DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 83; Ausgabe 11 / 2016

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Herzinsuffizienz

Über die kardiovaskulären Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID; (unselektive und selektive COX-2-Hemmer) haben wir in den vergangenen Jahren mehrfach berichtet (1). Neben akuten Koronarsyndromen, Schlaganfällen, hypertensiven Krisen und plötzlichen Todesfällen ist die Einnahme von NSAID auch mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert. Das Risiko für eine manifeste Herzinsuffizienz erhöht sich unter NSAID-Therapie nach einer Metaanalyse aus dem Jahre 2013 um das 1,9-2,5fache (2). Diese schädliche Wirkung ist wahrscheinlich dosisabhängig. Praktisch ist es relevant, ob es hinsichtlich der Gefährlichkeit zwischen den NSAID Unterschiede sowie kritische Dosierungen und Behandlungszeiten gibt.

Um diese Fragen beantworten zu können, wurde in der EU das multinationale „SOS-Projekt“ gegründet (Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs). In diesem Register werden aus vier europäischen Ländern (NL, IT, D, UK) Daten von Personen, die NSAID einnehmen, gesammelt und ausgewertet. Aus Deutschland kommen die Informationen aus dem GePaRD-Register (German Pharmacoepidemiological Research Database) des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie (3). Das SOS-Register umfasst Informationen zu Arzneimittelverordnungen, demographischen Variablen und Diagnosen (Krankenhausentlassungsdiagnosen) von inzwischen > 37 Mio. europäischen NSAID-„Usern“ (in D 13,7 Mio.).

Nun berichten Wissenschaftler im British Medical Journal über die Ergebnisse einer „Nested“ Fall-Kontroll-Studie zum Herzinsuffizienzrisiko unter NSAID-Behandlung (4). Für diese retrospektive Analyse wurden die Daten von Erwachsenen herangezogen, die in den Jahren 2000-2010 mindestens einmal eine NSAID-Verschreibung erhalten hatten. Insgesamt bildeten 7,6 Mio. NSAID-User die Studienpopulation. Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren wurde bei 92.163 Patienten die Krankenhausentlassungsdiagnose Herzinsuffizienz kodiert (Indexereignis; Inzidenz 37,5/10.000 Personenjahre). Diesen „Fällen“ wurden aus der Gesamtkohorte je 100 „Kontrollen“ zugeordnet. Sie wurden nach Geschlecht, dem Alter zum Zeitpunkt des Indexereignisses sowie dem Jahr des Eintritts in die Kohorte ausgewählt.

Ziel der Analysen war es, das Risiko von insgesamt 27 verschiedenen NSAID zu ermitteln. Hierzu wurden die Fälle mit den Kontrollen verglichen und mit Hilfe einer multivariablen konditionalen logistischen Regressionsanalyse relative Risiken ermittelt.

Ergebnisse: 45% der Fälle und Kontrollen waren männlich, und das durchschnittliche Alter betrug 77 bzw. 76 Jahre. Die Fälle hatten mehr Komorbiditäten (überwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen) und erhielten mehr Arzneimittel.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

16.081 Fälle (17,4%) standen zum Zeitpunkt des Indexereignisses unter NSAID-Behandlung (vs. 14,4% der Kontrollen). Das Risiko unter einer aktuellen NSAID-Behandlung wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden zu müssen ist im Vergleich zu einem früheren NSAID-Gebrauch um 20% erhöht (Odds ratio = OR: 1,19; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,17-1,22). Ein kurz zurückliegender NSAID Gebrauch war dagegen nicht mit einem erhöhten Herzinsuffizienzrisiko verbunden (OR: 1,0; CI: 0,99-1,02).

Die Analyse von 27 verschiedenen NSAID ergab für neun Wirkstoffe ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko: Ketorolac (OR: 1,85), Etoricoxib (OR: 1,67), Indometacin (OR: 1,55), Rofecoxib (OR: 1,48), Piroxicam (OR: 1,28), Diclofenac (OR: 1,21), Ibuprofen (OR: 1,24), Nimesulid (OR: 1,19) und Naproxen (OR: 1,18). Für andere NSAID wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko berechnet (OR: > 1,1). Da bei diesen (Sulindac, Acemetacin, Dexibuprofen, Valdecoxib, Nabumeton) die Fallzahlen zu klein waren bzw. das Konfidenzintervall zu weit, könnte es sich hier auch um Zufall handeln. Die Assoziationen bestanden bei beiderlei Geschlecht und waren unabhängig von einer Herzinsuffizienz-Vordiagnose.

NSAID, für die kein erhöhtes Risiko gefunden wurden (OR um oder 1) sind Meloxicam, Ketoprofen, Aceclofenac und Celecoxib, wobei nur für Celecoxib ausreichende Patientenzahlen vorliegen (1.253 Fälle), um eine gewisse Sicherheit zu haben (OR: 0,96; CI: 0,9-1,02).

Die Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehungen ergab, dass besonders die Einnahme von sehr hohen Dosen (Definition: ≥ 2 Daily Defined Doses = DDD) mit einem mehr als zweifach erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert ist (z.B. ≥ 200 mg Diclofenac/d, oder ≥ 50 mg Rofecoxib/d). Für Celecoxib fanden die Autoren auch in den hohen Dosen keine Assoziation mit Herzinsuffizienz.

Diskussion: Die Studie hat mehrere Schwächen. So wurden viele NSAID nicht erfasst, weil sie rezeptfrei („over the counter“) erworben werden können. Besonders problematisch erscheinen die teilweise erheblichen Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen bei den klinischen Variablen (Herzinsuffizienz: 9,1% vs. 2,5%; Vorhofarrhythmien 5% vs. 1,3%; Diabetes 19,4% vs. 8,8% usw.). Ob mit den verwendeten Rechenmodellen diese Unterschiede ganz ausgeglichen werden konnten, darf bezweifelt werden. Ein Kritikpunkt der Kommentatoren (5) ist, dass nur relative Risiken angegeben werden. Somit kann keine „number needed to harm“ errechnet werden, und es bleibt unklar, wie groß die individuelle Gefahr tatsächlich ist.

Fazit: Aus einem europäischen Register mit nahezu 10 Millionen Patienten konnte errechnet werden, dass die Behandlung mit einem NSAID das Risiko erhöht, wegen Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden zu müssen. Dies gilt auch für Personen, bei denen noch keine Herzinsuffizienz bekannt ist. Hinsichtlich des Risikos fanden sich Unterschiede zwischen den 27 untersuchten NSAID. Es steigt bei den meisten mit zunehmender Dosis (kritisch ab ≥ 2 DDD). Celecoxib (auch in höheren Dosen) und Meloxicam scheinen hinsichtlich des Risikos einer Herzinsuffizienz zu den eher sichereren NSAID zu zählen. Andere Risiken, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, wurden bei dieser Analyse allerdings nicht berücksichtigt. Daher kann auch keine generelle Empfehlung für die genannten NSAID gegeben werden. Ob es klug war, Diclofenac und Ibuprofen rezeptfrei zu stellen, muss vor dem Hintergrund solcher Daten bezweifelt werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. AMB 2013,**47**, 46a. Link zur Quelle AMB 2011, **45**, 21. Link zur Quelle
2. Bhala,N., et al. (CNT = **C**oxib and traditional**N**SAID **T**rialists‘ collaboration: Lancet 2013, **382** ,769. Link zur Quelle
3. GePaRD= German Pharmacoepidemiological Research Database. Link zur Quelle
4. Arfè,A., et al. (SOS = Safetyof non-steroidal anti-inflammatorydrugs project consortium):BMJ 2016, **354**, i4857. Link zur Quelle
5. Gislason,G.H., und Torp-Pedersen, C.: BMJ 2016, **354**, i5163. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.