

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Nebenwirkungen

ⓐ* ROFECOXIB-"ABSTURZ": WIE SICHER SIND DIE ANDEREN COXIBE?

Azetylsalicylsäure: ASPIRIN (A, CH)

Celecoxib: CELEBREX (A, CH)

Diclofenac: VOLTAREN (A, CH)

Ibuprofen: BRUFEN (A, CH)

Naproxen: PROXEN (A, CH)

Parecoxib: DYNASTAT (A) BEXTRA iv/im (CH)

Valdecoxib: BEXTRA (A, CH)

Nach der Marktrücknahme des Cox-2-Hemmers Rofecoxib (VIOXX) wegen Herz- und Kreislaufschäden stellt sich die Frage, ob bei den übrigen Cox-2-Hemmern ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht und welche Antirheumatika bzw. Schmerzmittel empfehlenswert sind.

In Deutschland sind derzeit vier Cox-2-Hemmer im Handel: ▼Celecoxib (CELEBREX), ▼Valdecoxib (BEXTRA) und ▼Parecoxib (DYNASTAT) vom Pfizer-Konzern sowie neuerdings ▼Etoricoxib (ARCOXIA; a-t 2004; 35: 103-4) von MSD. Bei **Parecoxib** handelt es sich um ein nur parenteral angebotenes Prodrug von Valdecoxib, das ausschließlich zur kurzfristigen Behandlung postoperativer Schmerzen dienen soll. Wegen der Gefahr des akuten Nierenversagens sehen wir hier jedoch sowohl für herkömmliche nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als auch für Cox-2-Hemmer eine strikte Kontraindikation. In diesen Situationen sind Opioide angezeigt (a-t 2002; 33: 62-3).

Celecoxib, Etoricoxib und Valdecoxib sind hauptsächlich zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen und der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass die Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse Ausdruck eines Gruppeneffektes ist (vgl. a-t 1999; Nr. 12: 123-4). Die jetzt von **MSD** auf einem Kongress präsentierte zwölfmonatige EDGE**-Studie mit mehr als 7.000 Patienten (MSD: „erfreuliche Daten“¹) soll die Bedenken gegenüber **Etoricoxib** angeblich zerstreuen. Die vorläufigen Ergebnisse² sprechen unseres Erachtens jedoch eine andere Sprache: Kardiovaskuläre Komplikationen kommen unter täglich 90 mg Etoricoxib zwar nicht signifikant häufiger (p = 0,115), aber mit 0,4% vs. 0,2% doppelt so oft vor wie unter täglich 150 mg Diclofenac (VOLTAREN u.a.). Wie in der VIGOR-Studie** unter Rofecoxib brechen unter Etoricoxib signifikant mehr Patienten die Studie wegen Hypertonie ab (2,3% vs. 0,7%; vgl. a-t 2001; 32: 87-8).

Die Firma **Pfizer** versucht aus Anlass des Absturzes von Rofecoxib, die Fachkreise mit einer breiten Werbekampagne von der angeblichen „kardialen Sicherheit“ von Celecoxib und Valdecoxib zu überzeugen. Hierzu erhalten Ärzte und Apotheker mit einem Werbeanschreiben³ unaufgefordert drei Studien. Dabei handelt es sich um zwei Fall-Kontroll-Studien zu Celecoxib und Rofecoxib,^{4,5} von denen nur eine vollständig veröffentlicht und somit beurteilbar ist,⁴ sowie eine von Pfizer selbst mitfinanzierte Metaanalyse⁶ von kleinen, zum Teil unveröffentlichten Phase-II- und -III-Studien mit Valdecoxib.

Nach der publizierten Fall-Kontroll-Studie, die auf US-amerikanischen Versicherungsdaten beruht, geht die Einnahme von Rofecoxib, nicht aber die von **Celecoxib** bei mindestens 65-jährigen Patienten mit erhöhtem Herzinfarkttrisiko einher.⁴ Entscheidende Schwäche der Arbeit ist, dass einige der wichtigsten Risikofaktoren bzw. -Marker des Herzinfarkts – Raucherstatus, Gebrauch von Azetylsalicylsäure (ASPIRIN; ASS u.a.), sozioökonomischer Status und Body mass index – nicht bekannt sind und somit bei der Risikobeurteilung nicht berücksichtigt werden können. Als Beleg für die kardiovaskuläre Sicherheit von Celecoxib eignet sich diese Arbeit nicht.

In der größten randomisierten kontrollierten Langzeitstudie mit Celecoxib, der CLASS**-Studie, sieht ein Berater der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA dagegen Hinweise auf eine prothrombotische Wirkung von Celecoxib. Bei Patienten ohne gleichzeitige ASS-Einnahme ist die Rate von Herzinfarkten unter dem Cox-2-Hemmer höher als bei Einnahme von Diclofenac (VOLTAREN u.a.) oder Ibuprofen (BRUFEN u.a.; 0,2% versus 0,1%).^{7,8}

* Vorversion am 15. Okt. 2004 als blitz-a-t veröffentlicht.
** CLASS = Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study;
EDGE = Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation;
VIGOR = VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research

Auch der Arzneimittelausschuss der EU (CPMP) stellt in einem 2004 abgeschlossenen Risikobewertungsverfahren fest, dass nach den Ergebnissen klinischer Studien die Anwendung von Coxiben wie Rofecoxib oder Etoricoxib sowie „tendenziell Celecoxib“ mit einem „erhöhten Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten verbunden sein kann“.^{9,10} Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib hat die europäische Behörde jetzt eine erneute Überprüfung angekündigt.¹¹

Nach der von Pfizer im Rahmen der Werbeaussendung verbreiteten Metaanalyse soll sich in Phase-II- und -III-Studien unter täglich 10 mg bis 20 mg **Valdecoxib** bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis kein Herz-Kreislaufschädigendes Potenzial des Cox-2-Hemmers im Vergleich zu Standard-NSAR oder Placebo erkennen lassen.⁶ Metaanalysen sind anfällig für Verzerrungen. Eine Arbeit wie die vorgelegte, die vom Hersteller bezahlt wird und in enger Kooperation mit ihm entsteht, ist von zweifelhaftem Aussagewert. Keine der eingeschlossenen Studien dauert länger als 6 Monate. In der APPROVe*-Studie ist das erhöhte Risiko unter Rofecoxib jedoch erst nach 18 Monaten deutlich geworden (a-t 2004; 35: 116; s. Seite 130: Sept. 2004). Frühere Metaanalysen von Studien aus dem Rofecoxib-Entwicklungsprogramm, die unter Beteiligung¹² bzw. alleiniger Autorenschaft¹³ des Herstellers MSD entstanden, ließen – abgesehen von einer Differenz zu Naproxen (PROXEN u.a.) – ebenfalls kein erhöhtes kardiovaskuläres Sicherheitsrisiko im Vergleich mit anderen NSAR oder Placebo erkennen. Diese Befunde sind inzwischen durch die APPROVe-Studie widerlegt.

Das Review der FDA zu Valdecoxib berichtet über eine erhöhte Rate von Ödemen und Blutdruckanstiegen bei Tagesdosierungen oberhalb von 20 mg.¹⁴ In zwei Studien zur Analgesie im Rahmen von Bypass-Operationen nehmen unter Valdecoxib allein oder in Kombination mit Parecoxib schwerwiegende kardiovaskuläre thromboembolische Komplikationen unter dem Cox-2-Hemmer zu.¹⁵ Nur eine der Studien ist vollständig veröffentlicht.¹⁶ Wie bei der VIGOR-Studie¹⁷ werden die verschiedenen kardiovaskulären Komplikationen unter dem Coxib getrennt aufgeführt, sodass sich kein signifikanter Unterschied ergibt. Herzinfarkte, Schlaganfälle und Todesfälle zusammen sind unter Valdecoxib/Parecoxib nach Berechnungen eines Sicherheitsberaters der FDA jedoch signifikant und vierfach höher als in der Kontrollgruppe.¹⁵

Ein klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich gastrointestinaler Toxizität ist andererseits für keinen der erhältlichen Cox-2-Hemmer gesichert. Celecoxib ist nach den vollständigen Daten der CLASS-Studie nicht Magen-Darm-verträglicher als die konventionellen Vergleichs-NSAR (a-t 2001; 32: 87-8). Zu den anderen verfügbaren Cox-2-Hemmern sind randomisierte Studien mit klinisch wichtigen Endpunkten gar nicht veröffentlicht.

■ **Aufgrund ihres Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass die Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen unter Cox-2-Hemmern Ausdruck eines Gruppeneffektes ist.**

■ **Mit den von den Herstellern MSD bzw. Pfizer vorgebrachten Daten lässt sich die kardiovaskuläre Sicherheit von ▼Etoricoxib (ARCOXIA), ▼Celecoxib (CELEBREX), ▼Valdecoxib (BEXTRA) oder ▼Parecoxib (DYNASTAT) nicht belegen.**

■ **In Studien sind – auch laut US-amerikanischer und europäischer Arzneimittelbehörde – Signale für eine schlechtere kardiovaskuläre Verträglichkeit von Celecoxib, Valdecoxib/Parecoxib und Etoricoxib gegenüber herkömmlichen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bzw. Placebo erkennbar.**

■ **Für keinen der auf dem Markt verbliebenen Cox-2-Hemmer gibt es ausreichende Belege für eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit.**

■ **Wir raten aufgrund der Sicherheitsbedenken und fehlender Vorteile von Cox-2-Hemmern ab und empfehlen die Verwendung etablierter NSAR wie Ibuprofen (BRU-**

* APPROVe = Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX