dezember 2012;44(12):2257–62.

74. Lipman GS, Shea K, Christensen M, Phillips C, Burns P, Higbee R, u. a. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. Oktober 2017;34(10):637–42.

75. Hodgson LE, Walter E, Venn RM, Galloway R, Pitsiladis Y, Sardat F, u. a. Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 1. Mai 2017;3(1):e000093.

76. Scheer V, Hoffman M. Exercise-associated hyponatremia: practical guide to its recognition, treatment and avoidance during prolonged exercise. *Dtsch Z Sportmed*. 1. Oktober 2018;2018(10):311–8.

77. Pannone E, Abbott R. What is known about the health effects of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in marathon and ultraendurance running: a scoping review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2024;10(1):e001846.

78. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JMD, Reid SA, Holtzhausen LM. NSAID Use Increases the Risk of Developing Hyponatremia during an Ironman Triathlon. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. April 2006;38(4):618.

79. N G, Oo K, E S, Y R, Jd Z, Ja B, u. a. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Effect on Musculoskeletal Soft-Tissue Healing: A Scoping Review. *JBJS reviews [Internet]*. Dezember 2019 [zitiert 6. Februar 2025];7(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fq098c.han.medunigraz.at/31851037/>

80. Bryant AE, Aldape MJ, Bayer CR, Katahira EJ, Bond L, Nicora CD, u. a. Effects of delayed NSAID administration after experimental eccentric contraction injury - A cellular and proteomics study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172486.

81. Cheng H, Huang H, Guo Z, Chang Y, Li Z. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. *Theranostics*. 13. August 2021;11(18):8836–54.

82. Mackey AL. Does an NSAID a day keep satellite cells at bay? *Journal of Applied Physiology*. 15. September 2013;115(6):900–8.

83. Al M, Ur M, Sp M, M K. Rehabilitation of muscle after injury - the role of anti-inflammatory drugs. *Scandinavian journal of medicine & science in sports [Internet]*. August 2012 [zitiert 9. Februar 2025];22(4). Verfügbar unter:

<https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fq0c05.han.medunigraz.at/22449131/>

84. A sensible approach to the use of NSAIDs in sports medicine. SSEM [Internet]. 2017 [zitiert 12. Januar 2024];65(2). Verfügbar unter: <http://ssem-journal.ch/2468>

85. Slatyer MA, Hensley MJ, Lopert R. A randomized controlled trial of piroxicam in the management of acute ankle sprain in Australian Regular Army recruits. The Kapooka Ankle Sprain Study. *Am J Sports Med.* 1997;25(4):544–53.

86. Cervoni E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs may disrupt muscle and tissue repair. *BMJ.* 17. September 2024;386:q2030.

87. Initial management of soft tissue musculoskeletal injuries - UpToDate [Internet]. [zitiert 15. Januar 2025]. Verfügbar unter: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90w42172.han.medunigraz.at/contents/initial-management-of-soft-tissue-musculoskeletal-injuries?search=nsaids%20sports&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6