

D.O. Stichtenoth¹ · J.C. Frölich²

¹ University of Michigan Medical Center, Department of Rheumatology, Ann Arbor, USA

² Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

Redaktion
M. Wehling, Mannheim

Therapie mit präferentiellen und spezifischen COX-2-Inhibitoren

Zum Thema

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) entfalten ihre therapeutischen und unerwünschten Effekte durch Hemmung der Zyklooxygenase (COX), einem Schlüsselenzym der Prostanoidsynthese. Seit 1990 ist bekannt, dass die physiologische Prostanoidsynthese durch eine konstitutive COX (COX-1) katalysiert wird, die proinflammatorische Prostanoidsynthese aber auf einem anderen COX-Isoenzym, der induzierbaren COX (COX-2), beruht. Diese Entdeckung führte zu einer neuen NSAR-Generation: Präferentielle und spezifische COX-2-Inhibitoren. Die mit diesen neuen NSAR verknüpfte Hoffnung, die schwere gastrointestinale Toxizität der NSAR bei erhaltener Wirksamkeit zu minimieren wurde zum größten Teil erfüllt; dabei wird die Plättchenaggregation nicht gehemmt. Dagegen ist der Sicherheitsgewinn bezüglich renaler Nebenwirkungen umstritten und ein prothrombogenes Potential wird diskutiert. Die zugrundeliegende Strategie, die klinischen Ergebnisse und offenen Fragen werden im Folgenden dargelegt und diskutiert.

Schlüsselwörter

Nicht-steroidale Antirheumatika · COX-2-Inhibitoren, präferentielle · COX-2-Inhibitoren, spezifische · Schmerztherapie

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) besitzen eine hervorragende antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirksamkeit. Diese Wirksamkeit ist jedoch mit schweren, NSAR-typischen, unerwünschten Wirkungen verbunden:

- ▶ gastrointestinale Ulzera und deren Komplikationen,
- ▶ Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen,
- ▶ Hemmung der Plättchenaggregation,
- ▶ NSAR-induziertes Asthma und
- ▶ NSAR-typische Medikamenteninteraktionen: Wirkungsverlust von Antihypertonika und Hemmung der Lithiumausscheidung.

„Die epidemiologische Bedeutung von Nebenwirkungen der NSAR ist enorm.“

Da NSAR zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten gehören, ist die epidemiologische Bedeutung der Nebenwirkungen enorm: 80% aller tödlichen Ulkuskomplikationen, 3% aller akuten und bis zu 30% aller Fälle von chronischem Nierenversagen sind NSAR-induziert [1, 2]. NSAR sind für 2 Drittel aller medikamentenbedingten Todesfälle bei Patienten mit chronischer

Polyarthritits verantwortlich [3]. In absoluten Zahlen: In den USA sterben jährlich etwa 16.500 Menschen durch NSAR, gleichviel wie an der Immunschwächekrankheit AIDS [4].

Sowohl die therapeutischen als auch die typischen unerwünschten Effekte und Interaktionen der NSAR beruhen auf demselben Wirkmechanismus: Hemmung der Zyklooxygenase [5]. Die Zyklooxygenase ist ein Schlüsselenzym für die Synthese von Prostanoiden, worunter die verschiedenen Prostaglandine, Thromboxan und Prostazyklin zusammengefasst werden. Prostanoiden besitzen eine Vielzahl von homöostatischen und pathophysiologischen Funktionen. An erster Stelle zu nennen ist die Schleimhautprotektion im Gastrointestinaltrakt durch Prostaglandin E₂ und Prostazyklin [5]. Die gleichen Prostanoiden sind in der Niere für die Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration verantwortlich; zudem wirken sie direkt natriuretisch, antagonisieren die Wirkung des antidiuretischen Hormons, und vermitteln die

Prof. Dr. J.C. Frölich
Institut für Klinische Pharmakologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
30623 Hannover, E-mail: Klinische.
Pharmakologie@mh-hannover.de

Reninfreisetzung in der Macula densa [2]. Für das kardiovaskuläre System ist der wechselseitige Antagonismus von Thromboxan (Plättchenaggregation, Vasokonstriktion) und Prostazyklin (Aggregationshemmung, Vasodilatation) von erheblicher Bedeutung [5]. Unter pathophysiologischen Bedingungen sind Prostanoid-Mediatoren für Entzündung, Fieber und die Sensitivierung der Schmerzrezeptoren [5].

Strategie der selektiven COX-2-Hemmung

Seit Entwicklung der Azetylsalizylsäure vor über 100 Jahren wurde versucht, die unerwünschten Wirkungen der NSAR bei erhaltenem therapeutischen Effekt zu minimieren – mit geringem Erfolg. Ein neuer Ansatz zur Vermeidung der typischen NSAR-Nebenwirkungen ergab sich nach der Entdeckung, dass die Zykllooxygenase in 2 Isoenzymen vorliegt: Eine konstitutive Zykllooxygenase (COX-1) und eine induzierbare Zykllooxygenase (COX-2). Während die COX-1 vorwiegend für die homöostatische Prostanoidsynthese verantwortlich ist, findet sich die COX-2 hauptsächlich in entzündlich verändertem Gewebe und produziert proinflammatorisch wirkende Prostanoid-Mediatoren [5].

Die pharmakologische Strategie der selektiven COX-2-Hemmung geht von der Hypothese aus, dass bei möglichst zielgerichteter Hemmung der COX-2-vermittelten proinflammatorischen Prostanoidsynthese bei voller therapeutischer Wirksamkeit keine der typischen NSAR-Nebenwirkungen zu erwarten sind, da die COX-1 abhängige physiologische Prostanoidsynthese unbeeinflusst bleibt [5, 6].

Die Richtigkeit dieser Hypothese kann inzwischen größtenteils als bestätigt gelten. Mit dem hinzugewonnenen Wissen um die biologischen Rollen der COX-Isoenzyme muss jedoch die einfache Unterscheidung in „gute“ COX-1 und „böse“ COX-2 zugunsten einer differenzierteren Sichtweise revidiert werden (Tabelle 1).

Dies betrifft einerseits die Bedeutung der COX-1 für Schmerz und Entzündung. Die Menge an COX-1 kann unter dem Einfluss proentzündlicher Zytokine um das Dreifache zunehmen. Die nachfolgend von der COX-1 gebildeten Prostanoid-Mediatoren sind am Entzündungsge-

schehen beteiligt, wie im Tierversuch nachgewiesen wurde [7]. Zu bedenken ist weiterhin, dass die analgetische Wirkung von NSAR bei Abwesenheit von Entzündung und COX-2-Expression nur durch Inhibition der COX-1 oder eines weiteren Isoenzyms, der von Vane postulierten COX-3, erklärt werden kann [5, 6].

„Die einfache Unterscheidung in »gute« COX-1 und »böse« COX-2 muss zugunsten einer differenzierteren Sichtweise revidiert werden.“

Andererseits nimmt die COX-2 auch physiologische Regulationsaufgaben wahr. Die COX-2 lässt sich beim Menschen und anderen Säugetieren auch in nicht-entzündetem Gewebe, insbesondere in Niere und ZNS, in bedeutsamen Mengen nachweisen. Die von der COX-2 dort synthetisierten Prostanoid-Mediatoren sind nachweislich an der Organfunktion beteiligt [5, 8]. Im gesunden Gastrointestinaltrakt ist die COX-2 ohne Bedeutung; bei stattgehabter Mukosaschädigung scheint die COX-2 jedoch eine wichtige Rolle bei der Heilung zu spielen wie in verschiedenen Tiermodellen übereinstimmend demonstriert wurde [8, 9].

Diese Befunde stellen die COX-2-Strategie nicht in Frage, mahnen jedoch zur detaillierten, kritischen Evaluation der Therapie mit COX-2-Inhibitoren.

NSAR-Klassifikation nach COX-Selektivität

Ordnet man NSAR gemäß ihrer COX-Isoenzym-Selektivität, ergibt sich eine Klassifikation (Tabelle 2), welche im Unterschied zur Einteilung nach chemischer Struktur eine Vorhersage der Wirkungen erlaubt [10, 11]. Es muss betont werden, dass eine solche Klassifizierung nicht einzig auf pharmakologischen In-vitro-Untersuchungen beruhen darf, sondern stets beim Menschen in vivo bestätigt werden muss. Die klinisch relevantesten Aussagen lassen sich dabei durch Erfassung der NSAR-Effekte auf den Prostanoidstoffwechsel gesunder Probanden treffen. Insbesondere Gesamtkörper-Thromboxanproduktion, Plättchenaggregation und -thromboxansynthese geben genau Auskunft, ob und in welchem Ausmaß die COX-1 durch eine Substanz gehemmt wird [10, 11]. Letztendlich muss am Patienten geprüft werden, ob die experimentell ermittelte COX-2-Selektivität auch in der klinischen Praxis besteht.

Tabelle 1

Biologische Bedeutung der von konstitutiver bzw. induzierbarer Zykllooxygenase produzierten Prostanoid-Mediatoren (nach [5, 7, 8, 13])

Konstitutive Zykllooxygenase (COX-1)	Induzierbare Zykllooxygenase (COX-2)
Homöostase <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mukosaprotektion im Gastrointestinaltrakt ➤ Nierenfunktion ➤ Plättchenaggregation ➤ Blutflussregulation ➤ Lungenfunktion ➤ Lungenfunktion ➤ ZNS 	Entzündung <ul style="list-style-type: none"> ➤ Extravasation ➤ Schmerz ➤ Fieber ➤ Proliferation
(Entzündung)	Homöostase <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nierenfunktion und Nierenreifung ➤ ZNS ➤ Knochenstoffwechsel ➤ Blutflussregulation? ➤ Lungenfunktion?
	Heilungsvorgänge <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ulkushheilung ➤ Adaptation bei vaskulärer Schädigung
	Reproduktion

Tabelle 2

NSAR-Klassifikation nach COX-Isoenzym-Selektivität (nach [10, 11])

NSAR-Klasse	Beispielsubstanzen	Anmerkungen
Spezifische (hochselektive) COX-1-Inhibitoren	Niedrig-dosierte Azetylsalizylsäure Experimentelle Substanzen	Hochselektive Hemmung der Plättchen-COX-1
Nicht-spezifische (unselektive) COX-Inhibitoren	Die meisten herkömmlichen NSAR	Typische NSAR-Nebenwirkungen
▶ Präferenz für COX-1	Azetylsalizylsäure, Indometacin, Piroxicam	Hohes Risiko für gastrointestinale und renale Nebenwirkungen. Starke Hemmung der Plättchenaggregation
▶ Etwa gleiche Inhibition von COX-1/-2	Diclofenac, Ibuprofen	Typische NSAR-Nebenwirkungen, aber akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis
Präferentielle (selektive) COX-2-Inhibitoren	Disalizylsäure, Meloxicam	Weniger NSAR-typische Nebenwirkungen
Spezifische (hochselektive) COX-2-Inhibitoren	Celecoxib, Rofecoxib	Minimale gastrointestinale Toxizität, keine Hemmung der Plättchenaggregation

Klinische Ergebnisse mit präferentiellen/spezifischen COX-2-Inhibitoren

Die präferentiellen und spezifischen COX-2-Inhibitoren sind keine „Super-Aspirine“, da keine größere therapeutische Wirksamkeit als die der herkömmlichen NSAR zu erwarten ist. Die nachfolgend zu klärenden Fragen sind vielmehr:

- ▶ Sind COX-2-Hemmstoffe gleich wirksam?
- ▶ Weisen sie tatsächlich weniger der NSAR-typischen Nebenwirkungen auf?

Präferentielle COX-2-Hemmstoffe

Salizylsäure, Disalizylsäure

Überraschenderweise ist das älteste NSAR, die Salizylsäure, ein präferentieller COX-2-Inhibitor [10]. Wir konnten bei gesunden Probanden nachweisen, dass Salizylsäure in antiphlogistischer Dosierung (53 mg/kg/Tag) im Gegensatz zu einer äquivalenten Dosis von Azetylsalizylsäure (61 mg/kg/Tag) keinen hemmenden Effekt auf die Plättchenaggregation und -thromboxansynthese hatte und weder die renale noch die Gesamtkörper-Prostaglandinsynthese reduzierte [12].

Der Nachteil von Salizylsäure besteht in der starken topischen, nicht durch COX-Inhibition vermittelten Schleimhauttoxizität. Koppelt man 2 Salizylsäuremoleküle, ergibt sich mit der Disalizylsäure (z. B. Disalcid®) eine lokal gut verträgliche Substanz, welche im Körper wieder zu Salizylsäure hydrolysiert wird. Disalizylsäure besitzt eine äquivalente antiphlogistische Wirksamkeit, aber weniger gastrointestinale und renale Nebenwirkungen im Vergleich zu den COX-unspezifischen NSAR [13]. Zudem ist das Risiko für NSAR-induziertes Asthma gering; selbst bei Patienten die auf niedrige Dosen Azetylsalizylsäure mit schweren Asthmaanfällen reagierten, führte Disalizylsäure 2 g/Tag nur bei 20% zu einer geringgradigen, leicht mit Beta-2-Mimetika kontrollierbaren Bronchokonstriktion [14].

„Letztendlich muss am Patienten geprüft werden, ob die experimentell ermittelte COX-2-Selektivität auch in der klinischen Praxis besteht.“

Wegen dieses Wirkprofils ist die Disalizylsäure in den USA das NSAR der ersten Wahl in der Behandlung der Osteoarthritis. In Deutschland hat sie nie eine therapeutische Rolle gespielt und ist inzwischen nur noch über die internationale Apotheke erhältlich.

Meloxicam

Meloxicam (Mobec®) befand sich zum Zeitpunkt der COX-Isoenzym-Entdeckung in der Entwicklung und besitzt zufällig in vitro und ex vivo eine bis zu 100-fache COX-2-Selektivität [5]. Dadurch wurde Meloxicam der erste intensiv untersuchte und als solcher 1996 zugelassener COX-2-Inhibitor.

Wir zeigten bei gesunden Probanden, dass Meloxicam 7,5 mg/Tag im Gegensatz zu der antiphlogistisch äquivalenten Indometacin-Dosis von 75 mg/Tag weder die Plättchenaggregation und Plättchentromboxansynthese noch die physiologische renale Prostaglandinsynthese signifikant hemmt [15]. In der oberen therapeutischen Dosierung von 15 mg/Tag bleibt die Plättchenaggregation intakt, doch zeigt eine verminderte Thromboxansynthese, dass ab dieser Dosishöhe die COX-1 Hemmung beginnt. In der Behandlung von Osteoarthritis, chronischer Polyarthrit und M. Bechterew zeigte sich Meloxicam im Dosisbereich von 7,5 bis 15 mg/Tag gleich effektiv im Vergleich zu COX-unselektiven NSAR [5].

Die Rate an schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen ist dabei unter Meloxicam gegenüber den anderen NSAR deutlich geringer, wie die Ergebnisse einer Metaanalyse über 3727 Patienten beweisen [16]: Die Inzidenz von Ulzerationen, Perforationen und gastrointestinalen Blutungen betrug für Melo-

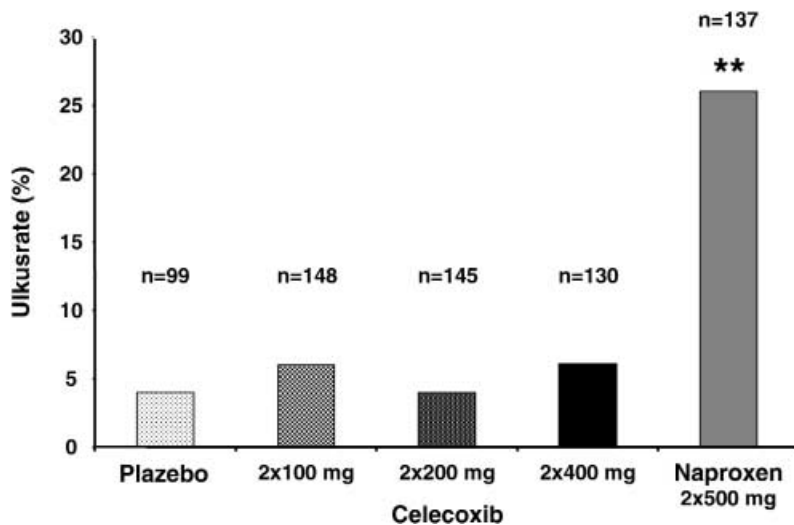


Abb. 1 ▲ Inzidenz endoskopisch gesicherter gastroduodenaler Ulzera bei Patienten mit chronischer Polyarthrit nach 12 Therapiewochen mit Celecoxib oder Naproxen in den angegebenen Dosierungen. ** $p < 0,001$ vs. Placebo und Celecoxib-Behandlungsgruppen. (Nach [23])

xicam 7,5 bzw. 15 mg/Tag 0,1% bzw. 0,2% und ist somit signifikant niedriger als unter Piroxicam 20 mg/Tag mit 1,2% oder Naproxen 1000 mg/Tag mit 2,1%; der Unterschied zu Diclofenac 100 mg/Tag (0,6% Inzidenz) ist dagegen nicht-signifikant. Diese Daten wurden kürzlich durch die Ergebnisse der klinischen Anwendungsbeobachtung bestätigt [17].

Meloxicam führt auch seltener zu Nebenwirkungen an der Niere, insbesondere die glomeruläre Filtration scheint weniger beeinflusst zu werden [18]. Es verbleibt jedoch weiterhin ein deutliches Risiko: Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft liegen eine Reihe von Meldungen über Nierenversagen unter Meloxicam vor. Besondere Beachtung erfordert die Tatsache, dass die renale Reninsekretion COX-2 abhängig ist und durch Meloxicam gleich stark wie durch COX-unselektive NSAR inhibiert wird [19]. Bei gleichzeitiger Gabe von kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmstoffen oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten kann dieser NSAR-Effekt zu einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie führen.

Spezifische COX-2-Hemmstoffe

Die COX-Isoenzyme unterscheiden sich strukturell, so ist z. B. der Kanal zu den katalytischen Zentren der COX-2 weiter und hat eine Seitentasche [5]. Dadurch war es möglich „maßgeschneiderte“ COX-2-Inhibitoren zu entwickeln die in vitro mehr als 1000-fach COX-2 selektiv

sind. Im Gegensatz zu den präferentiellen COX-2-Hemmstoffen ist somit nicht mehr mit einer klinisch relevanten COX-1-Hemmung im therapeutischen Dosisbereich zu rechnen.

Die derzeit zugelassenen spezifischen COX-2-Hemmstoffe sind Celecoxib (Celebrex®) und Rofecoxib (Vioxx®). Beide beweisen ihre hohe COX-2-Selektivität in vivo durch das Fehlen jeglicher Hemmung der Plättchenaggregation und Thromboxanproduktion auch nach wiederholter täglicher Gabe von bis zu 2x600 mg Celecoxib bzw. 375 mg Rofecoxib [20, 21]. Therapeutisch wird

nur ein Bruchteil dieser Dosierungen benötigt. Zur Behandlung aktivierter Arthrosen genügen 2x100 bis 2x200 mg Celecoxib/Tag bzw. 12,5 bis 25 mg Rofecoxib/Tag; bei chronischer Polyarthrit beträgt die Tagesdosis 2x200 mg Celecoxib; zur Schmerztherapie nach zahnärztlichen Eingriffen, Operationen und bei Dysmenorrhö können kurzzeitig 50 mg Rofecoxib/Tag eingenommen werden. In all diesen Indikationen waren die spezifischen COX-2-Hemmstoffe bezüglich der üblichen Zielparame-ter gleich wirksam wie herkömmliche NSAR [22]. Die zugrundeliegenden, doppelblinden, randomisierten Studien umfassten mehrere tausend Patienten und dauerten bis zu 12 Monate.

Die spezifischen COX-2-Inhibitoren führen trotz dieser vollen Wirksamkeit nicht häufiger zu Ulzera und deren Komplikationen als Placebo (Abb. 1 und 2; [23, 24]). Das relative Risiko für die Entwicklung eines Magenulkus wird um 80% gesenkt, für die Ulkuskomplikationen errechnet sich eine Reduktion um 50%; letztere sind der bedeutsamste Sicherheitsparameter, da komplizierte Ulzera, Perforationen und Blutungen direkt für die gastrointestinale Letalität der NSAR verantwortlich sind. Die Analyse der Ulkusrate bei Patienten mit vorbestehenden Erosionen zeigte ebenfalls keine über die erwartungsgemäß erhöhte Placeborate hinausgehende Ulkusinzidenz [25]. Weitere Studien zu diesem Punkt – möglicherweise negative

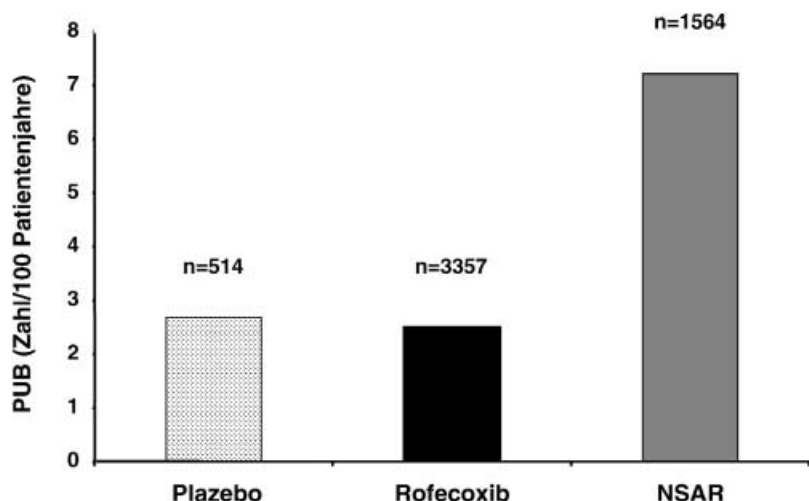


Abb. 2 ▲ Kumulative Inzidenz von gastroduodenalen Perforationen, symptomatischen Ulzera und Blutungen (PUB) bei Patienten mit Osteoarthritis nach 4 Therapiemonaten mit Rofecoxib 12,5–50 mg/Tag oder einem Vergleichs-NSAR (Diclofenac 3x50 mg/Tag, Ibuprofen 3x800 mg/Tag, Nabumeton 1500 mg/Tag). Relatives Risiko NSAR vs. Placebo bzw. Rofecoxib 2,5 (95%-Konfidenzintervall 0,25–3,6; nach [24])

Tabelle 3

Risikofaktoren für gastrointestinale bzw. renale NSAR-Toxizität (nach [2, 22])**Gastrointestinale Toxizität erhöht bei:**

- ▮ Ulkusanamnese
- ▮ Lebensalter über 65 Jahre
- ▮ Schlechter Allgemeinzustand
- ▮ Komedikation mit Glukokortikoiden
- ▮ Komedikation mit oralen Antikoagulantien
- ▮ Komedikation mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure
- ▮ Hoher NSAR-Bedarf

Renale Toxizität erhöht bei:

- ▮ Vorbestehender Nierenschädigung
- ▮ Herzinsuffizienz
- ▮ Dehydratation
- ▮ Leberzirrhose
- ▮ Postoperativer Zustand
- ▮ Komedikation mit nephrotoxischen Substanzen (z. B. Aminoglykoside, Methotrexat, Ciclosporin A)
- ▮ Komedikation mit Diuretika, ACE-Hemmstoffen, Angiotensin-Rezeptorantagonisten

Beeinflussung von Heilungsprozessen – sind jedoch notwendig.

Zwei kürzlich veröffentlichte Arbeiten ergänzen und bestätigen die o.g. Ergebnisse zur gastrointestinalen Sicherheit spezifischer COX-2-Inhibitoren: Die CLASS-Studie untersuchte Celecoxib 2x400 mg/d gegen Ibuprofen 3x800 mg/d bzw. Diclofenac 2x75 mg/d bei 7968 Patienten mit chronischer Polyarthrit und Arthrose [26]. In der VIGOR-Studie wurden Rofecoxib 1x50 mg/d und Naproxen 2x500 mg/d bei 8076 Patienten mit chronischer Polyarthrit verglichen [27]. In beiden Studien führten die spezifischen COX-2-Inhibitoren trotz supratherapeutischer Dosierung bei vergleichbarer Wirksamkeit seltener zu komplizierten Ulzera, Perforationen oder Blutungen.

Von erheblicher praktischer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Häufigkeit von Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö oder Flatulenz nur gering durch Celecoxib oder Rofecoxib verringert wird; gleiches gilt auch für die präferentiellen COX-2-Inhibitoren [23, 24, 26, 27]. Dyspeptische Beschwerden korrelieren bekanntermaßen nicht mit der schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität von NSAR, vielmehr sind etwa 60% aller NSAR-induzierten Ulzera asymptomatisch [1]. Bei Auftreten von dyspeptischen Beschwerden sollte die übliche symptomatische Therapie mit Antazida, H₂-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren erfolgen, Endoskopie bei Persistieren der Symptomatik.

Im Gegensatz zu der Minimierung der gastrointestinalen Toxizität ergibt sich für die Niere als zweithäufigstem Ziel schwerer unerwünschter NSAR-

Wirkungen ein uneinheitliches Bild. Für Celecoxib und Rofecoxib liegen sowohl Studien vor, die keine Beeinflussung der glomerulären Filtration zeigen [28, 29], als auch Fallberichte über Nierenversagen unter Celecoxib bzw. Ergebnisse, dass Rofecoxib die glomeruläre Filtration im gleichen Ausmaß wie Naproxen reduziert [30, 31]. Bezüglich der Natrium- und Wasserausscheidung ist die Datenlage eindeutig. In den klinischen Studien zur Zulassung von Celecoxib und Rofecoxib führten diese gleich häufig wie die unselektiven NSAR bei 2–5% der Patienten zu Ödemen, wobei für Rofecoxib eine deutliche Dosisabhängigkeit besteht [25].

Hinsichtlich der vaskulären Prostatzyklinproduktion liegen experimentelle Befunde vor, die auf eine gewisse COX-2-Abhängigkeit und somit Hemmbarkeit durch COX-2-Hemmstoffe hinweisen [8, 29]. Da wie zuvor beschrieben die Thromboxansynthese durch Thrombozyten und Endothelzellen intakt bleibt, resultiert ein erhöhtes thrombogenes Potential. Auch wenn in den klinischen Studien bislang kein Unterschied in der Thromboserate zwischen spezifischen COX-2-Inhibitoren und unspezifischen NSAR gefunden wurde, sollte diese Problematik nicht aus den Augen verloren werden. Es wird empfohlen Risikopatienten, insbesondere solchen mit Vaskulitiden und Vaskulopathien, zusätzlich niedrig dosierte Azetylsalizylsäure zu verordnen [8, 22].

In der oben bereits beschriebenen VIGOR-Studie war niedrigdosierte Azetylsalizylsäure nicht erlaubt, es fand sich eine höhere Herzinfarktrate in der Rofecoxib-Gruppe [27]. Dies stützt die Emp-

fehlung bei gegebener Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung eine dementsprechende Therapie fortzusetzen. In der CLASS-Studie führte die Gabe niedrigdosierter Azetylsalizylsäure jedoch zu einem Verschwinden des gastrointestinalen Vorteils von Celecoxib [26]. Wegen der kleinen Subgruppe (n=581) sind weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Problematik erforderlich.

Neue Indikationen für spezifische COX-2-Hemmstoffe

Für die spezifischen COX-2-Inhibitoren zeichnen sich Anwendungsgebiete ab, bei denen wegen des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis der Einsatz herkömmlicher NSAR nicht möglich ist [5, 8, 13]: Karzinomprophylaxe bei familiären Polyposis coli, ZNS-Protektion bei zerebraler Ischämie, Progressionsverzögerung bei M. Alzheimer, anti-atheromatöse Therapie. Bei all diesen Krankheitsbildern wurde eine stark erhöhte COX-2-Expression nachgewiesen, welche durch die nachfolgend im Übermaß gebildeten Prostanoiden wesentlich am Pathomechanismus beteiligt ist [5, 8, 13].

Fazit für die Praxis

Als NSAR der ersten Wahl gelten derzeit: Celecoxib, Diclofenac, Disalizylsäure, Ibuprofen, Meloxicam, Rofecoxib. Patienten mit hohem Risiko für gastrointestinale Ulzera und deren Komplikationen (Tabelle 3) sollten primär mit den spezifischen COX-2-Hemmstoffen Celecoxib oder Rofecoxib behandelt werden. Eine generelle Bevorzugung der spezifischen COX-2-Hemmstoffe kann wegen der hohen Therapiekosten derzeit nicht empfohlen werden, bei o. g. Risikogruppe sind sie jedoch eindeutig kostengünstig [32]. Liegen Risikofaktoren für NSAR-induzierte Nierenfunktionsstörungen vor (Tabelle 3) sollten, wenn überhaupt, nur Celecoxib, Disalizylsäure, Meloxicam oder Rofecoxib in der niedrigstmöglichen Dosis unter engmaschiger Kontrolle verabreicht werden. Bei NSAR-induziertem Asthma kann Disalizylsäure in antiphlogistischer Dosierung gegeben werden, einschleichende Dosierung unter kontrollierten Bedingungen vorausgesetzt. Zu Celecoxib und Rofecoxib liegen unveröffentlichte Daten vor, die auf eine gleiche Sicherheit wie Disalizylsäure bei NSAR-induziertem Asthma hinweisen.

Soll die Plättchenfunktion erhalten bleiben sind Celecoxib, Disalizylsäure, Meloxicam oder Rofecoxib Mittel der Wahl, da bei diesen in therapeutischer Dosierung keine Plättchenaggregationshemmung auftritt. Patienten mit Indikation zur Plättchenaggregationshemmung benötigen zusätzlich zur antiphlogistischen NSAR-Therapie niedrig dosierte Azetylsalizylsäure oder einen anderen Inhibitor der Plättchenfunktion, obwohl durch diese Komedikation das Risiko für Ulkusblutungen steigt. Selbst bei COX-unselektiven NSAR ist ein antithrombotischer Schutz wie unter Azetylsalizylsäure nicht belegt und wegen deren reversiblen COX-1-Hemmung meist unmöglich; erst recht muss bei Celecoxib und Rofecoxib eine indizierte antithrombotische Therapie aufrechterhalten werden, da für die spezifischen COX-2-Inhibitoren prothrombotische Wirkungen diskutiert werden. Im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft dürfen Diclofenac, Disalizylsäure oder Ibuprofen bei strenger Indikationsstellung verordnet werden. Zu Celecoxib und Rofecoxib liegen keine ausreichenden Daten vor. Im 3. Trimenon sind alle NSAR außer niedrigdosierter Azetylsalizylsäure streng kontraindiziert.

Literatur

1. Armstrong CP, Blower AL (1987) Non-steroid anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 28: 527–532
2. Stichtenoth DO, Frölich JFC (1998) Avoidance of renal side effects of NSAIDs: Value of selective COX-2. In: Vane JR, Botting RM, eds. *Clinical significance and potential of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey, London: 99–108
3. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H (1995) Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 22: 2214–2217
4. Singh G (1998) Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 105 (Suppl): 315–385
5. Vane JR, Botting RM (1998) Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflam Res* 47 (Suppl): S78–S87
6. Vane JR (1994) Towards a better aspirin. *Nature* 367: 215–216
7. Wallace JL (1999) Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Trends Pharmacol Sci* 20: 4–6
8. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van de Putte LBA (2000) Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 43: 4–13
9. Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL (1996) Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 98: 2076–2085
10. Frölich JC (1997) A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isozymes. *Trends Pharmacol Sci* 18: 30–34
11. The International COX-2 Study Group (1998) The Classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 25: 2298–2303
12. Rosenkranz B, Fischer C, Frölich JC (1986) Effects of salicylic and acetylsalicylic acid alone and in combination on platelet aggregation and prostanoid synthesis in man. *Br J Clin Pharmacol* 21: 309–317
13. Stichtenoth DO, Zeidler H, Frölich JC (1998) Neue nicht-steroidale Antirheumatika: Selektive Hemmstoffe der induzierbaren Cyclooxygenase. *Med Klin* 93: 407–415
14. Stevenson DD, Hougham AJ, Schrank PJ, Goldlust MB, Wilson RR (1990) Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 86: 749–758
15. Stichtenoth DO, Wagner B, Frölich JC (1997) Effects of meloxicam and indomethacin on cyclooxygenase pathways in healthy volunteers. *J Investig Med* 45: 44–49
16. Distel M, Müller C, Bluhmki E, Fries J (1996) Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Brit J Rheumatol* 35 (Suppl): 68–77
17. Degner F, Sigmund R, Zeidler H (2000) Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther* 22: 400–410
18. Bevis PJR, Bird HA, Lapham G (1996) An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Brit J Rheumatol* 35 (Suppl): 56–60
19. Stichtenoth DO, Wagner B, Frölich JC (1998) Effect of selective inhibition of the inducible cyclooxygenase on renin release in healthy volunteers. *J Investig Med* 46: 290–296
20. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS (2000) Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 40: 124–132
21. Depre M, Ehrlich E, Van Hecken A et al. (2000) Pharmacokinetics, COX-2 specificity, and tolerability of supratherapeutic doses of rofecoxib in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 167–174
22. Lipsky PE and The International COX-2 Study Group (2000) Analysis of the effect of COX-2 specific inhibitors and recommendations for their use in clinical practice. *J Rheumatol* 27: 1338–1340
23. Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. (1999) Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 282: 1921–1928
24. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. (1999) Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 282: 1929–1933
25. Anonymus (1998) Briefing documents for Celebrex™ (celecoxib) and Vioxx™ (rofecoxib). FDA Arthritis Advisory Committee
26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis – The Class study: a randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1247–1255
27. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343: 1520–1528
28. Whelton A, Schulman G, Wallemark C et al. (2000) Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 160: 1465–1470
29. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW et al. (1999) Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 735–741
30. Perazella MA, Eras J (2000) Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 35: 937–940
31. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. (2000) Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 1–9
32. Peterson WL, Cryer B (1999) COX-1-sparing NSAIDs – Is the enthusiasm justified? *JAMA* 282: 1961–1963