

Wirksam und verträglich

Ein NSAR nicht nur für rheumatische Erkrankungen

BASEL – Nachdem der COX-2-Hemmer Rofecoxib vom Markt genommen wurde, wird das verbliebene Angebot von allen Seiten her unter die Lupe genommen. Als eine mögliche Alternative bietet sich das nichtsteroidale Antirheumatikum Lornoxicam an, das sowohl Wirksamkeit als auch Verträglichkeit im Vergleich mit verschiedenen anderen bewährten Substanzen unter Beweis stellen konnte.

Die vorliegenden Studien umfassen nicht nur die Indikationen Arthrose oder Rheumatoide Arthritis, sondern liefern auch Anhaltspunkte dafür, dass Lornoxicam gegen postoperative Schmerzen nach orthopädischen oder zahnärztlichen Eingriffen ebenso effektiv wirkt wie die Opioid-Analgetika Morphin, Pethidin oder Tramadol.

Hilft bei Arthroseschmerzen

Bei insgesamt 247 Arthrosepatienten verglichen Professor Dr. Albino Lanzetta, Orthopädisches Institut „Gaetano Pini“, Mailand, und Kollegen das Oxicam (n=124) mit Diclofenac (n=123).¹ Zunächst erhielten die Teilnehmer zwei Wochen lang entweder Lornoxicam in einer Dosierung von 4 mg dreimal täglich oder dreimal täglich 50 mg Diclofenac. Im Anschluss nahmen 153 Patienten (82

aus der Oxicam-Gruppe und 71 aus der Diclofenac-Gruppe) an einer sechswöchigen offenen Studie teil, in der nur noch Lornoxicam verabreicht wurde.

Spontan- und Bewegungsschmerz waren sowohl zum Abschluss der ersten als auch der zweiten Phase signifikant reduziert, ersterer liess sich durch Lornoxicam besser kontrollieren als durch Diclofenac (p<0,05 bzw. p<0,01). Während der anschließenden Einnahme des Oxicams liess sich noch eine weitere Besserung der Beschwerden erzielen.

Arthrosepatienten waren auch das Klientel einer am diesjährigen Treffen der *European League Against Rheumatism* (EULAR) vorgestellten Untersuchung; darin wurde Lornoxicam mit dem für Kniearthrosen als First-Line-Therapie empfohlenen Paracetamol verglichen.² Sechs Wochen lang

erhielten 40 Arthrosepatienten entweder 12 mg Lornoxicam plus 150 mg Misoprostol oder 1950 mg Paracetamol. Beide Gruppen verbesserten sich gemessen am Western Ontario and McMaster Universities Score (WOMAC) unter der Therapie (p<0,01 vs. p<0,05). Der Vorteil von Lornoxicam wurde deutlicher, je stärker die sonographisch sichtbaren Zeichen der Arthrose ausgeprägt waren. Bei nur leichter Beeinträchtigung des Gelenks im Ultraschall gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien.

Auch postoperativ wirksam

Auch in der Behandlung des postoperativen Schmerzes zeigte sich Lornoxicam als den Opioiden ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen. Eine Pilotstudie mit 80 Patienten verglich Lornoxicam 4 und 8 mg i.v. mit Pethidin 50 mg i.v. und Plazebo bei Patienten nach Laminektomie.³ Dabei erwies sich Lornoxicam 8 mg als dem Pethidin gleichwertig. Die 4 mg-Dosis war hinsichtlich Wirksamkeit dem Plazebo ähnlich. Eine weitere Studie stellte Lornoxicam 16 mg i.m. und Tramadol 100 mg i.m. bei 76 Patienten nach arthroskopischer Rekon-

struktion des vorderen Kreuzbandes gegenüber.⁴ Auch hier zeigte das Oxicam seine ebenbürtige Wirksamkeit bei Patienten mit starken bis unerträglichen Schmerzen. Bei mässigem Schmerzcharakter war es sogar signifikant besser. Zwei andere Studien verglichen schliesslich das Oxicam mit Morphin. Einmal in Form einer intravenösen, patientenkontrollierten Analgesie nach lumbaler Bandscheibenoperation⁵, einmal als intramuskuläre Verabreichungsform zur Schmerzkontrolle nach zahnärztlichem Eingriff⁶. In beiden Studien zeigte sich Lornoxicam als gleichwertig.

Zu dieser äquivalenten Wirksamkeit in der Schmerzbekämpfung gesellt sich aber noch ein Pluspunkt: Lornoxicam erwies sich in all diesen Studien als besser verträglich im Vergleich zu den

Lornoxicam, ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Gruppe der Oxicame wurde sowohl zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Arthrose als auch zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis zugelassen und ist seit Anfang 2003 in der Schweiz unter dem Namen Xefo® verfügbar. Wie andere NSAR hemmt Lornoxicam die Prostaglandin-Synthese über eine Hemmung der Cyclooxygenase. Es unterscheidet sich von den anderen Oxicamen durch eine relativ kurze Halbwertszeit von drei bis fünf Stunden.

Opioiden. Das macht es zu einer nützlichen Alternative in der Behandlung des postoperativen Schmerzes.

¹ Lanzetta A et al., *Minerva Ortop Traumatol* 2002; 53: 165–171

² Shin Y et al., Abstract FR10401, Poster präsentiert am EULAR 2004

³ Rosenow DE et al., *Clin. Drug Invest.* 1996; 11: 11–19

⁴ Staunstrup H et al., *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 843–841

⁵ Rosenow DE et al., *Anesth Analg* 1998; 86: 1045–1050

⁶ Nørholt S et al., *Pain* 1996; 67: 335–343

Hypertone Rheumatiker

Lornoxicam kann den Blutdruck senken

Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Bluthochdruck hemmt Lornoxicam nicht nur die Schmerzen, sondern senkt auch den Blutdruck. Bei einigen Betroffenen sogar so stark, dass keine Antihypertensiva mehr genommen werden müssen.

44 Patienten, bei denen seit fünf Monaten bis zu 22 Jahren eine Rheumatoide Arthritis diagnostiziert war, erhielten im Rahmen einer 3-monatigen Studie 12 mg Lornoxicam täglich.⁷ Die artikulären Symptome wurden vor Studienbeginn und in 4-wöchentlichem Rhythmus beobachtet. Dabei wurde die Schmerzintensität auf einer visuellen Skala dokumentiert. Die gleiche Skala wurde auch für die Intensität der Morgensteifigkeit benutzt. Ausserdem wurden der Ritchie-Dynamik-Index und der Gelenkstatus festgehalten.

Jeweils am Anfang und Ende der Studie wurde ein Laborstatus erhoben und eine Ösophago-Gastroskopie durchgeführt. Der Schweregrad der rheumatischen Erkrankung wurde entsprechend den Stadien erfasst.

Drei der 44 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, weil sie unter Lornoxicam gastrointestinale Beschwerden entwickelten. Bei der Kontrollendoskopie wurden jedoch keine Anzeichen einer Ulzeration entdeckt. Das Vorkommen von GI-UAW's (u.a. Gastritis) bei drei weiteren Patienten, bestätigt die generelle Empfehlung bei NSAR's, dass Risikogruppen mit einem Protonenpumpenhemmer abzuschirmen sind.

Unter Lornoxicam verringerte sich die Anzahl betroffener Gelenke um die Hälfte. Die analgetische Wirkung setzte mit der vierten Woche ein und erreichte ihren signifikanten Wert nach zwölf Wochen. Die klinische Wirksamkeit wurde von 8

Patienten als hervorragend, von 22 als gut und von 11 als durchschnittlich beurteilt. Während der Behandlung mit Lornoxicam konnte eine signifikante Senkung des täglichen durchschnittlichen systolischen Blutdrucks bemerkt werden. Auch der Pulsdruck, die Differenz zwischen Systole und Diastole, und die Pulsfrequenz nahmen ab.

Eigentlich war geplant, in einer Folgestudie Lornoxicam zusätzlich zu Blutdrucksenkern zu verschreiben. Diese Studie wurde abgesagt, weil die Mehrzahl der Patienten unter Lornoxicam keine Antihypertensiva mehr benötigten.

Die Autoren halten es für möglich, dass die mit narkotischen Analgetika vergleichbare Wirksamkeit von Lornoxicam die Blutdrucksenkung verursacht. Die Blutdrucksenkung wäre demnach eine Folge der Verminderung des Schmerzsyndroms.

⁷ Tsurko VV, Parnes Ela, Karosnel'skii Mla, *Terap Arkh.* 2002;74(5):63-6

Coxibe und kardiovaskuläres Risiko Stimmt die COX-Hypothese noch?

PHILADELPHIA – „Wir haben heute die klare Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das auf der Grundlage einer mechanistischen Erklärung beruht, die alle Coxibe betrifft“, schreibt Professor Dr. Garret A. FitzGerald, Philadelphia, im *New England Journal of Medicine*⁸.

Die Coxibe, eine Subklasse der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und von Beruf selektive Hemmer der COX (Cyclooxygenase)-2, sind aufgrund der Hypothese entwickelt worden, dass COX-2 die Quelle für die entzündungsvermittelnden Prostaglandine E₂ und I₂ ist. COX-1 wurde angesehen als die Quelle derselben Prostaglandine im Magenepithel, die dort allerdings eine Schutzfunktion ausüben.

Prostaglandin I₂ hemmt die Plättchenaggregation, führt zur Vasodilatation und verhindert die Proliferation glatter Gefässmuskelzellen (in vitro). Bislang ist man davon ausgegangen, dass das Prostaglandin I₂ hauptsächlich von COX-1 gebildet wird. Prof. FitzGerald befürchtet, dass diese Hypothese so nicht mehr stimmt. Studien an

Mäusen und Menschen hätten mittlerweile gezeigt, dass die Hauptquelle für das Prostaglandin I₂ COX-2 ist.

Prostaglandin I₂ und Thromboxan A₂ nehmen in vitro entgegengesetzte Rollen ein: Thromboxan A₂ ist das wichtigste COX-1-Produkt der Blutplättchen und bewirkt eine Vasokonstriktion, Plättchenaggregation und Gefässproliferation.

Die traditionellen NSAR und Acetylsalicylsäure hemmen sowohl Thromboxan A₂ wie Prostaglandin I₂. Die Coxibe hingegen hemmen nur Prostaglandin I₂, da es keine COX-2 auf den Blutplättchen gibt.

Prof. FitzGerald und seine Gruppe vermuten noch Schlimmeres: Laminäre Scherkräfte im Gefäss steigern in vitro eine Expression des COX-2-Gens, was unter Umständen dazu führen könnte, dass COX-2 in vivo in endothelialen Zellen induziert würde. Wenn dem so wäre, würde die Suppression der COX-2-abhängigen Prostaglandin I₂-Bildung zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen.

⁸ FitzGerald GA, *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1709–1711