

INTERVIEW



Prof.
Dr. med.
Dr. h.c.
Kay Brune

Bei Problempatienten kann man derzeit nur alles falsch machen.

Auf welche Weise erhöhen Rofecoxib, Celecoxib und Valdecoxib das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen?

Prof. Brune: Hier muss man zwei unterschiedliche Phänomene differenzieren. Zum einen wurden bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten nach Koronarchirurgie unter Parecoxib und Valdecoxib doppelt so häufig Infarkte und Apoplexe beobachtet wie unter Placebo. Das ist ein akutes Phänomen, das auf die Störung der Balance zwischen pro- und antiaggregatorischen Prostaglandinen zurückgeht. Die selektiven COX-2-Hemmer inhibieren die endotheliale COX-2 in den Arterien, die den Gefäßschuttfaktor Prostazyklin bildet. Gleichzeitig wird die Bildung von Thromboxan A2 in den Blutplättchen nicht gehemmt, was die aggregatorische Tendenz der Thrombozyten verstärkt. Zum zweiten war in Langzeitstudien nach einer Latenzphase die Rate von Herzinfarkten und Schlaganfällen unter Coxiben signifikant erhöht. Dieses Phänomen ist mechanistisch noch nicht geklärt. Man kann spekulieren, dass der geringe Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, bedingt durch die Natriumretention und durch die Hemmung des vasodilatatorischen Prostazyklins unter den selektiven COX-2-Hemmern, langfristig zu einer messbaren Erhöhung der kardiovaskulären Ereignisse führt.

Neuerdings ist auch Naproxen in den Verdacht geraten, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen.

Prof. Brune: Das ist richtig. In einer Studie über drei Jahre scheinen auch unter dem nicht-selektiven Prostaglandinhemmer Naproxen etwas häufiger kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten zu sein. In einer älteren Studie mit hochdosiertem ASS über 3 Jahre gibt es eine ähnliche Tendenz. NSAR hemmen eben auch die COX-2 und haben deshalb möglicherweise ähnliche Langzeitnebenwirkungen wie die selektiven COX-2-Hemmer. Möglicherweise sind diese Effekte reine Zufallsbeobachtungen. >

Antirheumatika
Coxibe bleiben, aber mit Einschränkungen!

Die Coxibe waren angetreten, die NSAR vom Markt zu verdrängen. Doch dann geriet die Substanzklasse unter Druck. Zuerst der Rückzug von Rofecoxib, dann auch viele Fragezeichen bei den anderen Vertretern dieser Klasse und schließlich stand sogar ein herkömmliches NSAR unter dem Verdacht, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen. Jetzt endlich gibt es eine klare Linie: Coxibe können mit Einschränkungen weiter auf dem Markt bleiben. Vielleicht kommt sogar Rofecoxib wieder.

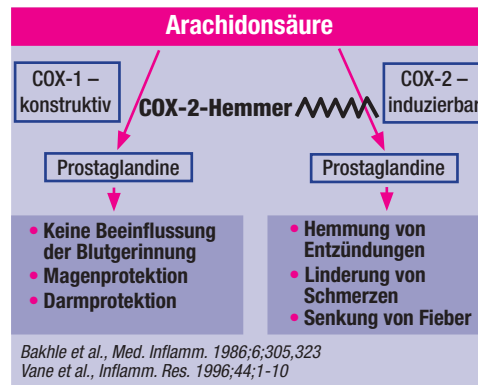
Die Geschichte der Coxibe begann mit der Entdeckung des Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) durch den Engländer John Vane, der für seine Arbeit 1981 mit dem Nobelpreis und von der Queen mit Titel Sir geehrt wurde. NSAR – so fand Vane heraus – hemmen die Prostaglandinsynthese, indem sie die Cyclooxygenase (COX) inhibieren. Dieses Enzym COX liegt in zwei Isoformen vor, wobei COX-1 die Bildung der „guten“ Prostaglandine, die unter anderem den Magen schützen, und COX-2 die Bildung der „bösen“ Entzündungs-vermittelnden Prostaglandine katalysiert. Hochselektive COX-2-Hemmer, kurz Coxibe genannt, müssten somit theoretisch stark wirksam und zugleich nebenwirkungsarm sein.

nachgewiesen werden, dass Celecoxib und Valdecoxib vor schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen schützen.

Mehr Infarkte und Schlaganfälle

Den ersten Hinweis auf kardiovaskuläre Probleme gab die VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)-Studie, deren Ergebnisse im Jahr 2000 veröffentlicht wurden. In VIGOR wurden unter Rofecoxib bei 1,3% der über 8.000 Teilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis (Infarkt/Schlaganfall/Tod) beobachtet im Vergleich zu 0,7% in der Kontrollgruppe. Dieses wurde darauf zurück geführt, dass der selektive COX-2-Hemmer die Thrombozytenaggregation nicht hemmt, während Naproxen einen ASS-ähnlichen Effekt auf die Blutplättchen hat. In der Studie seien deshalb kardiovaskuläre Komplikationen unter Rofecoxib nicht häufiger, sondern unter Naproxen seltener. Eine Argumentation, die auf den ersten Blick einleuchtend erscheint. Als jedoch die Ergebnisse der APPROVE (Adenomatous Poly Prevention on Vioxx)-Studie bekannt wurden, war klar, Rofecoxib erhöht im Vergleich zu Placebo das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant. Der Hersteller Merck reagiert prompt und nahm das Medikament Ende September 2004 vom Markt.

Kurz danach wurden ähnliche Daten für Celecoxib bekannt. In der APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) hatte Celecoxib das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo auf das 2,5fache erhöht. Der Hersteller Pfizer verteidigte die Sicherheit seines Produktes, meldete sich aber vor Weihnachten bei den deutschen Ärzten mit dem Hinweis, dass Valdecoxib (Bextra®) sowie Parecoxib (Dynstat®) unmittelbar nach koronarem Bypass kontraindiziert sind. In zwei Studien an Patienten nach Bypass-Op sei die Rate von schwerwiegenden kardiovaskulären thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu Placebo erhöht gewesen. Gleichzeitig wurde noch über



Der zielgerichtete COX-2-Wirkmechanismus

Kein Vorteil bei Wirksamkeit

Bald war jedoch klar, dass Coxibe herkömmlichen NSAR nicht überlegen sind – zumindest aber gleich effektiv. Der Vorteil der Coxibe, so die damalige Werbestrategie der Hersteller, sei in erster Linie ihre bessere Verträglichkeit. Rofecoxib (Vioxx®), der erste Vertreter der Klasse, wurde 1999 in den USA zugelassen. Die Substanz hatte in Studien im Vergleich zu Naproxen seltener zu gastrointestinalen Komplikationen geführt. Die Nachfolger Celecoxib und Valdecoxib hatten allerdings auch damit Probleme. Es konnte nie definitiv

schwerwiegende allergische Hautreaktionen informiert, die in einigen Fällen sogar tödlich verlaufen waren. Und es wurde darauf hingewiesen: „Die Rate solcher Ereignisse scheint für Valdecoxib höher zu sein als für andere selektive COX-2-Hemmer“.

Auch Naproxen unter Verdacht

Nur kurze Zeit danach geriet dann auch Naproxen in die Schlagzeilen. Das konventionelle NSAR hatte in einer Studie zur Alzheimer-Prävention 1,5mal häufiger zu kardialen Komplikationen bzw. Schlaganfälle geführt als Placebo. Dieses überraschende Ergebnis verwirrte auch die Fachwelt, schließlich galt Naproxen bislang eher als kardioprotektiv.

Anwendung nur mit Einschränkung

Die offiziellen Stellen reagierten prompt auf die alarmierenden Daten. Umgehend empfahl die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) den Ärzten vor der Verschreibung von Celecoxib und Valdecoxib Nutzen und Risiko sorgfältig abzuwägen. Rofecoxib war bereits vom Hersteller vom Markt genommen worden.

Ende Februar haben sich dann die Beratergremien der FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur getroffen und erklärt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Coxibe trotz der kardiovaskulären Risiken grundsätzlich

positiv sei. Die Substanzen sollten daher weiterhin zur Verfügung stehen.

Bei der Abstimmung erhielt Celecoxib nur eine Gegenstimme und die Empfehlung für 200 mg als höchste Dosierung. Bei Valdecoxib wurde neben einer entsprechenden Warnung in der Fachinformation ein Stop der direkten Verbraucherwerbung sowie mehr Informationsmaterial für Ärzte zu den neuen Einschränkungen empfohlen. Rofecoxib wurde mit einer knappen Mehrheit von 17 zu 15 ebenfalls als positiv bewertet, es sollte jedoch in niedrigeren Dosen von 12,5 bis 25 mg eingesetzt werden. Die Entscheidung der FDA wird in den nächsten Wochen fallen. In der Regel folgt die Behörde jedoch ihren Beratern.

Das Beratungsgremium der EMEA hat die kardiovaskulären Effekte der Coxibe als Klasseneffekt bewertet, wobei das Risiko mit der Dosierung und Therapiedauer steige. Das Gremium empfahl folgende Einschränkungen:

- Für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder nach Schlaganfall besteht eine Kontraindikation.
- Für Etoricoxib besteht eine zusätzliche Kontraindikation bei Hypertonikern, deren Blutdruck nicht ausreichend gesenkt ist.
- In der Fachinformation von Coxiben sollte ein Hinweis zur Vorsicht aufgenommen werden bei Vorordnung für Patienten mit Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen oder AVK.
- Generell sollte die niedrigste effektive Dosis verwendet werden und so kurz wie möglich behandelt werden. ■

Studienübersicht: Kardiovaskuläre Ereignisse unter Coxiben

Studie	Dosis	Indikation	Kardiovaskuläres Ergebnis
ADAPT	Celecoxib (400 mg/d) Naproxen (400 mg/d)	M. Alzheimer	Vergleich zu Placebo Celecoxib: Kein Unterschied Naproxen: 50% höheres Risiko für Infarkt/Schlaganfall
APC	Celecoxib (400 oder 800 mg/d)	Kolonkarzinom	Vergleich zu Placebo (6 Ereignisse) Celecoxib 400 mg: 2,5faches Risiko Celecoxib 800 mg: 3,4faches Risiko
APPROVe	Rofecoxib (25 mg/d)	Kolonkarzinom	Nach 18 Monaten Infarkt/Apoplex-Rate Rofecoxib vs. Placebo 3,5% vs. 1,0 (p<0,001)
CLASS ¹	Celecoxib (800 mg/d) Diclofenac (150 mg/d) Ibuprofen (2.400 mg/d)	Arthritis	Myokardinfarkt: Celecoxib: 1,6% Diclofenac/Ibuprofen: 1,2% Diclofenac/Ibuprofen plus low-dose ASS: p=ns
PreSAP	Celecoxib (400 mg/d)	Kolonkarzinom	Vergleich zu Placebo: Vorläufiges Ergebnis – kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko
VIGOR	Rofecoxib (50 mg/d) Naproxen (1.000 mg/d)	Arthritis	Alle thrombotischen kardiovaskulären Ereignisse Rofecoxib vs. Naproxen 45 vs. 19 Ereignisse (p<0,002)

ADAPT: Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial
APC: Adenoma Prevention with Celecoxib
APPROVe: Adenomatous Poly Prevention on Vioxx

CLASS: Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study
PreSAP: Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps
VIGOR: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

¹ nach Mukherjee et al.

Quelle: www.medscape.com

Die momentane Empfehlung lautet, Coxibe sind nicht mehr Mittel der ersten Wahl. Sehen Sie das auch so?

Prof. Brune: Für mich sind selektive COX-2-Hemmer in ganz bestimmten Situationen immer noch Mittel der Wahl und zwar, wenn Behandlungspflicht besteht (kein Bagatellschmerz!) und der Patient bereits ernste gastrointestinale Komplikationen hinter sich hat oder ein ASS-induzierbares Asthma besteht oder der Patient gerinnungshemmende Arzneimittel einnimmt. Bei allen anderen Patienten stehen Coxibe tatsächlich zurzeit an zweiter Stelle. Mit Interesse verfolgen wir alle den Entscheidungsprozess der FDA und der EMEA. Beide Behörden wollen im März neue Richtlinien erlassen.

Was soll man aber tun, wenn sowohl das Risiko für NSAR-Komplikationen als auch das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist, also beispielsweise bei einem älteren Infarktpatienten mit Arthrose, der auch schon eine Magenblutung hatte?

Prof. Brune: In diesen Fällen kann man momentan leider nur alles falsch machen. Gibt man Coxibe, erhöht man (möglicherweise) das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen. Gibt man NSAR, besteht die Gefahr gastrointestinaler Komplikationen. Gibt man NSAR plus Protonenpumpenhemmer, bleibt das Risiko im unteren Dünndarm voll erhalten. Kombiniert man Coxibe mit ASS, ist die bessere Magen-Darm-Verträglichkeit verloren. Letzter Ausweg sind Opiode gegen den Schmerz, aber dann fehlt die antiinflammatorische Komponente, die Patienten sind fahrlässig und meist mit der Therapie unzufrieden. Hier heißt es, zusammen mit dem Patienten den „besten“ Weg zu suchen.

Bei den NSAR gibt es Faktoren, die auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko hindeuten. Gibt es ähnliche Indikatoren für kardiovaskuläre Ereignisse unter Coxiben?

Prof. Brune: Die Suche nach einem prädiktiven Marker für ein klinisch relevantes Atheroskleroserisiko läuft auf Hochtouren. Es gibt schon eine Reihe von vielversprechenden Kandidaten. Diese müssen allerdings in Langzeitstudien untersucht werden, aber das ist momentan aufgrund der amerikanischen Rechtsprechung schwierig.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune
Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universität Erlangen-Nürnberg
Fahrstraße 17 · 91054 Erlangen