



Kardiovaskuläres Risiko von COX-2-Hemmern

Stellungnahme zur Marktrücknahme von Rofecoxib

Bolten W, Reiter S für die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Studienergebnisse und experimentelle Modelle

Am 30. September 2004 nahm die Fa. Merck ihren selektiven COX-2-Hemmer (COXIB) Rofecoxib weltweit freiwillig vom Markt. In Europa gab Merck zudem die Zulassung für ihr Präparat zurück. An diesem Tag wurde das Zwischenergebnis einer placebokontrollierten Studie bei Patienten mit colorektalen Adenomen (APPROVe-Studie) bekannt, bei denen unter Rofecoxib (25 mg/Tag) – beginnend nach 18-monatiger Behandlung – innerhalb weiterer 18 Monate ein Anstieg des relativen kardiovaskulären Risikos (Myokardinfarkt, Schlaganfall (1)) um den Faktor 1.92 (95 % CI, 1.19 bis 3.11; $p=0.008$) gefunden wurde (2). Bereits vorher war in der „Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)- Studie“ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Rofecoxib (50 mg/Tag) im Vergleich zu Naproxen (2x500 mg/Tag) die Verdopplung der Rate kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse nach 9-monatiger Behandlung aufgefallen (3).

Bis Ende September 2004 wurde über eine Erhöhung der Frequenz atherothrombotischer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) in zwei diesbezüglich wenig beachteten Studien berichtet. In einer dreijährigen placebokontrollierten Studie mit Aspirin (81 mg bzw. 325 mg pro Tag) zur Prävention colorektaler Adenome (4) und in einer ebenfalls placebokontrollierten 14-tägigen Studie mit Parecoxib/Valdecoxib zur postoperativen Analgesie nach koronarer Bypass Operation (5) traten in den Verumgruppen vermehrt fatale kardiovaskuläre Ereignisse auf.

Den selektiven COX-2-Inhibition werden kardioprotektive Potenzen durch Förderung der endothelialen Vasodilatation, Hemmung der subklinischen chronischen Entzündungsprozesse und Verminderung des oxidativen Streß bei koronarer Herzkrankheit zugesprochen (6). Experimentelle Modelle stützen die Vorstellung von der substanzspezifischen atherothrombotischen Potenz einzelner COXIBe. Sulfon-COX-2-Hemmer wie z.B. Rofecoxib sind anders als Sulfonamid-COX-2-Inhibitoren wie z.B. Celecoxib *in vitro* dosisabhängig prooxidativ wirksam. Nicht enzymatische Mechanismen der Sulfon-COX-2-Hemmer führen substanzspezifisch zu physikochemischen Zellmembranveränderungen, die die Atherogenese fördern sollen (7).

In einem anderen Modell wird der gesamten Stoffklasse der selektiven COX-2-Hemmer eine erhöhte atherogene Potenz zugeschrieben. COXIBe stören das Gleichgewicht in Gefäßwand und Thrombozyten zwischen COX-2-abhängiger vasodilatatorisch und antithrombotisch wirkender PGI_2 – Bildung und COX-1-abhängiger prothrombotisch agierender, vasokonstriktiver und Plättchen aktivierender TXA_2 – Synthese (8). Nach September 2004 publik gemachte Ergebnisse weiterer klinischer kontrollierter Studien mit unterschiedlichen selektiven COX-2-Inhibitoren stützen das Modell des PGI_2/TXA_2 –Ungleichgewichts als agens movens der COXIB – induzierten Atherothrombose.

In der „Adenoma Prevention with Celecoxib“ Studie (APC) war die Behandlung mit dem selektiven COX-2-Inhibitor Celecoxib dosisabhängig im Vergleich zu Placebo nach durchschnittlich 33 Monaten Behandlungszeit mit einer um den Faktor 2,5 bzw. 3,4 erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) assoziiert (9). Die APC-Studie wurde am 16. Dezember 2004 von den National Institutes of Health (NIH) vorzeitig beendet. Eine vom Studiendesign her vergleichbare zweite placebokontrollierte Studie (Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps (PreSAP)) wies kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Celecoxib nach (10;11).

Ergebnisse der Coronary Artery Bypass Graft (CABG-1 bzw. CABG-2)- Studien, bei denen Hochrisikopatienten unmittelbar nach coronarer Bypass Operation placebokontrolliert zuerst Parecoxib (i.v.) danach Valdecoxib (p.o.) verabreicht wurde, stellte der Hersteller im November 2004 zur öffentlichen Diskussion (12). Die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse war bei den Hochrisikopatienten signifikant in der Parecoxib/ Valdecoxib- Gruppe im Vergleich zu der Placebo/ Placebo- Gruppe angestiegen. In einer weiteren Studie mit vergleichbarem Behandlungsregime nach allgemein chirurgischen Eingriffen war kein Unterschied in der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zu finden (12).

Mit dem bisher nicht zugelassenen selektiven COX-2-Hemmer Lumiracoxib wurden in dem „Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial“ (TARGET) im Vergleich zum traditionellen NSAR (tNSAR) Ibuprofen keine und zu dem Naproxen nicht statistisch signifikant erhöhte Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse gefunden (13).

Für den nicht selektiven COX-2-Hemmer Naproxen wurden im Zusammenhang mit der Interpretation der VIGOR-Daten aspirinähnliche Effekte und kardioprotektive Eigenschaften diskutiert (3). Um so mehr überraschte Ende 2004 das Ergebnis der Alzheimer Präventionsstudie ADAPT, in der Naproxen im Vergleich zu Placebo in dreijähriger Anwendung doch eine erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisrate aufwies (14). Auch die ADAPT-Studie wurde vorzeitig beendet. Wenn Naproxen infolge reversibler und inkompletter COX-1- Hemmung in Thrombozyten bei gleichzeitig suffizienter COX-2 Inhibition in Endothelien die Atherothrombose fördern kann, dann muß auch bei anderen nicht selektiven NSAR mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos gerechnet werden. Klinische Studien, die diese Fragen zuverlässig beantworten könnten, liegen nicht vor.

Stellungnahmen der Zulassungsbehörden

Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency; EMEA) hat am 17. Februar 2005 vorläufige Einschränkungen im Umgang mit den in der Europäischen Union zugelassenen COXIBen beschlossen (15). Die Analyse der verfügbaren Daten bestätigt, daß die Therapie mit selektiven COX-2-Inhibitoren dosisabhängig und in Abhängigkeit von der Therapiedauer mit einem Anstieg kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse assoziiert ist. Den vollständigen Bericht zur Beurteilung der COXIBe will die EMEA im April 2005 vorlegen.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder Schlaganfall ist die Verordnung von COXIBen nunmehr kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist beim Einsatz aller COXIBe walten zu lassen, wenn Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie), Blutzuckerkrankheit und Rauchen oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegen. Darüber hinaus darf insbesondere Etoricoxib nicht bei Patienten mit klinisch nicht kontrollierter

arterieller Hypertonie eingesetzt werden. In jedem Fall muß die niedrigst mögliche Dosis und die kürzest mögliche Behandlungsdauer bei jeglicher COXIB-Therapie gewählt werden.

Nach Abschätzung der Nutzen-Risiko-Relation empfahl das Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA auf seiner öffentlichen Sitzung am 16. bis 18. Februar 2005 die Zulassung aller drei in den USA zugelassenen COXIBe Celecoxib, Valdecoxib und Rofecoxib aufrecht zu erhalten.

Empfehlungen für den Einsatz von COXIBen

In Deutschland sind Celecoxib, Etoricoxib und Valdecoxib zugelassen. Diese COXIBe können in ihren Indikationsbereichen weiterhin verordnet werden, wenn gastrointestinale Risiken den Einsatz herkömmlicher NSAR limitieren. Für Rofecoxib besteht zur Zeit in Europa keine Zulassung mehr. Trotz weiter bestehender Zulassung in den USA und positivem Votum der dortigen Zulassungsbehörde wird Rofecoxib weltweit zur Zeit nicht vermarktet.

Da COXIBe das kardiovaskuläre Risiko der Behandelten erhöhen, dürfen sie bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und anderweitig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nur mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden. Grundsätzlich sollte die Behandlungsdauer so kurz und die Medikamentendosis so niedrig wie möglich gehalten werden. Der Verordnung muß eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung vorausgehen. Da gastrointestinales und kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich im Therapieverlauf ansteigen können und vom allgemeinen Risikoprofil des Behandelten abhängen, muß jede Therapieentscheidung individuell vorgenommen und im Behandlungsverlauf ggf. dem sich ändernden Patientenprofil angepaßt werden.

Über das kardiovaskuläre Risikoprofil der meisten herkömmlichen NSAR ist wenig bekannt, da hierfür keine geeigneten Studien durchgeführt wurden. Deshalb dürfen traditionelle NSAR diesbezüglich keinesfalls als unbedenklich oder gar kardioprotektiv eingestuft werden. Weitere Untersuchungen sind dringend erforderlich.

Andere Maßnahmen zur Risikobegrenzung

Zur differentiellen Therapie mit tNSAR und COXIBen, zur Komedikation mit Gastroprotektiva und zu Maßnahmen zur begleitenden Kardioprophylaxe wird die Kommission Arzneimitteltherapie der DGRh später im Jahr 2005 ausführlicher Stellung beziehen. Im folgenden werden praxisrelevante vorläufige Empfehlungen im Umgang mit der rheumatologischen Schmerztherapie gegeben.

Die Indikation für die kardiovaskuläre Sekundärprophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin erfolgt unabhängig von der Schmerztherapie. Die Behandlung mit (low-dose) Aspirin ist wie die mit herkömmlichen NSAR mit einer Erhöhung des gastrointestinalen Risikos verbunden, die den gastrointestinalen Vorteil der COXIB- gegenüber der tNSAR-Therapie abschwächt.

Durch Komedikation mit Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren kann die obere gastrointestinale Läsionspotenz von tNSAR und Aspirin reduziert werden.

Die Indikation für eine *Helicobacter pylori* Eradikation wird unabhängig vom Einsatz unterschiedlicher Cyclooxygenaseinhibitoren gestellt.

Reference List

- (1) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308(6921):81-106.
- (2) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *The New England Journal of Medicine* 2005;NEJMoa050493.
- (3) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8.
- (4) Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348(10):891-899.
- (5) Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6):1481-1492.
- (6) Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, Enseleit F, Spieker L, Hermann M et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107(3):405-409.
- (7) Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177(2):235-243.
- (8) FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6):433-442.
- (9) Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. *The New England Journal of Medicine* 2005;NEJMoa050405.
- (10) EMEA statement on celecoxib. EMEA [Press Release, Doc. Ref: EMEA/205831/2004] 2004 [cited 2005 Jan. 9]; Available from: URL:<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h20583104.htm>
- (11) FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex. FDA [Statement] 2004 [cited 2005 Jan. 9]; Available from: URL:<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>

- (12) BEXTRA: valdecoxib tablets; safety studies. Pfizer [2004 [cited 2005 Jan. 9];[4-8] Available from: URL:http://www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf
- (13) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364(9435):675-684.
- (14) Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Suspended in Large Alzheimer's Disease Prevention Trial. NIH [News] 2004 [cited 2005 Jan. 9]; Available from: URL:<http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm>
- (15) European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. EMEA [2005 [cited 2005 Feb. 17]; Available from: URL:<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/6275705en.pdf>