

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-019-00363-2>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2019

Tobias Geisler¹ · Thomas Wieland²

¹ Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Experimentelle Pharmakologie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

ASS und NSAR – Unter Behandlung mit ASS 100 mg bei KHK/pAVK soll vor Beginn einer NSAR-Therapie das Interaktionspotenzial bedacht werden

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) haben zu einem relevanten Anteil ein chronisches Schmerzsyndrom (z. B. im Rahmen chronischer Gelenkerkrankungen), welches eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) erfordert. Auch chronische Schmerzen bei einer fortgeschrittenen pAVK werden häufig mit NSAR behandelt. Im internationalen REACH-Register lag der Anteil der mit NSAR behandelten KHK/pAVK-Patienten bei 10% [1]. In der Vergangenheit war ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle und Sterblichkeit unter NSAR insbesondere Ibuprofen und Naproxen in kardiovaskulären Kohorten beschrieben worden [1, 2]. Interaktionen der NSAR und der in dieser Patientengruppe standardmäßig vorgenommenen Thrombozytenaggregationshemmung mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) sind deshalb potenziell klinisch relevant.

Pharmakologische Ursache der Interaktion: Konkurrenz am aktiven Zentrum des Enzyms Cyclooxygenase-1 (COX-1). Bindet ASS am aktiven Zentrum der COX-1, wird ein Serinrest transacetyliert und das Enzym dadurch

irreversibel gehemmt. Die kernlosen Thrombozyten sind kaum zur Proteinneusynthese befähigt. Dadurch ist die irreversible Hemmung der COX-1 durch ASS im Vergleich zu anderen Zelltypen lang anhaltend. Nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach ca. 1 h wird ASS 100 mg relativ schnell mit einer Halbwertszeit von ca. 20 min zur Salicylsäure deacetyliert und damit inaktiviert. Wenn bestimmte NSAR (v. a. Naproxen oder Ibuprofen) vor ASS-Gabe in wirksamen Blutplasmaspiegeln vorhanden sind, besetzen diese die Bindungstasche und verhindern die kovalente Modifikation. Es liegen derzeit nur vereinzelt Daten aus pharmakologischen Interaktionsstudien an gesunden Probanden vor (Tab. 1).

Neuere Ergebnisse aus klinischen Studien. In der PRECISION-Studie, einer doppelt verblindeten Studie, wurden Patienten mit chronischer Arthritis randomisiert auf die Behandlung mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib oder einer Behandlung mit Ibuprofen oder Naproxen [3]. In einer präspezifizierten Subanalyse wurden Patienten, die mit ASS aufgrund einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung oder eines hohen kardiovaskulären Risikos behandelt waren,

stratifiziert analysiert [4]. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede bezogen auf kardiovaskuläre Endpunkte zwischen den einzelnen NSAR. Patienten mit anamnestischer ASS-Einnahme hatten im Vergleich zu Nicht-ASS-Anwendern einen geringeren protektiven Effekt von Celecoxib vor gastrointestinalen und renalen Ereignissen im Vergleich zu den anderen NSAR. Die Autoren schließen, dass ASS ohne Sicherheitsbedenken mit Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib eingenommen werden kann [5]. Aus unserer Sicht erlaubt diese Post-hoc-Analyse keine definitiven Schlüsse bezüglich klinischer Effekte einer möglichen Interaktion unterschiedlicher NSAR mit ASS. Um den prognostischen Effekt bezogen auf eine mögliche Interaktion zwischen NSAR und ASS zu zeigen, ist dringend eine kontrollierte, randomisierte Studie an einem einheitlichen kardiovaskulären Risikokollektiv von Patienten mit KHK bzw. pAVK in einer ausreichenden Fallzahl gepowert für klinische Endpunkte notwendig.

Schlussfolgerung. Aufgrund der verfügbaren Daten aus Studien sollte der Einsatz von NSAR bei Patienten, die ASS in der Sekundärprävention benötigen, zurückhaltend bzw. von minimal

Tab. 1 Interaktionspotenzial der unterschiedlichen NSAR mit ASS

NSAR	Handelsname	Wirkdauer	Interaktionspotenzial mit ASS
<i>Salicylate</i>			
Acetylsalicylsäure	Aspirin® Colfarit® Acesal® ASS-Stada®	Ca. 4 h	N. a.
<i>Essigsäurederivate</i>			
Diclofenac	Voltaren® Diclophlogont® Diclac®	Ca. 4 h	- [6, 7]
Indometacin	Indomet®	Ca. 4 h	+ [8]
Acemetacin	Rantudil® Acemetacin Stada®	Ca. 8 h	- [6, 7]
Ketorolac	Ketalgin® Toradol® Thorolac®	Ca. 6 h	- [7]
<i>Propionsäurederivate und Oxicame</i>			
Ibuprofen	Aktren® Brufen® Ibuhexal® Ibufug®	Ca. 4 h	++ [6–8]
Ketoprofen	Alrheumun® Orudis® Spondylon® Gabrilen®	Ca. 4 h	Keine Daten
Naproxen	Proxen® Malexin® Apranax® Aleve®	Ca. 12 h	++ [7, 8]
Piroxicam	Felden® Piroxicam AbZ®	Ca. 24 h	+ [7]
<i>COX-2-Hemmer</i>			
Meloxicam	Mobec® Meloxicam AL®	Ca. 24 h	- [9]
Celecoxib	Celebrex®	12–20 h	-/+ [7, 8, 10]
Etoricoxib	Arcoxia®	Ca. 24 h	Keine Daten

–: Keine wesentliche Interaktion in pharmakodynamischen Studien an Gesunden bzw. in tierexperimentellen Versuchen

+: einzelne Berichte zu Interaktionen aus pharmakodynamischen Studien an Gesunden bzw. aus tierexperimentellen Versuchen

++: reproduzierte Berichte/starke Hinweise zu Interaktion aus mehreren pharmakodynamischen Studien an Gesunden bzw. aus tierexperimentellen Versuchen

-/+ : inkonsistente Berichte aus pharmakodynamischen Studien an Gesunden bzw. aus tierexperimentellen Versuchen

N.a. Nicht untersucht

begrenzter Dauer und Dosierung erfolgen. Bei einer notwendigen Therapie mit NSAR ist zu beachten, dass ein zeitlicher Abstand von 8 h vor oder mindestens 30 min nach ASS-Einnahme eingehalten wird, um die mögliche Abschwächung der irreversiblen COX-1-Hemmung an Thrombozyten zu vermeiden [6]. Es sollten nur ASS-Präparate mit schnellem

Wirkungseintritt verwendet werden. Bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten (z. B. Postinfarktpatienten, Diabetiker) sollten antiphlogistische Substanzen ohne bisherigen Nachweis einer Interaktion (z. B. Diclofenac, Ketorolac, s. [Tab. 1](#)) vorgezogen werden. Eine Steigerung von ASS auf antiphlogistische Dosierungen (bis zu 3-mal 1000 mg/Tag) ist wegen

des vermehrten Auftretens schwerwiegender unerwünschter Wirkungen (z. B. Blutungsrisiko, Magen-Darm-Ulzera) kritisch zu betrachten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tobias Geisler

Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland
tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. T. Geisler und T. Wieland geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Kohli P, Steg PG, Cannon CP et al (2014) NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med* 127:53–60.e1
- Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN et al (2006) Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 113:2906–2913
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH et al (2016) Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 375:2519–2529
- Reed GW, Abdallah MS, Shao M et al (2018) Effect of aspirin coadministration on the safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen. *J Am Coll Cardiol* 71:1741–1751
- Reed GW, Nissen SE (2019) NSAID choice: lessons from PRECISION. *Aging* 11:2181–2182
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345:1809–1817
- Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T et al (2013) Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 721:215–224
- Gladding PA, Webster MWJ, Farrell HB et al (2008) The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 101:1060–1063
- Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I et al (2004) Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 44:777–784
- Wilner KD, Rushing M, Walden C et al (2002) Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 42:1027–1030