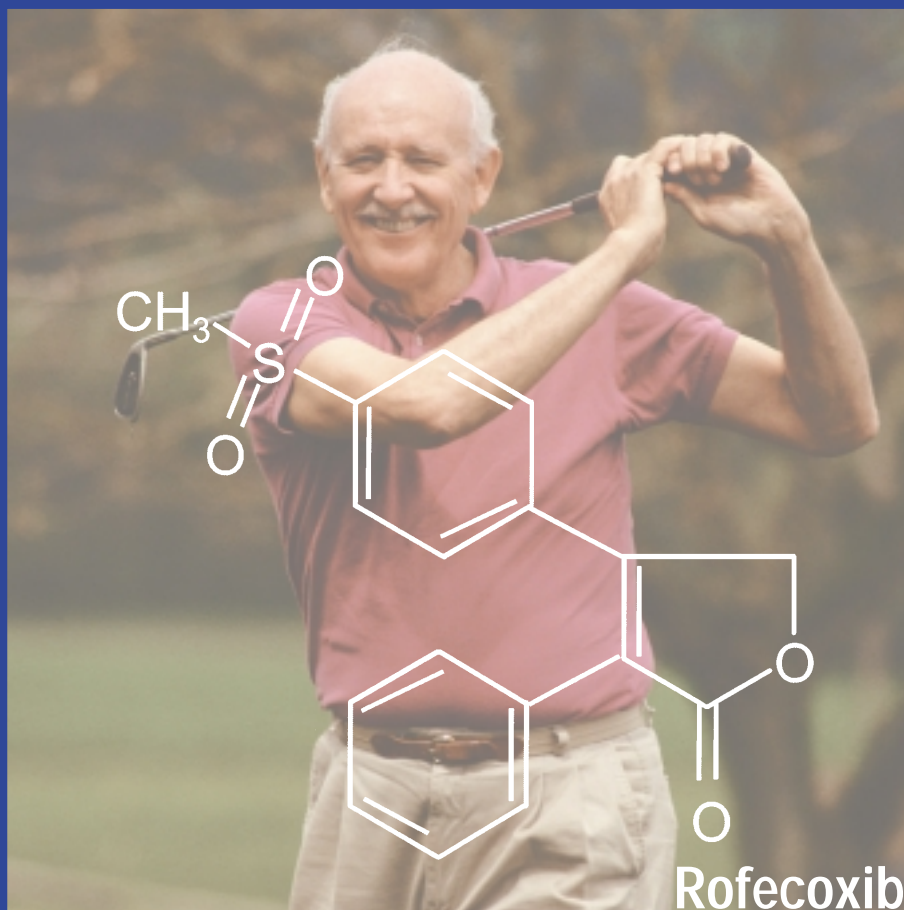


Medical Tribune

Diallog



Highlights vom Europäischen
Rheumatologen Kongress (EULAR), Juni 2000

**Aktuelle Erkenntnisse in
der Rheumatherapie**

Packt den Schmerz und schont den Magen COX-2 spezifischer Hemmer Rofecoxib löst ein altes Dilemma

- **Hochwirksames Antirheumatikum**
- **überlegenes Magen-Darm-Sicherheitsprofil**
- **Neutral für's Herz**
- **Sicherer Ersatz für herkömmliche NSAR**

Vom Aspirin zu den Coxibs: Kleine Geschichte der NSAR

Seit der Synthese von Aspirin vor hundert Jahren gehören gastrointestinale Therapierisiken zur Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Denn die gute antiphlogistische und analgetische Wirkung dieser Medikamente ist untrennbar mit gefährlichen Begleiterscheinungen auf den Magen-Darm-Trakt verbunden. Heute, im Zeit-

alter der Coxibs, werden diese Nebenwirkungen bald „Schnee von gestern“ sein. Schon seit 30 Jahren versuchen Drug-Designer, die Therapierisiken der NSAR abzuschwächen. Doch über

zwei unterschiedliche COX-Isoenzyme an der Prostaglandinbildung beteiligt sind: COX-1 als physiologisches Schutzenzym für Magen, Niere und Thrombozyten und COX-2, das erst

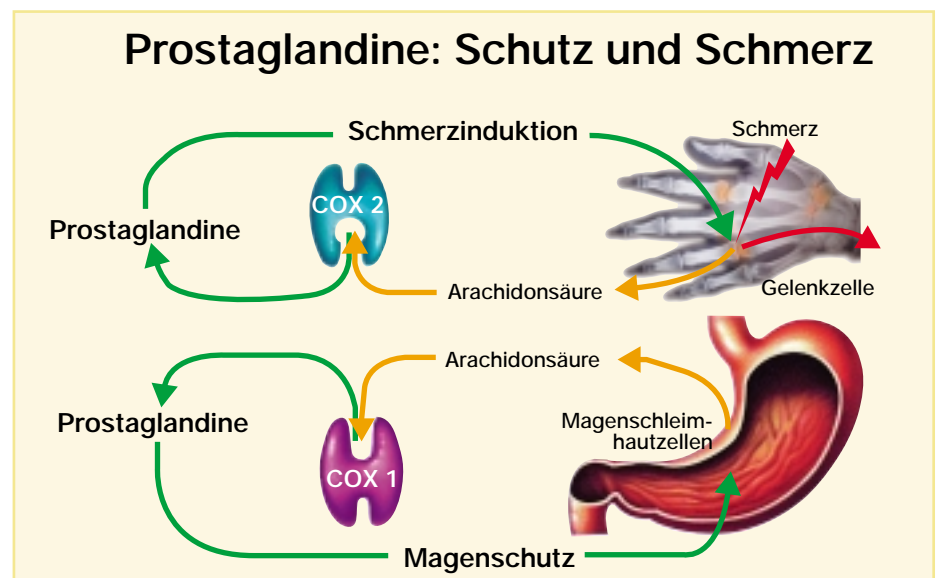


Abb.1: Prostaglandine, Schutz und Schmerz

viele Jahre blieb die Suche nach sichereren Medikamenten erfolglos. 1971 identifizierte der spätere Nobelpreisträger Sir John Vane, Pharmakologie-Professor am Royal College of Surgeons in London, das Enzym Cyclooxygenase (COX) und damit die Umwandlung von Arachidonsäure in die schmerz- und entzündungsfördernden Prostaglandine als Wirkprinzip der NSAR. Gleichzeitig wies er nach, dass COX-1 unter anderem für die schützenden Effekte auf Magen und Nieren zuständig ist.

Der entscheidende Durchbruch kam aber erst 1992, als klar wurde, dass

bei Gewebeschädigung exprimiert wird und für Schmerz und Entzündung verantwortlich ist. Dieses Erkenntnis stimulierte zur Präzision des pharmakologischen Angriffs auf das COX-2-Enzym unter Aussparung von COX-1. Kaum zwei Jahre später war die gezielte Suche von Erfolg gekrönt: 1994 gelang die Entwicklung des COX-2 spezifischen Hemmers Rofecoxib (Handelsname: VIOXX®). Die sogenannte COX-Hypothese – Erhalt der Hauptwirkung auf Schmerz und Entzündung bei Abkopplung der gastrointestinalen Nebenwirkung – hat Rofecoxib inzwischen überzeugend unter Beweis gestellt.

Pressekonferenz „Problems and Solutions: Treating the Arthritis Patient“ und Symposium „Coxibs: Advancing the Therapy of Pain and Inflammation“ am 21. Juni 2000 in Nizza anlässlich des EULAR Kongresses

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:
Druckerei Dietschi, Olten

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

NSAR gehören weltweit zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten. Allein in den USA werden jährlich über 70 Millionen Verschreibungen registriert und mehr als 30 Milliarden NSAR-Tabletten verkauft. Angesichts dieser Zahlen werden gastrointestinale Komplikationen zu einem erheblichen

werden, liegt bei 5 bis 10%. Insgesamt wird die Mortalität von NSAR-Komplikationen auf mindestens 0,22% pro Jahr geschätzt und ist damit mehr als viermal höher als bei Menschen, die keine NSAR verwenden. In den USA nehmen mindestens 13 Millionen Patienten NSAR ein. Nach konservativen Schätzungen werden dort jährlich mehr als 100 000

Allein die direkten Kosten der NSAR-Komplikationen werden auf mehr als 2 Milliarden \$ pro Jahr geschätzt.

Das unterschätzte Problem

Dennoch ist vielen Ärzten die Größenordnung dieser „stummen Epidemie“ nicht bewusst, bedauert der Gastroenterologe. Dass auch die Patienten die Gefahr unterschätzen, belegt eine Untersuchung an fast 5000 Amerikanern, von denen 807 im vorangegangenen Jahr NSAR verwendet hatten. Knapp die Hälfte hatte die Medikamente mindestens einmal im Monat fünf Tage lang hintereinander geschluckt, 40% nahmen verschreibungspflichtige und frei verkäufliche NSAR nebeneinander ein. Drei Viertel machten sich keine Sorgen wegen eventueller Nebenwirkungen und zwei Drittel erwarteten Warnsymptome bei Auftreten unerwünschter Effekte. Tatsächlich waren gastrointestinale Komplikationen aber nur bei einer Minderheit durch

NSAR-Toxizität:

Unterschätzte Morbidität und Mortalität

Faktor für Morbidität und Mortalität. Die ganze Dimension der NSAR-Problematik kam erst in letzter Zeit anhand neuer Erkenntnisse voll zum Ausdruck.

Mindestens 10 bis 20% aller NSAR-Einnehmer entwickeln eine Dyspepsie. 5 bis 15% aller Patienten mit chronischer Polyarthrititis, die ein NSAR erhalten, brechen die Therapie deshalb innerhalb von sechs Monaten wieder ab, betont **Professor Dr. Michael Wolfe**, Gastroenterologe an der Boston University School of Medicine (The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 24, 1999: 1888-1898). Folgt man den prospektiv erhobenen ARAMIS-Daten (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System), dann entwickeln 13 von 1000 Arthritis-Patienten, die über ein Jahr lang NSAR einnehmen, eine schwere gastrointestinale Komplikation.

Die Mortalität von Patienten, die wegen einer NSAR-bedingten gastrointestinalen Blutung hospitalisiert

Menschen wegen gastrointestinaler Komplikationen der Therapie ins Spital eingewiesen, ca. 16500 sterben daran. „Diese Zahl entspricht den Todesfällen durch AIDS und ist größer als die Zahl der Toten durch Myelome, Asthma, Zervixkarzinome oder Morbus Hodgkin“, betont Wolfe.

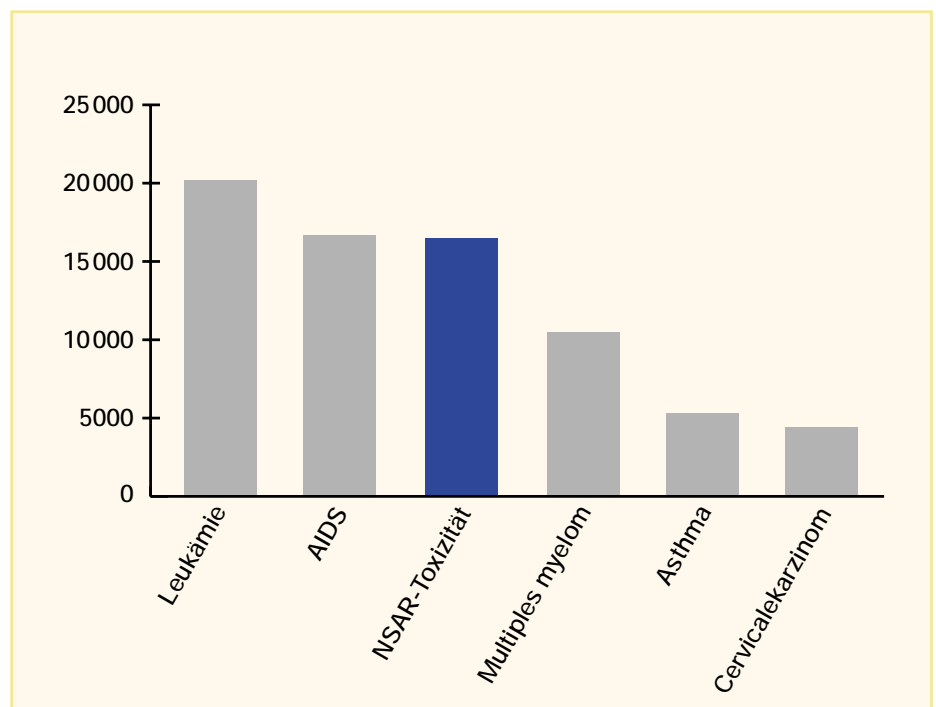


Abb. 2: Todesursachen im Vergleich

dyspeptische Beschwerden angekündigt worden.

Erschreckende Daten liefert eine Modellrechnung des „Oxford Pain Centre“ an mehr als 1,1 Millionen Studienpatienten, von denen 250 000 über mindestens zwei Monate NSAR genommen hatten (Pain, 85; 2000: 169-182). Die Analyse umfasste 15 randomisierte Studien, 3 Kohortenstudien, 6 Fall-Kontrollstudien, 20 Fallserien und Hunderte von Kasuistiken. Ziel war die quantitative Schätzung seltener Nebenwirkungen, die in den einzelnen Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen kaum je herauskommen und erst durch die Zusammenschau vieler Studien berechenbar werden, berichtete Studienleiter **Dr. Martin Tramèr**, Anästhesiologe am Universitätsspital Genf, beim Workshop „Problems and Solutions: Treating the Arthritis Patient“ am Rande des EULAR 2000-Kongresses in Nizza.

„Einer von 1250 Menschen, die mehr als zwei Monate lang ein konventionelles NSAR einnehmen, wird an gastrointestinalen Komplikationen dieser Medikation sterben.“

(Dr. Martin Tramèr, Genf)

„Wir konnten zeigen, dass einer von 1250 Menschen, die mehr als zwei Monate lang ein konventionelles NSAR einnehmen, an gastrointestinalen Komplikationen sterben wird“, so Dr. Tramèr. Diese Zahl übersetzt sich allein in Grossbritannien in 2000 NSAR-Tote pro Jahr. „Verglichen mit den ca. 3500 Verkehrstoten eine erschreckende Dimension“, urteilte der Kollege.

Gastrointestinale Komplikationen sind in allen Ländern, in denen

NSAR als verschreibungspflichtige oder frei verkäufliche Medikamente erhältlich sind, ein Gesundheitsproblem ersten Ranges. Dr. Tramèr wagte eine Schätzung für Grossbritannien:

Die Kosten der NSAR-Gastropathie für das deutsche Gesundheitswesen hat **Dr. Wolfgang Bolten**, Rheumaklinik Wiesbaden, aus Daten von über 18 000 Patienten mit über 66 000

NSAR-Komplikationen: Kostenwahrheit

Stationäre Kosten durch NSAR-Komplikationen	125 Mio. DM
Ambulante Kosten durch NSAR-Schattenverordnung	101 Mio. DM
Gesamtkosten	226 Mio. DM

Bolten, Lang, Wagner, Krobot (1999)

Abb. 3: „Schattenkosten“ der NSAR

„Ca. 8 Millionen Briten konsultieren jedes Jahr den Arzt wegen arthritischer 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!“

NSAR-„Schattenkosten“ belasten Solidargemeinschaft

Auch für andere europäische Länder existieren inzwischen konkrete Berechnungen zur medizinischen und ökonomischen Dimension der NSAR-Gastrotoxizität. In Deutschland beispielsweise werden jährlich ca. 30 Millionen NSAR verschrieben, vorzugsweise bei Patienten mit Rückenschmerzen und Gelenkerkrankungen. 70% der Patienten, die NSAR einnehmen, entwickeln endoskopisch nachweisbare Magenschleimhautschäden, 12 bis 28% Magengeschwüre und 0,5 bis 1% lebensbedrohliche Magenblutungen oder -perforationen.

NSAR-Verordnungen der Jahre 1996 bis 98 berechnet. Demnach entstehen der Gesetzlichen Krankenversicherung jährlich „Schattenkosten“ von einer Viertelmilliarde Mark. Diese Summe setzt sich zusammen aus - 101 Millionen Mark für die ambulante Therapie von NSAR-Nebenwirkungen mit Gastroprotektiva und Magentherapeutika plus - 125 Millionen Mark für die stationäre Behandlung von NSAR-bedingten Ulzera, Blutungen und Perforationen.

Die Zahl der NSAR-induzierten Todesfälle unter den ca. 73 Millionen Versicherten in Deutschland schätzt Dr. Bolten auf 1200 bis 2400 pro Jahr. „Antiphlogistika mit geringerem gastrointestinalen Risiko könnten zur Lösung eines auf Bevölkerungsebene gravierenden Qualitätssicherungsproblems beitragen“, folgert der Rheumatologe. COX-2-Hemmer sind die Antwort.

VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research) heisst die neue „Meilenstein“-Studie mit dem COX-2 spezifischen Hemmer Rofecoxib, die letzte

gastrointestinale Komplikationen darstellen, erklärte **Professor Dr. Claire Bombardier**, Rheumatologin an der Universität von Toronto, Kanada, am MSD-Symposium „Coxibs: Advan-

Obstruktionen, Ulzera und Blutungen (PUB) im oberen Gastrointestinaltrakt, sekundärer Endpunkt die Inzidenz von PUB mit Komplikationen (POB).

VIGOR-Studie mit Rofecoxib

Der klinische Beweis der COX-Hypothese

Zweifel an der gastrointestinalen Sicherheit des Arthrosemidikaments ausgeräumt. Denn die VIGOR-Studie bestätigt klinisch, was bisher nur indirekt aufgrund endoskopischer Befunde und Surrogatparameter wie der Erythrozytenausscheidung über den Stuhl zu vermuten war: Rofecoxib zeichnet sich durch ein überlegenes gastrointestinales Sicherheitsprofil aus.

Die randomisierte Doppelblindstudie wurde an 301 Einrichtungen in 22 Ländern durchgeführt. Sie schloss 8076 Patienten mit chronischer Polyarthritiden ein. Diese Indikation (für die Rofecoxib in der Schweiz noch nicht zugelassen ist) wurde bewusst gewählt, weil Arthritiker anhaltend hohe Dosen von NSAR benötigen und daher eine Hochrisikogruppe für

„the Therapy of Pain and Inflammation“ am Rande des EULAR 2000-Kongresses in Nizza.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58 Jahre, 80% waren weiblich, 56% nahmen chronisch Steroide ein. In zwei Gruppen unterteilt, erhielten sie entweder einmal täglich 50 mg

Gastrointestinale Ereignisse mehr als halbiert

Die Ergebnisse der VIGOR-Studie auf einen Blick:

- Im Vergleich zu Naproxen reduzierte Rofecoxib das PUB-Risiko signifikant um 54% (4,5% der Naproxen-Patienten versus 2,1% der Rofecoxib-Patienten entwickelten ein solches Ereignis).
- Komplizierte Ereignisse (POB) wurden sogar um 57% vermindert (1,4% unter Naproxen versus 0,6% unter Rofecoxib).
- Das Risiko gastrointestinaler Blutungen sank unter Rofecoxib im Ver-

GI-Ereignisse im zeitlichen Verlauf – Primärer Endpunkt

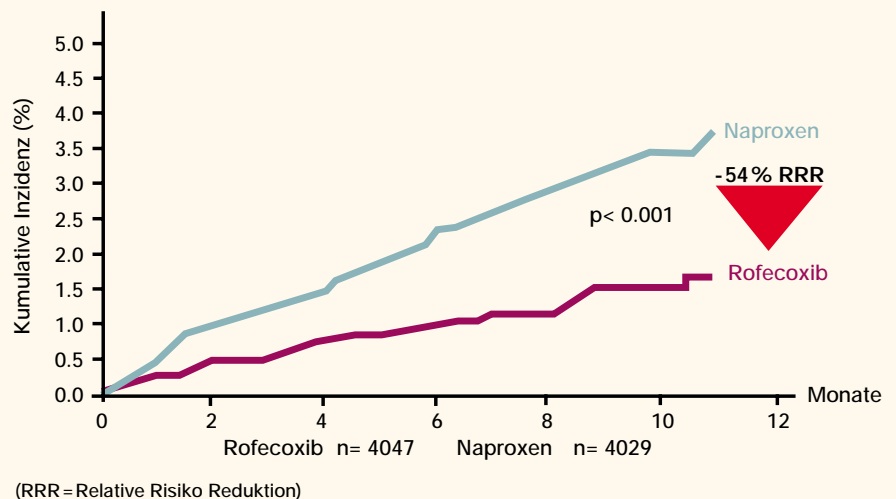


Abb. 4 : VIGOR: GI-Ereignisse im zeitlichen Verlauf – Primärer Endpunkt

Rofecoxib (n=4047) oder zweimal täglich 500 mg Naproxen (n=4029). Die Tagesdosis von Rofecoxib entsprach dem zwei- bis vierfachen der für die Behandlung der Arthrose empfohlenen Dosis. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Perforationen,

gleich zu Naproxen um 62% (3% unter Naproxen versus 1,2% unter Rofecoxib).

Neben diesen schwerwiegenden Nebenwirkungen reduzierte Rofecoxib aber auch signifikant dyspeptische Beschwerden wie epigastrische

VIGOR-ENDPUNKTE

1. Klinische GI-Ereignisse (PUB)

- Perforation
- Obstruktion
- Blutung
- Symptomatisches Ulkus

2. Komplizierte GI-Ereignisse (POB)

- Perforation
- Obstruktion
- Grössere Blutung

Schmerzen, Sodbrennen, Magen drücken, Aufstossen, Übelkeit und Durchfall, betonte Prof. Bombardier. Patienten unter Rofecoxib benötigten weniger medizinische Leistungen und weniger (gastrointestinal wirksame) Zusatzmedikamente als unter Naproxen, wurden seltener anämisch und brachen die Studie seltener wegen dyspeptischer Beschwerden ab.

Berechnet man aus diesen Daten eine „Number Needed to Treat“ (NNT), dann muss man 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 Herz-Kreislaufstudien. Die Ergebnisse waren in allen Subgruppen hochsignifikant, unabhängig vom

Geschlecht und Alter der Patienten, von einer früheren Ulkuskrankheit und vom Helicobacter-Status (jedoch mit stärkeren Effekten bei Helicobacter-negativen als bei -positiven Patienten). Bereits nach drei Wochen gingen die Inzidenzkurven beider Behandlungsarme auseinander, die Differenz steigerte sich im Verlaufe der Studie kontinuierlich.

Dass trotz Rofecoxib noch gastrointestinale Ereignisse beobachtet wurden, hat nichts mit der Therapie zu tun. Diese „Restquote“ spiegelt das normale „Hintergrundrisiko“ der Bevölkerung und entspricht exakt dem Niveau, das in anderen Studien unter Placebo beobachtet wurde, unterstrich Prof. Bombardier. Die Ursache ist in anderen Faktoren als

dem COX-2-Hemmer zu suchen – etwa der Einnahme weiterer Medikamente, einer Helicobacter-Infektion oder zentralnervösen Einflüssen.

Überlegen bei der Sicherheit, ebenbürtig in der Wirkung

Die grössere Sicherheit von Rofecoxib bedeutet keinen Verlust an Wirksamkeit. Die VIGOR-Studie zeigt für die chronische Polyarthritits eine ebenbürtige Wirksamkeit der beiden Prüfpräparate Rofecoxib bzw. Naproxen, sowohl im Urteil der Patienten als auch 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 identisch.

Sicherheit signalisiert die VIGOR-Studie auch auf kardiovaskulärem Gebiet. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfälle waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Unter Naproxen, das eine ausgeprägte aspirinartige Wirkung besitzt, wurde

Herzinfarkte traten unter Naproxen signifikant seltener auf als unter Rofecoxib (0,1% versus 0,4%), eine Beobachtung, die nicht überrascht, da Naproxen über die Blockade am COX-1-Enzym auch antithrombotische Wirkungen entfaltet, erklärte

daher auch keine kardiovaskuläre Protektion zu erwarten.

Schaut man sich die Daten näher an, fällt allerdings auf, dass die Herzinfarkte zum grossen Teil (in 47%) eine Subgruppe von nur 4% der

Ausgezeichnetes kardiovaskuläres Sicherheitsprofil

Kardiovaskuläre Ereignisse auf Placeboniveau

jedoch eine Verringerung der Herzinfarkttrate beobachtet, die durch Rofecoxib nicht zu erzielen war - auch dies eine Bestätigung der COX-Hypothese.

Prof. Bombardier. Rofecoxib hat dagegen keine Effekte auf Thrombozytenfunktion und Blutungszeit. Von dem COX-2 spezifischen Hemmer ist

Studienpatienten betrafen, die wegen eines früheren thromboembolischen Ereignisses eine Indikation für eine kardiovaskuläre Sekun-

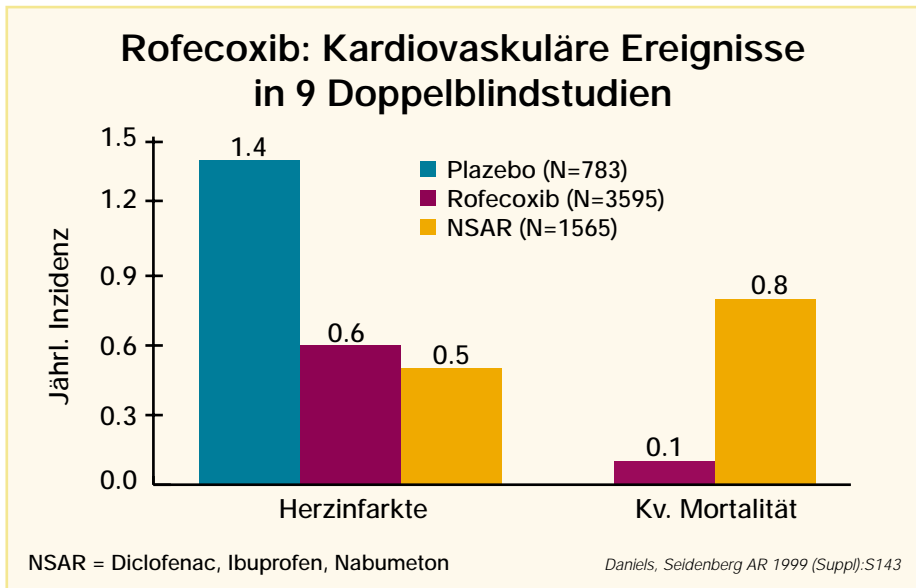


Abb.5: Rofecoxib: Kardiovaskuläre Ereignisse in 9 Doppelblindstudien

därprävention (mit niedrig-dosiertem Aspirin) gehabt hätten. Die Einnahme von Aspirin war jedoch in der VIGOR-Studie nicht erlaubt, um die gastrointestinalen Effekte der Prüfpräparate nicht zu verfälschen. Schliesst man diese 4% der Patienten von der Analyse aus, verschwindet die Differenz bezüglich der Herzinfarktrate zwischen den Behandlungsgruppen.

Die antithrombotische Wirkung von Naproxen scheint auch innerhalb der Gruppe der NSAR eine Besonderheit darzustellen. Eine Metaanalyse von 9 Arthrostudien, in denen Rofecoxib gegen Substanzen wie Diclofenac, Ibuprofen, Nabumeton und auch gegen Placebo getestet wurde (B. Daniels, B. Seidenberg, Arthritis & Rheumatism 1999, Suppl., S. 143), zeigte diesbezüglich keinen Unterschied zwischen COX-2-Inhibitor, NSAR und Placebo. Herzinfarkte traten unter Rofecoxib bei 0,6% der Behandelten auf, unter NSAR in 0,5% und unter Placebo in 1,4%. Die kardiovaskuläre Mortalität betrug 0,1% unter Rofecoxib

versus 0,8% unter NSAR. Diese Zahlen unterstreichen, dass es sich in der VIGOR-Studie um eine Senkung der Herzinfarkte unter Naproxen handelt, keinesfalls um eine Erhöhung unter Rofecoxib.

Eine weitere Bestätigung für die kardiovaskuläre Sicherheit der

COX-2 spezifischen Hemmer kommt aus der jüngst vorgestellten CLASS-Studie (CLASS: Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) mit dem COX-2-Inhibitor Celecoxib (Abb 6). Hier lag die Myokardinfarktrate unter Celecoxib (0,5%) und den NSAR Diclofenac (0,3%) bzw. Ibuprofen (0,5%) in der gleichen Grössenordnung wie in der VIGOR-Studie unter Rofecoxib (0,4%).

Patienten mit einer Indikation für eine kardiovaskuläre Sekundärprävention sollten weiterhin wie bisher niedrig-dosiertes Aspirin erhalten, riet Prof. Bombardier. Rofecoxib interferiert nicht mit der Thrombozytenaggregationshemmung durch Aspirin. Wenn die Patienten zusätzlich ein Mittel gegen Arthroseschmerzen benötigen, bietet der COX-2-Hemmer den Vorteil, die gastrointestinalen Risiken von Aspirin nicht noch zu verstärken.

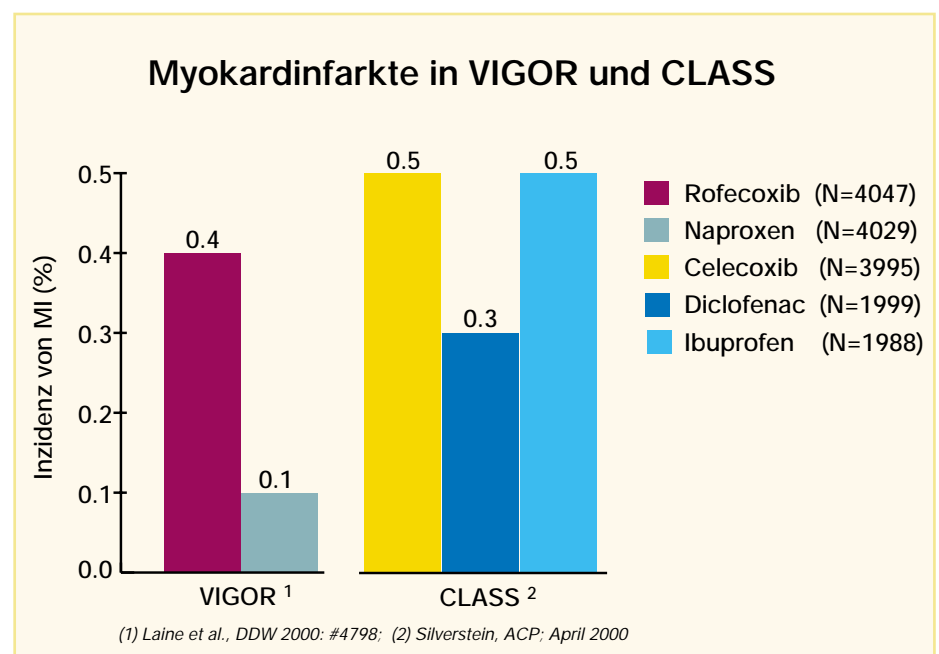


Abb. 6: Herzinfarkte in der VIGOR- bzw. CLASS-Studie

Chronisch-progrediente Gelenkerkrankungen entwickeln sich zu den führenden Leiden des neuen Jahrtausends.

Arthrose und Arthritis

Die Leiden des neuen Jahrtausends

In Mitteleuropa sind Arthrose und Arthritis jetzt schon für mehr Behinderungen und funktionelle Einschränkungen verantwortlich als jede andere Erkrankung. Angesichts steigender Zahlen kommt der Prävention und der adäquaten Behandlung eine enorme gesundheitspolitische Bedeutung zu.

Die Arthrose ist weltweit die häufigste degenerative Gelenkerkrankung. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter dramatisch an: Ab dem 40.

Lebensjahr sind bei der Hälfte der Menschen röntgenmorphologisch Zeichen einer Gelenkdegeneration festzustellen, ab dem 65. Lebensjahr

ist praktisch jeder betroffen. Die Verbreitung der Arthrose ist stark mit der Altersentwicklung korreliert. Gegenwärtig leiden etwa 6% der Bevölkerung an arthrosebedingten Beschwerden, im Jahr 2010 könnte es bereits jeder fünfte Bürger sein.

Die Arthrose entwickelt sich chronisch-progredient. Erstes Zeichen der beginnenden Knorpelerosion ist der Bewegungsschmerz, den die Patienten als drastische Einschränkung ihrer Mobilität erleben. Bestimmte Aktivitäten können sie dann nur noch unter

adäquater Schmerzkontrolle ausüben. In späteren Stadien kommt, ausgelöst durch Gelenkschwellungen und -ergüsse, ein Ruhe- oder Dauerschmerz hinzu, der permanenter Schmerztherapie bedarf. Insgesamt sind die Behandlungsoptionen begrenzt.

Die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung ist die chronische Polyarthritis. Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% der Bevölkerung spielt sie im Vergleich zur Arthrose eine quantitativ untergeordnete Rolle. Die Erkrankung beginnt jedoch in jüngem Lebensalter und führt rascher zur Funktionseinschränkung. Innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung sind 40% der Betroffenen nicht mehr arbeitsfähig.

NSAR gehörten bisher sowohl bei Arthrose als auch bei Arthritis zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Weltweit nehmen täglich mehr als 30 Millionen Menschen NSAR oder Aspirin ein.

Vor der Entwicklung der COX-2 spezifischen Hemmer waren die Ärzte mit einem Dilemma konfrontiert: Die Beseitigung von Schmerz und Entzündung

eine bisher unbekannte gastrointestinale Sicherheit.

Besonders häufig waren gastrointestinale Komplikationen bei älteren Patienten, Patienten unter chronischer

sität von Maryland, Baltimore, am Symposium „Coxibs: Advancing the Therapy of Pain and Inflammation“ am Rande des EULAR 2000-Kongresses in Nizza.

Rofecoxib bei Arthrose und Arthritis

Hochwirksam und ...

bei Patienten mit Arthrose oder Arthritis barg immer das Risiko gefährlicher, unter Umständen sogar lebensbedrohlicher Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Jetzt bieten COX-2 spezifische Hemmer wie Rofecoxib

Steroidmedikation und Patienten, die früher bereits einmal ein Ulkus entwickelt hatten. Doch es kam auch ohne solche Risikofaktoren zu ernstesten Problemen der NSAR-Therapie, berichtete **Professor Dr. Marc Hochberg**, Abteilung für Rheumatologie der Univer-

Jetzt steht mit Rofecoxib ein Therapieprinzip zur Verfügung, das gastrointestinal sicher ist. Die VIGOR-Studie hat dies bei Patienten mit chronischer Polyarthritis überzeugend belegt. Untermuert wird das Ergebnis durch die Arthrostudien, insbesondere durch eine Metaanalyse acht verschiedener Studien mit Rofecoxib (Langman et al., JAMA 1999; 282: 1929-33): Im Vergleich zu NSAR wurde unter dem COX-2 spezifischen Hemmer eine glatte Halbierung des relati-

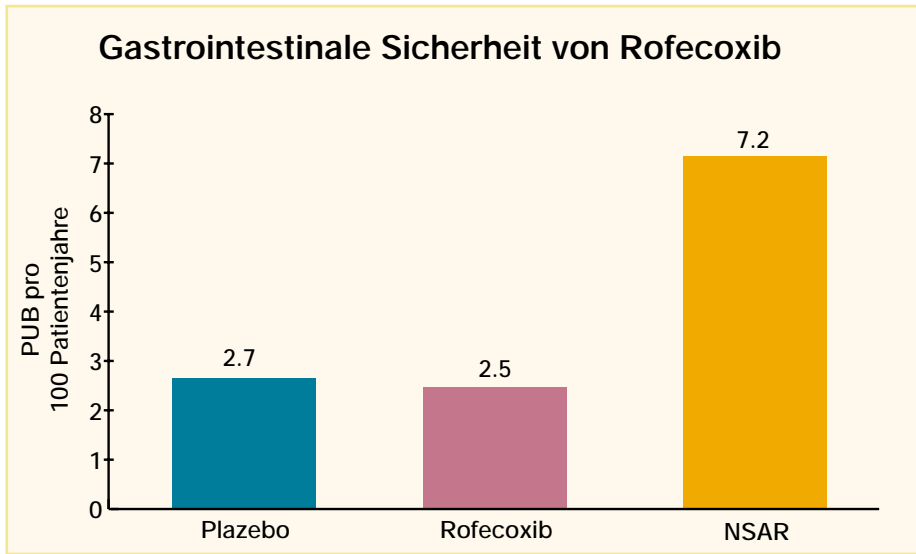


Abb. 7: Rate der Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUB) pro 100 Patientenjahre

ven Risikos für gastrointestinale Ereignisse beobachtet. Die Risikoreduktion entsprach in der Grössenordnung (55%) exakt der Risikoreduktion, die die VIGOR-Studie für die chronische Polyarthrits ermittelt hat (54%).

Darüber hinaus erlaubt die Metaanalyse auch den Placebovergleich, der ja in der VIGOR-Studie wegen des fehlenden Placeboarms 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. „Wir haben jetzt endlich eine Therapie zur Verfügung, die viel sicherer ist als herkömmliche NSAR und deren gastrointestinale Nebenwirkungen auf Placeboniveau liegen“, folgerte Prof. Hochberg.

Gute Schmerzkontrolle bei chronischer Polyarthrits

Die Wirksamkeit von Rofecoxib war zunächst nur an Patienten mit Arthrose und in verschiedenen Schmerzmodellen (Zahnschmerzen, postoperative Schmerzen) gezeigt worden. Im Vergleich zu hochdosierten NSAR (z. B. 150mg Diclofenac oder 2400mg Ibuprofen) hatte sich der COX-2 spe-

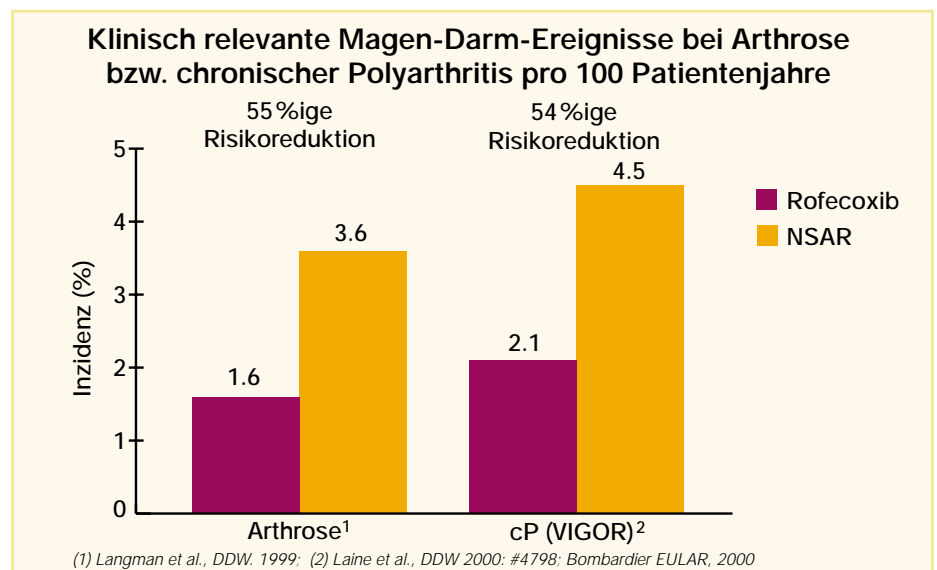
zifische Hemmer als ebenso effizient erwiesen, sowohl bezüglich der Schmerzlinderung als auch in der Besserung funktioneller Parameter.

Inzwischen ist Rofecoxib auch bei der chronischen Polyarthrits gut untersucht, berichtete **Professor Dr. Josef Smolen**, Rheumazentrum am Krankenhaus Wien-Lainz. Eine erst kürzlich abgeschlossene Studie an über 650 Patienten zeigt eine gute Wirksamkeit von Rofecoxib in den Dosierungen 25mg und 50mg pro Tag, wobei sich ein signifikanter Unter-

schied gegenüber Placebo, jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen ergab. Die Wirkung blieb über die gesamte Studiendauer von einem Jahr erhalten, beide Dosierungen wurden gut vertragen.

In der Dosis von 25mg bzw. 50mg war Rofecoxib signifikant besser als Placebo und führte zu einer Verbesserung der sog. ACR-Kriterien der rheumatoiden Arthrits (Gesamtscore der Krankheitsaktivität) um 45 bis 50%, berichtete Prof. Smolen. Es kam zu einer Verringerung der Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke und einer Verbesserung der globalen Krankheitsaktivität sowohl aus der Sicht des Patienten wie des behandelnden Arztes. Im Vergleich zu Naproxen in der üblichen Standarddosis für die chronische Polyarthrits (500mg 2mal täglich) erwies sich Rofecoxib (25/50mg 1mal täglich) als ebenbürtig.

Fast 30% der Patienten nahmen gleichzeitig Methotrexat ein. Die zusätzliche Behandlung mit Rofecoxib führte jedoch zu keiner Veränderung der Methotrexat-Plasmaspiegel. Inter-



(1) Langman et al., DDW, 1999; (2) Laine et al., DDW 2000; #4798; Bombardier EULAR, 2000

Abb. 8: Rofecoxib-Studie bei chronischer Polyarthrits, ACR-Responderrate

aktionen sind nicht zu erwarten, Dosisanpassungen überflüssig, unterstrich der Rheumatologe. Kein Patient musste die Therapie aufgrund einer Blutdruckerhöhung abbrechen. Dagegen führten Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von NSAR, zu fünf Therapieabbrüchen: zweimal unter 25 mg Rofecoxib, einmal unter 50 mg Rofecoxib, aber auch zweimal in der Placebogruppe. Weitere Phase-III-Studien zur chronischen Polyarthritiden sind im Gange.

Auch die VIGOR-Studie bestätigte die gute Wirksamkeit des COX-2 spezifi-

schon Hemmers bei chronischer Polyarthritiden. Die Krankheitsaktivität besserte sich unter Rofecoxib ebenso-

gut wie unter Naproxen, die Zahl der Therapieabbrecher wegen unzureichender Wirkung war identisch.

Pharmakologische Daten zu Rofecoxib

Rofecoxib bekämpft Schmerz und Entzündung bei Arthrose. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5mg, einige Patienten profitieren von der Verdopplung auf 25mg. Dank der hohen Bioverfügbarkeit (>90%) und langen Halbwertszeit (>17Std.) erzielt die einmal tägliche Applikation eine anhaltende Wirkung über 24 Stunden. Die Einnahme kann unabhängig vom Essen zu jeder Tageszeit erfolgen. Interaktionen sind nicht zu befürchten, da die Metabolisierung über die Leber unabhängig von den Isoenzymen der P450-Gruppe erfolgt. Rofecoxib ist kein Sulfonamid und verursacht daher auch keine Sulfonamidallergien. Die Nebenwirkungen lagen in den Studien durchweg auf Placeboniveau. Wegen der COX-2-Expression in der Niere kann es jedoch, in gleicher Größenordnung wie bei konventionellen NSAR, zu einer geringgradigen Natrium-Retention mit Ödembildung kommen. Veränderungen von Leberfunktionstests, Blutdruck, Serum-Elektrolyten und -Kreatinin wurden nicht beobachtet.

Gastrointestinale Läsionen unter NSAR entwickeln sich oft ohne Vorwarnung. Gefährdete Patienten sind vorab nicht sicher identifizierbar. Für Professor Peter Lipsky, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, ist das Grund genug, COX-2 spezifischen Hemmern in allen Situationen, in denen NSAR notwendig werden, grundsätzlich den Vorzug zu geben.

densein noch die Abwesenheit gastrointestinaler Beschwerden ist ein zuverlässiger Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen“, betont der Experte (The Journal of Rheumatology 2000; 27:6, S. 1338-1340).

Epidemiologische Studien signalisieren ein erhöhtes Risiko in bestimmten Patientengruppen, etwa bei

- Alter über 65 Jahren,
- früherer Ulkuserkrankung,

Gastrointestinale Komplikationen sind mit Abstand das grösste Problem unspezifischer NSAR. Ihr ulzerogenes Potenzial basiert auf der Wirkung am COX-1-Enzym. COX-2 spezifische Hemmer wurden speziell dazu entwickelt, diese Klippe zu umschiffen. Angesichts einer vergleichbaren Wirksamkeit dürften sie ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, meint Prof. Lipsky. „Sie sollten daher in Betracht gezogen werden, wann immer eine antirheumatische Therapie durchgeführt wird.“

Schlussfolgerung für die Praxis

Ende der NSAR-Ära?

10% der NSAR-Ulzera sind durch lebensbedrohliche Komplikationen gekennzeichnet, die häufig erst mit dem Beginn der Katastrophe klinisch manifest werden. Die Beziehung zwischen dyspeptischen Beschwerden, endoskopisch verifizierten Ulzera und schweren Komplikationen ist unsicher. Symptome können ein Indiz für eine gefährliche Läsion sein, aber ebenso gut auch fehlen. „Weder das Vorhan-

- gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden, Antikoagulantien oder Aspirin,
- hochdosierter NSAR-Therapie.

„Unabhängig von diesen speziellen Risikofaktoren sollte aber nicht vergessen werden, dass unspezifische NSAR jedes Individuum einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen aussetzen“, betont Prof. Lipsky.

Die Empfehlung, zur Vermeidung gastrointestinaler Therapierisiken bei symptomatischer Arthrose erst einmal auf Paracetamol zurückzugreifen, hält der Rheumatologe für nicht mehr zeitgemäss, zumal sie auch vor Einführung der Coxibs formuliert wurde. Er zitiert eine Metaanalyse, die den NSAR eine bessere Wirksamkeit auf die Schmerzen bescheinigt als dem Analgetikum. Gleichzeitig waren die gastrointestinalen Komplikationen unter NSAR aber höher als unter Paracetamol. Im Zeitalter der COX-2 spezifischen Hemmer kann man den Arthrosepatienten jetzt

die bessere Wirkung ohne das höhere Risiko bieten, folgert Prof. Lipsky. Gastrointestinale Komplikationen sind jedoch nicht die einzigen Nebenwirkungen, die es zu beachten gilt. Effekte wie die Ödembildung sind nicht auf die unselektiven NSAR beschränkt. Wegen der zumindest teilweise COX-

2-regulierten Natriumexkretion in der Niere ist auch unter COX-2-Hemmern damit zu rechnen, und zwar in etwa gleicher Grössenordnung wie unter klassischen NSAR. Bei Herz- oder Niereninsuffizienz sind auch die Coxibs nur mit Vorsicht einzusetzen. Der Arzt hat hier nach wie vor eine sorg-

fältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, betont der Rheumatologe.

„COX-2 spezifische Hemmer sollten in Betracht gezogen werden, wann immer eine antirheumatische Therapie durchgeführt wird!“

(Prof. Dr. Peter Lipsky, Dallas)

Für viele Ärzte ist Paracetamol bei Arthroseschmerzen immer noch die erste Wahl. Sobald jedoch eine entzündliche Komponente im Spiel ist, sind stärkere Geschütze nötig. Die erste Vergleichsstudie mit Rofecoxib zeigt die deutliche Überlegenheit des COX-2 spezifischen Hemmers.

Therapy of Pain and Inflammation" im Rahmen des EULAR 2000-Kongresses in Nizza. Die US-Studie schloss 382 Patienten mit Kniearthrose im Durchschnittsalter von 63 Jahren ein. Die Patienten erhielten pro Tag entweder 12,5 mg Rofecoxib, 25 mg Rofecoxib, 200 mg Celecoxib oder 4x1000 mg Paracetamol. Mit Ausnahme von 12,5 mg Rofecoxib ent-

dauer betrug 6 Wochen. Das Ansprechen auf die Therapie wurde 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 arthrosotypische Beschwerden wie nächtliche Schmer-

Rofecoxib gegen Arthroseschmerz Deutlich stärker als hochdosiertes Paracetamol

NSAR scheinen bei Arthroseschmerzen wirksamer zu sein als einfache Analgetika, werden aber wegen der gastrointestinalen Risiken nur zurückhaltend eingesetzt. Rofecoxib hat seine Ebenbürtigkeit gegenüber NSAR in zahlreichen Studien belegt. Ein direkter Vergleich mit Paracetamol stand aber noch aus. Eine aktuelle Untersuchung schliesst diese Lücke. In der jeweils für die Arthro-

sprachen alle Dosierungen der jeweils für die Arthro-

sprachen alle Dosierungen der jeweils für die Arthro-

zen, Ruheschmerzen und Schmerzen beim Gehen einschliesst. Die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität

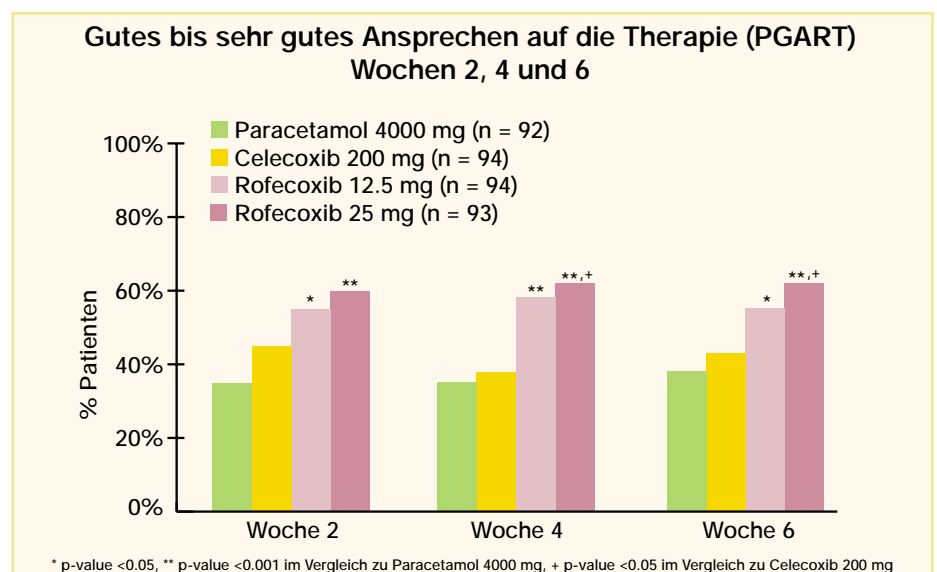


Abb. 9: Vergleich von Rofecoxib in zwei Dosierungen mit Celecoxib und Paracetamol

erfolgte nach der PGART-Skala (Patient and Investigator Global Assessment of Response to Therapy Scale).

Schon in den ersten 6 Behandlungstagen besserte 25 mg Rofecoxib Ruheschmerzen und nächtliche Schmerzen stärker als 4000 mg Paracetamol und auch stärker als 200 mg Celecoxib. Die Schmerzen beim Gehen auf der Ebene, als Mass für die Funktion, wurden unter 25 mg Rofecoxib stär-

ker gelindert als unter Paracetamol. Ein gutes bis sehr gutes Ansprechen zeigten nach Ablauf der vollen 6 Wochen mehr Patienten unter 25 mg Rofecoxib als in allen anderen Therapiarmen.

Bei allen Endpunkten erreichte die Differenz zwischen der mit 25 mg Rofecoxib behandelten Gruppe und der Paracetamol-Gruppe statistische

Signifikanz. Für die meisten Zielparame-ter zeichnete sich eine klare Hierarchie bezüglich der Wirksamkeit ab, wobei 25 mg Rofecoxib am besten und Paracetamol am schlechtesten abschnitt. 200 mg Celecoxib und 12,5 mg Rofecoxib lagen in der Effizienz dazwischen. Alle vier Behandlungsregimes wurden gut vertragen, mit vergleichbaren Nebenwirkungs-raten, berichtete Prof. Kvien.

Bevölkerungsstudien signalisieren eine 40 bis 50%ige Reduktion der Mortalität an Kolorektalkarzinomen bei regelmäßiger Einnahme von Aspirin und anderen NSAR. Dies eröffnet eine mögliche prophylaktische Indikation für COX-2 spezifische Hemmer. Erste Studien dazu laufen schon.

zeigen jedoch, dass bei der Tumorge-nese vor allem die COX-2-Expression erhöht ist, berichtete **Professor Dr. Raymond Dubois**, Gastroenterologe am Vanderbilt University Medical Center, Nashville, bei der diesjährigen „Digestive Disease Week“ in San Diego. Eine gesteigerte COX-2-Expression findet man bei 85 % aller Adenokarzinome und bei 40-50 %

delt man sie mit COX-2 spezifischen Hemmern, dann zeigen sie eine signifi-kante Abnahme der Zahl ihrer Kolonpolypen. Ob diese Prophylaxe auch einen Schutz vor Karzinomen bietet, muss aber erst noch nachgewie-sen werden.

Eine zweite Zukunftsindikation stellt die Verwendung von COX-2 spezifi-

Ausblick:

Coxibs gegen Dickdarmkrebs und Alzheimer?

Der Kolorektalkrebs ist eine der Haupttodesursachen in den westli-chen Industrieländern, allein in den USA fielen ihm 1999 mehr als 55 000 Menschen zum Opfer. Umwelt- und Ernährungseinflüsse spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung, ebenso bekannte genetische Risikofaktoren.

Eine Mortalitätssenkung wurde sowohl bei voller antientzündlicher Dosis als auch bei niedrigen Dosen von NSAR beobachtet. Das stimu-lierte die Erforschung der Rolle des Cyclooxygenase-Enzyms im Rahmen der Krebsentstehung.

Konventionelle NSAR hemmen sowohl COX-1 als auch COX-2. Ergebnisse der Grundlagenforschung

der Adenome. Aktuelle Daten legen den Schluss nahe, dass COX-2 auch eine wichtige Rolle bei der Tumoran-genese spielt.

Tatsächlich war die experimentelle Modulation von COX-2 in der Lage, das Tumorzellwachstum zu beeinflus-sen. In vitro inhibierte die Zugabe eines COX-2 spezifischen Hemmers zu menschlichen Kolonkarzinomzel-len die übermäßige COX-2-Expressi-on. Im Tiermodell, z. B. bei Mäusen, konnte das Tumorzellwachstum mit einem COX-2-Hemmer sogar komplett gestoppt werden. Darüber zeigten die COX-2-Hemmer potente anti-angioge-netische Eigenschaften. Inzwischen gibt es auch erste Studien an Patienten mit familiärer Polyposis coli. Behan-

schen Hemmern zur Vorbeugung der Alzheimer-Erkrankung dar. Sie basiert auf zwei Beobachtungen: Zum einen wurden im Gehirn von Alzheimer-Pati-enten Entzündungsherde mit hoher COX-2-Expression nachgewiesen. Zum anderen ist die Alzheimer-Erkrankung bei Rheuma- oder Schmerzpatien-ten, die chronisch mit NSAR behandelt wurden, ausgesprochen selten. Exper-ten leiteten daraus die Hypothese ab, dass die COX-2-Hemmung eine Pro-phyllaxe der Alzheimer-Erkrankung dar-stellen könnte. Mit bisherigen NSAR liess sich diese Therapie wegen der Nebenwirkungen langfristig kaum rea-lisieren. Die besser verträglichen COX-2 spezifischen Hemmer bieten jetzt die Chance, die präventive Wirkung in Risikogruppen zu überprüfen.