

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## Zur Sicherheit von COX-2-Inhibitoren

Mit Rofecoxib und Celecoxib stehen in Deutschland zwei selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren zur Verfügung. Rofecoxib (Vioxx®) wurde im Dezember 1999 eingeführt, Celecoxib (Celebrex®) im Juni 2000. Beide Arzneimittel sind zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthritiden (Rheumatoide Arthritis). Die Wirkstoffe zeigen eine hohe Selektivität für die Cyclooxygenase 2, wodurch der durch die Cyclooxygenase 1 vermittelte Schutz der Prostaglandine auf die Magenmukosa und die Nierendurchblutung erhalten bleibt. Experimentell angelegte Studien zeigen eine signifikante Abnahme von peptischen Mukosaläsionen unter COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu konventionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

In den 420 Verdachtsfällen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der gemeinsamen Datenbank des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der AkdÄ zu Rofecoxib und den 223 Meldungen zu Celecoxib bis November 2001 betreffen 64 Prozent (Rofecoxib) und 62 Prozent (Celecoxib) der berichteten Symptome den Magen-Darm-Trakt. Zu den häufigsten genannten Nebenwirkungen für beide Arzneimittel zählen gastrointestinale Blutungen, Magenulkus, Duodenalulkus, Ulkuserosion und Gastritis. Darunter sind neun Beobachtungen mit letalem Ausgang (acht Blutungen, eine Ulkuserosion), über die im Zusammenhang mit einer Rofecoxib-Einnahme berichtet wurde, und zwei bei Celecoxib-Therapie (eine Blutung, eine Divertikelperforation), wobei der frühere Zulassungszeitpunkt und die höheren Verordnungsanzahlen von Rofecoxib zu berücksichtigen sind. Diese Patienten waren wenigstens 65 Jahre alt, und nur in einer dieser Beobachtungen wurde nach den vorliegenden Informationen die zusätzliche Gabe von Diclofenac als mitauslösend angesehen.

Die zum Zeitpunkt der Markteinführung der COX-2-Inhibitoren publizierten Studien zeigten eine gegenüber

nichtselektiven NSAR (Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac) erwartete Reduktion der Inzidenz peptischer Ulzera von 15–20 Prozent auf 2,7–7,5 Prozent (1–4). Die Häufigkeit von Ulkuskomplikationen war unter den nichtselektiven NSAR achtfach größer. Kritisch ist anzumerken, dass a) in den meisten Studien das besonders mit gastrointestinalen Nebenwirkungen behaftete Naproxen verwendet wurde, b) die Dosen der NSAR in einem für die Langzeittherapie unverträglich hohen Bereich lagen, c) die Studiendauer in der Regel maximal 12 Wochen betrug (5).

Ein anderes Bild ergaben die im Jahre 2000 veröffentlichten großen Studien mit Vioxx® (VIGOR) und Celebrex® (CLASS) mit jeweils etwa 8 000 Patienten über sechs Monate. In der CLASS-Studie war die Gesamtzahl der Ulzera und Ulkuskomplikationen mit 2,08 Prozent für Celecoxib und 3,54 Prozent für die Vergleichs-NSAR (Diclofenac, Ibuprofen) signifikant unterschiedlich (6). Dieser Unterschied war für die Komplikationen alleine nicht mehr signifikant (0,76 vs. 1,45 Prozent;  $p = 0,09$ ). In der VIGOR-Studie war die Inzidenz von Ulzera und Komplikationen bei Rofecoxib 2,1 Prozent, bei Naproxen 4,5 Prozent, die Komplikationsrate war 0,6 und 1,4 Prozent pro 100 Patienten/Jahr (7). Die Gesamtzahl der Todesfälle war in beiden Studien vergleichbar. Die Ergebnisse der CLASS-Studie werfen einige Fragen auf, da nur die Daten über sechs Monate ausgewertet wurden, während die bereits vorhandenen 12 Monatsdaten keinen signifikanten Vorteil von Celecoxib mehr erkennen lassen, nachdem im zweiten Halbjahr nahezu alle Ulkuskomplikationen in der Celecoxib-Gruppe auftraten (8).

Hinzu kommt ein weiteres Problem in der VIGOR-Studie: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt traten in der Rofecoxib-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied könnte dadurch bedingt sein, dass im Studienprotokoll jegliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) ausgeschlossen war (9). Der Aspekt des kardiovaskulären Risi-

kos wird untermauert sowohl durch tierpharmakologische Befunde als auch – wenn auch ohne sichere Bewertung eines Kausalzusammenhangs – durch Berichte aus der nationalen und internationalen Spontanerfassung. Im Gegensatz hierzu war in der CLASS-Studie, in der keine Unterschiede bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftraten, niedrig dosiertes ASS erlaubt. Die ASS-Einnahme wiederum eliminierte den Vorteil der COX-2-Inhibitoren bezüglich Ulkuskomplikationen (6): Unter Celecoxib und ASS hatten 2,91 Prozent, unter NSAR und ASS 2,12 Prozent der Patienten Komplikationen ( $p = 0,92$ ). Somit ist anzunehmen, dass der Vorteil der COX-2-Inhibitoren bei ASS-bedürftigen Patienten entfällt beziehungsweise dass die selektive COX-2-Hemmung mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erkauft wird.

Coxibe sind unter anderem bei aktiven peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen kontraindiziert. Bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen wie Ulzera und entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen oder bei Patienten mit erhöhtem gastrointestinalem Risiko ist Vorsicht angebracht. In den Fachinformationen wird erwähnt, dass Perforationen des oberen Gastrointestinaltraktes, Ulzera und Blutungen unter Gabe von Coxiben beobachtet wurden.

Angesichts der geschilderten Daten, insbesondere der Todesfälle, ist das Sicherheitsprofil der COX-2-Inhibitoren bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen gerade bei Risikopatienten erheblich geringer als angenommen. Bei Patienten mit einer Indikation zur ASS-Langzeitgabe ist ein Vorteil der Behandlung mit COX-2-Inhibitoren gegenüber nichtselektiven NSAR nicht zu erkennen.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz <http://www.akdae.de> abrufen.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das im Internet unter [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de) abrufbar ist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de) □