

# Medical Tribune

# Dialog



Celecoxib ein Jahr im Einsatz

## Eine Zwischenbilanz

# Celecoxib ein Jahr im Einsatz

## Eine Zwischenbilanz

Interview mit PD Dr. med. André Aeschlimann, Chefarzt des Rheuma- und Rehabilitationszentrums Zurzach



PD Dr. med. André Aeschlimann

**Seit über einem Jahr ist jetzt der spezifische COX-2-Hemmer Celecoxib (Celebrex®) auf dem Markt. Haben sich Ihre Verschreibungsgewohnheiten dadurch geändert?**

**Dr. Aeschlimann:** Die Zulassung der spezifischen COX-2-Hemmer ist eindeutig eine Bereicherung. Sie hat unsere Verschreibungsgewohnheit insofern geändert, als wir das Präparat wegen des hohen gastrointestinalen Sicherheitsprofils gegenüber den anderen gängigen, nichtsteroidalen Antiphlogistika vor allem bei Patienten mit einer belastenden gastroduodenalen Anamnese, insbesondere einer Ulkus-Vorgeschichte, einsetzen.

**Seit wann und bei welchen Indikationen setzen Sie das Präparat ein?**

**Dr. Aeschlimann:** Wir halten uns an die zugelassenen Indikationen der symptomatischen Behandlungen von Entzündungen und Schmerzen bei Arthrose und rheumatoider Arthritis.

**Welche Erfahrungen konnten Sie mit den vom Celecoxib-Hersteller empfohlenen Dosierungen machen?**

**Dr. Aeschlimann:** Die empfohlene Dosis für die rheumatoide Arthritis beträgt 100 bis 200 mg zweimal täglich, für die Arthrose 200 mg täglich. Nicht selten sind aber die Patienten, die wir an der Rheuma- und Rehabilitationsklinik Zurzach betreuen, in einer Schubsituation. Sie können von einer höheren Dosierung von 400 mg

pro Tag eindeutig vermehrt profitieren. Das gilt sowohl für die rheumatoide Arthritis als auch für die Arthrose.

**Gibt es Patienten, die von Celecoxib besonders profitieren? Und wie sieht der Benefit für diese Patienten aus?**

**Dr. Aeschlimann:** Aus der Literatur ist bekannt, dass Celecoxib ein hohes Sicherheitsprofil im Gastrointestinalbereich (weniger Magengeschwüre), kardiovaskulär (nicht erhöhte Myocardinfarkte, apoplektische Insulte) und in der Leber-/Nierenverträglichkeit aufweist. Dies entspricht auch unserer Erfahrung.

**Gibt es auch Patienten, für die der spezifische COX-2-Hemmer nicht in Frage kommt? Wie steht es mit den oft multimorbiden älteren Patienten oder den Koronarpatienten?**

**Dr. Aeschlimann:** Als Hauptkontraindikation sehe ich die mit dem Präparat verbundene bekannte Sulfonamid-Überempfindlichkeit, die eine allergische Reaktion auslösen kann. Durch gezielte Befragung lässt sich aber eine solche Reaktion in aller Regel vermeiden, indem man frühzeitig auf das Verordnen verzichtet. Obwohl das Präparat mit den anderen, nichtsteroidalen Antirheumatika nicht ohne weiteres verglichen werden kann, bleiben wir bei der Verordnung sehr vorsichtig; speziell bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz, Wasserretention und eingeschränkter Nierenfunktion. Sehr vorsichtig sollte man bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika oder ACE-Hemmern sein. Ebenfalls wende ich persönlich das Präparat nicht bei schwerer Störung der Leber- oder Nierenfunktion an. Wie bei zahlreichen anderen Medikamenten ist meines Wissens das Sicherheitsprofil der spezifischen COX-2-Hemmer in der Schwangerschaft, insbesondere in

### Impressum

#### Redaktion:

Dr. med. Christine Mücke,  
Dr. med. François Chevau,  
Dr. med. Erich Werner  
Valérie Herzog, Apothekerin

#### Layout:

Patrik Brunner, Gisela Koller

#### Koordination:

Patricia Stachniss

#### Verlag:

Medical Tribune AG, Urs Graf-Strasse 8  
Postfach 368, CH-4020 Basel

#### Druck:

Baumann Druck, D-95326 Kulmbach

© Medical Tribune AG, Basel, 2000

Bezug auf den Fötus, nicht endgültig geklärt. Beide Präparate weisen eine gute Verträglichkeit auf. Bei Rofecoxib halten wir uns an die gegebene Indikation der symptomatischen Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Arthrosen.

### ❓ In welchen Fällen verwenden Sie noch die herkömmlichen NSAR?

**Dr. Aeschlimann:** Patientinnen und Patienten, die gute Erfahrungen mit einem gängigen NSAR gemacht haben, müssen nicht unbedingt das Präparat wechseln. Es ist immer wieder erstaunlich, in der täglichen Praxis zu erfahren, wie einzelne Patienten bei einer gewissen Beschwerdesymptomatik bevorzugt auf das eine oder das andere Präparat ansprechen, weswegen auch heute noch verschiedene NSAR eingesetzt werden können. Bei allen NSAR gibt es Nonresponder.

### ❓ Was können Sie zur Sicherheit der COX-2-Hemmer sagen?

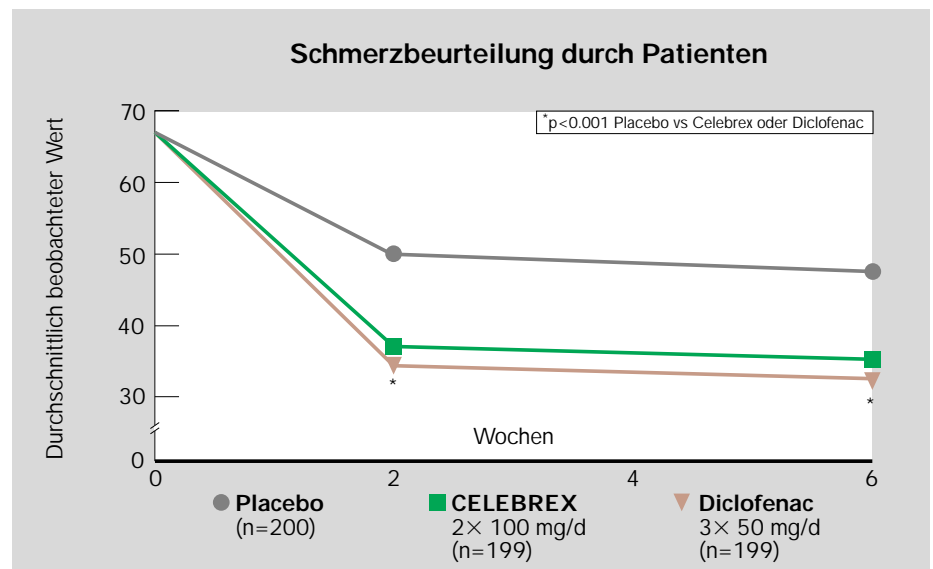
**Dr. Aeschlimann:** Sowohl die klinischen Studien wie auch unsere Erfah-

rungen zeigen, dass spezifische COX-2-Hemmer ein hohes gastrointestinales Sicherheitsprofil aufweisen, vor allem in Bezug auf schwerwiegende Komplikationen. Obwohl keine plättchenhemmende Wirkung zu erkennen ist, scheint das Risiko für apoplektische Insulte nicht erhöht zu sein. Auch das Sicherheitsprofil bezüglich Leber und Niere kann zwar als sehr gut bezeichnet werden, Patienten unter spezifischen COX-2-Hemmern müssen aber trotzdem diesbezüglich speziell kon-

trolliert werden, vor allem bei Nierenfunktionseinschränkung.

### ❓ Welche Erfahrungen haben Sie mit den weiterbehandelnden Hausärzten gemacht? Wird die Medikation fortgeführt?

**Dr. Aeschlimann:** Die Hausärzte kennen die spezifischen COX-2-Hemmer im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil sehr gut und setzen sie auch dementsprechend bei den nötigen Indikationen ein – so wenig wie möglich, so lange wie nötig.



Celebrex® 200 mg ist genauso wirksam wie Diclofenac 150 mg.

## Spezifischer COX-2-Hemmer: Versprechen gehalten

Interview mit Dr. Gurkirpal Singh, Stanford Medical School, Palo Alto, Kalifornien

**D**r. Gurkirpal Singh, praktizierender Rheumatologe an der Stanford Medical School von Palo Alto in Kalifornien, verfügt über die umfangreichste Rheumadatenbank der Welt. Mit seinem

Team wertet er ständig alle Arztmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus, die im Rahmen des „Medwatch“-Programms der amerikanischen Food and Drug Administration gemeldet

werden. Er hat die Einführung der neuen COX-2-spezifischen Entzündungshemmer mit einem besonders aufmerksamen Auge verfolgt und bereits über 780000 Patiententjahre der Verwendung von Celecoxib analysiert.

### ❓ Wie viele Patienten wurden seit Beginn der klinischen Untersuchungen mit Celecoxib behandelt?

**Dr. Singh:** In den USA ist Celecoxib seit Januar 1999 im Verkauf. Die klinische Erfahrung erstreckt sich jetzt

über 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahre und auf weit mehr als 20 Millionen Verschreibungen, diese entsprechen 1.5 Mio. Patientenjahre.

**Die kürzlich vorgestellte CLASS-Studie belegt eindeutig die gastrointestinale Sicherheit des spezifischen COX-2-Hemmers. Gibt es neben den Vorteilen für die Patienten – weniger Leiden und weniger Todesfälle – auch wirtschaftliche Vorteile beim Einsatz von COX-2-spezifischen Entzündungshemmern?**

**Dr. Singh:** Um diese Frage beantworten zu können, haben wir ein System entwickelt, das uns erlaubt, vorherzusagen, welche Patienten das grösste Risiko einer Blutung aufweisen. Es handelt sich um ein ausgeklügeltes, aber sehr einfach zu handhabendes System. Das Programm basiert auf sechs Fragen, für jede gibt es eine bestimmte Punktezahl. Das Punktetotal gibt dann Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient unter konventionellen NSAR eine Blutung erleiden wird. Wir haben dieses System prospektiv bei über 16000 Patienten evaluiert und beweisen können, dass

die Trefferquote bezogen auf einen Zeitraum von einem Jahr bei über 95 % liegt.

Bei der Patientengruppe mit dem höchsten Risiko konnte bereits bei der Behandlung von nur 33 Patienten eine schwere Magenblutung vermieden werden. Auch bei Patienten, deren Risiko weniger hoch ist, rechtfertigt die signifikante Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen den Einsatz der neuen Medikamente.

**Es wurde unterstellt, dass die spezifischen COX-2-Hemmer die Heilung vorbestehender Magengeschwüre erschweren könnten. Gibt es dafür solide Anhaltspunkte?**

**Dr. Singh:** Einige Daten aus Tierversuchen weisen darauf hin, dass COX-2-Hemmer die Heilung von Magengeschwüren verzögern können. Vergessen Sie aber nicht, dass alle NSAR, auch die konventionellen, die Cyclooxygenase 2 hemmen; sonst wären sie ja nicht wirksam gegen Entzündungen. Diesbezüglich sind die COX-2-Hemmer also weder besser noch schlechter als die

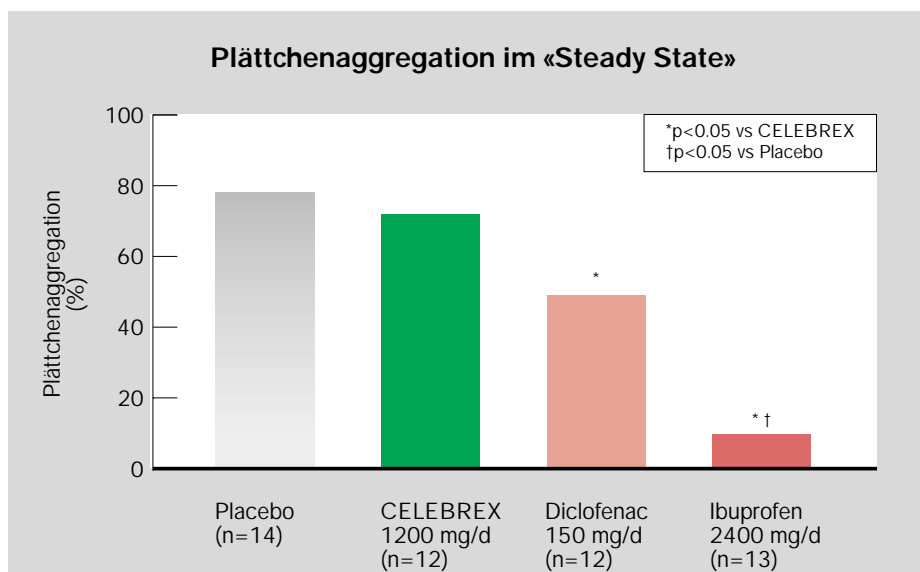
konventionellen NSAR. Aber die spezifischen COX-2-Hemmer lösen keine neuen Ulzerationen aus. Wenn also ein Patient bereits an einem Magengeschwür leidet, und Sie ihm ein NSAR verabreichen müssen – welches würden Sie ihm verschreiben? Sicher eines, das keine neuen Ulzerationen auslöst, nicht wahr? Als erstes würde ich aber einmal prüfen, ob der Patient eine Zeit lang ohne NSAR auskommen kann.

**Gibt es Gründe für die Verschreibung eines Magenschutzmittels wie eines Protonenpumpenhemmers oder eines Prostaglandin-Analogs zusammen mit einem COX-2-Hemmer?**

**Dr. Singh:** Nein, diese Medikamentenkombination ergibt keinen Sinn, weil ja die spezifischen COX-2-Hemmer wie Celecoxib keine Magengeschwüre auslösen. Die einzige Situation, in der ich einen Protonenpumpenhemmer einsetzen würde, ist bei einem Patienten mit einem bereits existierenden, aktiven Magengeschwür.

**Gibt es signifikante Interaktionen mit anderen Medikamenten, z.B. Antikoagulanzen oder Acetylsalicylsäure?**

**Dr. Singh:** Alle NSAR beeinflussen in einem gewissen Masse die Bindung oraler Antikoagulanzen an Transportproteine, weil sie selbst auch an Proteine gebunden sind. Wie bei jedem NSAR ist es auch bei Celecoxib ratsam, bei Patienten unter Antikoagulanzen die Prothrombinzeit (INR, Quick) zu überwachen. Die Auslösung eines Ulkus bei gleichzeitiger Verabreichung eines Antikoagulans ist unter einem konventionellen NSAR potenziell viel gravierender, weil zusätzlich



Celebrex® beeinflusst die Plättchenaggregation nicht, trotz 3-fach erhöhter Maximaldosis.

die Plättchenaggregation gehemmt ist. Ebenso bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, da sie die Thrombozytenaggregation hemmt. Patienten, die sowohl Celecoxib als auch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen, haben ein höheres Risiko, eine Magenblutung zu erleiden, als ohne Thrombozytenaggregationshemmung. Der COX-2-Hemmer ist aber eindeutig die sicherste Lösung in Kombination mit Acetylsalicylsäure.

### Wie wirkt Celecoxib auf die Blutplättchenfunktion?

**Dr. Singh:** In den empfohlenen Dosierungen hat Celecoxib überhaupt keine messbare Wirkung auf die Blutplättchenfunktion. Die COX-2-spezifischen Entzündungs-

hemmer sind also weitaus sicherer bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben.

### Bei welchen Patienten ist Ihrer Erfahrung nach bei Verschreibung von Celecoxib Vorsicht geboten?

**Dr. Singh:** Die erste Patientenkategorie, bei der man mit allen NSAR vorsichtig sein muss, sind dehydrierte Patienten oder solche, deren intravaskuläres Volumen stark reduziert ist. Das Gleiche gilt natürlich für Patienten mit Herzinsuffizienz, deren Blutdruck reduziert ist, wegen Auswurfchwäche des linken Ventrikels. Aber ich rate stets dazu, keine NSAR anzuwenden, wenn sie nicht wirklich indiziert sind. Zuerst kommen immer nicht medikamentöse Methoden (Muskelstärkung, stossdämpfende Schuheinla-

gen, Gewichtsreduktion) zur Anwendung. Dann empfehle ich auch, Erfahrungen mit verschiedenen NSAR zu sammeln, weil es immer wieder vorkommt, dass einzelne Patienten auf einen Wirkstoff nicht, auf den andern jedoch sehr gut reagieren.

### Was ist Ihr Fazit? Haben die spezifischen COX-2-Hemmer ihre Versprechen in puncto Wirksamkeit und Verträglichkeit gehalten?

**Dr. Singh:** Absolut! Die Erwartungen wurden mehr als erfüllt. Das zeigt sich auch im überwältigenden Erfolg dieser Medikamente. Nie zuvor wurde ein Medikament in den ersten Monaten nach seiner Einführung so oft verschrieben wie Celebrex® – es hat sogar Viagra® übertroffen.

## Rheumatherapie mit Celecoxib

# Meilensteinstudie belegt Sicherheit und Verträglichkeit

**N**IZZA – Bereits in den ersten Behandlungstagen können Patienten, die mit herkömmlichen NSAR behandelt werden, ernste Magen-Darm-Komplikationen erleiden. Celecoxib hingegen bekämpft die Schmerzen und Entzündungen von Arthrose- und Rheumapatienten nicht nur wirksam, sondern auch mit deutlich weniger Nebenwirkungen.

Den Beweis für die Sicherheit des spezifischen COX-2-Hemmers erbrachte die umfassende Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study, deren Ergebnisse am *Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)* erstmals in Europa präsentiert wurden.

Mehr als eine Million Menschen leiden allein in der Schweiz unter

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, 120000 davon schwer – eine gewaltige Herausforderung, nicht nur für die Ärzte, sondern für das gesamte Gesundheitswesen. Um so wichtiger sind Studien wie die Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study (CLASS), die den Arzt bei seiner Therapie-Entscheidung unterstützen.

„Die CLASS bestätigt, was Gastroenterologen schon immer

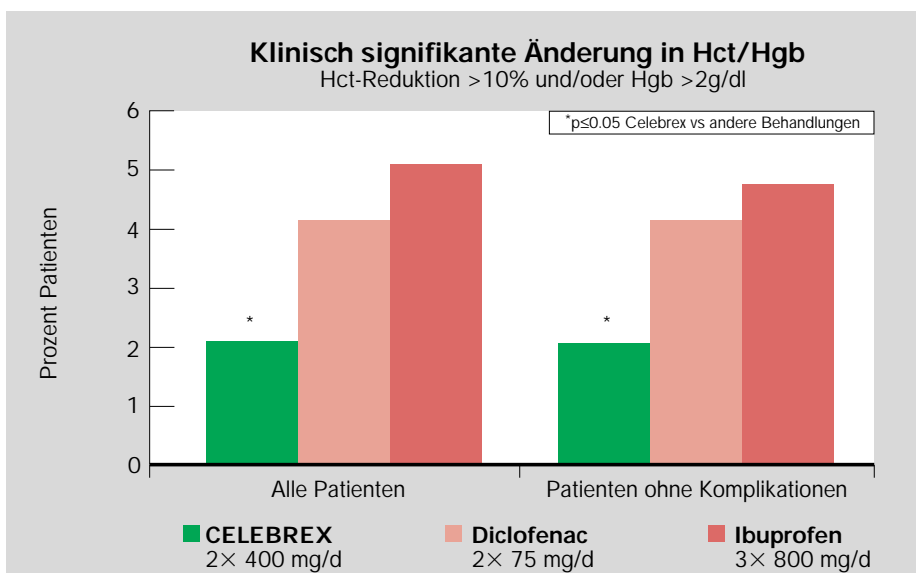
vermutet haben, dass nämlich selbst eine NSAR-Kurzzeittherapie mit Risiken behaftet ist. Zwar meinen manche Ärzte, dass Patienten, die nur eine kurzzeitige NSAR-Therapie benötigen, kein Risiko für schwere gastrointestinale Störungen haben. Die CLASS-Ergebnisse sprechen da eine andere Sprache, zeigen sie doch, dass viele Nebenwirkungen unter den herkömmlichen NSAR bereits während der ersten Wochen auftreten.“ Diese Aussage machte **Professor Dr. Jay Goldstein**, Uni-

2200 mit chronischer Polyarthritistheil. Es handelte sich dabei um eine genügend grosse Anzahl von Patienten verschiedenen Alters und mit unterschiedlichsten Ausprägungen ihrer Krankheit. Ein Fünftel der Patienten nahm niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) zur KHK-Prophylaxe ein. Um jeden Zweifel an der Sicherheit des spezifischen COX-2-Hemmers auszuschliessen, erhielten die Patienten täglich 800 mg Celecoxib, das ist die viermal höhere Dosis als in der Regel für die Behandlung der Arth-

als die Diclofenac- und Ibuprofen-Patienten. Deshalb brauchten auch unter dem COX-2-Hemmer 25% weniger Patienten zur weiteren Abklärung ihren Arzt aufzusuchen: Unter der herkömmlichen NSAR-Behandlung waren es 16% der Patienten, unter der Celecoxib-Therapie aber nur 12,6%.

Schloss man diejenigen aus der Analyse aus, die zusätzlich ASS einnahmen, da sie bereits unter dieser Medikation ein erhöhtes gastrointestinales Risiko aufwiesen, so war unter Celecoxib das Risiko für diese schwerwiegenden Komplikationen und symptomatische Ulzera um 64% niedriger, die Komplikationen, wie POB, allein reduzierten sich um die Hälfte.

Im übrigen wurde Celecoxib gut vertragen. Magenprobleme, Übelkeit und Bauchschmerzen traten deutlich weniger auf als unter Diclofenac. Zusammenfassend konnte auch **Dr. Frank McKenna**, Trafford General Hospital, Manchester, feststellen, dass Celecoxib ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, und das nicht nur für den Gastrointestinaltrakt, sondern auch für andere Organe wie Niere und Leber, im Vergleich zu Ibuprofen und Diclofenac.



Celebrex® – kein Blutverlust trotz suprathérapeutischen Dosierungen, im Gegensatz zu klassischen NSAR.

versity of Illinois, Leiter der Kommission für gastrointestinale Komplikationen im Rahmen der CLASS bei der Präsentation der Studienresultate.

Ziel der Langzeitstudie war es, die Anwendungssicherheit des COX-2-Hemmers Celecoxib bei Rheumapatienten unter Alltagsbedingungen zu erfassen. An dieser 13 Monate dauernden multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Untersuchung nahmen 5800 Patienten mit Arthrose und

rose empfohlen. Die Dosen für Diclofenac (täglich 150 mg) und Ibuprofen (täglich 2400 mg) dagegen bewegten sich im allgemein empfohlenen, üblichen Rahmen.

### Weniger peptische Ulzera und Ulkuskomplikationen

Trotz der hohen Celecoxib-Dosis erlitten die Patienten unter dieser Medikation weniger peptische Ulzera und schwerwiegende Ulkuskomplikationen (Perforationen, Obstruktionen, Blutungen = POB)

### Keine Gefahr durch *Helicobacter pylori*

Die neuen Daten zeigen zudem, dass Patienten mit einem *Helicobacter pylori*-Befall des Magens unter den NSAR doppelt so häufig Ulkussymptome und -komplikationen entwickeln wie helicobacternegative Patienten. Unter Celecoxib hingegen wurde kein erhöhtes Risiko beobachtet, und zwar unabhängig vom *Helicobacter*-Status des Patienten.



Professor Dr. Jay Goldstein,

Weiter zeigen die Ergebnisse der CLASS, dass unter den NSAR Blut-

verluste – selbst wenn keine diagnostizierten blutenden Ulzera vorliegen – mit 5% doppelt so häufig zu beobachten waren wie unter dem COX-2-Hemmer mit 2,4%. Ein chronischer Blutverlust, der häufig unbemerkt bleibt, kann zu einer Anämie führen, die wiederum eine vorbestehende koronare Herzkrankheit verstärken kann.

Obwohl die Celecoxib-Dosierung viermal höher war als unter normalen Praxisbedingungen üblich, war das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Diclofenac oder Ibuprofen

nicht erhöht: keine Erhöhung von Myokardinfarkt oder apoplektischen Insulten.

Als Fazit der CLASS stellte Dr. McKenna abschliessend fest: „Alle Ergebnisse zusammengenommen bestätigen, dass Celecoxib ein wirksames Mittel zur Behandlung von Arthroseschmerzen und -entzündungen darstellt. Es ist genauso wirksam wie die meisten in Europa weit verbreiteten NSAR, jedoch mit weniger Nebenwirkungen behaftet, die typischerweise unter herkömmlichen NSAR auftreten.“

## CLASS-Resultate

# Was sagt der Gastroenterologe dazu?

Interview mit Professor Dr. Christoph Beglinger, Leiter der Abteilung für Gastroenterologie, Kantonsspital Basel

**B**ASEL – Zur Behandlung eines blutenden gastrointestinalen Ulkus gelangen alle Basler Patienten in die gastroenterologische Abteilung des Kantonsspitals. Von ihrem Leiter, Professor Dr. Christoph Beglinger, wollten wir wissen, welche Konsequenzen sich für ihn aus den Ergebnissen der Meilensteinstudie zur gastrointestinalen Sicherheit des spezifischen COX-2-Hemmers Celecoxib ergeben.

**?** Was sind aus Ihrer Sicht die interessantesten Aspekte der jetzt an der *Digestive Disease Week* in San Diego und am *Europäischen Rheumakongress* in Nizza vorgestellten Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study (CLASS)?

**Prof. Beglinger:** Die Studie hat gezeigt, dass es unter Celecoxib weniger Ulzerationen gibt als mit klassischen NSAR. Die Daten sind nicht signifikant, was erklärt werden kann durch die gestattete Einnahme von kardioprotektivem Aspirin®, wodurch die Studienpower limitiert wird. Mög-

licherweise waren nicht die richtigen Patienten eingeschlossen.

**?** Was heisst das konkret?

**Prof. Beglinger:** Gerade die Hochrisikopatienten, die am meisten von spezifischen COX-2-Hemmern profitieren könnten, waren in der Studie nicht eingeschlossen. Aus früheren Studien weiss man, dass ältere, d.h. über 70-jährige Patienten mit Komorbiditäten wie KHK oder Lebererkrankungen und unter Antikoagulation die Hochrisikopatienten für klassische

NSAR darstellen. Die gastrointestinale Ulkus- oder Komplikationsinzidenz liegt bei diesen Patienten bei



Prof. Dr. Christoph Beglinger

etwa 20%, bei Patienten ohne diese Risikofaktoren unter 1%. Dies kam im MUCOSA-Trial\* an 4500 Nicht-risikopatienten in der Placebogruppe klar heraus. Das heisst, dass das Risiko von klassischen NSAR in einer normalen Patientenpopulation ohne Begleiterkrankungen eben sehr klein ist. Anders ausgedrückt: Die klassischen NSAR sind relativ sichere Medikamente. Geht man jetzt hin und will die ohnehin schon geringe Inzidenz von 1% mit spezifischen COX-2-Hemmern noch verringern, gerät man in einen Bereich, wo es schwierig wird, noch eine statistische Signifikanz zu erreichen.

**?** Kann man den spezifischen COX-2-Hemmer bei Nicht-risikopatienten als sicher bezeichnen?

**Prof. Beglinger:** Ja, ich glaube schon. Die Studie hat klar gezeigt – und da kann man von einem Klasseneffekt ausgehen – dass bei dieser Population weniger gastrointestinale Ulzerationen und Komplikationen auftreten als unter Diclofenac oder Ibuprofen. Ob jetzt signifikant oder nicht – das ist ein wissenschaftliches Detail, Aspirin® zur Kardioprotektion

ist bekanntlich ulzerogen und war in der Studie erlaubt. Celecoxib verursacht bei dieser Patientengruppe weniger Komplikationen.

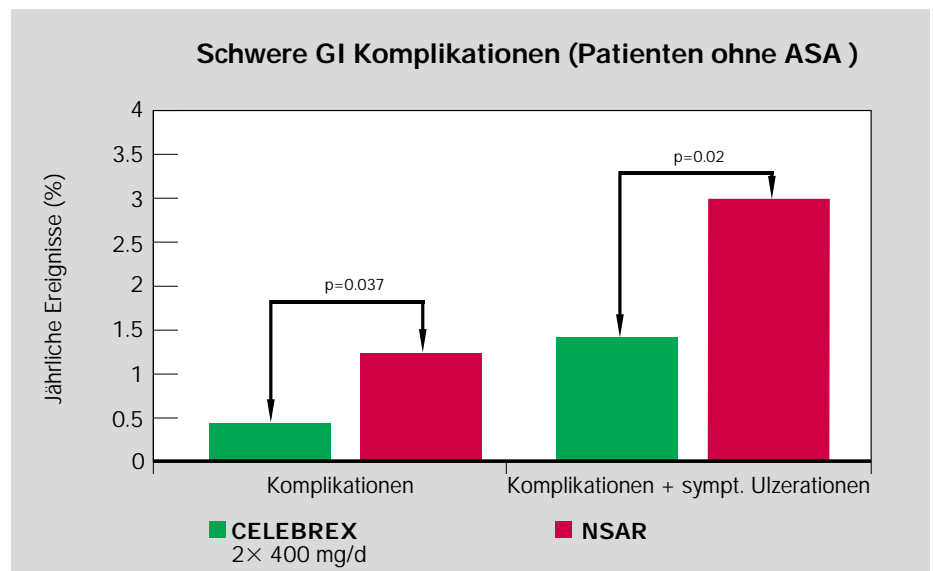
**?** Bedeutet dies, dass die klassischen NSAR nun zum alten Eisen gehören?

**Prof. Beglinger:** Hätte man den Wohnsitz in den USA, müsste man beim Verschreiben von Diclofenac damit rechnen, verklagt zu werden. In der Schweiz ist das glücklicherweise nicht der Fall. Nicht nur wegen der hohen Schadenersatzsumme, sondern ganz einfach deshalb, weil nicht alle Patienten auf Celecoxib oder Rofecoxib reagieren. Das Bedürfnis nach anderen Substanzen ist immer noch da, weil es auch bei den spezifischen COX-2-Hemmern Nonresponders gibt. Das heisst, dass die klassischen NSAR nicht von einem Tag auf den

Die einen reagieren wunderbar auf Diclofenac, die anderen überhaupt nicht. Dasselbe mit der Mefenaminsäure und mit Ibuprofen. Die Wirksamkeit der klassischen NSAR liegt etwa bei 60 bis 70%, das ist bei den spezifischen COX-2-Hemmern nicht anders.

**?** In der Studie wurde mit 800mg Celecoxib die doppelte zugelassene Maximaldosis verabreicht. Wie sehen die Resultate unter diesem Aspekt aus?

**Prof. Beglinger:** Man wollte ganz einfach dokumentieren, wie sicher dieses Medikament ist und hat sehr hoch dosiert. Ich persönlich bin froh, dass mit 800mg gearbeitet wurde. Denn 200mg bis 400mg, wofür das Medikament registriert ist, reicht in vielen Fällen aus. Vereinzelt werden aber auch höhere Dosen verabreicht,



CLASS bestätigt: bei Celebrex® halb so viele schwere GI Komplikationen als mit klassischen NSAR, trotz suprathérapeutischen Dosierungen.

anderen verschwinden werden. Man wird eine ganze Batterie dieser COX-2-Hemmer benötigen, weil die zwei verfügbaren Substanzen nicht immer wirken. Das Phänomen kennt man schon von den klassischen NSAR.

vor allem am Anfang der Therapie. Die Celecoxib-Dosierung wurde in Absprache mit der FDA gewählt, um die Sicherheit zu dokumentieren. Grundsätzlich war aber das Studiendesign sehr praxisorientiert.

### Welche Aussage macht für Sie die CLASS?

**Prof. Beglinger:** Diese Studie dokumentiert, dass hohe Dosen von Celecoxib in einer breiten Rheumapopulation sicher sind und bestätigt, was man schon vorher von anderen Studien her wusste, dass COX-2-spezifische Substanzen weniger Ulzera verursachen als die klassischen NSAR. Ein Teil dieses Vorteils geht aber verloren, wenn man zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS) gibt, was auch in kardioprotektiven Dosen ulzerogen ist.

### Gibt es Patienten, denen Sie die spezifischen COX-2-Hemmer nicht geben würden?

**Prof. Beglinger:** Kontraindikationen im eigentlichen Sinn sehe ich keine. Wir hatten aber eben einen

Colitis-ulcerosa-Fall, bei dem die Gabe von klassischen NSAR krankheitsverschlechternd gewirkt hätte und deshalb die Diskussion aufkam, ob nun ein spezifischer COX-2-Hemmer angebracht sei oder nicht. Da es keine Daten gibt, die belegen, dass der COX-2-Hemmer in diesem Fall sicher ist, tendiere ich zur Zurückhaltung bei zu wenig gut dokumentierten Situationen.

### Seit einem Jahr sind nun die spezifischen COX-2-Hemmer auf dem Markt. Merken Sie bereits einen Rückgang gastroenterologischer Komplikationen in Ihrer Poliklinik?

**Prof. Beglinger:** Das ist schwierig zu sagen. Wir sehen generell dramatisch weniger Ulkusblutungen. Das liegt aber zu einem grossen Teil an

der systematischen Helicobacter-Eradikation. Ob die sehr verbreitete Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern oder H<sub>2</sub>-Blockern bei einer NSAR-Therapie ebenfalls einen Grund für den Rückgang der Blutungen darstellt, werden wir im nächsten Jahr erfahren. Im Rahmen einer systematischen Observationsstudie werden wir der Frage nachgehen, wie viele Ulkusblutungen wir pro Jahr sehen. An unser Zentrum kommen alle Patienten der Stadt Basel, die an einem blutenden Ulcus leiden, so dass wir mehr oder weniger jeden Fall erfassen. Dann lässt sich vielleicht sagen, ob und warum die Inzidenz zurückgegangen ist.

*\*Misoprostol Ulcer Complication Study Outcomes Safety Assessment*

## Nieren- und Gefässwirkungen Spezifischer COX-2-Hemmer gut verträglich

Interview mit Professor Dr. Michel Burnier, Policlinique médicale universitaire, CHUV, Lausanne

**L**AUSANNE – Mit dem Hypertonie- und Nephrologie-Spezialisten Professor Dr. Michel Burnier, Policlinique médicale universitaire, CHUV, unterhielt sich Medical Tribune über die Ergebnisse der Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study, die in Nizza am

*Annual European Congress of Rheumatology* präsentiert wurden.

### Welche renalen Wirkungen sind von Celecoxib oder allgemeiner von einer Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX-2) zu erwarten?



Prof. Dr. Michel Burnier

**Prof. Burnier:** Zuerst einmal muss man sagen, dass die Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study (CLASS) sehr gut gemacht worden ist und dass ihre Resultate, die den

Verdauungstrakt betreffen, besonders überzeugend sind.

Was die Nieren angeht, ist die Cyclooxygenase 2 ein für deren Funktion grundlegend wichtiges Enzym: vorausgegangene Untersuchungen an gesunden Freiwilligen haben gezeigt, dass die COX-2-Hemmung eine Natrium- und Kaliumretention herbeiführt. Diese Hemmung verändert zugleich die renale Hämodynamik im Sinne einer Vasokonstriktion und einer transitorischen Verminderung der glomerulären Filtration, wie man sie auch mit den nichtselektiven nichtsteroidalen Antirheumatika beobachtet, die COX-1 und COX-2 hemmen.

Jedoch, und das ist wesentlich, sind Dauer der renalen Vasokonstriktion und die glomeruläre Filtration in ihrer Schwere oder Bedeutung Funktionen der Halbwertszeit des Medikaments. Denn bei Absetzen eines NSAR mit sehr langer Eliminationshalbwertszeit bleibt dieser pharmakologische Effekt lange erhalten. Nun ist im Falle von Celecoxib die Halbwertszeit nur ca. 10 Stunden, und die renale Hämodynamik ändert sich lediglich kurzfristig und vorübergehend – das ist sicher von Vorteil und erklärt die gute Verträglichkeit des Medikaments.

**? Gibt es unter dem renalen Aspekt Risikopatienten?**

**Prof. Burnier:** In den meisten Fällen, meinetwegen bei 90% der Patienten, einschliesslich der älteren, hat die Anwendung von Celecoxib keine renalen Nebenwirkungen. Hingegen müssen die Praktiker besonders sorgfältig auf dehydrierte, natriumverarmte oder auch schwer herzinsuffiziente Patienten mit tiefem Blutdruck achten, die ein renales Perfusionsdefizit haben

könnten. Bei diesen Patienten muss man während der Anwendung von Celecoxib die Nierenfunktion überwachen. Denn auf der Intensivstation, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, deren Nierenfunktion oft schon stark gestört ist, kann die Verwendung eines Entzündungshemmers – auch die Verabreichung eines spezifischen COX-2-Hemmers – eine akute Niereninsuffizienz nach sich ziehen.

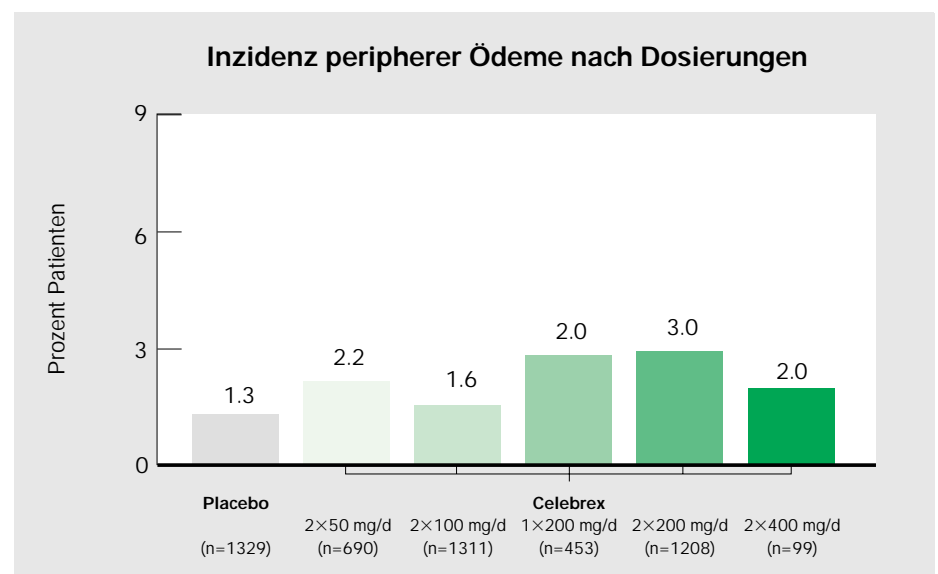
**? Wie steht es mit der Anwendung von Celecoxib beim Niereninsuffizienten?**

**Prof. Burnier:** Man muss bei einer erheblichen Niereninsuffizienz äus-

setzt und entsprechende Massnahmen ergreift, muss aber nicht. Das hängt von verschiedenen Parametern ab, zu denen auch die Dauer der Niereninsuffizienz gehört. Darum ist es sinnvoll, die Risikopatienten zu überwachen.

**? Man hat vaskuläre, namentlich koronare Risiken mit der COX-2-Hemmung in Verbindung gebracht. Können Sie diese Risiken genauer angeben?**

**Prof. Burnier:** Die Acetylsalicylsäure (ASS) zieht wegen ihrer Wirkung auf die Prostaglandine eine Zunahme der Vasodilatation, eine Verringerung der Vasokonstriktion



Celebrex® – keine erhöhte Inzidenz peripherer Ödeme bei Erhöhung der Dosis.

serst vorsichtig sein. Andererseits, um auf die ältere Person zurückzukommen, dürfte eine Kreatininclearance von 50 bis 60 ml/min keinerlei Nierenprobleme mit sich bringen. Wenn darüber hinaus die Hämodynamik gefährdet ist, dann steigt das Risiko einer Niereninsuffizienz beträchtlich. Das Auftreten einer Niereninsuffizienz unter einem COX-2-Hemmer kann reversibel sein, wenn man das Medikament

und eine Hemmung der Plättchenaggregation nach sich. Die COX-2-Hemmer haben keine Wirkung auf die Plättchenaggregation. Deshalb ist es angebracht, Patienten mit koronarem Risiko gleichzeitig mit ASS und dem COX-2-Hemmer zu behandeln. Genau das wurde mit Celecoxib in der CLASS gemacht, und es gab keine Zunahme kardialer oder sonstige kardiovaskuläre Ereignisse.

**N**IZZA – Nichtsteroidale Antirheumatika gehören im Bereich der Arthrose zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Aber nicht selten ist ihr klinischer Nutzen durch assoziierte Begleiterscheinungen limitiert. Die spezifischen COX-2-Hemmer bereichern das

therapeutische Angebot und bieten gegenüber den herkömmlichen NSAR ein hervorragendes Sicherheitsprofil. Neueste Studien bescheinigen dies für Celecoxib sowohl hinsichtlich gastrointestinaler und renaler als auch kardiovaskulärer Begleiteffekte.

## Spezifische COX-2-Hemmer Wie sicher sind sie fürs Herz?

Bei der Therapie der Patienten mit Rheuma und chronischer Polyarthritis spielt die gastrointestinale Sicherheit der Medikation verständlicherweise eine grosse Rolle, waren doch bislang die gastrointestinalen Nebenwirkungen der herkömmlichen NSAR häufig der Grund für therapeutische Probleme: sei es mangelnde Compliance im Rahmen der mit diesen Medikamenten einhergehenden gastrointestinalen Unverträglichkeiten, seien es die ernsthaften Komplikationen wie Ulzerationen und Blutungen. Aber auch die kardiovaskuläre Sicherheit ist bei den oft älteren Patienten ein sehr wichtiger Aspekt, betonte **Professor Dr. Andrew Whelton**, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, an einem von den Firmen Pharmacia und Pfizer unterstützten Satellitensymposium im Rahmen des diesjährigen *Europäischen Rheumatologiekongresses*. „Denn häufig liegen gerade bei älteren Patienten arthritische und kardiovaskuläre Erkrankungen überlappend vor.“ Viele der Arthrosepatienten beispielsweise sind Hypertoniker. Seit Mitte der neunziger Jahre ist bekannt, dass herkömmliche NSAR die Blutdruckkontrolle medikamentös eingestellter Hypertoniker erschweren und den Blutdruck ansteigen lassen kön-

nen. Da die Bedeutung des systolischen Drucks als kardiovaskulärer Risikofaktor unumstritten ist, muss man sich diese Frage natürlich auch für die neuen spezifischen COX-2-Hemmer stellen: Gibt es darunter Auswirkungen auf den Blutdruck?

### Endpunkte: Ödeme und Blutdruck

Bislang zeigte sich für den spezifischen COX-2-Hemmer Celecoxib keine signifikante dosisabhängige Zunahme von Ödemen oder eine Erhöhung des Blutdrucks, wohingegen unter Rofecoxib dosisabhängig ein Anstieg zu verzeichnen war, insbesondere bei Patienten unter gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie fasste Prof. Whelton bisherige Studienergebnisse zusammen.

Um diese Zusammenhänge näher zu beleuchten, wurden 810 hypertensive Arthrosepatienten in eine 6-wöchige Studie eingebunden, so Prof. Whelton, die die kardioresnalen Begleiteffekte der spezifischen COX-2-Hemmer Celecoxib (200 mg/d) und Rofecoxib (25 mg/d) näher untersuchen sollte. Das Alter der Patienten lag bei 65 und darüber, wobei sich mehr als die Hälfte – der Mehrheit der Arthrosepatienten entsprechend – zwischen 65 und

74 Jahren bewegte. Voraussetzung für den Einschluss war eine seit über 3 Monaten stabil behandelte Hypertonie und ein Serumkreatinin unter 130  $\mu$ mol/l. Die Hypertonie lag im Mittel bereits seit 13,2 (Celecoxib) und 12,5 Jahren (Rofecoxib) vor, die mittleren Blutdruckwerte unter Behandlung waren mit 138/76 mmHg für Celecoxib und 137/76 mmHg für Rofecoxib fast identisch. Etwa die Hälfte der Hypertoniker war mit einer Kombinationstherapie eingestellt, 38% (Celecoxibgruppe) beziehungsweise 37% erhielten zusätzlich Acetylsalicylsäure.

Als klinisch signifikante Endpunkte galten:

- Ödemzunahme auf einer Skala von 0 bis 4+:
  - um gleich oder grösser 1 Grad, verbunden mit einer 3%igen Gewichtszunahme
  - um 2 Grade oder
  - Anstieg auf 4+
- Blutdruckveränderungen:
  - Anstieg des systolischen Blutdrucks um  $\geq 20$  mmHg und auf  $\geq 140$  mmHg oder
  - Anstieg des diastolischen Wertes um  $\geq 15$  mmHg und auf  $\geq 90$  mmHg
- grösserer Medikamentenbedarf
- abnorme Veränderungen der Nierenwerte.

### Eindeutige Resultate

Im Verlauf der Untersuchung traten unter Rofecoxib fast doppelt so viele periphere Ödeme ( $p < 0,05$ ) auf wie unter Celecoxib. Mit Blick auf den Blutdruck verzeichnete Prof. Whelton bei den 411 Patienten unter Celecoxib gleich bleibende oder geringfügig abfallende Werte. Im Gegensatz dazu stieg der systolische Blutdruck derer, die mit Rofecoxib behandelt wurden, im Schnitt um 3 mmHg an. Signifikant häufiger kam es darunter auch zu einem

Anstieg um 20 mmHg oder mehr und über einen Wert von 140 mmHg. Diese Unterschiede fanden sich sowohl nach zwei als auch am Ende der sechs Wochen. Die Inzidenz pathologischer renaler Laborparame-

ter erhöhte sich allerdings in keiner der beiden Gruppen.

Die beiden untersuchten Substanzen unterscheiden sich in diesem Patientenkollektiv hinsichtlich ihrer Begleiteffekte, so Prof. Whelton.

„Alles in allem scheint ein potenzieller Blutdruckanstieg unter den COX-2-Hemmern nicht spezifisch durch die COX-2-Hemmung bedingt zu sein, sondern eine Eigenschaft der Moleküle.“

**N**IZZA – Anlässlich des Europäischen Rheumakongresses befragte Medical Tribune am Rande des Satellitensymposiums der Firma Searle Professor Dr. Andreas Aly, Professor für innere Medizin, Gastroenterologie, Medical Director, Stockholm, zu den Hintergründen der Meilensteinstudie mit dem spezifischen COX-2-Hemmer Celecoxib.

werden. Und zwar in einer Studie, die dafür geplant ist und die kein künstliches Milieu zeigt. In einer Studie, die der täglichen ärztlichen Praxis angepasst ist. Das war der erste Aspekt dabei.

Ausserdem ist Searle die erste Arzneimittelfirma, die jemals eine solche Studie durchgeführt hat. Das war vor fünf, sechs Jahren mit dem Produkt Cyto-tec®. Damals haben wir einen Standard gesetzt, den wir jetzt auch wieder erfüllen mussten. Das war der zweite Punkt.

alles andere, insbesondere auch die Effektivität, haben wir schon in so vielen Untersuchungen gezeigt.

**?** Und hat die CLASS Ihrer Meinung nach das gezeigt, was gezeigt werden sollte?

**Prof. Aly:** Meines Erachtens bestätigt diese Studie einwandfrei die Metaanalyse der vorhergehenden grossen klinischen Studien mit über 13 000 Patienten, dass Celecoxib selbst in der doppelten Maximaldosis von 800 mg täglich signifikant weniger gastrointestinale Komplikationen hervorruft als die traditionellen normaldosierten NSAR.

## „CLASS, das bedeutet einfach: *klasse!*“

Interview mit Professor Dr. Andreas Aly, Professor für innere Medizin, Gastroenterologie, Medical Director, Stockholm – Sjukhem

**?** Was können Sie zum Hintergrund der Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study (CLASS) berichten?

**Prof. Aly:** Den Anstoss zur CLASS hat Searle selbst gegeben. Man wollte einmal unwiderlegbar beweisen, dass der spezifische COX-2-Hemmer Celecoxib bei seiner grossen Effektivität auch sicher ist. Und zwar sicher nicht nur im Hinblick auf endoskopisch sichtbare Magengeschwüre. Man wollte in einer prospektiven, kontrollierten Studie den Beweis erbringen, dass unter Celecoxib weniger ernsthafte gastrointestinale Komplikationen auftreten. Wir haben das gewusst, aber es muss natürlich in einer wissenschaftlichen Studie belegt

Der dritte war die Tatsache, dass die amerikanischen Behörden gesagt haben, ihr müsst eine solche Untersuchung machen. Und wie die Studie dann aussah, ergab sich aus dem Zusammenspiel zwischen den Behörden und Searle. Um zu beweisen, dass der spezifische COX-2-Hemmer wirklich sicher ist, mussten wir die doppelte Menge der maximal verwendeten Dosis prüfen.

**?** Also ging es nur um die Sicherheit, nicht um neue Überlegungen zur richtigen Dosierung?

**Prof. Aly:** Wir wollten wirklich vor allem die Sicherheit demonstrieren,

**?** Bezüglich des primären Endpunktes (Komplikationen von Ulzera des oberen Gastrointestinaltrakts wie Perforation, Obstruktion oder Blutungen) konnte aber kein signifikantes Ergebnis erreicht werden?

**Prof. Aly:** Bei den Patienten, die nicht Acetylsalicylsäure (ASS) benutzten, war das Ergebnis in Bezug auf den primären Endpunkt signifikant. Lediglich in der Gesamtgruppe wurde der primäre Endpunkt nicht voll erreicht – es hing an einem Fall mehr in der NSAR-Gruppe oder einem weniger in der Celecoxibgruppe. Was den sekundären Endpunkt der Komplikationen und der symptomatischen relevanten Ulzera und Blutverluste angeht, war das signifikante Ergebnis unabhängig von der ASS-Einnahme.