

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Cox-2-Hemmern und klassischen nicht- steroidalen Antirheumatika (NSAR)

Andreas Waltering, Lars Hemkens, Christiane Florack

(Stand der Bearbeitung: erste Version 08.07.2007; Update 16.12.2007)

Kontakt:

DIeM - Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH – <http://www.di-em.de>

Venloer Str. 301-303

50823 Köln

A. Waltering

E-Mail: a.waltering@di-em.de



1. Inhaltsverzeichnis

2.	Fragestellung	2
3.	Fazit	2
4.	Einleitung	4
5.	Methode	6
5.1.	Suchstrategie	6
6.	Cox-2-Hemmer	6
6.1.	Celecoxib (Celebrex®)	6
6.2.	Etoricoxib (Arcoxia®)	12
6.3.	Lumiracoxib (Prexige®)	15
6.4.	Parecoxib (Dynastat®)	18
7.	Nicht-selektive (klassische) NSAR	18
7.1.	Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac	18
8.	Diskussion	21
9.	Referenzen	23

2. Fragestellung

- Gibt es ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches kardiovaskuläres Ereignis bei einer längerdauernden Therapie mit den Cox-2-Hemmern Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib im Vergleich zu Placebo?
- Gibt es ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches kardiovaskuläres Ereignis bei einer längerdauernden Therapie mit den herkömmlichen NSAR Naproxen, Diclofenac oder Ibuprofen im Vergleich zu Placebo?
- Gibt es ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches kardiovaskuläres Ereignis bei einer längerdauernden Therapie mit Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib im Vergleich zu Naproxen, Diclofenac oder Ibuprofen?

3. Fazit

Die aktuellen Metaanalysen, basierend auf randomisierten kontrollierten Studien, respektive Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien weisen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Einnahme von Cox-2-Hemmern hin. In einer aktuellen Empfehlung der American Heart Association (AHA) wird das kombinierte relative Risiko von Rofecoxib, Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib und Valdecoxib gegenüber Placebo mit 1,86 (95% KI 1,33 bis 2,59) bei einem signifikanten p-Wert von 0,003 angegeben^[1].

In der gleichen Publikation finden sich Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber Placebo auch unter den nicht-selektiven oder sogenannten klassischen NSAR Ibuprofen (RR 1,51 (95% KI 0,96 bis 2,37)) und Diclofenac (RR 1,63 (95% KI 1,12 bis 2,37)), nicht aber unter Naproxen (RR 0,92 (95% KI 0,67 – 1,26)).

Der Vergleich zwischen allen Cox-2-Hemmern und Naproxen zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Coxibe (RR 1,56 (95% KI 1,20 bis 2,04))^[1].

In den USA ist zurzeit nur Celecoxib zugelassen, in Deutschland zusätzlich noch Lumiracoxib und Etoricoxib. Rofecoxib und Valdecoxib wurden aufgrund der kardiovaskulären Wirkungen vom Markt genommen.

Bei Betrachtung der in Deutschland zugelassenen Einzelsubstanzen zeigen sich für **Celecoxib (Celebrex®)** sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber den klassischen NSAR deutliche Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses.

Für **Etoricoxib (Arcoxia®)** ergibt sich aus den Metaanalysen ebenfalls ein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Placebo. Verglichen mit den klassischen NSAR scheint das Risiko unter Etoricoxib im Vergleich zu Naproxen ebenfalls erhöht, bezüglich Ibuprofen und Diclofenac gibt es keinen Hinweis auf einen relevanten Unterschied.

Bei der Auswertung der Ergebnisse für **Lumiracoxib (Prexige®)** ergeben sich Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Placebo und zu Naproxen. Im Bezug auf Ibuprofen und Diclofenac scheint sich die kardiovaskuläre Toxizität nicht relevant zu unterscheiden. (**UPDATE:** Seit dem 19.11.2007 ist der Vertrieb von Lumiracoxib wegen des Risikos einer schweren Leberschädigung in Deutschland ausgesetzt, es darf zur Zeit nicht verordnet werden).

Vergleicht man das kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil von **Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen** in placebokontrollierten Studien oder gegenüber nichtexponierten Patienten, so scheint vor allem Diclofenac, aber auch Ibuprofen das Risiko für ein vaskuläres Ereignis zu erhöhen. Eine Therapie mit Naproxen dagegen scheint nicht mit einem erhöhten Risiko einherzugehen.

Im Hinblick auf das **kardiovaskuläre Risiko** scheint Naproxen das Mittel der ersten Wahl für eine Dauertherapie zu sein.

4. Einleitung

Die Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) in der Therapie entzündlicher und nicht-entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer Schmerzsyndrome ist weit verbreitet, ihr diesbezüglicher Nutzen belegt. Weitere Indikationen, zum Beispiel die Krebsvorbeugung oder ein positiver Einfluss auf die Entwicklung einer Alzheimer Demenz werden kontrovers diskutiert. Sowohl der Nutzen, als auch die unerwünschten Effekte beruhen auf der Hemmung der Cyclooxygenasen 1 (Cox-1) und 2 (Cox-2), das Ausmaß der jeweiligen Hemmung variiert zwischen den einzelnen Substanzen. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist die Cox-1-Inhibition in der gastrointestinalen Mukosa Ursache von möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die schwere Komplikationen wie Ulkusbildung und schwere Blutungsereignisse umfassen. Die selektiven Cox-2-Hemmer wurden mit dem Ziel entwickelt, vorwiegend die Cyclooxygenase 2 zu hemmen und durch möglichst geringgradige Beeinflussung der Cyclooxygenase 1 im Vergleich zu den klassischen NSAR eine geringere gastrointestinale Toxizität aufzuweisen.^[2]

Im Rahmen dieser pathophysiologischen Überlegungen wurden jedoch auch die Bedenken geäußert, dass eine selektive Cox-2 Hemmung zu einer Imbalance des Prostacyclin-/Thromboxangleichgewichtes führt: Eine Unterdrückung der endothelialen Prostacyclinsynthese durch Cox-2-Hemmung führt zu einem relativen Übergewicht des Thromboxan A₂, dessen Bildung in den Thrombozyten durch COX-1 mediiert wird. Mit dem Verlust der antithrombotischen und vasodilatatorischen Prostacyclineffekte könnte somit der relative Thromboxan-A₂-Überschuss eine Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation und Thrombosen begünstigen und das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen.^[3;4]

Einem Mitarbeiter der FDA (Food and Drug Administration) fielen bereits bei der Bewertung der Daten der Kurzzeitstudien im Rahmen der Zulassung von Rofecoxib (Vioxx®) potentielle Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. In den 6-wöchigen Studien fanden sich in der Rofecoxibgruppe 12 (0,67%) thromboembolische Ereignisse bei 1.780 Patienten, gegenüber 1 (0,24%) bei den 412 Patienten der Placebogruppe.^[5]

In der einige Monate nach Zulassung von Rofecoxib im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlichten VIGOR-Studie wurde die absolute Zahl der Myokardinfarkte nicht genannt, es wurde jedoch aufgeführt, dass ein Myokardinfarkt in der Interventionsgruppe bei 0,4%, in der Placebogruppe bei nur 0,1% der Patienten auftrat.^[6] Innerhalb der nächsten 2 Jahre wurde das Medikament ungeachtet kritischer Stimmen und des durch den Vizeeditors des NEJM erhobenen Vorwurfs der bewussten Datenmanipulation^[7;8] massiv beworben. In dieser Zeit wurde der Hersteller in den USA (Merck & Co., Inc.,

USA¹) von der FDA verwarnt, dass im Zusammenhang mit der Werbung für Rofecoxib „nicht belegte Behauptungen“ gemacht würden, ein „off-label“-Gebrauch beworben werde und die Werbeaussagen „falsch, einseitig oder irreführend“ seien. Im Jahr 2004, nachdem sich auch in der APPROVE-Studie unter Gabe von Rofecoxib im Vergleich mit Placebo eine Verdopplung des kardiovaskulären Risikos gezeigt hatte, wurde Rofecoxib schließlich von Merck zurückgezogen.^[9;10]

Zwischenzeitlich zeigte sich auch in einer Studie von Pfizer zu Celecoxib (Celebrex®) bei Morbus Alzheimer, beendet im Jahre 2000, veröffentlicht erst im Januar 2005, ein Anstieg des kardiovaskulären Risikos in der Interventionsgruppe. Auch die 2005 publizierten Ergebnisse der „Adenoma Prevention with Celecoxib“ Studie^[11] zeigten eine dreifache Erhöhung des kardialen Risikos in der Interventionsgruppe unter 800 mg Celecoxib täglich. Im Rahmen der CLASS-Studie zur gastrointestinalen Toxizität von Celecoxib gab es in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Angaben zur Zahl der kardiovaskulären Todesfälle. Zum Beispiel wurde in der primären Publikation^[12] keine, im entsprechenden FDA-Bericht 13 und in einer weiteren Veröffentlichung von White et al. 20 kardiovaskuläre Todesfälle berichtet^[13]. Zudem wurden die Daten bezüglich des gastrointestinalen Nutzens nicht komplett veröffentlicht, das Fehlen eines signifikanten positiven Langzeiteffektes von Celecoxib gegenüber den klassischen NSAR verschwiegen^[14].

Im April 2005 wurde Pfizer von der FDA aufgefordert, den Cox-2-Hemmer Valdecoxib (Bextra®) wegen Sicherheitsbedenken bezüglich des kardiovaskulären Risikos und fehlenden Vorteils im Vergleich zu anderen NSAR freiwillig vom Markt zu nehmen. Davon ausgehend, dass es sich bei den unerwünschten kardiovaskulären Effekten um einen Klasseneffekt handeln könnte, wurden infolge von der FDA sowohl die Cox-2-Hemmer, als auch die klassischen NSAR (mit Ausnahme von ASS) mit einem entsprechenden Warnhinweis versehen. Im April dieses Jahres wurde von der FDA die Zulassung von Etoricoxib (Arcoxia®) für die USA abgelehnt. Die Begründung lautete unter anderem, dass kein ausreichender spezifischer Vorteil bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen zu erkennen sei, der die vorhandenen Risiken aufwiegen würde^[15].

Zusammenfassend ist die Datenlage bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit der einzelnen zugelassenen Coxibe und der klassischen NSAR in den verschiedenen Einzelstudien teilweise konträr, wir haben daher zur Beantwortung der Frage nach der kardiovaskulären Sicherheit nach aktueller systematischer, wenn möglich metaanalytischer Aufbereitung dieser Primärdaten gesucht.

¹ Außerhalb der USA Merck, Sharp & Dohme (MSD), nicht identisch mit der deutschen Merck KGaA, Darmstadt.

UPDATE: Zuletzt wurde am 19.11.2007 aufgrund der Berichte über schwere hepatische Nebenwirkungen der Vertrieb von Lumiracoxib (Prexige®) in Deutschland ausgesetzt^[16]. Bei der australischen Arzneimittelbehörde TGA (Therapeutic Goods Administration) waren zwischen März und August 2007 acht Meldungen über schwere Leberschädigungen einschließlich zweier Todesfällen und zweier Lebertransplantationen eingegangen^[17]. Auch in Kanada wurde Lumiracoxib im Oktober 2007 aus dem gleichen Grund von Markt genommen. In den USA wurde das Arzneimittel gar nicht erst zugelassen, dort erfolgte im September 2007 die Ablehnung durch die FDA.

5. Methode

5.1. Suchstrategie

Im Juni 2007 erfolgte eine computergestützte systematische Recherche nach Metaanalysen und systematischen Reviews zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter Therapie mit Cox-2-Hemmern oder klassischen NSAR mit Veröffentlichungsdatum nach Dezember 2004. Folgende Datenbanken wurden berücksichtigt: Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL) und Cochrane Health Technology Database (HTA). Die Referenzen der gefundenen und als potentiell relevant erachteten Arbeiten wurden ebenfalls auf infrage kommende Zitate durchgesehen. Ergänzend erfolgte eine freie Suche im Online-Angebot nationaler und internationaler HTA-Organisationen, in öffentlichen Studienregistern und auf den Seiten der FDA.

Zudem erfolgte zu den jeweiligen Themen eine systematische Nachsuche über den Zeitraum vom Zeitpunkt des in den aktuellsten Reviews angegebenen Suchdatums bis Juni 2007. Diese Nachsuche diente der Erfassung von Primärliteratur, die in den Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigt worden war.

6. Cox-2-Hemmer

6.1. Celecoxib (Celebrex®)

Celecoxib (Celebrex®), hergestellt von Pfizer, ist laut Fachinformation in Deutschland zur Behandlung aktivierter Arthrosen, der chronischen Polyarthritits und der Spondylitis ankylosans zugelassen^[18].

Unter den Übersichtsarbeiten finden sich zum einen Metaanalysen, welche die Daten aus Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien aufbereiten, zum anderen Metaanalysen, die nur die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zusammenfassen.

Vorteil der erstgenannten Metaanalysen ist die Beobachtung einer großen Patientenzahl über einen langen Zeitraum in einer Alltagssituation. Eindeutiger Nachteil ist jedoch die geringere Validität der eingeschlossenen Daten: Der zusätzliche Gebrauch von „over the counter“-Präparaten ist nicht immer dokumentiert und auch sonstige Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Verteilung weiterer bekannter und unbekannter Confounder können nicht sicher ausgeschlossen werden.

Bei den Metaanalysen auf Grundlage der RCTs müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden: Trotz der frühzeitig erhobenen Bedenken bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit der Cox-2-Hemmer wurden kaum Studien durchgeführt, die primär der Evaluation von solchen Sicherheitsaspekten dienten. Es wurde vielmehr versucht, das Anwendungsgebiet der Coxibe auszuweiten und weitere Indikationen wie zum Beispiel Prävention eines Morbus Alzheimer oder von Malignomen zu untersuchen. Daher haben die meisten dieser randomisierten kontrollierten Studien nicht die statistische Qualität (statistische Power), signifikante Unterschiede bezüglich eines kardiovaskulären Endpunkt zeigen zu können. Häufig ist im Studienprotokoll nicht dokumentiert, ob kardiovaskuläre Ereignisse systematisch erfasst wurden und wie eindeutig sie definiert waren (gilt auch für die Fall-Kontroll- und Kohortenstudien). Diese Unklarheiten finden dann gelegentlich, wie in der Einleitung bereits angeführt, ihren Ausdruck in widersprüchlichen Ereigniszahlen zwischen verschiedenen Publikationen derselben Studie. Von großer Bedeutung für die Ergebnisinterpretation ist auch die Tatsache, dass Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bei fast allen Studien von der Teilnahme aktiv ausgeschlossen wurden. Trotz dieser Einschränkungen ist jedoch die Datenbasis dieser, auf randomisierten kontrollierten Interventionsstudien beruhenden Metaanalysen als valider zu bewerten.

6.1.1. Metaanalysen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

1. Caldwell et al. veröffentlichten im Jahr 2006 eine Metaanalyse unter Einschluss aller bis dahin publizierten randomisierten kontrollierten Studien mit Celecoxib^[13]. Von den 48 gefundenen Studien wurden nur die sechs Arbeiten eingeschlossen, die eine Mindestdauer von 6 Wochen hatten und kardiovaskuläre Ereignisse berichteten. Insgesamt nahmen mehr als 12.500 Patienten teil, die tägliche Celecoxibdosis betrug 200 bis 800 mg, die Vergleichsgruppe wurde mit Placebo oder klassischen NSAR behandelt. Es wurden zwei Analysen durchgeführt. Einmal wurden nur die Studien miteinander verglichen, welche Celecoxib gegen Placebo evaluierten, in eine zweite Analyse wurden zusätzlich die Studien eingeschlossen in denen Celecoxib mit den klassischen NSAR respektive Paracetamol verglichen wurde.

In beiden Analysen fand sich ein statistisch signifikant höheres **Myokardinfarktrisiko** in der Gruppe der mit Celecoxib behandelten Patienten. Unter Berücksichtigung aller

Studien war das Infarktisiko in der Celecoxibgruppe nahezu doppelt so hoch, wie in der Placebo-/NSAR-Gruppe (0,83% vs. 0,38%; OR 1,88 (95% KI 1,15 bis 3,08)), bei ausschließlicher Betrachtung der placebokontrollierten Studien mehr als verdoppelt (1,13% vs. 0,41%; OR 2,26 (95% KI 1,0 bis 5,1)).

Bezüglich der Endpunkte **kardiovaskulärer Tod** und **kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse** war die jeweilige Rate der in der Celecoxibgruppe numerisch höher, aufgrund der oben genannten statistischen Einschränkungen war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Tabelle 1).

Tab. 1: Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Celecoxib vs. Placebo, respektive klassische NSAR

Endpunkt	Celecoxib vs. Placebo [%]	OR (95% KI)	Celecoxib vs. Placebo/NSAR [%]	OR (95% KI)
Myokardinfarkt	1,13 vs. 0,41	2,26 (1,0 bis 5,1)	0,83 vs. 0,38	1,88 (1,15 bis 3,08)
Kardiovaskulärer Tod	0,62 vs. 0,48	1,06 (0,38 bis 2,95)	0,40 vs. 0,31	1,02 (0,52 bis 1,99)
Kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse	2,85 vs. 1,82	1,38 (0,91 bis 2,10)	1,95 vs. 1,37	1,22 (0,92 bis 1,62)

2. Kearney et al. fassten in ihrer 2006 erschienenen Metaanalyse für Celecoxib die Ergebnisse aus 41 placebokontrollierten Studien von mindestens vierwöchiger Dauer zusammen^[19]. Insgesamt traten in 13.329 Personenjahren 113 vaskuläre Ereignisse auf. Unter Betrachtung des 95% KI fand sich ein signifikant höheres Risiko für den kombinierten Endpunkt vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Insult, kardiovaskulär bedingter Tod), vorwiegend aufgrund des 2,5-fach erhöhten Myokardinfarkttrisikos unter Celecoxib im Vergleich zu Placebo (Tabelle 2).

Tab. 2: Rate kardiovaskulärer Ereignisse pro Personenjahr unter Celecoxib vs. Placebo

Endpunkt	Celecoxib vs. Placebo	RR (95% KI)
Vaskuläre Ereignisse	84/8.976 vs. 29/4.953	1,60 (1,05 bis 2,43)
Myokardinfarkt	44/8.976 vs. 9/4.953	2,69 (1,32 bis 5,52)
Kardiovaskulärer Tod	23/8.976 vs. 9/4.953	1,41 (0,65 bis 3,04)

Adaptiert nach^[19], zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der anderen Metanalaysen werden die 95% Konfidenzintervalle angegeben (im Original Angabe der 99% KI).

3. In ihrer 2007 publizierten Metaanalyse fassten **Chen et al.** die Daten aus 8 Einzelstudien mit ca. 8.200 Teilnehmern zusammen, die Celecoxib mit Placebo bezüglich der Myokardinfarktrate verglichen^[20]. Es wurden nur doppelblinde Studien von mindestens 4 Wochen Dauer eingeschlossen. Es fand sich eine tendenzielle, aber nicht signifikante Risikoerhöhung durch Einnahme von Celecoxib (Tabelle 3). Der Vergleich von Celecoxib mit den klassischen NSAR, basierend auf 13 Studien mit fast 29.600 Patienten, zeigte ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 3).

Tab. 3: Myokardinfarkttrisiko im Vergleich Celecoxib vs. Placebo oder klassische NSAR

Vergleich	Studien	Ereignisrate	OR (95% KI)
Celecoxib vs. Placebo	8	37/5.632 vs. 9/2.251	1,68 (0,82 bis 3,42)
Celecoxib vs. NSAR (alle)	13	51/17.678 vs. 23/11.890	1,51 (0,93 bis 2,45)
Celecoxib vs. Naproxen	6	19/11.714 vs. 2/2.029	1,26 (0,41 bis 3,90)
Celecoxib vs. Ibuprofen	3	26/4.611 vs. 6/2.590	2,16 (0,83 bis 5,61)
Celecoxib vs. Diclofenac	5	42/13.765 vs. 16/6.463	1,28 (0,71 bis 2,31)

4. White et al. veröffentlichten 2007 eine Metanalyse, beruhend auf allen beim Hersteller Pfizer vorliegenden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die bis Ende 2004 abgeschlossen wurden und eine Mindestdauer von 12 Wochen hatten^[21]. Es wurde entweder Celecoxib mit Placebo oder mit den klassischen NSAR verglichen. Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Metaanalyse ist zu beachten, dass trotz Fertigstellung des Manuskriptes im Jahre 2006 und Publikation im Jahre 2007 drei zwischenzeitlich erschienene Einzelstudien (ADAPT^[22], APC^[23], PreSAP^[24]), die zum Teil wegen einer 3 bis 4-fach höheren Rate kardialer Ereignisse unter Celecoxib abgebrochen wurden, keine Berücksichtigung fanden, obwohl sie den Autoren nach eigener Aussage bekannt waren. Durch Einbeziehung der genannten Studien wären die Ergebnisse bezüglich des kardiovaskulären Risikos von Celecoxib eher noch nachteiliger ausgefallen. Zudem hatten nur wenige der eingeschlossenen Arbeiten eine Dauer von mehr als 12 Wochen, so dass keine Aussage über das Risiko einer längerfristigen Einnahme gemacht werden kann. Erwähnenswert scheint, dass die statistische Auswertung durch Mitarbeiter der Herstellerfirma erfolgte, auch ein weiterer Autor sowie der Seniorautor sind Pfizermitarbeiter. Die Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (Tabelle 4).

Tab. 4: Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Celecoxib vs. Placebo, respektive klassische NSAR

Endpunkt	Celecoxib vs. Placebo (pro 100 Pat.-Jahre)	RR (95% KI)	Celecoxib vs. klassische NSAR	RR (95% KI)
Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Insult	1,42 vs. 1,20	1,11 (0,47 bis 2,67)	0,96 vs. 1,12	0,90 (0,60 bis 1,33)
Kardiovaskulärer Tod	0,63 vs. 0,51	1,26 (0,33 bis 4,77)	0,21 vs. 0,43	0,57 (0,28 bis 1,14)
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	0,39 vs. 0,17	1,56 (0,21 bis 11,9)	0,57 vs. 0,34	1,76 (0,93 bis 3,35)

5. In einem von **Scott et al.** im März 2007 veröffentlichten Review wurden neben RCTs auch Fall-Kontroll- und Kohortenstudien bezüglich des **Myokardinfarkttrisikos** ausgewertet^[25].

Bei der Zusammenfassung nur der RCTs, die Celecoxib mit Placebo oder klassischen NSAR verglichen, wurde keine signifikante Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos durch Celecoxib gesehen (RR 0,91; (95% KI 0,39 bis 2,14)). Im Gegensatz zu dem o.g. älteren Review von Caldwell et al. wurden jedoch nur 4 Studien berücksichtigt, die insgesamt ca. 8.500 Patienten einschlossen.

6.1.2. Zusammenfassung und Bewertung Celecoxib

Die qualitativ hochwertigsten und methodisch transparentesten Metaanalysen (Caldwell 2005, Kearney 2006, Chen 2007)^[13;19;20] zeigen einen deutlichen Trend zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses, vorwiegend eines Myokardinfarktes, unter Einnahme von Celecoxib im Vergleich zu Placebo. Ein ähnlicher Trend zeigt sich auch im Vergleich zur Einnahme klassischer NSAR, wobei nur in einer Metaanalyse dezidierte Aussagen zu den einzelnen Substanzen Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen gemacht werden^[20].

Die beiden Metaanalysen, die ein günstigeres Bild für Celecoxib zeichnen (White 2007, Scott 2007)^[21;25], schließen, zum Teil bewusst, wichtige Studien mit hoher Ereigniszahl zu Ungunsten von Celecoxib aus. Diese Daten sind daher als unvollständig, weniger valide und zum Vorteil von Celecoxib verzerrt zu betrachten.

6.1.3. Metanalysen auf Basis von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

Die Ergebnisse dieser Analysen werden in Tabelle 5 tabellarisch zusammengefasst. Wie bereits diskutiert, ist die Validität der aus diesen Analysen abzuleitenden Aussagen durch die geringere Qualität der eingeschlossenen Arbeiten und der damit verbundenen potentiellen Verzerrungsmöglichkeiten deutlich eingeschränkt. Die Daten müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Auch in diesen explorativen Arbeiten bestätigt sich zum Teil der Trend zu einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter Celecoxib, verglichen zu keiner entsprechenden Exposition. Dies wird insbesondere für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Ausgangsrisiko (Gisalsen 2006) deutlich.

Tab. 5: Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Celecoxib vs. keine Einnahme

Publikation	Studientypen	Endpunkt	Resultat (95% KI)
Mc Gettigan 2006 ^[26]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod	RR 1,06 (0,91 bis 1,23)
Hernandez-Diaz 2006 ^[27]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 0,96 (0,90 bis 1,02)
Scott 2007 ^[25]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	Fall-Kontrollstudien OR 1,01 (0,73 bis 1,39) Kohortenstudien OR 1,06 (1,00 bis 1,13)
Helin-Salmivaara 2006 ^[28]	Register	Myokardinfarkt	OR 1,23 (1,00 bis 1,51) OR adj. ² 1,06 (0,83 bis 1,34)
Gisalsen 2006 ^[29]	Register von Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese	Tod	HR 2,57 (2,15 bis 3,08)

² Adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren und bestehende Statin-, Betablocker-, Hormon- und Clopidogreltherapie.

6.2. Etoricoxib (Arcoxia®)

Etoricoxib (Arcoxia®), hergestellt von Merck & Co., USA (MSD), ist in Deutschland zur Behandlung aktivierter Arthrosen, der chronischen Polyarthritits und der akuten Gichtarthritits zugelassen^[30], eine Zulassung in den USA wurde aktuell von der FDA abgelehnt^[31]. Auch für Etoricoxib finden sich Metaanalysen, basierend auf RCTs und auf Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. Zusätzlich zu den Metaanalysen wird infolge noch das Ergebnis des MEDAL-Programmes^[32] aufgeführt, dessen Resultat in den Übersichtsarbeiten noch nicht berücksichtigt wurde.

6.2.1. Metanalysen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

1. In ihrer Arbeit von 2005 fassten **Aldington et al.** die Ergebnisse von fünf randomisierten kontrollierten Studien zusammen, die Etoricoxib mit Placebo und/oder Naproxen verglichen^[33]. Insgesamt umfasste die Population 2.919 Patienten, die Studien dauerten lediglich zwischen 6 und 12 Wochen. Patienten mit bekannten kardiovaskulären Vorerkrankung waren in allen Studien von der Teilnahme ausgeschlossen, kardiovaskuläre Ereignisse wurden nicht immer systematisch erfasst.

Insgesamt traten bei den 1.441 Probanden unter Etoricoxib 7 kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse auf, bei den 906 Probanden der Placebogruppe 1 Ereignis und bei den 572 Patienten unter Naproxen kein Ereignis (Etoricoxib vs. Placebo 0,5% vs. 0,1%; OR 1,49 (95% KI 0,42 bis 5,31)).

2. Im Jahr 2006 veröffentlichten **Curtis et al.**, allesamt Mitarbeiter des Herstellers, eine Metaanalyse aller Daten der von Merck (MSD) durchgeführten Phase IIb/III Studien von mindestens 4 wöchiger Dauer^[34]. Insgesamt wurden 12 zwischen 1998 und 2002 durchgeführte Studien eingeschlossen, die ca. 6.500 Patientenjahre umfassten. Die längsten placebokontrollierten Studien hatten eine Maximaldauer von 12 Wochen, die längste NSAR-kontrollierte von ca. 2,5 Jahren. Als relevante thromboembolische Ereignisse wurden kardiovaskuläre Ereignisse, plötzlicher oder unerklärbarer Tod, periphere vaskuläre Ereignisse und cerebrovaskuläre Ereignisse ausgewertet. Im Vergleich zu Placebo und insbesondere zu Naproxen fand sich numerisch ein Trend zu Ungunsten von Etoricoxib. Den Hauptteil der thromboembolischen Ereignisse machten die kardialen Ereignisse und hierbei die akuten Myokardinfarkte aus.

Verglichen mit Ibuprofen und Diclofenac gab es keinen Hinweis auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko unter Etoricoxib (Tabelle 6).

Tab. 6: Thromboembolische Ereignisse unter Etoricoxib vs. Placebo, respektive klassische NSAR

Vergleich	Ereignisrate (pro 100 Pat.-Jahre)	RR (95% KI)
Etoricoxib vs. Placebo	1,25 vs. 1,19	1,11 (0,32 bis 3,81)
Etoricoxib vs. Diclofenac/Ibuprofen	0,79 vs. 0,80	0,83 (0,26 bis 2,64)
Etoricoxib vs. Naproxen	1,37 vs. 0,81	1,70 (0,91 bis 3,18)

3. Kearney et al. fassten in ihrer 2006 erschienenen Metaanalyse für Etoricoxib die Ergebnisse aus 17 placebokontrollierten Studien von mindestens vierwöchiger Dauer zusammen^[19]. Insgesamt traten während 1.167 Personenjahren 9 vaskuläre Ereignisse auf. Kardiovaskuläre Ereignisse waren im Vergleich zu Placebo numerisch häufiger (Tabelle 7).

Tab. 7: Rate kardiovaskulärer Ereignisse pro Personenjahr unter Etoricoxib vs. Placebo

Endpunkt	Celecoxib vs. Placebo	RR (95% KI)
Vaskuläre Ereignisse	7/753 vs. 2/414	1,92 (0,40 bis 9,22)
Myokardinfarkt	2/753 vs. 0/414	2,75 (0,13 bis 57,19)
Kardiovaskulärer Tod	3/753 vs. 0/414	3,85 (0,20 bis 74,41)

Adaptiert nach^[19], zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der anderen Metanalaysen werden die 95% Konfidenzintervalle angegeben (im Original Angabe der 99% KI).

4. In ihrer 2007 publizierten Metaanalyse fassten **Chen et al.** die Ergebnisse von 3 RCTs mit insgesamt 7.978 Patienten zusammen, bei denen Etoricoxib mit den klassischen NSAR verglichen wurde^[20]. Bezüglich eines Vergleiches mit Placebo wurde lediglich eine Studie identifiziert. Für beide Vergleiche zeigt sich eine tendenzielle Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos unter Etoricoxibmedikation (Tabelle 8).

Tab. 8: Myokardinfarkttrisiko im Vergleich Etoricoxib vs. Placebo oder klassische NSAR

Vergleich	Studien	Ereignisrate	OR (95% KI)
Etoricoxib vs. Placebo	1	1/323 vs. 0/323	3,00 (0,12 bis 74,15)
Etoricoxib vs. NSAR (alle)	3	20/4.165 vs. 11/3.813	1,60 (0,78 bis 3,26)
Etoricoxib vs. Naproxen	2	2/572 vs. 0/295	1,55 (0,16 bis 14,94)
Etoricoxib vs. Diclofenac	1	18/3.593 vs. 11/3.518	1,61 (0,76 bis 3,40)

6.2.2. Das MEDAL-Programm

Streng genommen handelt es sich auch bei den 2006 von **Cannon et al.** veröffentlichten Ergebnissen des MEDAL-Programmes um eine vorher spezifizierte metaanalytische Zusammenfassung von kardiovaskulären Ereignissen aus drei Einzelstudien (EDGE 1, EDGE 2, MEDAL), in denen Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis zufällig einer Behandlung mit 60 oder 90 mg Etoricoxib oder 150 mg Diclofenac täglich zugeordnet worden waren^[32]. Die MEDAL-Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, es sollte gezeigt werden, dass Etoricoxib dem Diclofenac bezüglich des kardiovaskulären Risikos nicht unterlegen ist. Insgesamt wurden 37.401 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten nachbeobachtet, ca. 13.200 Patienten hatten eine vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankung oder mindestens zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren.

In der Etoricoxibgruppe trat bei 320 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis (u.a. erstes Auftreten eines Myokardinfarktes, einer instabilen Angina pectoris, eines ischämischen Insultes oder einer Lungenembolie) auf, in der Diclofenacgruppe bei 323 Patienten (1,24 vs. 1,30 pro 100 Patientenjahre; Hazard Ratio (HR) 0,95 (95% KI 0,81 bis 1,11)). Unter Etoricoxib kam es signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen wegen Hypertonie, Ödemen und tendenziell auch wegen Herzinsuffizienz.

Die Rate komplizierter gastrointestinaler Ereignisse (Perforation, Obstruktion, gesichertes Ulkus oder starke Blutung) war zwischen beiden Therapiearmen nahezu identisch (0,30 vs. 0,32 pro 100 Patientenjahre), die Gesamtrate gastrointestinaler Nebenwirkungen von Etoricoxib im Vergleich zu Diclofenac signifikant geringer (0,67 vs. 0,97 pro 100 Patientenjahre; HR 0,69 (95% KI 0,57 bis 0,83)).

Diese Ergebnisse müssen im Hinblick auf die Auswahl von Diclofenac als Vergleichsmedikation kritisch interpretiert werden (siehe Kapitel 6.2.4.).

6.2.3. Metanalysen auf Basis von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

Es wurde keine entsprechende Metaanalyse gefunden. Eine Registerauswertung von Helin-Salmivaara et al. aus dem Jahre 2006 wies auf ein erhöhtes Myokardinfarkttrisiko unter Etoricoxibeinnahme im Vergleich zu keiner Exposition hin ($OR_{adj.} 2,21$ (95% KI 1,18 bis 4,14))^[35].

6.2.4. Zusammenfassung und Bewertung Etoricoxib

Sämtliche Übersichtsarbeiten deuten auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von Etoricoxib verglichen mit Placebo hin. Bezüglich des Risikos im Vergleich zu den klassischen NSAR ergibt sich ein inhomogenes Bild: Während die Metaanalysen von

Curtis^[34] und Chen^[20] auf ein gegenüber Naproxen erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Etoricoxibeinnahme hinweisen, zeigen die Ergebnisse des MEDAL-Programmes^[32] und die entsprechenden Daten von Curtis ein gegenüber Diclofenac vergleichbares Risiko. Eine spezifische Aussage für Ibuprofen kann nicht getroffen werden.

Zum MEDAL-Programm bleibt noch anzumerken, dass an der Durchführung und Auswertung auch dieser Studie maßgeblich Mitarbeiter der Herstellerfirma von Etoricoxib (Merck & Co. (MSD)) beteiligt waren und trotz des bereits bestehenden Wissens um das günstigere kardiovaskuläre Risikoprofil von Naproxen als Kontrollpräparat Diclofenac eingesetzt wurde. Ob dies bewusst geschah, bleibt spekulativ, jedoch räumte ein Firmensprecher bei der FDA-Anhörung im Rahmen des Zulassungsantrages ein, dass Merck & Co. (MSD) bei einem Vergleich mit Naproxen, wie bereits bei Rofecoxib (Vioxx®) eine Bestätigung des Vorteils von Naproxen bezüglich des kardiovaskulären Risikos erwartet hätte^[36].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde dem Präparat wegen der Sicherheitsbedenken, denen nach Ansicht der FDA kein präparatspezifischer Nutzen gegenübersteht, eine Zulassung in den USA verweigert.

6.3. Lumiracoxib (Prexige®)

Lumiracoxib (Prexige®) vom Hersteller Novartis, ist seit Ende 2006 in Deutschland zur Behandlung der aktivierten Knie- u. Hüftgelenksarthrose zugelassen^[37]. Initial wurde die Zulassung in den USA von der FDA 2003, u.a. wegen des suggestiven Handelsnamen, abgelehnt, im März 2007 wurde die Zulassung erneut beantragt. Die Entscheidung der FDA steht zurzeit noch aus. Es finden sich für Lumiracoxib nur Metaanalysen basierend auf randomisierten kontrollierten Studien, entsprechende Zusammenfassungen von Ergebnissen aus Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien wurden nicht identifiziert.

UPDATE: Zuletzt wurde am 19.11.2007 aufgrund der Berichte über schwere hepatische Nebenwirkungen der Vertrieb von Lumiracoxib (Prexige®) in Deutschland ausgesetzt^[16]. Bei der australischen Arzneimittelbehörde TGA (Therapeutic Goods Administration) waren zwischen März und August 2007 acht Meldungen über schwere Leberschädigungen einschließlich zweier Todesfällen und zweier Lebertransplantationen eingegangen^[17]. Auch in Kanada wurde Lumiracoxib im Oktober 2007 aus dem gleichen Grund von Markt genommen. In den USA wurde das Arzneimittel gar nicht erst zugelassen, dort erfolgte im September 2007 die Ablehnung durch die FDA.

6.3.1. Metaanalysen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

1. Im Jahr 2005 veröffentlichten **Matchaba et al.**, sämtlich Mitarbeiter des Herstellers Novartis, eine Metaanalyse, basierend auf 21 veröffentlichten und 1 unveröffentlichten Studie(n). Insgesamt waren 34.668 Patienten eingeschlossen, die wegen einer Arthrose oder einer rheumatoiden Arthritis mit Lumiracoxib für einen Zeitraum von mindestens 1 Woche behandelt worden waren^[38]. Die meisten Studien hatten eine Dauer von 4 bis 13, drei eine Dauer von 39 Wochen. Die größte Einzelstudie (TARGET) beobachtete ca. 18.000 Patienten für 52 Wochen. 14 Studien von maximal 26 Wochen Dauer verglichen Lumiracoxib mit Placebo, 4 Studien mit einer Dauer von 52 Wochen Lumiracoxib mit Naproxen und 5 Studien mit einer Dauer zwischen 4 bis 52 Wochen Lumiracoxib mit Ibuprofen/Diclofenac. Im Vergleich zu Placebo und etwas deutlicher zu Naproxen zeigte sich vor allem bezüglich des Myokardinfarkttrisikos ein Trend zu Ungunsten von Lumiracoxib. Die Resultate der Vergleiche sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (Tabellen 9 und 10).

Tab. 9: Myokardiale Ereignisse unter Lumiracoxib vs. Kontrollsubstanz

Vergleich	Ereigniszahl	RR (95% KI)
Lumiracoxib vs. Placebo	6/7.011 vs. 2/3.234	1,27 (0,25 bis 6,56)
Lumiracoxib vs. Naproxen	22/5.964 vs. 12/5.411	1,69 (0,82 bis 3,48)
Lumiracoxib vs. Ibuprofen/Diclofenac	7/6.126 vs. 8/5.058	0,80 (0,28 bis 2,25)

Tab. 10: Thromboembolische Ereignisse insgesamt unter Lumiracoxib vs. Kontrollsubstanz

Vergleich	Ereigniszahl	RR (95% KI)
Lumiracoxib vs. Placebo	15/7.011 vs. 6/3.243	1,08 (0,41 bis 2,86)
Lumiracoxib vs. Naproxen	50/5.964 vs. 31/5.411	1,49 (0,94 bis 2,36)
Lumiracoxib vs. Ibuprofen/Diclofenac	22/6.126 vs. 24/5.058	0,83 (0,46 bis 1,51)

2. **Kearney et al.** schlossen in ihre Metaanalyse von 2006 insgesamt 12 randomisierte, placebokontrollierte Studien über 1.959 Patientenjahre mit 20 Ereignissen ein^[19]. Der Unterschied zu der Analyse von Matchaba et al. erklärt sich dadurch, dass Studien unter 4 Wochen Dauer ausgeschlossen wurden. Bei insgesamt geringer Ereignishäufigkeit fand sich kein deutlicher Unterschied zwischen Lumiracoxib und Placebo bezüglich vaskulärer Ereignisse oder Myokardinfarktrate. Die Rate der kardiovaskulären Todesfälle war unter

Lumiracoxib mehr als doppelt so hoch, bei insgesamt nur 7 Todesfällen umfasst das Konfidenzintervall jedoch einen weiten Bereich (Tabelle 11).

Tab. 11: Rate kardiovaskulärer Ereignisse pro Personenjahr unter Lumiracoxib vs. Placebo

Endpunkt	Lumiracoxib vs. Placebo	RR (95% KI)
Vaskuläre Ereignisse	14/1.375 vs. 6/584	0,99 (0,38 bis 2,57)
Myokardinfarkt	5/1.375 vs. 2/584	1,06 (0,21 bis 5,46)
Kardiovaskulärer Tod	6/1.375 vs. 1/584	2,55 (0,31 bis 21,12)

Adaptiert nach^[19], zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der anderen Metanalaysen werden die 95% Konfidenzintervalle angegeben (im Original Angabe der 99% KI).

3. Chen et al. schlossen in ihre 2007 publizierte Metaanalyse 6 Studien, in denen Lumiracoxib mit Placebo verglichen wurde ein. Bei den 5.172 Patienten traten insgesamt 7 Myokardinfarkte auf. Für einen Vergleich zwischen Lumiracoxib und klassischen NSAR wurden 8 Studien mit 50 Myokardinfarkten bei insgesamt 21.991 Probanden eingeschlossen. Auch in dieser Metaanalyse fällt das numerisch erhöhte Myokardinfarktrisiko gegenüber Naproxen auf (Tabelle 12).

Tab. 12: Myokardinfarktrisiko im Vergleich Lumiracoxib vs. Placebo oder klassische NSAR

Vergleich	Studien	Ereignisrate	OR (95% KI)
Lumiracoxib vs. Placebo	6	6/3.903 vs. 1/1.809	1,10 (0,31 bis 4,15)
Lumiracoxib vs. NSAR (alle)	8	30/11.569 vs. 20/10.422	1,25 (0,71 bis 2,18)
Lumiracoxib vs. Naproxen	5	23/6.215 vs. 12/5.549	1,58 (0,81 bis 3,10)
Lumiracoxib vs. Diclofenac	3	4/1.421 vs. 5/713	0,42 (0,11 bis 1,54)
Lumiracoxib vs. Ibuprofen	3	7/5.354 vs. 8/4.873	0,73 (0,27 bis 2,00)

6.3.2. Zusammenfassung und Bewertung

Sämtliche Metaanalysen, zeigen für Lumiracoxib im Vergleich zu Placebo allenfalls einen geringen Trend zu einer höheren Rate kardiovaskulärer Ereignisse, gegenüber Ibuprofen/Diclofenac zeigt sich ebenfalls kein relevanter Unterschied. Im Vergleich zu Naproxen nimmt der Trend zu einem erhöhten Risiko deutlich zu.

UPDATE: Der Vertrieb von Lumiracoxib (Prexige®) ist in Deutschland seit dem 19.11.2007 ausgesetzt, das Präparat darf zur Zeit nicht verordnet werden.

6.4. Parecoxib (Dynastat®)

Parecoxib, eine Prodrug von Valdecoxib, ist in Deutschland zur Kurzzeit-Behandlung postoperativer Schmerzen zugelassen^[39]. Auf Grund dieser spezifischen und zeitlich befristeten Indikation wurde Parecoxib in unserem Review nicht berücksichtigt.

7. Nicht-selektive (klassische) NSAR

7.1. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac

Naproxen, Ibuprofen und Diclofenac werden in Deutschland als Generika von verschiedenen Herstellern angeboten. Sie sind zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen (u.a. Arthrose, rheumatoide Arthritis) zugelassen. Es fand sich eine Metaanalyse, die die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, aufgeschlüsselt nach Präparat zusammenfasste, sowie mehrere Metaanalysen auf Basis von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien.

1. In ihrer Metaanalyse von 2006 kombinierten **Kearney et al.**^[19] die Ergebnisse aus mehrarmigen Studien (Cox-2-Hemmer vs. NSAR vs. Placebo) mit Ergebnissen aus Vergleichsstudien zwischen den NSAR und Placebo. Es werden jedoch keine dezidierten Angaben zu den eingeschlossenen Studien gemacht. Während für Naproxen im Vergleich zu Placebo kein höheres Risiko für ein vaskuläres Ereignis auffiel, zeigte sich für Ibuprofen ein deutlicher Trend zu einem höheren Risiko. Unter Diclofenac war die Rate vaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo sogar signifikant erhöht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Rate vaskulärer Ereignisse unter nicht-selektiven NSAR vs. Placebo

Vergleich	Relatives Risiko (95% KI)
Naproxen vs. Placebo	0,92 (0,67 bis 1,26)
Ibuprofen vs. Placebo	1,51 (0,96 bis 2,37)
Diclofenac vs. Placebo	1,63 (1,12 bis 2,37)

7.1.1. Metaanalysen auf Basis von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien

7.1.1.1. Naproxen

Auch die Ergebnisse der Metaanalysen, die die Daten aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zusammenfassen, zeigen konsistent kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Naproxentherapie, verglichen mit der nicht exponierten Kontrollgruppe (Tabelle 14).

Tab. 14: Vaskuläre Ereignisse unter Naproxen vs. keine Exposition

Publikation	Studientypen	Endpunkt	Resultat (95% KI)
Mc Gettigan 2006 ^[26]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod	RR 0,97 (0,87 bis 1,07)
Hernandez-Diaz 2006 ^[27]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 0,98 (0,92 bis 1,05)
Singh 2006 ^[2]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 0,99 (0,88 bis 1,11)
Scott 2007 ^[25]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	Fall-Kontrollstudien OR 1,03 (0,83 bis 1,29) Kohortenstudien OR 0,96 (0,90 bis 1,03)

7.1.1.2. Ibuprofen

Die Ergebnisse der Metaanalysen bezüglich des kardiovaskulären Risikos von Ibuprofen im Vergleich zu keiner Exposition zeigen bei Auswertung der Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zumindest einen Trend zu einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt, in zwei Metaanalysen ist dieser Effekt statistisch signifikant (Tabelle 15).

Tab. 15: Vaskuläre Ereignisse unter Ibuprofen vs. keine Exposition

Publikation	Studientypen	Endpunkt	Resultat (95% KI)
Mc Gettigan 2006 ^[26]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod	RR 1,07 (0,97 bis 1,18)
Hernandez-Diaz 2006 ^[27]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 1,07 (1,02 bis 1,12)
Singh 2006 ^[2]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 1,11 (1,06 bis 1,17)
Scott 2007 ^[25]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	Fall-Kontrollstudien OR 1,08 (0,80 bis 1,46) Kohortenstudien OR 0,90 (0,82 bis 0,97)

7.1.1.3. *Diclofenac*

Die Metaanalysen der Fall-Kontroll- und Kohortenstudien in denen Patienten unter Diclofenactherapie mit nicht exponierten Patienten verglichen werden, zeigen eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos für ein vaskuläres Ereignis (vorwiegend Myokardinfarkt) unter Diclofenac (Tabelle 16).

Tab. 16: Vaskuläre Ereignisse unter Diclofenac vs. keine Exposition

Publikation	Studientypen	Endpunkt	Resultat (95% KI)
Mc Gettigan 2006 ^[26]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod	RR 1,40 (1,16 bis 1,70)
Hernandez-Diaz 2006 ^[27]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 1,44 (1,32 bis 1,56)
Singh 2006 ^[2]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	RR 1,38 (1,22 bis 1,57)
Scott 2007 ^[25]	Fall-Kontroll- und Kohortenstudien	Myokardinfarkt	Fall-Kontrollstudien OR 1,12 (0,68 bis 1,87) Kohortenstudien --

7.1.2. Zusammenfassung und Bewertung

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos der klassischen NSAR liegen nur wenige Daten aus randomisierten placebokontrollierten Studien vor. Direkte randomisierte Vergleichsstudien der Präparate miteinander (Head-to-Head-Studien) wurden nicht identifiziert. Die zu Verfügung stehenden Daten zeigen ein heterogenes Bild. Während es keine Hinweise darauf gibt, dass die Einnahme von Naproxen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist, scheint die Einnahme von Ibuprofen und insbesondere von Diclofenac das Risiko für ein vaskuläres Ereignis zu erhöhen.

8. Diskussion

Bei der Beurteilung der in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse sind einige grundsätzliche Aspekte zu beachten.

Zunächst war die Ereignisrate in den zugrunde liegenden Publikationen sehr gering, zudem ist bei vielen Studien unklar, wie systematisch und vollständig die kardiovaskulären Ereignisse bewertet und erfasst wurden. Zudem finden sich keine Aussagen zu einem Verlauf über die Zeit, so dass unklar bleibt, ob ein erhöhtes Risiko bereits direkt, also quasi nach Einnahme der ersten Tablette besteht, oder ob das Risiko proportional zur Therapiedauer steigt. Ferner kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob das kardiovaskuläre Risiko dosisabhängig beeinflusst wird, die entsprechenden Daten sind inkonsistent, weisen jedoch zumindest bei Celecoxib auf eine Dosisabhängigkeit hin. Die eingeschlossenen Studien waren zum Teil bezüglich Indikation, Dauer, Medikamentendosis und Studienpopulation sehr heterogen. Letztlich bleibt auch unklar, ob es sich bei dem erhöhten Risiko unter Einnahme der Cox-2-Hemmer um einen Klasseneffekt handelt oder ob sich die einzelnen Substanzen hinsichtlich der Risikoausprägung unterscheiden. Aussagekräftige direkte Head-to-Head-Vergleiche, die diese Frage beantworten könnten, finden sich nicht. Besonders die Metaanalysen auf Basis von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien sind sehr anfällig für eine Vielzahl potentieller Verzerrungen, die Ergebnisinterpretation erfordert daher eine besondere Vorsicht.

Die in diesem Review aufgeführten Resultate müssen daher explorativ und nicht als beweisend interpretiert werden.

Dennoch scheint eine interne Konsistenz der Ergebnisse zu bestehen, fast alle Metaanalysen weisen im Vergleich zu Placebo auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowohl unter den Cox-2-Hemmern als auch unter den nicht-selektiven NSAR, mit Ausnahme von Naproxen, hin. Legt man im Gegensatz zu der Beurteilung erwünschter Effekte eines Medikamentes bei der Beurteilung des potentiellen Schadens einen deutlich strengeren Maßstab an, sollten diese Hinweise in Form eines sich konstant abzeichnenden Trends, trotz fehlender statistischer Signifikanz, sehr ernst genommen werden.

Natürlich muss man bei Erörterung des potentiellen Schadens der Coxibe auch den Nutzen betrachten. Es fehlt unseres Erachtens derzeit der sichere Beleg, dass die analgetische oder antiinflammatorische Potenz der Cox-2-Hemmer derjenigen der nicht-selektiven NSAR überlegen ist. Auch die Überlegenheit der Coxibe bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen, zumindest der komplizierten Ereignisse, wird kontrovers diskutiert, zumal uns keine Studie vorliegt, in der Coxibe gegen klassische NSAR plus Magenschutz untersucht wurden^[36].

Wie bereits von der FDA angeführt, sollten unseres Erachtens die Cox-2-Hemmer aufgrund der Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesenem spezifischen Nutzen nicht Mittel der ersten Wahl bei der antiinflammatorischen und analgetischen Therapie z.B. der Arthrose oder der rheumatoiden Arthritis sein. Ein Einsatz sollte im begründeten Einzelfall nur nach gemeinsamer genauer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch Arzt und Patienten erfolgen. Entscheiden sich Arzt und Patient für eine Therapie mit einem Cox-2-Hemmer, sollte, wie auch in den Fachinformationen dezidiert erwähnt, diese so kurz wie möglich in der niedrigstmöglichen Dosis erfolgen. Die Indikation sollte zudem regelmäßig überprüft werden.

Anmerkung:

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass im Rahmen dieses Reviews nur die Ergebnisse bezüglich des kardiovaskulären Risikos systematisch erhoben wurden. Diesbezüglich scheint Naproxen das günstigste Nebenwirkungsprofil aufzuweisen.

Bei der Entscheidung für eine Dauertherapie müssen bei der Auswahl eines Medikamentes naturgemäß auch weitere Nutzen- und potentielle Schadensaspekte (z.B. gastrointestinale Nebenwirkungen) berücksichtigt und miteinander abgewogen werden.

Bezüglich des praktischen Vorgehens empfehlen die Autoren des arznei-telegramms den Einsatz von Naproxen als Mittel der ersten Wahl, ggf. bei erhöhtem Risiko bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen zusätzlich die Gabe eines Magenschutzes^[36].

Eine unsystematische Suche bezüglich des gastrointestinalen Risikoprofils der verschiedenen nicht-selektiven NSAR zeigte im Übrigen, dass nach den neueren Metaanalysen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zwischen den genannten NSAR keine relevanten Unterschiede bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungsrate bestehen^[40;41]. Diese Ergebnisse sind konträr zu den Aussagen eines älteren Reviews, das jedoch nicht auf randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien basiert. In dieser Arbeit wurde für Ibuprofen das günstigste und für Naproxen das ungünstigste gastrointestinale Risikoprofil postuliert^[42].

9. Referenzen

Literatur

1. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115:1634-1642.
2. Singh G, Wu O, Langhorne P et al. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R153.
3. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:272-277.
4. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999;353:307-314.
5. Graham DJ. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk. The Seduction of Common Sense. *JAMA*. 2006;296:1653-1656.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8, 2.
7. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern reaffirmed. *N Engl J Med*. 2006;354:1193.
8. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis," *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *N Engl J Med*. 2005;353:2813-2814.
9. Graham DJ. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk. The Seduction of Common Sense. *JAMA*. 2006;296:1653-1656.
10. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-1102.
11. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-1080.
12. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284:1247-1255.
13. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006;99:132-140.
14. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*. 2002;324:1287-1288.
15. Anonym. Zulassung des Cox-2-Hemmers Etoricoxib (ARCOXIA) in den USA abgelehnt. *arznei-telegramm*. 2007;38:48.
16. Novartis Pharma GmbH. Rote Hand Brief Lumiracoxib (Prexige®). 19-11-2007. http://www.novartispharma.de/pdf/services/Prexige_Rote_Hand_Brief_191107.pdf. 19-11-2007.
17. Pressemitteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 18/07 Lumiracoxib (Prexige®): Marktrücknahme in Australien wegen schwerer Leberschädigung. August 2007 Available from: http://www.bfarm.de/clin_042/nn_424276/DE/Presse/mitteil2007/pm18-2007.html_nnn=true. Accessed December 16, 07.
18. Pfizer Pharma. Celebrex Hartkapseln - Fachinformation. 2007.
19. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-1308.

20. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007.
21. White WB, West CR, Borer JS et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99:91-98.
22. ADAPT Research Group. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006;1:e33.
23. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-1080.
24. Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885-895.
25. Scott PA, Kingsley GH, Smith CM et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: Comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2007.
26. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-1644.
27. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:266-274.
28. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;27:1657-1663.
29. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:2906-2913.
30. MSD Sharp & Dome. Arcoxia - Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Fachinformation). 2007.
31. Anonym. Zulassung des Cox-2-Hemmers Etoricoxib (ARCOXIA) in den USA abgelehnt. *arznei-telegramm.* 2007;38:48.
32. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-1781.
33. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J.* 2005;118:U1684.
34. Curtis SP, Ko AT, Bolognese JA et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2365-2374.
35. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;27:1657-1663.
36. Anonym. Naproxen neuer Standard...zur Kardiotoxizität von Cox-2-Hemmern und herkömmlichen NSAR. *arznei-telegramm* 1, 1-3. 2007.
Ref Type: Journal (Full)
37. Novartis Pharma. Prexige 100 mg - Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels/SPC). 2006.
38. Matchaba P, Gitton X, Krammer G et al. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of all randomized controlled trials > or =1 week and up to 1 year in duration of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2005;27:1196-1214.
39. Pfizer Pharma. Dynastat - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). 2007.

40. Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K et al. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006;20:7-14.
41. Schaffer D, Florin T, Eagle C et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust.* 2006;185:501-506.
42. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996;312:1563-1566.