

Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika erhöht das Schlaganfallrisiko

Seit langem werden nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) in der Therapie rheumatischer Erkrankungen einschließlich degenerativer Veränderungen eingesetzt. Von den NSAID ist Diclofenac die am häufigsten verordnete Substanz, gefolgt von Ibuprofen (für Deutschland: 461 Mill. bzw. 362 Mill. DDD im Jahr 2009) (1). COX-2-Hemmstoffe machen in diesem Indikationsgebiet nur einen geringen Anteil von etwa 8% der Gesamtverordnungen aus.

Seit einigen Jahren verdichten sich die Hinweise, dass einige NSAID mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Die Diskussion um die kardiovaskuläre Sicherheit der NSAID begann mit der überraschenden Marktrücknahme des COX-2-Hemmers Rofecoxib (*Vioxx*) im Jahr 2004, nachdem die Ergebnisse der APPROVe-Studie (Adenomatous Polyp Prevention on *Vioxx*) gezeigt hatten, dass unter Langzeitbehandlung mit Rofecoxib das Risiko für kardiale Ereignisse (RR 2,8; 95%-CI: 1,44–5,45) und zerebrovasculäre Ereignisse (RR 2,32; 95%-CI: 0,89–6,74) erhöht war (2).

In der Folge wurden auch andere COX-2-Hemmer und weitere NSAID mit vermehrten kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht, wobei sich zeigte, dass jede einzelne Substanz ein eigenes Risiko-profil hat.

Beschränkte sich die Diskussion anfangs noch auf das erhöhte kardiale Risiko, zeigte eine Anfang 2011 publizierte Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien, dass auch das Schlaganfallrisiko unter Behandlung mit NSAID deutlich ansteigt (3). In die Analyse des Schlaganfalls konnten 26 Studien einbezogen werden.

Alle NSAID waren im Vergleich mit Placebo mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Am höchsten war das Schlaganfallrisiko aber für Ibuprofen (RR 3,36; 95%-CI: 1,0–11,6), gefolgt von Diclofenac (RR 2,86; 95%-CI: 1,09–8,36), Lumiracoxib (RR 2,81; 95%-CI: 1,05–7,48), Eterocoxib (RR 2,76; 95%-CI: 0,82–8,72) und Naproxen (RR 1,76; 95%-CI: 0,91–3,33).

Eine neue und kleinere Metaanalyse von observationellen Studien weist in dieselbe Richtung (4). 6 Studien berichteten relative Risiken für den Schlaganfall und konnten kombiniert werden. Das kombinierte relative Risiko für alle Subtypen des Schlaganfalls betrug für Rofecoxib 1,64 (95%-CI: 1,15–2,33), für Diclofenac 1,27 (95%-CI: 1,08–1,48). Die relativen Risiken für Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib lagen nahe am Referenzwert 1. Das Risiko für den ischämischen Schlaganfall war für Rofecoxib (RR 1,82; 95%-CI: 1,09–3,04) und Diclofenac (RR 1,20; 95%-CI: 0,99–1,45) ebenfalls erhöht. Die Datenqualität war aber nicht ausreichend, um kombinierte relative Risiken in Abhängigkeit von Therapie-dosis und -dauer, für andere NSAID oder für nicht-ischämische Schlaganfalltypen zu berechnen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch das von der EU-Kommission geförderte SOS-Projekt (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) (5). Dieses bescheinigt neben dem bereits vom Markt genommenen Rofecoxib vor allem dem häufig eingesetzten Diclofenac ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Als unbedenklich werden hingegen Celecoxib, Naproxen und im Gegensatz zur Analyse des British Medical Journal auch Ibuprofen eingestuft.

Diese Ergebnisse hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zum Anlass genommen, um das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil der NSAID neu zu bewerten und der aktuellen Datenlage anzupassen (6). Zuletzt hatte sich die EMA im Jahr 2006 zu diesem Thema geäußert und damals noch allen am Markt befindlichen NSAID ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt. Aufgrund der neuen Datenlage ist eine vermutlich differenziertere Beurteilung zu erwarten.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2010. Heidelberg: Springer; 2010. S. 426–435.
2. Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
3. Trelle S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 432: c7068.
4. Varas-Lorenzo C, et al. Stroke risk and NSAIDs: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiolo Drug Saf* 2011; doi: 10.1002/pds.2227.
5. Internet (<http://www.sos-nsaids-project.org/>).
6. Internet (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116887.pdf).