



Keine Frage der COX-2-Selektivität

Alle NSAR erhöhen das kardiovaskuläre Risiko

Zunächst schien es vor allem die unschöne Kehrseite der magenschonenden selektiven COX-2-Hemmer zu sein. Ziemlich schnell wurde jedoch klar, dass auch die traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kardiovaskuläre Komplikationen auslösen können. Teilweise sind sie sogar mit einem höheren Risiko belastet als selektive COX-2-Hemmer, wie eine aktuelle Metaanalyse belegt.

Die Netzwerk-Metaanalyse unter Leitung des Berner Epidemiologen Peter Jüni ist die bisher umfassendste Untersuchung zum kardiovaskulären Sicherheitsprofil von selektiven und nicht selektiven NSAR. Sie basiert auf den Daten aller großen randomisierten kontrollierten Studien, in denen NSAR mit anderen NSAR oder Placebo verglichen wurden. Durch die Methode der Netzwerk-Metaanalyse sind Vergleiche auch zwischen Substanzen möglich, die gar nicht direkt in einer Studie gegeneinander getestet wurden.

Insgesamt werteten die Wissenschaftler 31 Studien mit 116.429 Teilnehmern – überwiegend Patienten mit Arthrose und Rheuma – und mehr als 115.000 Patientenjahren aus. Die Patienten waren mit Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac, Celecoxib oder Etoricoxib oder den inzwischen vom Markt genommenen COX-2-Hemmern Rofecoxib oder Lumiracoxib behandelt worden. Andere NSAR konnten nicht berücksichtigt werden, weil zu ihnen keine ausreichend großen randomisierten Studien vorlagen.

Die meisten Schlaganfälle unter Ibuprofen

Insgesamt wurden in den Studien 554 Myokardinfarkte registriert. Beur-

teilt wurde das Risiko anhand der Rate Ratio [RR], d.h. das Verhältnis der Inzidenz unter der einen im Vergleich zur anderen Therapie, in diesem Falle zu Placebo. Das höchste Risiko im Vergleich zu Placebo bestand unter Rofecoxib (geschätzte Rate Ratio [RR] 2,12), gefolgt von Lumiracoxib (RR 2,00). Aber auch Ibuprofen (RR 1,61) und Celecoxib (RR 1,35) waren mit einer erhöhten Herzinfarkttrate assoziiert. Bei den ande-

ren Substanzen gab es keine Evidenz für einen Risikoanstieg.

Eine ganz andere Rangfolge ergab sich für Schlaganfälle, die in Summe bei 377 Patienten diagnostiziert wurden: Der Spitzenreiter mit einer Verdreifachung des Risikos war hier Ibuprofen (RR 3,36). Höhere Schlaganfallraten fanden sich außerdem für Diclofenac, Etoricoxib, Naproxen und Lumiracoxib. Der Risikoanstieg unter Celecoxib und Rofecoxib war nicht signifikant.

Naproxen am wenigsten riskant

Bezüglich des Risikos für einen kardiovaskulär bedingten Tod (insgesamt 312 Fälle) waren Etoricoxib (RR 4,07) und

Erhöhtes Sterberisiko schon nach einwöchiger NSAR-Therapie

Für Postinfarktpatienten birgt selbst die kurzfristige Einnahme von NSAR ein erhebliches Risiko. In einer dänischen Kohortenstudie hatten sie bereits nach einwöchiger Behandlung ein um 45% erhöhtes Risiko für Tod oder Reinfarkt. Nach dreimonatiger Behandlung betrug der Risikoanstieg 55%.

Eingeschlossen in die Studie waren 83.697 Patienten, die einen Herzinfarkt überlebt hatten und von denen 42,3% mindestens einmal ein NSAR verordnet worden war. Am häufigsten handelte es sich dabei um Ibuprofen (23%) und Diclofenac (13,4%). Aber auch selektive COX-2-Hemmer (Celecoxib 4,8% und Rofecoxib 4,7%) waren verschrieben worden. „Insgesamt war die NSAR-Behandlung mit einem statistisch signifikanten Anstieg des Sterberisikos assoziiert“, sagte die Studienleiterin Anne-Marie Schjerning Olsen von der Universität Kopenhagen in Hellerup/Dänemark. „Nach unseren Daten gibt es bei Postinfarktpatienten kein sicheres therapeutisches Fenster für NSAR“, so Olsen.

Auch kardiologische Fachgesellschaften empfehlen, bei Postinfarktpatienten zur Schmerztherapie bevorzugt Nicht-NSAR zu verwenden. Falls es keine Alternative zu NSAR gibt, sollten diese so niedrig dosiert und so kurz wie möglich eingesetzt werden. Bei Patienten in der Akutphase nach einem Herzinfarkt sind NSAR streng kontraindiziert.

Olsen A-MS et al, J Am Coll Cardiol 2011, 57:1027



Diclofenac (RR 3,98) führend. Außer Naproxen waren aber auch alle anderen Substanzen mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Der kombinierte Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache trat unter allen NSAR häufiger auf als unter Placebo. Unter Naproxen war der Risikoanstieg allerdings nicht signifikant.

„Reale“ Patienten stärker gefährdet

Da die absoluten Fallzahlen in den Studien klein waren, sind die Rate Ratios mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet, wie Jüni einräumt. Trotz dieser Unsicherheit gebe es aber „kaum Belege dafür, dass eines der untersuchten NSAR in kardiovaskulärer Hinsicht sicher sei“.

Aus den geringen Ereigniszahlen dürfe auch nicht auf mangelnde klinische Relevanz geschlossen werden: „Unter Alltagsbedingungen sind die ‚Numbers Needed to Harm‘ niedriger“, so Jüni. Anders als die Studienteilnehmer haben die meisten NSAR-Anwender in der Praxis nämlich ohnehin ein mittleres bis hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Studie bestätigt, dass die COX-2-Selektivität für das kardiovaskuläre Risiko einer NSAR-Therapie kein Maß darstellt. Daher kommt die Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Prostaglandin und Thromboxan A₂ nicht als alleinige Ursache für den Risikoanstieg infrage.

Effekte auf das Gefäßendothel und die NO-Produktion sowie der Blutdruckanstieg und die Volumenretention tragen vermutlich auch dazu bei.

Alternativen zur NSAR-Therapie untersuchen

„Wenn man ein NSAR verordnet – egal welches –, muss man das kardiovaskuläre Risiko berücksichtigen“, betont Jüni. Generell scheint Naproxen das in kardiovaskulärer Hinsicht unbedenk-

lichste Analgetikum für Arthrosepatienten zu sein. Allerdings muss dieser Vorteil gegen die gastrointestinale Toxizität und die notwendige Begleittherapie mit einem Protonenpumpenhemmer abgewogen werden.

„NSAR sind im Hinblick auf Wirkung und Sicherheit keine idealen Medikamente“, heißt es in einem BMJ-Kommentar zu der Studie. Es sei mög-

lichweiser an der Zeit, Alternativen zur NSAR-Therapie wie Paracetamol und Opioide systematischer zu untersuchen.

(Beate Schumacher)

Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:c7086.doi: 10.1136/bmj.c7086

Ray WA. Cardiovascular Safety of NSAIDs. *BMJ*. 2011;342:c6618.doi: 10.1136/bmj.c6618

Wie halten es Fachärzte mit der NSAR-Gabe? Das sagt der Orthopäde:

Welche Konsequenzen hat der kardiovaskuläre Risikoanstieg für die Langzeittherapie mit NSAR?

Aufgrund des kardiovaskulären Risikos sollten bestimmte Patienten von einer NSAR-Therapie ausgenommen werden. Das sind Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II–IV, einer arteriellen Hypertonie mit Werten, die anhaltend über 140/90 mmHg liegen, einer klinisch gesicherten KHK, pAVK oder einer zerebrovaskulären Erkrankung. Weitere Kontraindikationen sind natürlich ein peptisches Ulkus oder eine aktive gastrointestinale Blutung, entzündliche Darmerkrankungen, schwere Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz ab einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils hinsichtlich gastrointestinaler Komplikationen setzen wir in der Langzeittherapie bevorzugt selektive COX-2-Hemmer ein.

Wirkt sich der Anstieg des Herz-Kreislauf-Risikos auch auf die Kurzzeittherapie mit NSAR aus?

Nicht bei kardiovaskulär unauffälligen Patienten. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis besonders sorgfältig abgewogen werden. Im Falle der Entscheidung für eine The-



Prof. Rüdiger von Eisenhart-Rothe, komm. Direktor der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum Rechts der Isar der TU München

rapie sollten die niedrigste wirksame Dosis und eine möglichst kurze Therapiedauer gewählt werden. Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II–IV, nicht kontrolliertem Bluthochdruck, symptomatischer KHK, pAVK oder zerebrovaskulären Erkrankungen sollten auch nicht kurzfristig mit NSAR behandelt werden.

Welche medikamentösen Alternativen zu NSAR gibt es für die analgetische Behandlung?

Speziell bei Patienten mit leichter Arthrose kommen DMOAD (disease modifying osteoarthritis drugs) infrage, also die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure oder die Einnahme von Glucosamin oder Chondroitin. Beide Therapien sind in den Behandlungsleitlinien der OARSI (Osteoarthritis Research Society International) bei milden Arthrosegraden mit dem Evidenzlevel Ia bewertet.