

NSAR und COX-2-Hemmer: wie hoch ist das kardiovaskuläre Risiko?

Eine Metaanalyse von 138 randomisierten Studien

COX-2-Hemmer bergen ein gewisses kardiovaskuläres Risiko, weshalb sich der Einsatz bei vorbelasteten Patienten verbietet. Wie aber steht es um die klassischen NSAR? Sind sie in diesem Punkt wirklich unbedenklich? Eine Metaanalyse zeigt, dass man dies nicht in jedem Fall behaupten kann.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Es gilt heute als erwiesen, dass selektive COX-2-Hemmer das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Gleichwohl bleiben einige Fragen offen. Vor allem ist immer noch unklar, wie stark die Risiken für Infarkt und Schlaganfall tatsächlich ansteigen. Auch ist nicht klar, ob und inwieweit die vaskuläre Mortalität unter COX-2-Hemmern erhöht ist. Schliesslich weiss man nicht genau, welche Bedeutung die Dosierung für das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen hat. Und nicht zuletzt geht es um die Frage, ob die traditionellen NSAR wirklich das Herz-Kreislauf-System unberührt lassen. Schliesslich hemmen auch sie das Enzym COX-2, wenn auch nicht selektiv.

Eine Arbeitsgruppe aus Oxford und Rom hat nun eine Meta-Analyse vorgenommen, in der selektive COX-2-Hemmer mit Plazebo und auch mit NSAR verglichen werden, um eben diese Fragen besser beantworten zu können.

Insgesamt 138 randomisierte Studien kamen in die Bewertung, an denen knapp 145 000 Patienten teilnahmen. Dabei fanden die Autoren zunächst das erhöhte Risiko von COX-2-Hemmern voll bestätigt. Allerdings waren die Gefahren absolut gesehen relativ gering. Unter 185 000 teilnehmenden Personen fanden pro Jahr 216 kardiovaskuläre Ereignisse statt, 112 waren es bei 126 000 Teilnehmern unter Plazebo. In Relativzahlen ausgedrückt bedeutet dies allerdings einen Anstieg der Inzidenz um 42 Prozent unter COX-2-Hemmern, vor allem schlagen dabei Myokardinfarkte zu Buche. In Absolutzahlen: Bei Anwendung von COX-2-Hemmern treten 3 kardiovaskuläre Ereignisse pro

Merksätze

- Selektive COX-2-Hemmer waren in dieser Analyse mit einem moderat erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert; das Infarktrisiko war zweifach erhöht.
- Traditionelle NSAR, mit Ausnahme von Naproxen, sind in hohen Dosierungen ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.
- Die Wahl jeder antiinflammatorischen Therapie muss den individuellen kardiovaskulären Risiken Rechnung tragen.

1000 Patienten pro Jahr mehr auf als ohne Anwendung dieser Medikamente. In Wirklichkeit dürfte diese Rate noch etwas höher zu veranschlagen sein, sofern COX-2-Hemmer auch tatsächlich zuverlässig eingenommen werden. In den Studien war die Compliance hingegen nicht immer optimal. In der APPROVe-Studie brach beispielsweise etwa ein Drittel der Patienten die Therapie vorzeitig ab.

Unterschiede zwischen den einzelnen COX-2-Hemmern konnten die Autoren nicht aufgedeckt. Sie räumen aber ein, dass aufgrund der geringen Zahl kardiovaskulärer Ereignisse die statistische Power nicht ausreichte, um diesbezüglich definitive Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Unter den analysierten 121 Studien fanden sich übrigens nur neun Langzeitstudien, die übrigen liefen nur durchschnittlich elf Wochen. Zwei Drittel der registrierten Ereignisse traten in den Langzeitstudien auf. Nur hinsichtlich von Celecoxib konnte eine Dosisrelation ermittelt werden. Demnach ist bei höheren Dosierungen mit einem erhöhten Risiko zu rechnen.

Vergleich NSAR und Coxibe

Insgesamt fanden sich keine signifikanten Differenzen zwischen selektiven COX-2-Hemmern und traditionellen NSAR: 340 Ereignisse bei 33 000 Personenjahren (1%/Jahr) traten unter COX-2-Hemmern, 211 Ereignisse bei 23 000 Personenjahren (0,9%/Jahr) traten unter NSAR auf. Allerdings scheinen nicht alle NSAR gleich zu sein, insbesondere fällt Naproxen anschei-

COX 1 und COX 2 – was ist das eigentlich?

Der entscheidende Schritt in der Prostaglandinsynthese ist die Transformation von Arachidonsäure zu Prostaglandin H₂. Diese wird durch die Enzyme Cyclooxygenase 1 (COX 1) und Cyclooxygenase 2 (COX 2) katalysiert. COX 1 übernimmt wichtige physiologische Funktionen, es reguliert etwa die Integrität der Magenmukosa, die Nierenfunktion und die Plättchenaggregation. COX 2 wird zumeist nur selektiv exprimiert unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren oder Traumata. Demzufolge müssten, so lautete die Ausgangshypothese der Forscher, selektive COX-2-Hemmer gastrointestinal sichere Medikamente sein und damit den klassischen NSAR überlegen. Wäre da nicht eine andere Erkenntnis: Im endovaskulären Lumen haben COX 1 und COX 2 eine wichtige Funktion bei der Interaktion von Thrombozyten und Endothelzellen. Aktivierte Blutplättchen produzieren COX-1-abhängiges Thromboxan A₂. Dabei handelt es sich um einen Plättchenagonist und Vasokonstriktor. Thromboxan A₂ ist also prothrombotisch. Die Endothelzellen wiederum produzieren COX-2-abhängiges Prostaglandin I₂, genannt Prostazyklin, das als Plättchenhemmer und Vasodilatator agiert. Prostazyklin moduliert die Interaktion zwischen Blutplättchen und Gefässwand, hemmt die Thrombogenese und die Atherosklerose. COX-2-Hemmer können nun die Synthese des antithrombotischen Prostazyklins beeinträchtigen und die Homöostase in Richtung Thrombogenese und Vasokonstriktion verschieben. Das würde das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter COX-2-Hemmern erklären.

nend aus der Rolle. Im Vergleich mit Naproxen war das Risiko eines Myokardinfarkts zweifach erhöht, punkto Schlaganfall und vaskuläre Mortalität liessen sich keine Unterschiede ausmachen.

Vergeicht man hingegen alle COX-2-Hemmer gegen die Gesamtheit der untersuchten konventionellen NSAR (ohne Naproxen), verschwinden die Differenzen, hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt, aber auch bezüglich Myokardinfarkt oder Herz-Kreislauf-Tod. Für die COX-2-Hemmer lag die Schlaganfallinzidenz sogar geringfügig niedriger als unter traditionellen NSAR.

Dass NSAR das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, konnte in dieser Metaanalyse insgesamt zwar nicht bestätigt werden, eine wichtige Ausnahme gibts jedoch: Sehr hohe Dosen von Ibuprofen (800 mg 3 x /Tag) und Diclofenac (75 mg 2 x /Tag) gehen mit einem erhöhten Risiko einher, während Naproxen (500 mg 2 x /Tag) unbelastet blieb. Nicht ganz sicher ist jedoch auch nach dieser Studie, ob NSAR in Normaldosierung frei von kardiovaskulären Nebenwirkungen sind. Dies sei, so die Autoren, weiterhin ein wichtiger Forschungsgegenstand. ■

Patricia M. Kearney et al.: Do selective cyclo-oxygenase-2-inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-1305.

Interesenslage: Die Autoren geben verschiedene Verbindungen zu Firmen an, die COX-2-Hemmer oder NSAR auf dem Markt haben.

Uwe Beise