

## Nicht-steroidale Entzündungshemmer im Vergleich

a -- Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 (31. August); 382: 769-79  
[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Peter Ritzmann

Kommentar: Peter Ritzmann

Seit dem Rückzug von Rofecoxib (Vioxx®) vor 9 Jahren wird dem kardiovaskulären Risiko der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) mehr Beachtung geschenkt. Mehrere Meta-Analysen von Studien zeigten in der Folge, dass nicht nur COX-2-selektive NSAR (die sogenannten Coxibe) sondern auch traditionelle NSAR das Risiko für kardiovaskuläre, insbesondere koronare Ereignisse erhöhen. Eine Netzwerk-Analyse einer Berner Studiengruppe, die 31 randomisierte Studien mit NSAR zusammengefasst hatte, kam beispielsweise zum Schluss, dass tendenziell kardiovaskuläre Ereignisse unter allen untersuchten NSAR häufiger seien als unter Placebo und dass Naproxen (Proxen® u.a.) unter diesen die kleinsten kardiovaskulären Risiken aufzuweisen scheint.<sup>1</sup> Die aktuelle Meta-Analyse der «Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration» berücksichtigte nun 280 randomisierte Studien, in denen NSAR mit Placebo oder untereinander verglichen worden waren. Die Studienverantwortlichen versuchten, jeweils an die individuellen Daten der Teilnehmenden heranzukommen, was zumindest für die meisten Studien mit Coxiben oder hochdosierten traditionellen NSAR gelang.

Die Resultate der Meta-Analysen zeigen für die Coxibe als Gruppe eine Erhöhung des Risikos für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis gegenüber Placebo von etwa einem Drittel (relatives Risiko von 1,37), vor allem wegen einer Erhöhung des Risikos für schwere koronare Ereignisse um etwa drei Viertel (RR 1,76). Damit vergleichbar sind die Resultate für hochdosiertes Diclofenac (Voltaren® u.a.; 2-mal 75 mg täglich; RR von 1,41 bzw. 1,70). Etwas unsicherer, weil auf weniger Ereignissen beruhend, sind die Resultate für hochdosiertes Ibuprofen (Brufen® u.a.; 3-mal 800 mg täglich), bei dem nur die koronaren Ereignisse, nicht aber die kardiovaskulären insgesamt statistisch signifikant häufiger waren. Kein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse fand sich hingegen für hochdosiertes Naproxen (2-mal 500 mg täglich; RR 0,93). Für alle untersuchten NSAR signifikant höher als unter Placebo war das Risiko für eine Herzinsuffizienz und für Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt. Für letztere fanden sich umgekehrte Verhältnisse wie für die kardiovaskulären Ereignisse: das Risiko erschien am stärksten erhöht unter Naproxen (RR 4,22), gefolgt von Ibuprofen (RR 3,97), Diclofenac (RR 1,89) und den Coxiben (RR 1,81).

*Diese grosse Übersichtsarbeit, die sich für die Meta-Analysen zu einem grossen Teil auf individuelle Daten der Untersuchten stützen konnte, bestätigt frühere Arbeiten, die Naproxen ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko attestiert hatten als anderen NSAR. Die naheliegendste Erklärung dafür ist, dass die ausge-*

*prägtere COX-1-Hemmung von Naproxen über eine Plättchenhemmung negative kardiovaskuläre Auswirkungen der COX-2-Hemmung kompensieren kann. Dass 20% der Untersuchten nebenher ASS zur Plättchenhemmung einnahmen, vermochte offenbar diesen Unterschied nicht zu kompensieren. Diclofenac erscheint in der aktuellen Analyse vom Nebenwirkungsspektrum her näher bei den Coxiben als bei den traditionellen NSAR zu sein, Ibuprofen nimmt eine Art Zwischenposition ein. Bei aller Vorsicht, mit der die Resultate einer solchen Meta-Analyse interpretiert werden müssen, erscheint Naproxen bei hochdosierter Anwendung und erhöhtem kardiovaskulären Risiko heute als das NSAR der Wahl. Das gastrointestinale Risiko, das bei Naproxen besonders hoch zu sein scheint, darf zwar auch nicht vernachlässigt werden, ist aber bei höherem Risiko oder Langzeitanwendung vergleichsweise einfach zu beeinflussen (z.B. mit der gleichzeitigen Gabe eines Magensäureblockers).*

Zusammengefasst und kommentiert von Peter Ritzmann

[1 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. \*BMJ\* 2011 \(11. Januar\); 342: c7086](#)