

Rofecoxib schont den Magen:

## Wegweisende Studie bestätigt gastrointestinale Sicherheit

**VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research)**, die neue „Meilenstein“-Studie mit dem COX-2 spezifischen Hemmer Rofecoxib (VIOXX®), dürfte auch hartnäckigste Zweifler von der gastrointestinalen Sicherheit des Schmerz- und Entzündungshemmers überzeugen. Denn was bisher auf-

grund indirekter Hinweise beschrieben wurde, bestätigt die VIGOR-Studie jetzt klinisch: Im Vergleich zu einem herkömmlichen nichtsteroidalen Antirheumatikum wurden schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse unter Rofecoxib mehr als halbiert, die „Restquote“ entspricht ungefähr Placeboniveau.

COX-2 spezifische Hemmer wurden mit dem Ziel entwickelt, die Wirksamkeit herkömmlicher nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) zu erhalten, ihre Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt jedoch auszuklammern. Bisher verfügbare NSAR blockieren ausnahmslos beide Isoformen des COX-Enzyms: COX-1, das eine physiologische Schutzfunktion im Magen-Darm-Trakt ausübt und COX-2, das für

zugelassen ist) wurde bewusst gewählt, weil Polyarthritiker anhaltend hohe Dosen von NSAR benötigen und daher eine Hochrisikogruppe für gastrointestinale Komplikationen darstellen, erklärte **Professor Dr. Claire Bombardier**, Rheumatologin an der Universität von Toronto, Kanada. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58 Jahre, 80% waren weiblich, 56% nahmen chronisch Steroide ein. In zwei Gruppen unterteilt erhielten sie entweder einmal täglich 50mg Rofecoxib (n = 4047) oder zweimal täglich 500mg Naproxen (n = 4029). Die Tagesdosis von Rofecoxib entsprach damit der zwei- bis vierfachen Menge der für die Behandlung der Arthrose empfohlenen Dosis. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Perforationen, Obstruktionen, Ulzera und Blutungen (PUB) im oberen Gastrointestinaltrakt, sekundärer Endpunkt die Inzidenz von PUB mit Komplikationen (POB).

### Weniger gastrointestinale Komplikationen, weniger Dyspepsie

Im Vergleich zu Naproxen reduzierte Rofecoxib das PUB-Risiko hochsignifikant um 54%. Ein solches Ereignis entwickelten 4,5% der Naproxen-Patienten, aber nur 2,1% der Rofecoxib-Patienten. Komplizierte Ereignisse (POB) wurden sogar um 57% vermindert (1,4% unter Naproxen versus 0,6% unter Rofecoxib) und gastrointestinale Blutungen insgesamt um 62% (3% unter Naproxen versus 1,1% unter Rofecoxib). Neben diesen schwerwiegenden Nebenwirkungen reduzierte Rofecoxib aber auch die harmloseren dyspeptischen Beschwerden wie epigastrische Schmerzen, Sodbrennen, Magendrücken, Aufstossen, Übelkeit und Durchfall, betonte Prof. Bombardier. Patienten unter Rofecoxib benötig-

ten weniger medizinische Leistungen und weniger (gastrointestinal wirksame) Zusatzmedikamente als unter Naproxen, wurden seltener anämisch und brachen die Studie seltener wegen dyspeptischer Beschwerden ab (Abb. 1, 2).

Berechnet man aus diesen Daten eine „Number Needed to Treat“ (NNT), dann muss man lediglich 41 Patienten über ein Jahr lang mit Rofecoxib statt mit Naproxen behandeln, um ein klinisches Ereignis zu vermeiden. Diese NNT ist geringer als die NNT in vielen publizierten Herz-Kreislaufstudien. In allen Subgruppen waren die Ergebnisse hochsignifikant, unabhängig vom Geschlecht und Alter der Patienten, von einer früheren Ulkuskrankheit und vom Helicobacter-Status. Allerdings waren die Effekte bei helicobacternegativen Patienten noch stärker, betonte die Rheumatologin. Die Inzidenzen schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen bereits nach vier Wochen signifikant unterschiedlich, die Differenz nahm über die ganze Studiendauer zu.

### So wirksam wie Naproxen

Bezüglich der Wirksamkeit bei chronischer Polyarthrit war Rofecoxib dem Naproxen ebenbürtig. Dies zeigt sowohl das Urteil der Patienten als auch die Einschätzung der Ärzte. Im

Vergleich zum Ausgangswert wurde die Krankheitsaktivität unter beiden Medikamenten nur noch halb so stark empfunden, die Zahl der Therapieabbrucher wegen unzureichender Wirkung war in beiden Gruppen identisch.

Die noch verbleibende Restquote gastrointestinaler Ereignisse unter Rofecoxib entspricht laut Prof. Bombardier dem „Hintergrundrisiko“ einer NSAR-unbehandelten Population und ist somit als Placeboniveau anzusehen. Die Ursache dieser Ereignisse liegt nicht in der Therapie mit dem COX-2-

### VIGOR-Endpunkte

- ▶ 1. Klinische GI-Ereignisse (PUB)
  - Perforation
  - Obstruktion
  - Blutung
  - Symptomatisches Ulkus
- ▶ 2. GI-Ereignisse mit Komplikationen (POB)
  - Perforation
  - Obstruktion
  - Grössere Blutung

GI = gastrointestinal

Hemmer, sondern ist in anderen Faktoren zu suchen – etwa der Einnahme weiterer Medikamente, einer Helicobacter-Infektion oder zentralnervöser Einflüssen.

„Patienten mit chronischer Polyarthrit (cP) sind in ihren Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt. Mit einem COX-2 spezifischen Hemmer können sie viele dieser Einschränkungen überwinden, ohne sich Sorgen über gastrointestinale Nebenwirkungen machen zu müssen“, betonte Prof. Bombardier gegenüber Medical Tribune. Vorsicht ist nach Ansicht der Expertin nur bei Patienten mit schwerer Herz- oder Niereninsuffizienz geboten, da Rofecoxib genauso wie konventionelle NSAR in seltenen Fällen zu Natriumretention oder einer Blutdruckerhöhung führen kann.

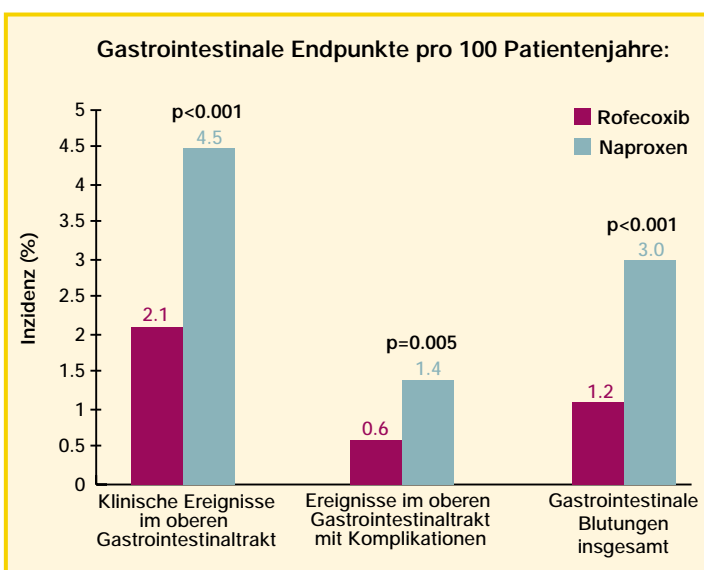


Abb. 1: GI-Ereignisse pro 100 Patientenjahre: Rofecoxib vs. Naproxen

Schmerz und Entzündung verantwortlich ist. Die VIGOR-Studie liefert nun den Beweis dafür, dass die Abspaltung der Wirkung von der Nebenwirkung mit dem COX-2 spezifischen Hemmer Rofecoxib tatsächlich gelungen ist.

Endoskopische Untersuchungen, die eine geringere Läsionsrate unter dem COX-2-Hemmer zeigten, hatten diese Spezifität bereits angedeutet. Weitere Hinweise hatten Surrogatparameter, wie eine verminderte Erythrozytenausscheidung über den Stuhl, geliefert. Doch erst VIGOR übersetzt diese Befunde in eine klare Verminderung klinisch relevanter Ereignisse.

### Klinische Ereignisse im Blick

Diese randomisierte Doppelblindstudie wurde an 301 Studienzentren in 22 Ländern durchgeführt. Sie schloss 8076 Patienten mit chronischer Polyarthrit ein. Diese Indikation (für die Rofecoxib in der Schweiz noch nicht

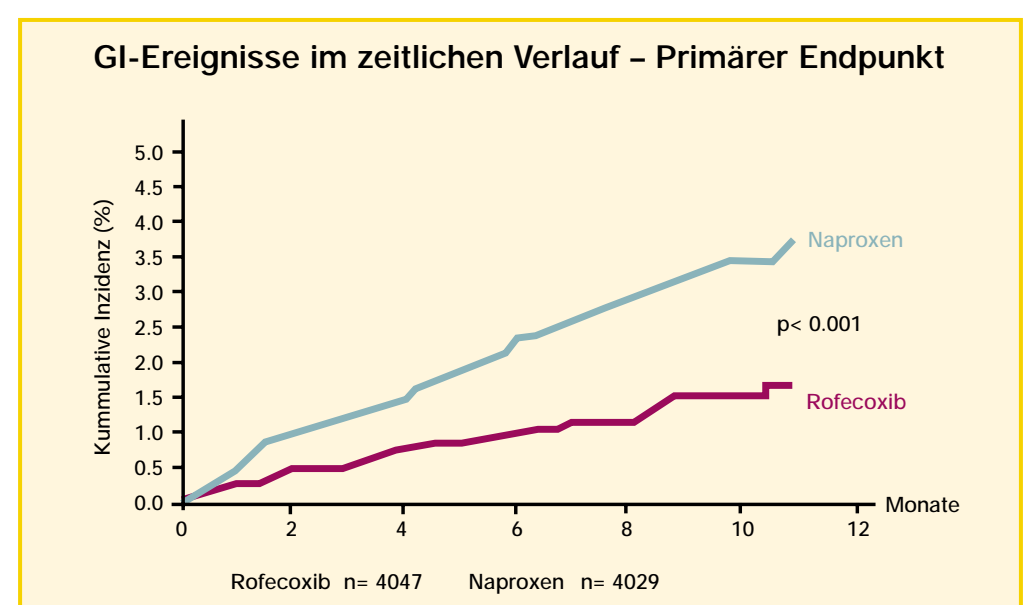


Abb. 2: Perforationen, Obstruktionen, Blutungen und symptomatisches Ulkus nehmen unter Rofecoxib hochsignifikant ab.

Rofecoxib auch sicher fürs Herz

# Gutes kardiovaskuläres Sicherheitsprofil

Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfälle waren in beiden Behandlungsarmen der VIGOR-Studie identisch. Herzinfarkte traten allerdings unter Naproxen signifikant seltener auf als unter Rofecoxib (0,1% versus 0,4%) – eine Beobachtung, die nicht überrascht, da Naproxen als potenter COX-1-Hemmer ausgeprägte acetylsalicyläureartige Wirkungen hat, erklärte Prof. Bombardier. In seiner antithrombotischen Wirkung unterscheidet sich Naproxen übrigens auch von anderen NSAR, wie eine Metaanalyse von 9 Arthrosestudien belegt, in denen Rofecoxib gegen Substanzen wie Diclofenac oder Ibuprofen und gegen Placebo getestet wurde (B. Daniels, B. Seidenberg, Arthritis & Rheumatism, 1999, Suppl., S. 143). Diese Analyse zeigte bezüglich des Thromboembolierisikos keinen Unterschied zwischen COX-2-Hemmer und NSAR und auch keinen Unterschied im Vergleich zu Placebo. Auch in einer jüngst vorgestellten Studie mit dem COX-2 spezifischen Hemmer Celecoxib (CLASS: Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) lag die Myokardinfarktrate unter Celecoxib (0,5%) und

den Vergleichspräparaten Diclofenac (0,3%) und Ibuprofen (0,5%) in der gleichen Grössenordnung wie in der VIGOR-Studie unter Rofecoxib (0,4%). Diese Befunde stützen die Auffassung Prof. Bombardiers, dass es sich bei der VIGOR-Differenz nicht um eine Erhöhung der Infarktrate unter Rofecoxib handelt, sondern um eine Senkung unter Naproxen. Auch in diesem Punkt bestätigt die VIGOR-Studie die COX-Hypothese: keine Wirkung von Rofecoxib am COX-1-Enzym und somit auch keine Effekte auf Blutungszeit und Thrombozytenfunktion (Abb. 3).

## Kardiovaskuläre Sekundärprävention wie bisher

Schaut man sich die VIGOR-Daten näher an, dann fällt auf, dass ein grosser Teil der Herzinfarkte (47%) in einer Subgruppe von nur 4% der Studienpatienten auftrat, die wegen eines früheren thromboembolischen Ereignisses eine klare Indikation für eine kardiovaskuläre Sekundärprävention gehabt hätten.

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure war jedoch in der VIGOR-Studie nicht erlaubt, da man die gastrointestinalen Effekte der beiden Prüfpräparate möglichst in Reinform untersuchen wollte. Schliesst man diese

4% der Patienten von der Analyse aus, verschwindet die Differenz bezüglich der Herzinfarktrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

COX-2 spezifische Hemmer wie Rofecoxib sind Medikamente gegen Schmerz und Entzündung, haben jedoch aufgrund der fehlenden COX-1-Wirkung keine antithrombotischen Effekte. Daher sollte jeder Patient mit einer Indikation für eine kardiovaskuläre Sekundärprävention niedrig dosiert Acetylsalicylsäure erhalten, betonte Prof. Bombardier gegenüber Medical Tribune. Rofecoxib interferiert nicht mit der Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure.

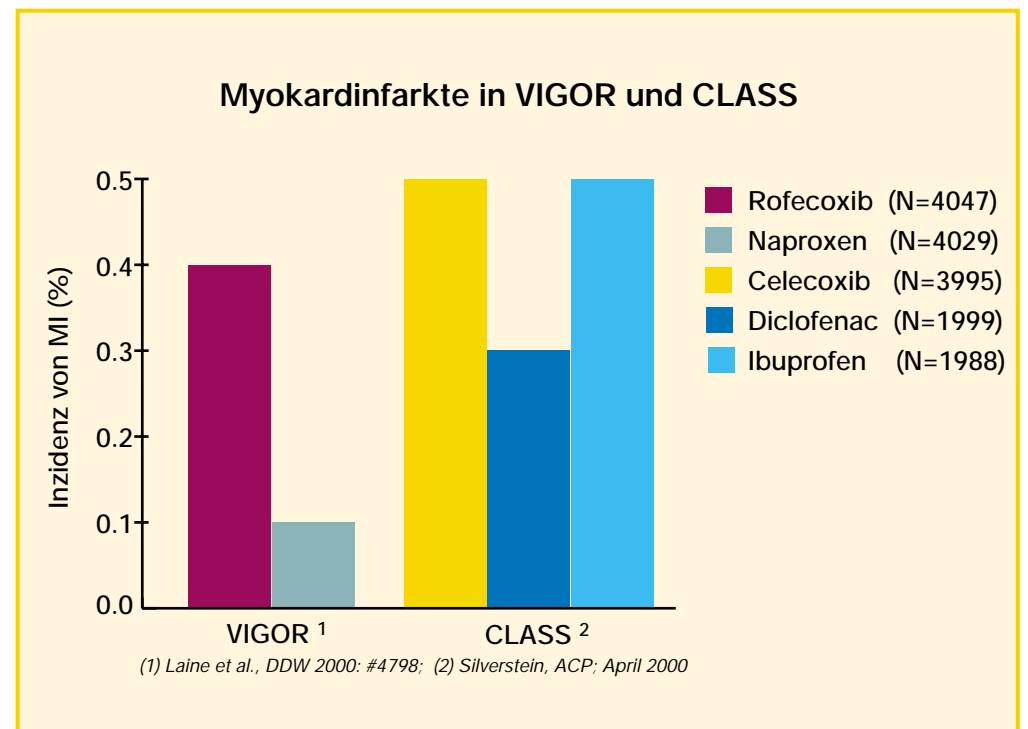


Abb. 3: Nur unter Naproxen lag die MI-Rate deutlich niedriger als unter den Vergleichssubstanzen.

Die VIGOR-Studie und ihre Konsequenzen für die Praxis

# Rofecoxib: Neue Standard-Therapie

Vor der Entwicklung der COX-2-Hemmer waren die Ärzte mit einem Dilemma konfrontiert: Die Beseitigung von Schmerz und Entzündung bei Patienten mit Arthrose oder chronischer Polyarthrit barg immer auch das Risiko gefährlicher, unter Umständen sogar lebensbedrohlicher Ulzera und

Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Jetzt kann mit einem COX-2 Hemmer wie Rofecoxib Entwarnung bezüglich der gastrointestinalen Therapierisiken gegeben werden.

Besonders häufig waren unter herkömmlichen NSAR gastrointestinale Komplikationen bei älteren Patienten,

Patienten unter chronischer Steroidmedikation und Patienten, die früher bereits einmal ein Ulkus entwickelt hatten. Doch es kam auch ohne solche Risikofaktoren zu ernststen Problemen mit der NSAR-Therapie, berichtete Professor Dr. Marc Hochberg, Abteilung für Rheumatologie der Universität von Maryland, Baltimore.

Die VIGOR-Studie liefert nun endlich die erforderliche Evidenz, dass Rofecoxib das Risiko konventioneller NSAR für Ulzera, Perforationen und Blutungen nicht teilt. Diese Schlussfolgerung wird darüber hinaus auch durch eine randomisierte Vergleichsstudie an Arthrosepatienten (Laine et al., DDW, 2000) und durch die Metaanalyse von acht verschiedenen Arthrosestudien mit Rofecoxib und herkömmlichen NSAR belegt (Langman et al., JAMA, 1999; Nr. 282; S. 1929-1933):

- Die randomisierte Studie verglich die Inzidenz endoskopisch nachweisbarer gastrointestinaler Ulzera bei 742 Patienten unter Placebo, 25 mg Rofecoxib, 50 mg Rofecoxib und 3 x 800 mg Ibuprofen. Die kumulative Inzidenz gastroduodener Ulzera (ab 3 mm) nach 12 Wochen betrug unter Placebo 9,9%, unter Rofecoxib 4,1%

(25 mg) bzw. 7,3% (50 mg) und unter Ibuprofen 27,7%. Nach 24 Wochen war die kumulative Inzidenz auf 9,6% unter 25 mg Rofecoxib, 14,7% unter 50 mg Rofecoxib und 45,8% unter Ibuprofen gestiegen.

- Die Metaanalyse aller acht Arthrosestudien zeigte im Vergleich zu den NSAR unter Rofecoxib eine glatte Halbierung des relativen Risikos für gastrointestinale Ereignisse. Diese Studien erlaubten darüber hinaus noch den Placebovergleich, der ja in der VIGOR-Studie aus ethischen Gründen nicht möglich war: Die Rate der Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUB) pro 100 Patientenjahre betrug 2,7% unter Placebo, 2,5% unter Rofecoxib und 7,2% unter NSAR. Damit ist bestätigt, dass die gastrointestinalen Ereignisse unter Rofecoxib tatsächlich nicht höher sind als unter einem Placebo. Die Risikoreduktion in den Arthrosestudien entsprach in der Grössenordnung (55%) übrigens exakt der Risikoreduktion, die die VIGOR-Studie für die chronische Polyarthrit ermittelt hat (54%) (Abb.4).

„Wir haben jetzt endlich eine Therapie zur Verfügung, die viel sicherer ist als herkömmliche NSAR und deren gastrointestinale Nebenwirkungen auf Placeboniveau liegen“, folgerte der Rheumatologe Prof. Hochberg. Deshalb sollten heute die betroffenen Patienten bevorzugt mit COX-2 spezifischen Hemmern behandelt werden, wenn sie ein NSAR benötigen.

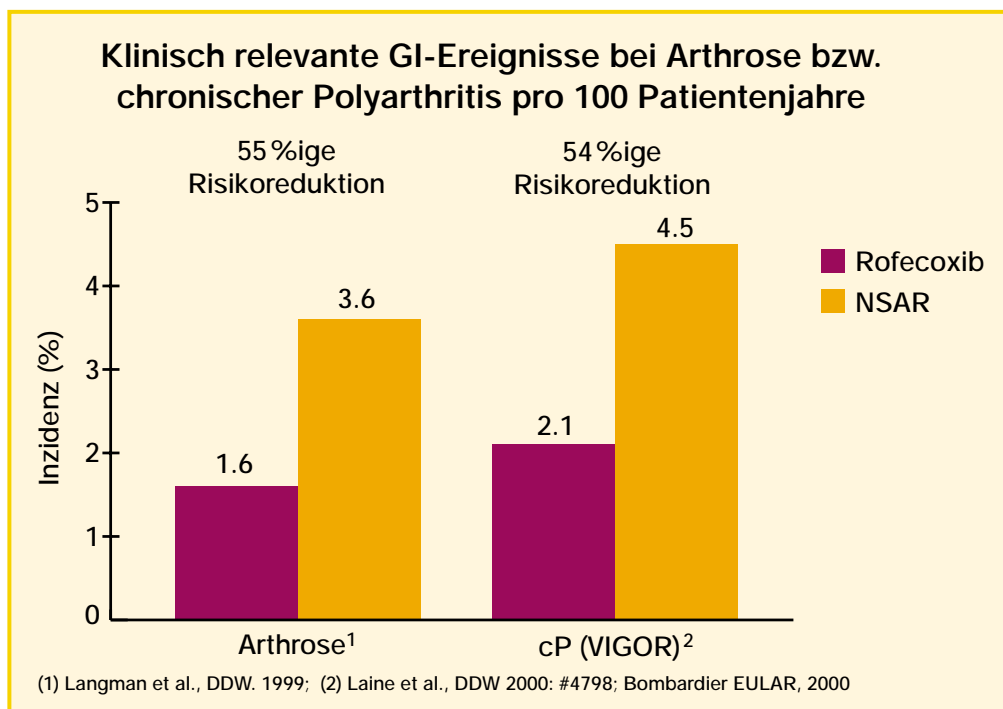


Abb. 4: Rofecoxib reduziert das Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse bei Arthrose- und bei cP-Patienten in gleichem Masse.

## Konventionelle NSAR:

# Wie häufig führen sie zum Tode?

Mit Hilfe grosser Datenbanken versuchen Experten, das gastrointestinale Risiko der NSAR-Therapie exakt zu beziffern. Die Zahlen, die sie dabei ermitteln, sind erschreckend:

Zwei Drittel aller NSAR-Einnehmer entwickeln gastrointestinale Beschwerden und 76% Magenschleimhautläsionen. Die jährliche Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen wird je nach Untersuchung auf 0,1 bis 1,5% geschätzt. In den USA verwenden etwa 13 Millionen Patienten regelmässig NSAR. Jährlich gehen mehr als 100000 Spitaleinweisungen und ca. 16500 Todesfälle auf das Konto von NSAR-Nebenwirkungen (ARAMIS-Datenbank). Verglichen mit anderen Erkrankungen sind NSAR in den USA etwa so tödlich wie das HI-Virus (Abb. 5). In Grossbritannien müssen jährlich mehr als 12000 Patienten wegen gastrointestinaler Blutungen ins Spital und in Norwegen, einem Land mit nur 4 Millionen Einwohnern, sterben jedes Jahr 130 Menschen daran. Die Kosten, die der Solidargemeinschaft durch die Behandlung dieser Komplikationen entstehen, sind gewaltig: Schätzungen aus den USA gehen von einer jährlichen Summe für Komedikation, Diagnostik und Behandlung von etwa einer Milliarde Dollar aus, die Briten rechnen mit 367 Millionen Pfund.

Dennoch wird das Risiko unter konventionellen NSAR eher noch unterschätzt. Dies belegt eine Modell-

rechnung des „Oxford Pain Centre“. Die Kollegen werteten die Daten von mehr als 1,1 Millionen Studienpatienten aus, davon 250000 mit einer NSAR-Exposition über mindestens zwei Monate.

### Das unterschätzte Risiko

Grundlage waren 15 randomisierte Studien, 3 Kohortenstudien, 6 Fall-Kontrollstudien, 20 Fallserien und Hunderte von Kasuistiken. Erst die

Zusammenschau dieser Studien ermöglicht eine quantitative Schätzung seltener Nebenwirkungen, die in den einzelnen Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen kaum je herauskommen, berichtete **PD Dr. Martin Tramèr**, Anästhesist am Universitätsspital in Genf. Ausgewertet wurden nur Nebenwirkungen, die einer biologischen Progression folgen. Dies ist bei den NSAR-Komplikationen mit der Sequenz von der Erosion über das Ulkus bis zur Blutung, Perforation und schliesslich zum Tod eindeutig der Fall. Die

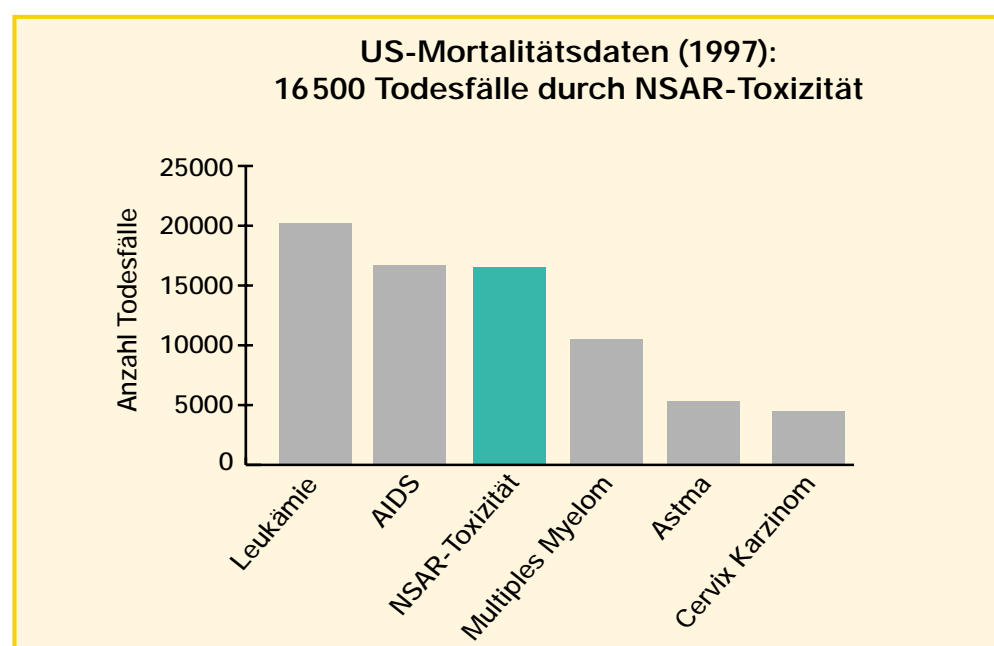


Abb. 5: Gesamtzahl der durch GI-Toxizität von NSAR bedingten Todesfällen von Arthrose- oder Arthritispatienten. Daten vom National Center for Health Statistics und aus der ARAMIS-Datenbank (Arthritis, Rheumatismen, and Aging Medical Information System).  
Wolfe MM et al., NEJM, Vol. 340, No. 24, 1999

Ergebnisse wurden im März in der Zeitschrift *Pain* veröffentlicht (Vol. 85, 2000, S. 169-182).

„Wir konnten zeigen, dass einer von 1250 Menschen, die mehr als zwei Monate lang ein konventionelles NSAR einnehmen, an gastrointestinalen Komplikationen sterben wird“, berichtete Dr. Tramèr. Diese Zahl übersetzt sich allein in Grossbritannien in 2000 NSAR-Tote pro Jahr. „Verglichen mit den ca. 3500 Verkehrstoten ist das eine erschreckende Dimension“, urteilte der Kollege. Eine 1997 publizierte Studie, die die Grössenordnung der NSAR-Komplikationen über einen anderen methodischen Zugang evaluierte, kam mit der Schätzung von 2500 NSAR-Toten pro Jahr in Grossbritannien übrigens zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Oxford-Studie.

### Millionen Menschen in Gefahr

Gastrointestinale Komplikationen sind in allen Ländern, in denen NSAR als verschreibungspflichtige oder frei verkäufliche Medikamente erhältlich sind, ein Gesundheitsproblem ersten Ranges. Und da zahllose Menschen diese Medikamente auf chronischer Basis nehmen, dürfte die Todesrate weltweit erheblich sein. PD Dr. Tramèr wagte eine Schätzung für Grossbritannien: „Circa 8 Millionen Briten konsultieren jedes Jahr den Arzt wegen rheumatischer chronischer Polyarthritiden Beschwerden, und die Hälfte davon ist über 65 Jahre alt. Wenn nur jeder zweite länger als zwei Monate ein NSAR einnimmt, sind zwei Millionen Menschen in Gefahr. Und das allein in Grossbritannien!“

## Rofecoxib bei chronischer Polyarthritiden

# So wirksam wie NSAR



Prof. Dr. Josef Smolen

auch bei der Besserung funktioneller Parameter.

„Inzwischen gibt es aber auch zahlreiche Daten zur Polyarthritiden“, berichtete **Professor Dr. Josef Smolen**, Rheumazentrum am Krankenhaus Wien-Lainz. Eine erst kürzlich abgeschlossene Studie zeigt bei chronischen Polyarthritiden eine gute Wirksamkeit von Rofecoxib in den Dosierungen von 25 und 50mg pro Tag, wobei sich ein signifikanter Unterschied gegenüber Plazebo, jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen ergab. Die Wirkung blieb über die gesamte Studiendauer von einem Jahr erhalten, beide Dosierungen wurden gut vertragen.

Die Studie, die mehr als 650 Patienten mit chronischer Polyarthritiden einschloss, begann mit einem achtwöchigen Plazebovergleich der Dosen 5 mg, 25 mg und 50mg Rofecoxib. In einem zweiten Teil wurde dann über 44 Wochen doppelblind die tägliche Einmaldosis von 25 mg bzw. 50mg mit zweimal täglich 500mg Naproxen verglichen. Patienten, die zuvor 5mg Rofecoxib eingenommen hatten, randomisierte man neu für einen dieser drei Therapiearme.

Rofecoxib in der Dosis von 25mg bzw. 50mg war signifikant besser als

5mg und als Plazebo und führte zu einer Verbesserung der sog. ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien der chronischen Polyarthritiden (Gesamtscore der Krankheitsaktivität) um 45 bis 50%, berichtete Prof. Smolen. Es kam zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke und einer Verbesserung der globalen Krankheitsaktivität sowohl aus der Sicht des Patienten als auch des behandelnden Arztes. Im Vergleich zu Naproxen in der üblichen Standarddosis für die chronische Polyarthritiden (1000mg) erwies sich Rofecoxib (25/50mg) als ebenbürtig.

### Keine Interaktion mit Methotrexat

Fast 30% der Patienten nahmen gleichzeitig Methotrexat ein. Die zusätzliche Behandlung mit 50mg Rofecoxib führte jedoch zu keiner Veränderung der Methotrexat-Plasmaspiegel (Schwartz et al., Poster, EULAR 2000). Interaktionen sind daher nicht zu erwarten, Dosisanpassungen nicht nötig, unterstrich der Rheumatologe. Kein einziger Patient musste die Therapie aufgrund einer Blutdruckerhöhung abbrechen. Dagegen führten Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von NSAR, zu fünf Therapieabbrüchen: zweimal unter 25mg Rofecoxib, einmal unter 50mg Rofecoxib, aber auch zweimal in der Plazebogruppe. Weitere Phase-III-

Studien zur chronischen Polyarthritiden sind im Gange.

Die gute Wirksamkeit des COX-2-Hemmers bei chronischer Polyarthritiden wurde auch in der VIGOR-Studie bestätigt. Die Krankheitsaktivität besserte sich unter Rofecoxib ebensogut wie unter Naproxen, auch die Zahl der Therapieabbrücher wegen unzureichender Wirkung war in beiden Gruppen identisch.

### Arthrose und cP: Dimensionen der Erkrankung

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung überhaupt. Ihre Prävalenz beträgt 3 bis 5%, steigt aber mit zunehmendem Alter dramatisch an: Ab dem 75. Lebensjahr weisen 80% der Menschen Zeichen der Arthrose auf. Angesichts der Altersentwicklung in vielen Ländern wird die quantitative Dimension der Arthrose künftig noch zunehmen. Die chronische Polyarthritiden ist die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung, mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% der Bevölkerung. NSAR gehören bei beiden Erkrankungen zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Weltweit nehmen täglich 30 Millionen Menschen Acetylsalicylsäure oder NSAR ein.

Primäres Ziel der VIGOR-Studie war die Bestätigung der COX-Hypothese. Demnach sollte ein COX-2 spezifischer Hemmer wie Rofecoxib nicht die gastrointestinalen Therapierisiken herkömmlicher NSAR aufweisen. Neben der erhöhten Sicherheit wurde aber auch die gute Wirksamkeit auf die Symptome der Gelenkerkrankung untermauert.

Die klinische Wirksamkeit von Rofecoxib war zunächst an Patienten mit Arthrose und in verschiedenen Schmerzmodellen (Zahnschmerzen, postoperative Schmerzen) evaluiert worden. Im Vergleich zu hochdosierten NSAR (z.B. 150mg Diclofenac oder 2400mg Ibuprofen) erwies sich Rofecoxib in diesen Indikationen als ebenso effizient, und zwar sowohl bezüglich der Schmerzlinderung als

Rofecoxib gegen Arthroseschmerz:

# Deutlich wirksamer als hochdosiertes Paracetamol

Manchmal greifen Ärzte bei Arthroseschmerzen erst einmal zu Paracetamol. Sobald jedoch eine entzündliche Komponente im Spiel ist, reicht diese Medikation nicht aus. Die erste Vergleichsstudie mit Rofecoxib

**Professor Dr. Tore Kvien**, Abteilung für Rheumatologie, Diakonhjemmet Hospital, Oslo.

Die amerikanische-Studie schloss 382 Patienten mit Kniearthrose und einem Durchschnittsalter von 63 Jahren ein.

mit zwei standardisierten Arthrose-Scores in den ersten 6 Tagen sowie nach 2, 4 und 6 Wochen evaluiert. Zur Beurteilung von Schmerzen, Funktionseinschränkung und Behinderung verwendete man den sog. WOMAC-Score, einen Patientenfragebogen, der Symptome wie nächtliche Schmerzen, Ruheschmerzen und Schmerzen beim Gehen einschliesst. Die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität erfolgte nach der PGART-Skala (Patient and Investigator Global Assessment of Response to Therapy Scale) (Abb. 6 und 7).

Schon in den ersten sechs Behandlungstagen verminderte 25mg Rofecoxib die Schmerzen in Ruhe und bei Nacht und die Schmerzen beim Gehen stärker als alle anderen Therapiegruppen. In der 25-mg-Dosis beseitigte Rofecoxib Ruheschmerzen und nächtliche Beschwerden besser als Paracetamol und auch besser als Celecoxib. Ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die Therapie zeigten nach sechs Wochen mehr Patienten unter 25 mg Rofecoxib als in den anderen Therapiearmen. Für die meisten Endpunkte zeichnete sich eine klare Rangordnung des Therapieerfolgs ab, wobei Paracetamol jeweils am schlechtesten abschnitt und Rofecoxib (in der 25-mg-Dosis) am besten. 200mg Celecoxib und 12,5mg Rofecoxib lagen in der Mitte. Alle Behandlungen waren gut verträglich und hatten vergleichbare Nebenwirkungsraten.

Dank seiner hohen Bioverfügbarkeit (> 90%) und der langen Halbwertszeit (> 17Std.) entfaltet Rofecoxib eine anhaltende Wirkung über volle 24 Stunden bei nur einmal täglicher Einnahme. Die Metabolisierung über die Leber erfolgt weitgehend unabhängig von den Isoenzymen der P450-Gruppe. Interaktionen mit Prednison, oralen Kontrazeptiva, Digoxin, niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, Antazida oder Cimetidin wurden daher nicht beobachtet. Geringfügige Wechselwirkungen traten bei Komedikation mit Warfarin oder Methotrexat auf. Diese waren jedoch klinisch nicht von Bedeutung, so dass weder eine Änderung der Dosierung noch die übliche klinische Überwachung erforderlich wurde.

## Und die Nebenwirkungen?

Die klinischen Nebenwirkungen lagen in den Rofecoxib-Studien durchwegs auf Plazeboniveau. Am häufigsten traten Infekte der oberen Atemwege, Durchfall und Kopfschmerzen auf. Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich bei den Leberfunktionstests, beim Blutdruck, bei den Serumelektrolyten und beim Serumkreatinin. Obwohl in den Studien auch Patienten mit geringer bis mittelgradiger Niereninsuffizienz eingeschlossen waren, wurden keine gravierenden renalen Komplikationen beobachtet. Einige Patienten entwickelten eine leichte Natriumretention und geringgradige Beinödeme – in einer Grössenordnung wie sie auch von anderen NSAR bekannt ist. Dagegen wurden kardiovaskuläre und Blutungsereignisse nicht vermehrt registriert, auch nicht bei Komedikation mit Acetylsalicylsäure.

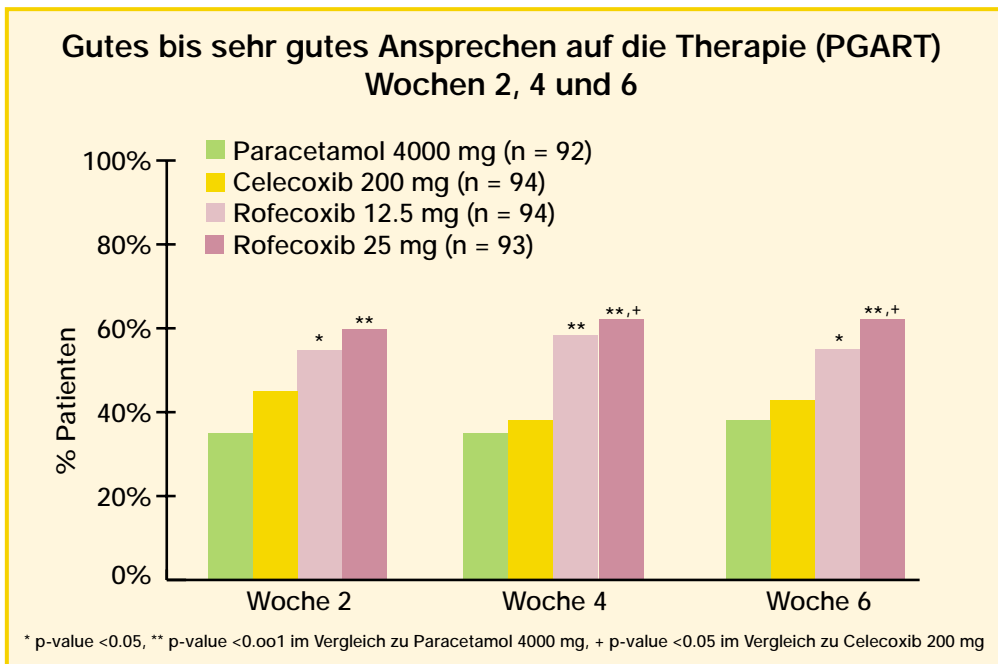


Abb. 6: Vergleich von Rofecoxib in zwei Dosierungen mit Celecoxib und Paracetamol

zeigt die deutliche Überlegenheit des COX-2 spezifischen Hemmers.

Schon vor einigen Jahren hatte eine Metaanalyse von vier Studien (Parr, Bradley, Bradley, Williams) eine wesentlich bessere Wirksamkeit der NSAR im Vergleich zu einfachen Analgetika angedeutet. Rofecoxib hat seine Ebenbürtigkeit gegenüber konventionellen NSAR in zahlreichen Studien belegt. Ein direkter Vergleich mit Paracetamol stand aber noch aus. Jetzt zeigt die erste Vergleichs-Studie mit Rofecoxib eine signifikant bessere Schmerzreduktion bei Nacht und in Ruhe als unter Paracetamol und auch als unter Celecoxib, dem zweiten auf dem Markt verfügbaren COX-2-Hemmer, erklärte

Die Patienten wurden in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert:

- Gruppe 1: 12,5mg Rofecoxib täglich (n = 95 Patienten)
- Gruppe 2: 25 mg Rofecoxib täglich (n = 94 Patienten)
- Gruppe 3: 200mg Celecoxib täglich (n = 96 Patienten)
- Gruppe 4: 4x1000 mg Paracetamol täglich (n = 94 Patienten)

Celecoxib wurde mit der in den USA von der FDA bei Arthrose akzeptierten Maximaldosis von 200mg QD verglichen. In der Schweiz ist Celecoxib bei Arthrose mit einer Dosierung von 200 bis 400mg QD zugelassen. Die Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Das Ansprechen der Patienten wurde

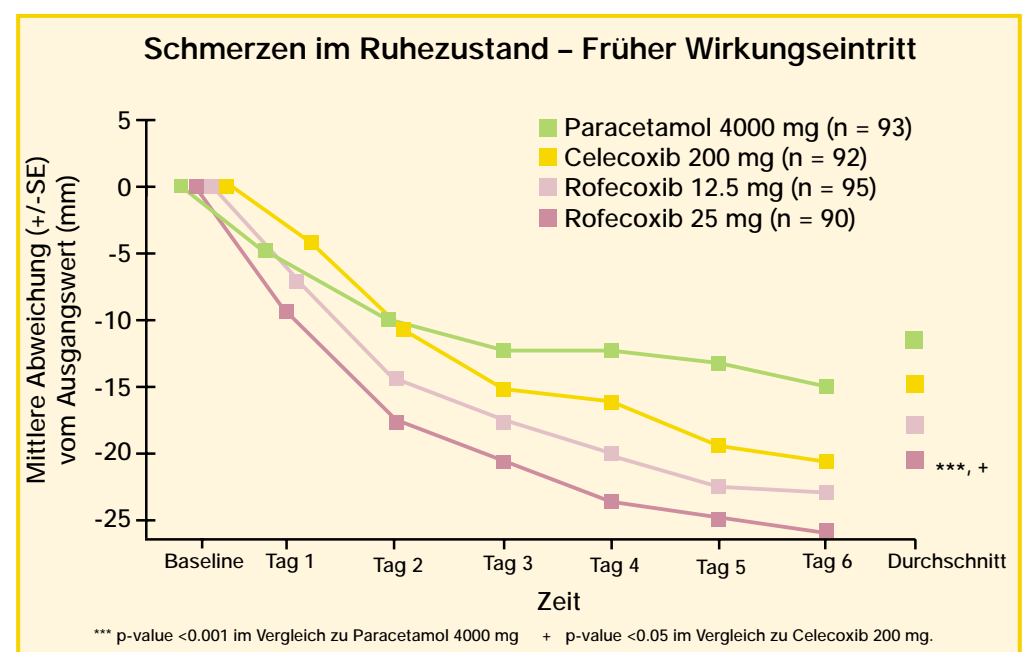


Abb. 7: Vergleich von Rofecoxib in zwei Dosierungen mit Celecoxib und Paracetamol

## Ausblick: Coxibe gegen Dickdarmkrebs und Alzheimer

Zwei weitere zukünftige Indikationen für COX-2 spezifische Hemmer zeichnen sich bereits ab: der vorbeugende Einsatz gegen Kolorektalkrebs und Morbus Alzheimer. Bei beiden Erkrankungen spielt die übermäßige COX-2-Expression offenbar eine Schlüsselrolle.

85% aller Adenokarzinome und 40 bis 50% der Adenome weisen eine gesteigerte COX-2-Expression auf. Auch bei der Tumorangiogenese spielt COX-2 eine wichtige Rolle. In Bevölkerungsstudien hatte die regelmässige Einnahme von Aspirin® und anderen NSAR eine Reduktion der Mortalität an Kolorektalkarzinomen um 40 bis 50% zur Folge – ein Effekt, der vor allem der COX-2-hemmenden Wirkung dieser Medikamente zugeschrieben wird. Erste Studien mit COX-2 spezifischen Hemmern an Patienten mit familiärer Polyposis coli (FAP) zeigten eine signifikante Abnahme der Zahl der Kolonpolypen unter der Behandlung. Die Polypen gelten als Vorstufe der Karzinome.

Eine hohe COX-2-Expression findet man auch in den Entzündungsherden im Gehirn von Alzheimer-Patienten. Ausserdem ist die Alzheimer-Erkrankung bei Rheuma- oder Schmerzpatienten, die chronisch mit NSAR behandelt wurden, auffallend selten. Experten leiten daraus die Hypothese ab, dass die COX-2-Hemmung prophylaktisch wirken könnte.

## Probleme mit NSAR

- Ulzera, Blutungen, Perforationen, aber auch Todesfälle
- Warnsymptome fehlen oft
- erhebliche Kosten für Komedikation, Diagnostik und Klinikbehandlung

## Impressum

Redaktion:  
Dr. med. Julia Rautenstrauch, Winfried Powollik

Layout:  
Patrik Brunner

Produktion:  
Patricia Stachniss

Verlag:  
Medical Tribune AG  
Urs Graf-Strasse 8  
4052 Basel

Druck:  
Schmidt & more, Ginsheim-Gustavsburg

© Inter Medical,  
Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel