

COX-2-Hemmer: Standortbestimmung in der Schmerztherapie

Die Bedeutung kardiovaskulärer und gastrointestinaler Risiken

ANNEGRET CZERNOTTA

Unter Beachtung der zugelassenen Indikation ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis der COX-2-Hemmer weiterhin positiv. So lautete das Fazit von Experten am Symposium der Pfizer AG anlässlich der Versammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM)*. Beachtet werden muss zudem, dass auch NSAR in der Schmerztherapie problematisch sind.

Die selektiven Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer wurden unter der Annahme entwickelt, dass mit ihnen Häufigkeit und Schwere der bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen konventioneller nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR)

vor allem in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen verringert werden können. Innerhalb weniger Jahre wurden COX-2-Hemmer so zu einem wichtigen Standbein und häufig verordneten Medikament in der Schmerztherapie. Die Marktrücknahme des COX-2-Hemmers Rofecoxib (Vioxx®) Ende 2004 sorgte deshalb weltweit für Schlagzeilen und Turbulenzen. Nach dem Vertriebsstopp von Valdecoxib (Bextra®) befindet sich derzeit nur noch Celecoxib (Celebrex®) auf dem Markt. Die Kontroverse bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit der Coxibe geht indes unvermindert weiter. Drei Schweizer Experten verwiesen anlässlich des Symposiums auf neue Aspekte in der Diskussion.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandin-Bildung. Es gibt zwei Enzym-Isoformen. Die COX-2-Hemmer unterdrücken dabei selektiv nur die Funktion der Cyclooxygenase-2, welche bei Entzündung, Fieber und Schmerz von Bedeutung ist. Die schleimhautschützenden Effekte von COX-1 und die Blutgerinnung werden durch die Coxibe nicht beeinträchtigt. COX-1 ist zudem entscheidend für den Erhalt des Plasmaflusses in der Niere und für die glomeruläre Filtration. Trotz Selektivität können Coxibe in hohen Konzentrationen auch eine COX-1-Hemmung besitzen, und NSAR, wie beispielsweise Nimesulid und Diclofenac, wiederum kommen einer COX-2-Selektivität sehr nahe. «Die pharmakologischen Unterschiede zwischen COX-1- und COX-2-Hemmern sind graduell. Der Übergang kann deshalb nicht als absolut, sondern nur als fließend bezeichnet werden», erklärte Professor Stefan Krähenbühl, Basel. Deshalb stellen Coxibe auch keine qualitativ eigene Arzneimittelklasse dar. Speziell bei herzinsuffizienten Patienten ist auf-

Merk-sätze

- Die verschiedenen COX-2-Hemmer haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Unerwünschte Nebenwirkungen sind auch darauf zurückzuführen.
- Coxibe und NSAR plus PPI reduzieren das Risiko für gastrointestinale Läsionen. Der gastrointestinale Vorteil der Coxibe geht unter Aspirin verloren.
- Aufgrund der Datenlage sollen Coxibe in der niedrigsten wirksamen Dosierung so kurz wie möglich eingesetzt werden.

grund der Wasser- und Salzretention wegen möglicher Ödembildung Vorsicht geboten. «Coxibe unterscheiden sich in Bezug auf die Niere nicht von klassischen Antirheumatika», so Krähenbühl. Klinische Studien zeigen deshalb ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für alle untersuchten Hemmer der Cyclooxygenase. Allerdings nehmen COX-2-Hemmer im Unterschied zu gewissen NSAR keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure. Unter Celecoxib tritt beispielsweise keine Aspirin-Intoleranz auf. Unterschiede zwischen den Coxiben und NSAR liegen insbesondere in der langen Halbwertszeit von Coxiben, im unterschiedlichen Metabolismus und einer unterschiedlichen Molekülstruktur. Werden wiederum Coxibe miteinander verglichen, zeigt sich, dass auch diese eine unterschiedliche Molekülstruktur haben.

*«Stellung der COX-2-Hemmer in der Schmerztherapie»

Satellitensymposium der Firma Pfizer AG
73. SGIM-Kongress, Basel, 23. Mai 2005

COX-2-Hemmer: Standortbestimmung in der Schmerztherapie

Celecoxib weist beispielsweise eine Sulfonylaminstruktur, Rofecoxib eine Sulfonamidstruktur auf. Die unter Celebrex® etwas häufiger auftretenden schweren allergischen Hautreaktionen (Lyell- oder Stevens-Johnson-Syndrom) werden auf diesen Unterschied zurückgeführt.

Sicherheit der NSAR und Coxibe aus kardiologischer Sicht

Virmani konnte erstmals beweisen, dass Gefäßthromben bei Infarktpatienten COX-2 enthalten. Dadurch wurde deutlich, dass die durch COX-2 induzierte Inflammation ein wichtiger Faktor in der Entstehung von Gefässprozessen ist. «Wir gingen deshalb davon aus, dass mit der Hemmung der COX-2 alles gut ist. Die Datenlage heute zeigt uns ein anderes Bild», erklärte Professor Thomas F. Lüscher, Zürich.

Die Kontroverse um die COX-2-Hemmer begann mit dem VIGOR-Trial, in dem eine deutlich erhöhte Inzidenz für myokardiale Infarkte unter Rofecoxib beobachtet wurde (0,4% vs. 0,1% in der Naproxen-Gruppe). Damals wurde davon ausgegangen, dass Naproxen einen kardiovaskulär protektiven Effekt hat. Die APPROVe-Studie, die erneut eine erhöhte Infarktinzidenz unter Rofecoxib nachwies, führte letztendlich zur freiwilligen Marktrücknahme von Rofecoxib. «Werden epidemiologische Daten herangezogen, zeigt sich, dass es unter Rofecoxib zu dosisabhängig erhöhten Ereignisraten kommt. Das kardiovaskuläre Risiko von Celebrex ist hingegen mit dem von Naproxen vergleichbar», meinte der Kardiologe. Gleiches trifft auch in Bezug auf den Blutdruck zu. Lüscher fasste deshalb zusammen, dass vor allem NSAR und Rofecoxib bei koronarer Herzkrankheit, Hypertonie und Herzinsuffizienz ungünstige Wirkungen zu haben scheinen. Epidemiologische Studien zeigen wiederum einen leicht protektiven Effekt für Celecoxib, randomisierte Studien bei Arthrosepatienten hingegen einen neutralen bis tendenziell eher negativen Effekt: «In der COX-2-Kontroverse ist die Evidenz bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit der COX-

2-Hemmer bislang ungenügend. Die ungünstigen Wirkungen scheinen insbesondere bei hoher Dosierung und langer Therapiedauer aufzutreten – in APPROVe erst nach 18 Monaten. Gewisse Coxibe, wie Celecoxib, scheinen in Bezug auf die Sicherheit etwas günstiger abzuschneiden.» Aufgrund der mangelnden Daten soll nun eine grosse randomisierte Studie mit zwei Studienarmen an mindestens 20 000 Patienten eine zuverlässige Risikoeinschätzung liefern. In der in Planung befindlichen Untersuchung ist vorgesehen, die eine Gruppe mit Celecoxib plus tief dosiertem Aspirin plus PPI zu behandeln, die Vergleichsgruppe mit NSAR plus PPI plus Aspirin. Bis zum Abschluss der Studie sollten nach Angaben von Lüscher Coxibe in der minimal wirksamen Dosis (bei Celecoxib 2 x 200 mg täglich) und nur so lange wie nötig eingesetzt werden. Bei Hochrisikopatienten soll zudem Low-dose-Aspirin verschrieben werden, wobei das erhöhte Blutungsrisiko beachtet werden muss.

Gastrointestinale Vorteile der COX-2-Hemmer

Eine Hospitalisation aufgrund NSAR-induzierter Komplikationen ist nach dem 55. Lebensjahr sehr häufig. Tückisch sind vor allem die in 80 Prozent der Fälle meist asymptomatisch verlaufenden Ulzera, erklärte Professor Michael Fried, Zürich. Deshalb bedarf es einer Gastroprotektion: «Fraglich ist nur, ob ein Coxib gegeben werden soll oder ein NSAR plus Protonenpumpeninhibitor (PPI).» In dieser Hinsicht aufschlussreich ist eine Studie von Chan, in der Celecoxib versus Diclofenac plus PPI verabreicht wurde und beide Medikamente eine ähnliche Schutzwirkung für den Magen zeigten (5% Ulkuskomplikationen unter Celecoxib vs. 7% unter Diclofenac plus PPI). Auch in der TARGET-Studie war die Rate gastrointestinaler Ulkuskomplikation unter Lumiracoxib im Vergleich mit Naproxen und Ibuprofen günstiger. Nicht bei allen Ulzerationen spielt jedoch die Säure und Säuresuppression eine Rolle. Zudem haben PPI keine Wirkung im Dünndarm oder im Kolon.

Fried zog deshalb den Schluss, dass Coxibe im Vergleich mit NSAR Läsionen und Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt stärker reduzieren, wobei die Risikoreduktion mit einem NSAR plus PPI vergleichbar ist, dass eine Schutzfunktion des unteren Darmtrakts allerdings nur bei Coxiben besteht, wobei aber beachtet werden muss, dass diese Schutzwirkung unter Komedikation mit Aspirin nicht mehr gegeben ist. Patienten ohne kardiovaskuläre Probleme und mit normalem Risiko sollen nach Angaben von Fried deshalb NSAR erhalten. Beim moderaten oder erhöhten Risiko (fortgeschrittenes Alter, frühere Blutungen, Antikoagulation) sind ein NSAR plus PPI oder ein Coxib zu verordnen.

Bei sehr hohem Risiko sollte nach Ansicht des Gastroenterologen sogar ein Coxib plus PPI verordnet werden. In Bezug auf die Gastroprotektion sind andere Magen-Darm-Präparate wie H₂-Blocker entweder unwirksam oder mit erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen belastet, wie das Beispiel Misoprostol zeigt. Die Frage nach einer Kosteneinsparung durch Coxibe kann nicht abschliessend beantwortet werden. Fried bemängelte: «Die Datenlage zu den direkten Kosten von Coxiben ist miserabel, und amerikanische Ergebnisse können nicht auf Schweizer Verhältnisse übertragen werden.»

Annegret Czernotta

Interessenlage: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung der Pfizer AG.

Nachgefragt

Können COX-2-Hemmer noch verordnet werden?

Ein Gespräch mit dem Zürcher Kardiologen
Professor Thomas F. Lüscher

ARS MEDICI: Die molekulare Struktur von Coxiben ist sehr unterschiedlich. Also scheint es in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko keinen Klasseneffekt zu geben?

Lüscher: Die Moleküle sind in der Struktur und in der Membrangängigkeit unterschiedlich. Sulfon-COX-2-Hemmer sind anders als Sulfonamid-COX-2-Hemmer, was einen Einfluss auf ihre Wirkung hat. Zudem gibt es Unterschiede unabhängig von der COX-2-Hemmung. Celecoxib hat einen antioxidativen Effekt, Rofecoxib jedoch nicht, wodurch die Expression verschiedener Faktoren im Endothel beeinflusst wird.

Sie haben darauf verwiesen, dass Aspirin bei einem Studienaufbau wie in APPROVE auch zu einer erhöhten Inzidenz für Myokardinfarkt geführt hätte, aber niemand Aspirin vom Markt nehmen würde.

Lüscher: Das stimmt, nur hat diese Studie von Baron (1) kaum Beachtung gefunden.

Das heisst, viel Gerede um nichts?

Lüscher: Die Sicherheit dieser Medikamente ist einfach nicht adäquat untersucht. Die epidemiologischen Studien sind nicht randomisiert und weisen einen grossen Bias auf, weil Non-User mit Usern verglichen werden. Dieser Vergleich ist problematisch, weil User unter Umständen andere Patienten sind als Non-User und ein dementsprechend anderes Risiko besitzen. Die grösste epidemiologische Datenbank umfasst 1,4 Millionen Patienten. Dort zeigt sich, dass das relative Risiko für akuten Myokardinfarkt für Celecoxib bei zirka 0,9 liegt, für Rofecoxib etwa 3,5 – vor allem in der höheren Dosierung. Für NSAR hängt es davon ab, welcher Aspekt betrachtet wird. Das relative Risiko liegt aber in der Regel bei 1,5 bis 2 und ist damit auch erhöht. Im Sinne der Evidence based Medicine sind diese Resultate aber nicht schlüssig, weil eben ein riesiger Bias enthalten ist. Wir haben das auch bei den Kalziumantagonisten gesehen. In Fall-Kontrollstudien waren unter einem Kalziumantagonisten die Mortalität und das Tumorrisiko erhöht, und mehr Blutungen waren nachweisbar. Das hat sich in randomisierten Studien dann aber alles als falsch erwiesen. Ein weiteres Problem tritt bei

den randomisierten Studien auf. Diese wurden an nichtkardiovaskulären Patienten mit tiefer Myokardinfarktinzidenz durchgeführt. Wenn wir wieder die Polyposis nehmen, zeigt sich, dass Aspirin einen dosisabhängigen Anstieg von Myokardinfarkten macht. Keiner würde aber das Aspirin zurückziehen, denn wir wissen aus grossen Studien, dass Aspirin einen Benefit hat. Das zeigt ja eigentlich, was für absurde Resultate Studien bringen können, die nicht konzipiert sind, um die Frage der kardiovaskulären Sicherheit zu beantworten. Deshalb glauben wir, dass es eine seriöse Studie mit einem Data-Safety-Monitoring-Board und im Vergleich zu den NSAR braucht.

Welchen Stellenwert haben denn die Coxibe – aktuell ist nur Celecoxib zugelassen – in der Schmerztherapie?

Lüscher: Weder bei Paracetamol noch bei Opioiden oder bei NSAR wurden je sinnvolle Studien durchgeführt, die die Sicherheit belegen. Ich finde, die Frage ist deshalb nur schwierig zu beantworten. Aufgrund der in Basel geschilderten Daten scheint mir das Celecoxib sicherer zu sein als die meisten NSAR und zwar in der Dosierung von 200 mg. 800 mg wurden bei Polyposis angewandt, dort sieht es etwas ungünstiger aus. Je höher man dosiert, desto mehr Nebenwirkungen scheint es zu geben, und das spricht gegen die FitzGerald-Hypothese**. Denn wenn nur die selektive COX-2-Hemmung zu Nebenwirkungen führen würde und nicht die Hemmung von COX-1, müsste die kardiovaskuläre Sicherheit in höherer Dosierung besser werden, aber das Gegenteil ist der Fall, auch beim Rofecoxib.

Nach welchen Kriterien sollen Ärzte entscheiden, ob ein Coxib verordnet wird oder ein NSAR?

Lüscher: Ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung kann er alles verordnen. Ist ein kardiovaskuläres Risiko vorhanden, beispielsweise der Blutdruck erhöht, soll er in erster Linie darauf achten, dass dieser gut eingestellt ist und unter der Schmerztherapie auch so bleibt. Und weiter, dass zudem das Cholesterin eingestellt ist, auch der Diabetes



Professor Dr. med. Thomas F. Lüscher,
Abteilungsleiter Kardiologie
am Universitätsspital Zürich

und falls indiziert Low-dose-Aspirin verordnet wird. Die Schmerztherapie mit Coxiben und NSAR soll dann in der niedrigsten noch wirksamen Dosis so lang wie nötig unter Berücksichtigung der beschriebenen Kontraindikationen und so weiter eingesetzt werden. Die meisten Nebenwirkungen unter Coxiben treten erst nach Monaten auf.

ARS MEDICI: Warum gibt es nur sehr wenige Daten zu den NSAR?

Lüscher: Die Einführung fand in den Siebzigerjahren mit minimalen Daten statt, das war damals so üblich. Wir wissen heute, dass NSAR je nach Präparat erhebliche Änderungen des Blutdrucks verursachen. Dass sie die häufigste Ursache für Notfallhospitalisation aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz sind und dass sie aufgrund vorliegender epidemiologischer Daten mehr Hirnschläge verursachen als Celecoxib. Bezüglich Herzinfarkt sind NSAR – auch wieder in Abhängigkeit vom jeweiligen Präparat – gleich gut wie das Celecoxib oder etwas schlechter. In der Diskussion sind die Punkte der Blutdruckerhöhung oder der Herzdekompensation unter NSAR leider verloren gegangen. Was man unter NSAR im Auge behalten muss: bei Bedarf die Antihypertensiva erhöhen, bei Herzinsuffizienz die Dosierung der Diuretika.

1. Baron John A. et al.: A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas, *NEJM* 2003, No 10, Vol 348: 891–899.

** Im Modell von FitzGerald wird der gesamten Klasse der Coxibe eine erhöhte atherogene Potenz und eine selektive Hemmung der COX-2 zugeschrieben (Anm. d. Red.).