



med.
UNI
GRAZ

Wenn der Schutz zum Risiko wird ... Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

Florian Schreiber

Medizinische Klinik der MedUni Graz

**Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie**

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

- **NSAR – induzierte Gastro - (Entero) pathie**
- **Das Coxib - Dilemma**
- **Alternativstrategien**
- **Konklusion, Ausblick**

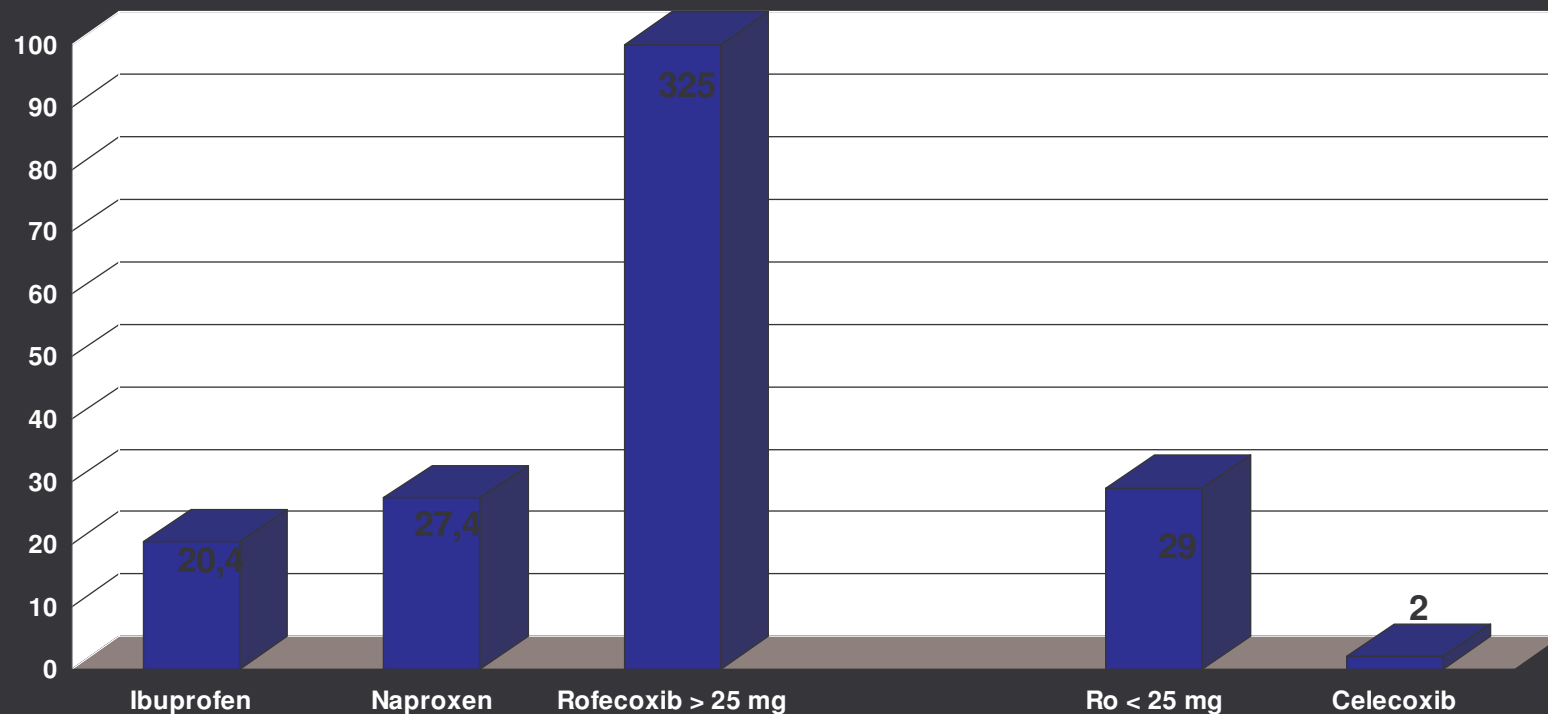
Wenn der Schutz zum Risiko wird... eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

- **“.... eine NSAR – Gastropathie liegt vor, wenn eine erosive Gastritis und/ oder eine Bulbuserosion oder ein Ulcus ventriculi/ Ulcus duodeni vorliegen, die infolge einer NSAR – Medikation entstanden sind**“
- **demzufolge ist jede den obgenannten Entitäten folgende Komplikation (Blutung/ Perforation) ebenfalls der NSAR – Gastropathie zuzurechnen**

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

- Für Celecoxib konnte die kardiovaskuläre Sicherheit bisher in zumindest einer (dzt noch unpublizierten) Studie gezeigt werden



Graham DJ et al; ISPE 2004 (Abstract)

Wenn der Schutz zum Risiko wird... eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

- **überwiegend subj. Beschwerdefreiheit**
- **Erstmanifestation häufig im Rahmen der Komplikation (Blutung/ Perforation/ Stenose)**
- **GU doppelt so häufig wie bei HP**

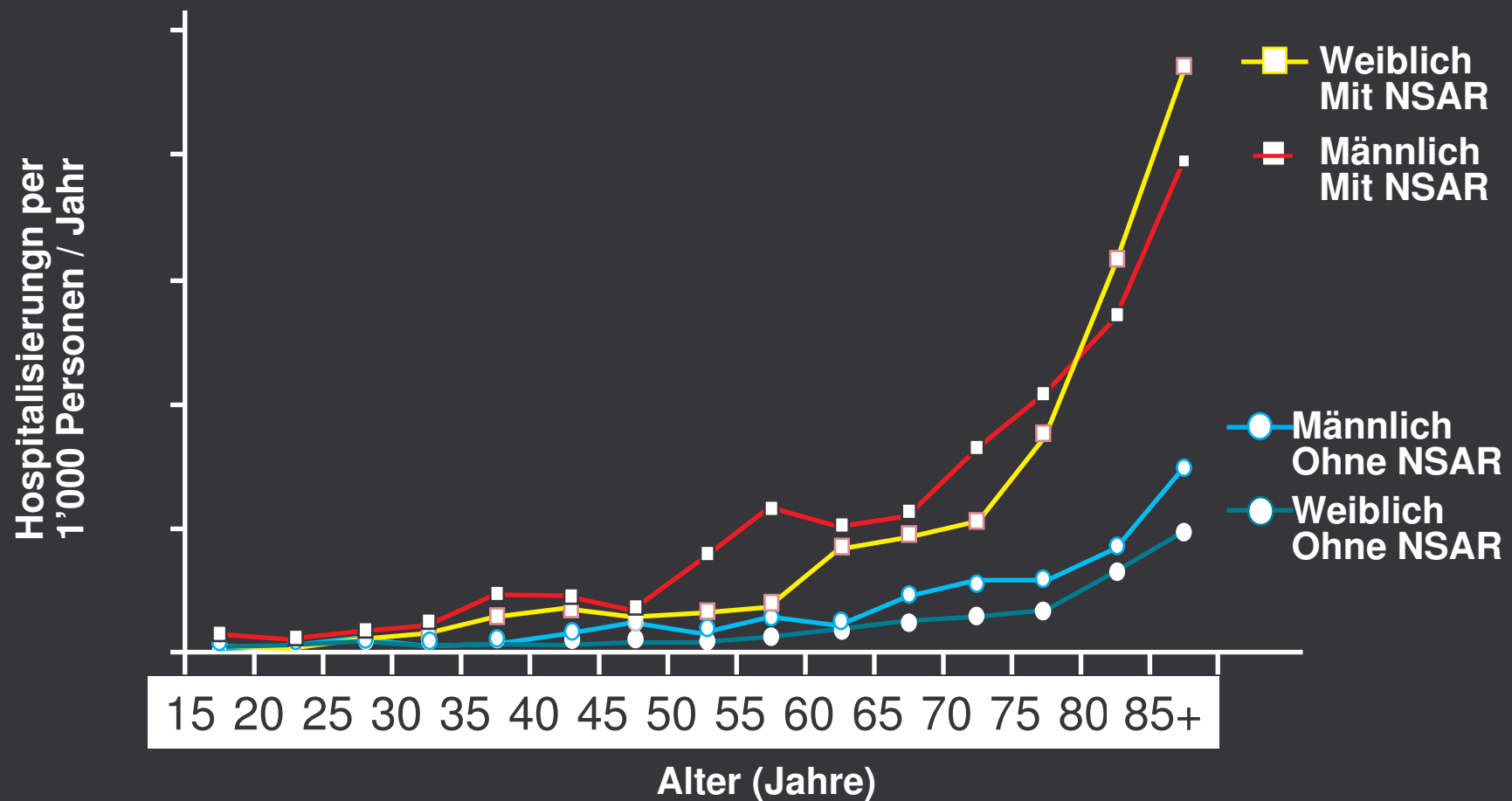
Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Prävalenz von GI - Nebenwirkungen

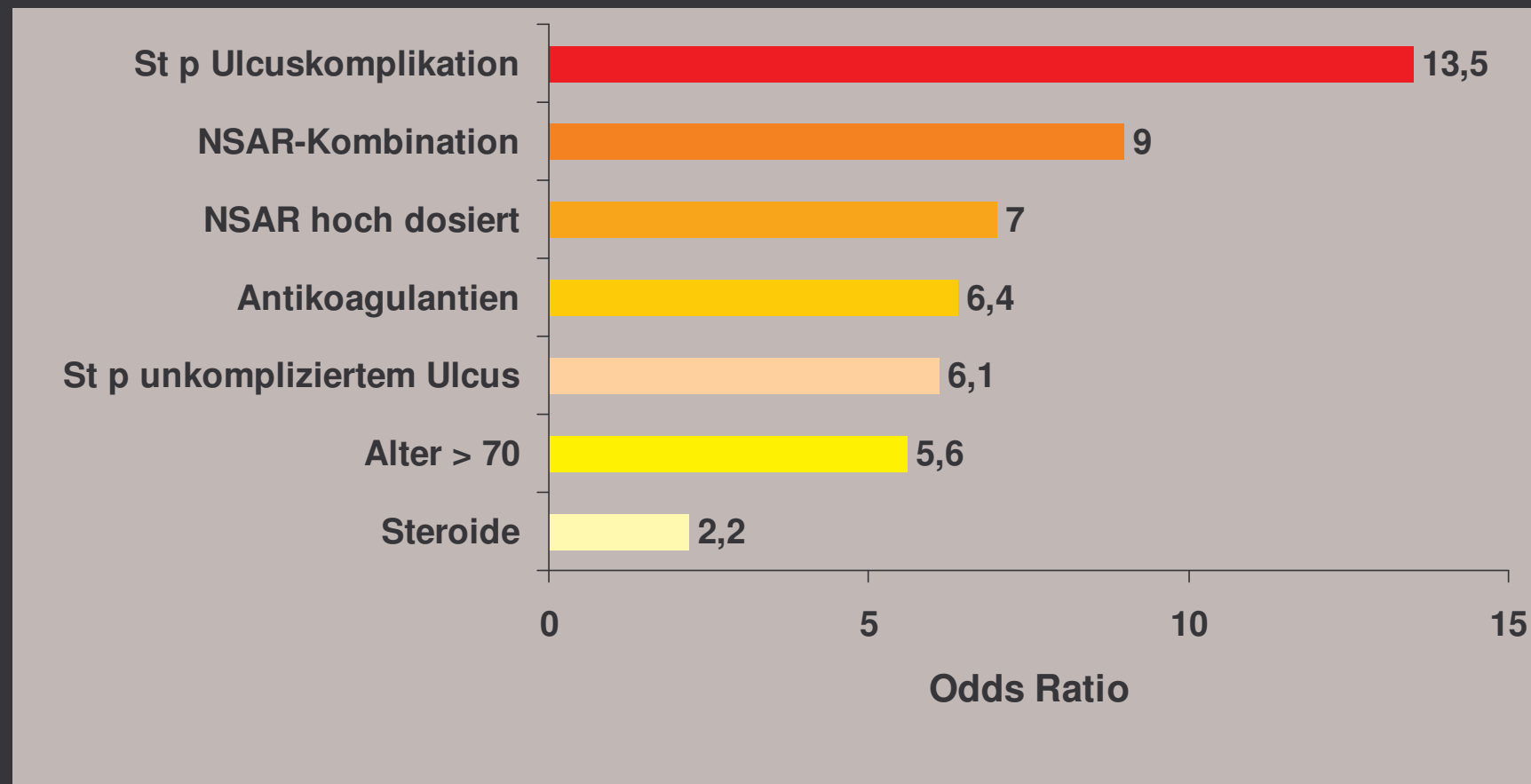
- 7 000 000 EW in Österreich
- 5% nehmen NSAR n = 350 000
- 50% haben GI – NW n = 175 000
- 10% erleiden GU/ DU n = 35 000
- 10% erleiden Blutung n = 3 500
- 10% versterben n = 350

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Hospitalisierungen aufgrund NSAR – ind. NW



Wenn der Schutz zum Risiko wird ... Risikofaktoren für NSAR – induzierte Ulcera



Gabriel et al 1991, Barcia Rodriguez et al, 1994, Silverstein et al 1995

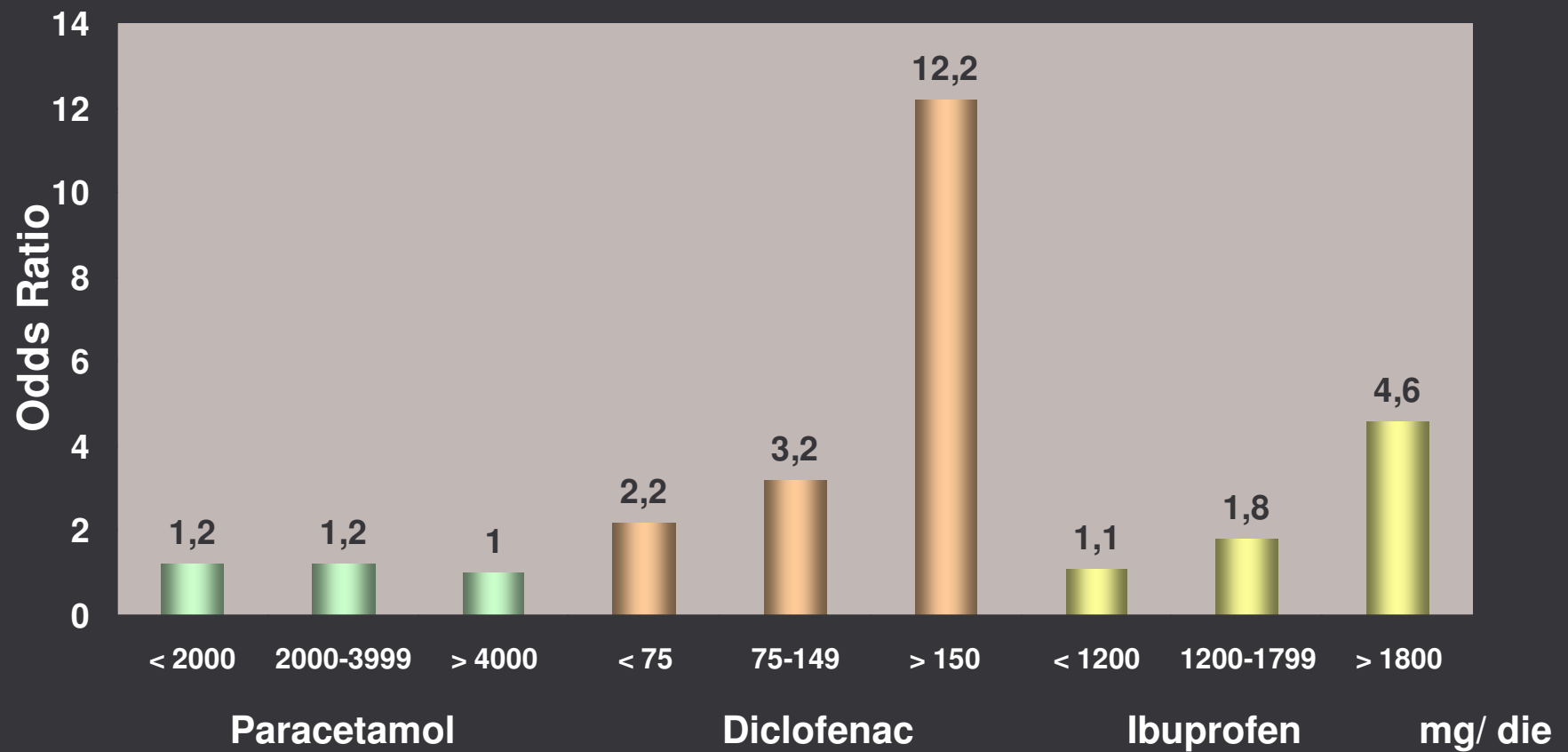
Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Risikofaktoren

- **History of ulcer or GI – bleeding**
- **Concomitant anticoagulant use**
- **Major illness (e. g. heart disease)**
- **Advanced age**
- **High – dose or multiple NSAIDs**
- **Concomitant steroid use**
- **HP – infection**
- **Long – term - treatment**

Wenn der Schutz zum Risiko wird....

Substanzspezifisches Risiko einer oberen GI – Blutung durch NSAR



Lewis SC et al: J Clin Pharmacol 2002;54:320-326

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems II

Wissensstand 1992

- COX – 1 ist konstitutionell in den meisten Geweben und Zellen vorhanden, so auch im GI – Trakt und Thrombocyten
- COX – 2 wird vor Ort als Entzündungsantwort rasch induziert, ist jedoch möglicherweise in geringen Mengen auch konstitutiv in den Geweben und Zellen des Gehirnes, der Niere und des Uterus angelegt

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

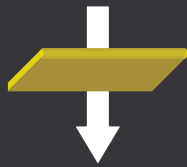
Pathophysiologie des COX – Systems I

- Prostaglandine führen über Aktivierung der Entzündungskaskade (H – Substanzen, II – System etc) zur Hochregulation entzündlicher Prozesse.
- Prostaglandine modulieren dabei nozizeptive Schmerzrezeptoren und führen zum klinischen Symptom Schmerz
- *Hemmung der Prostaglandinsynthese führt zu Entzündungshemmung und konsekutiv zu Schmerzhemmung*

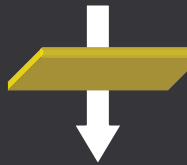
Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems I

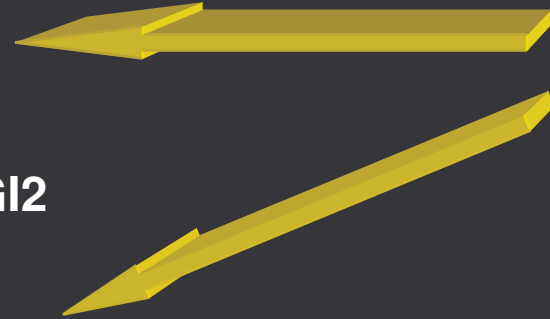
Mucosal COX - 1



PGE2 and PGI2



Mucosal Protection



NSAIDs



GI - Ulcers

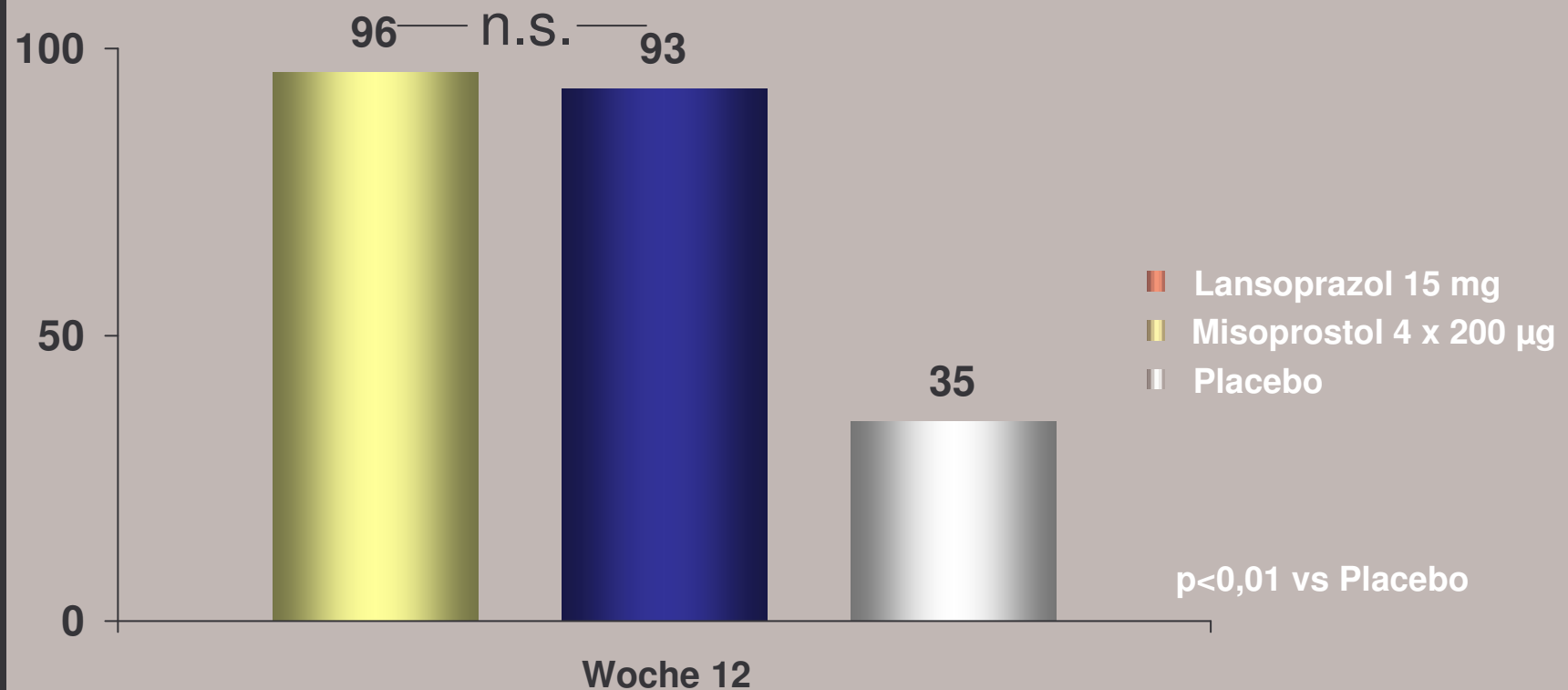


Bleeding and Perforation

Wenn der Schutz zum Risiko wird....

Effektivität von Lansoprazol 15 mg bei NSAR/ASS-Kombination

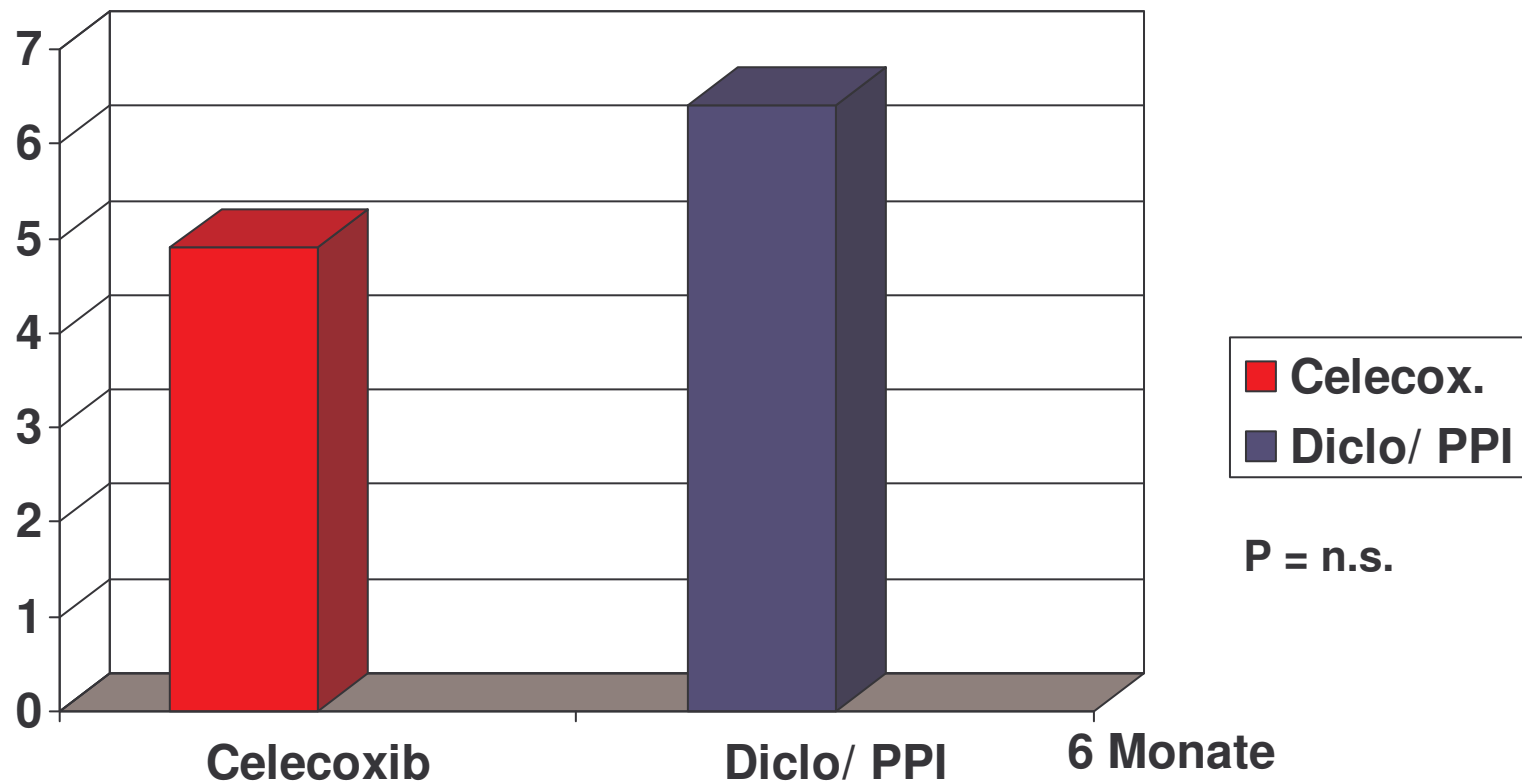
Patienten ohne gastroduodenale Ulcera nach 12 Wochen (%):



Wenn der Schutz zum Risiko wird....

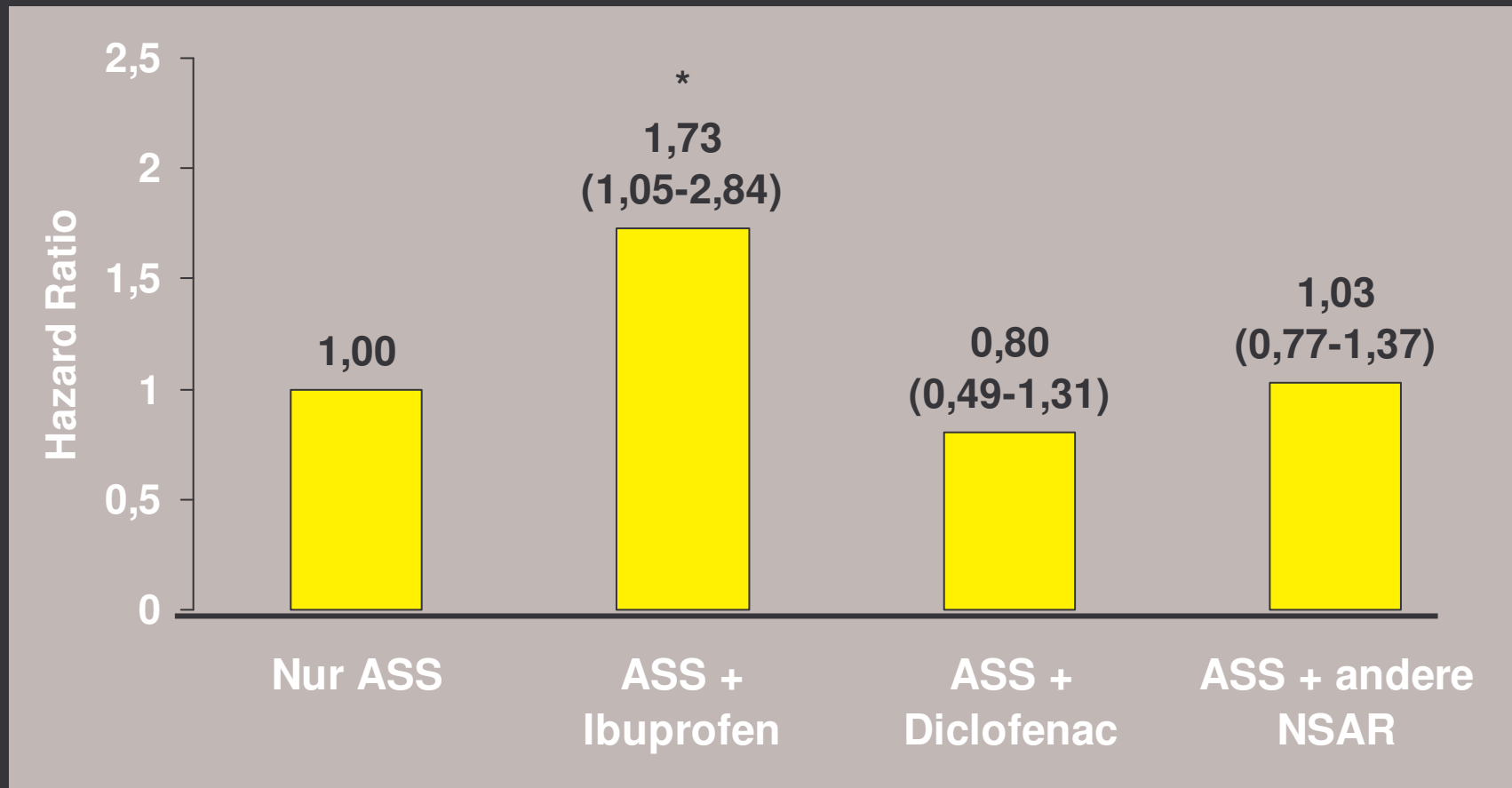
Effektivität von Coxiben vergleichbar mit NSAR/ PPI

GI –
Blutungen
in %
n = 287



Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Senkung der kardioprotektiven Wirkung von TASS durch NSAR



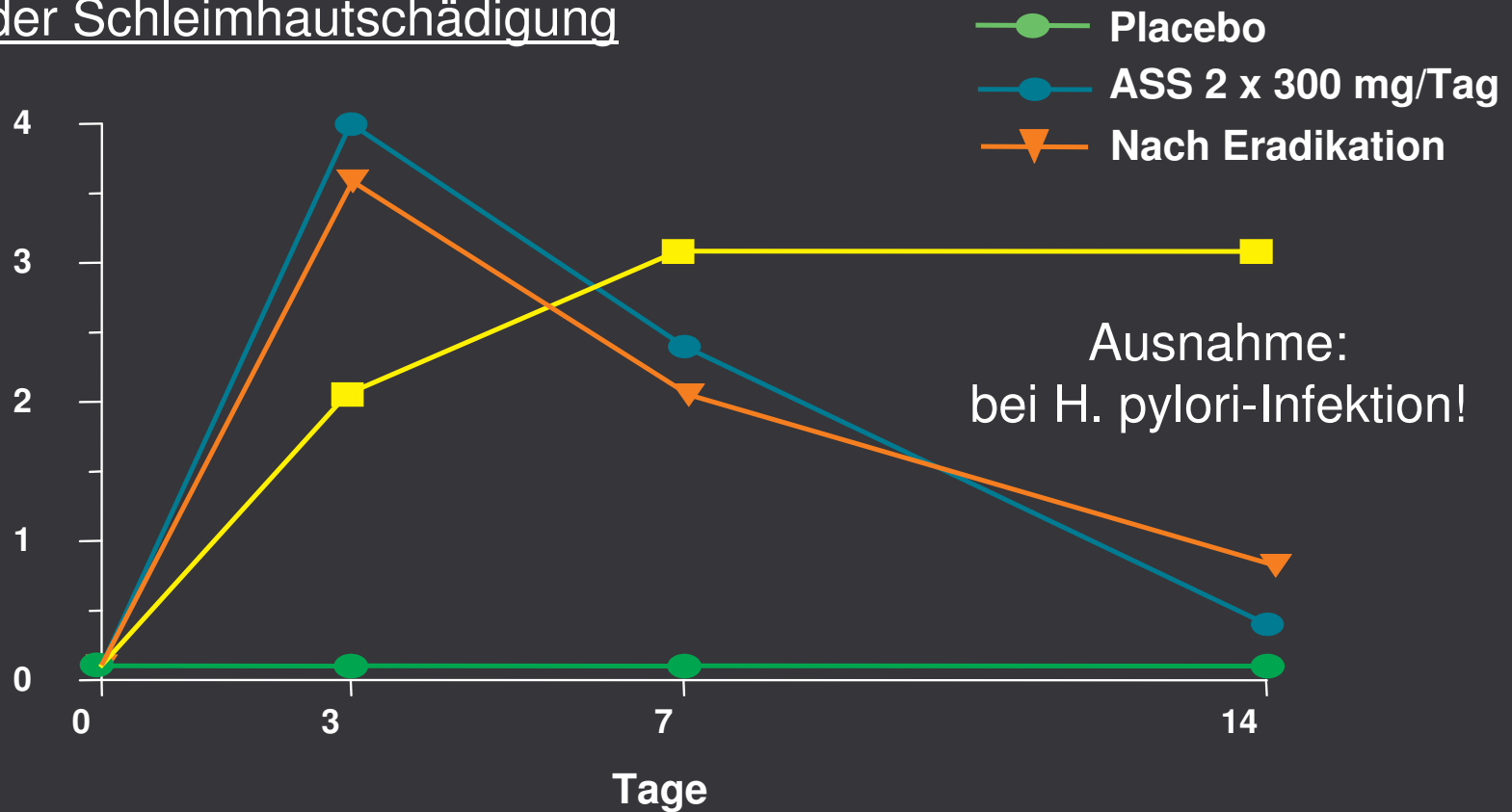
Wenn der Schutz zum Risiko wird

- **NSAR können den Zutritt von ASS zur thrombozytären COX I blockieren**
- **Erste klinische Studien zeigen einen negativen Einfluss von NSAR (Ibuprofen) auf den kardioprotektiven Effekt von ASS**
- **ASS daher ca 2h vor NSAR einnehmen**

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

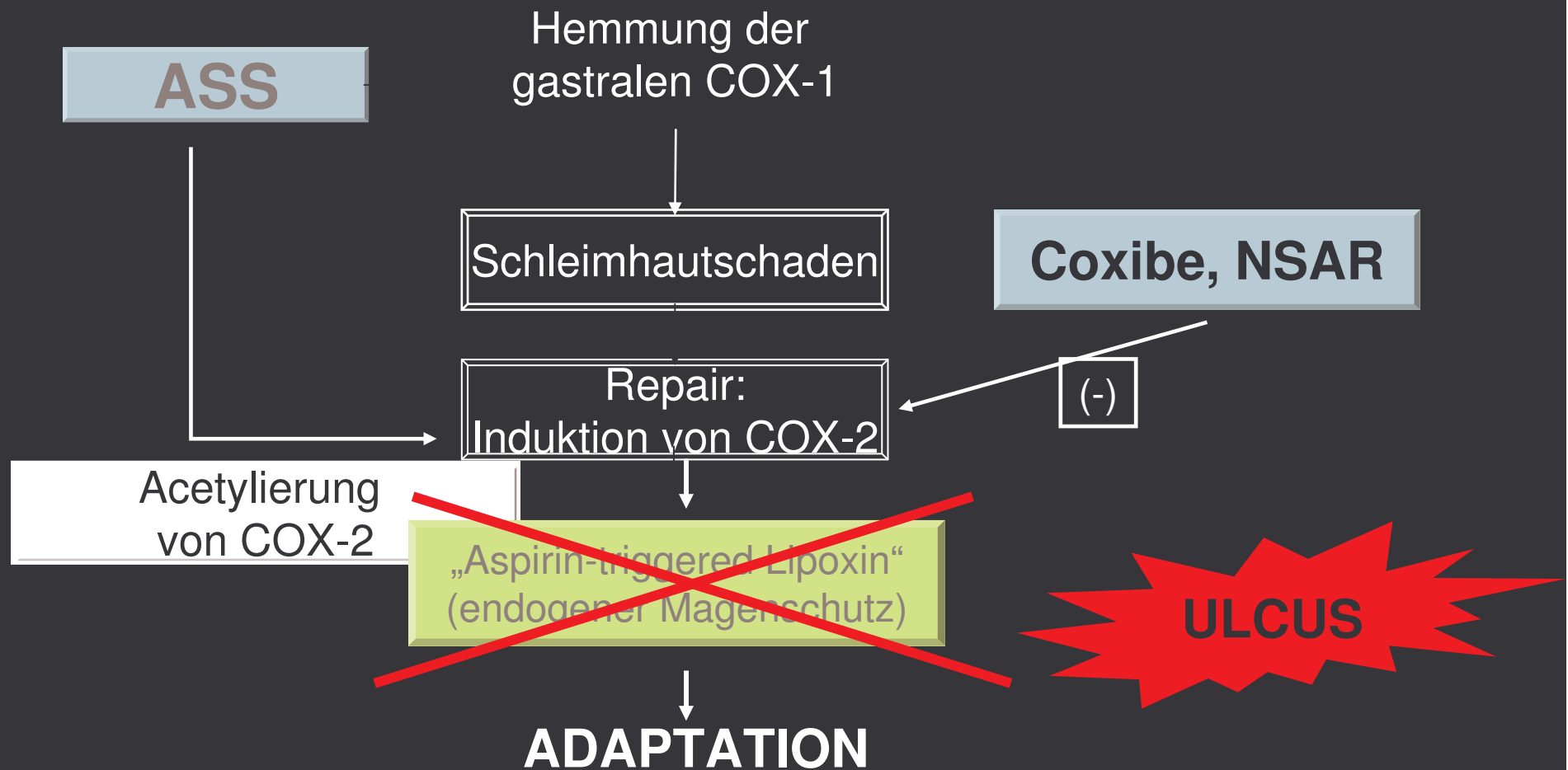
Adaptationsmechanismen der Mucosa unter TASS

Grad der Schleimhautschädigung



Wenn der Schutz zum Risiko wird...

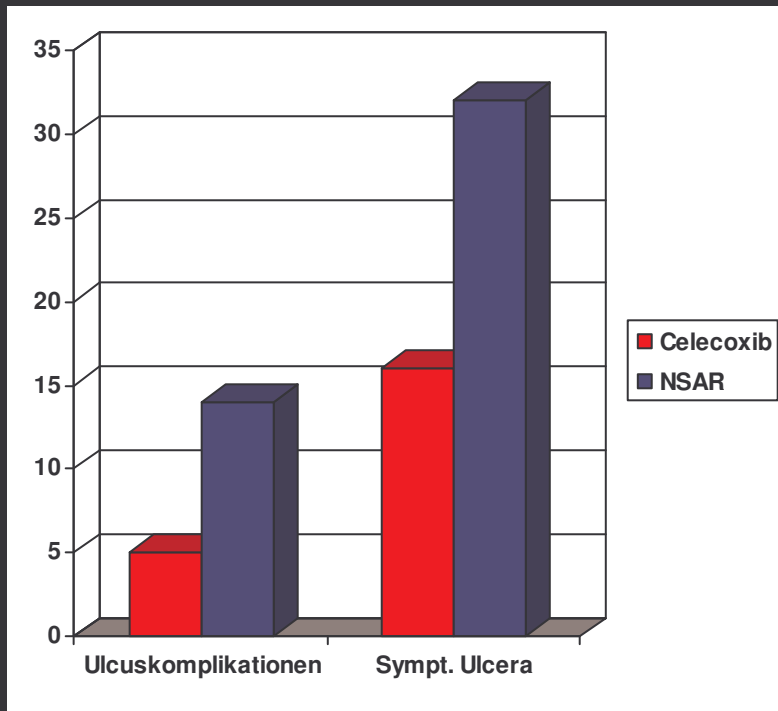
Ulcusgenese unter TASS und Coxiben



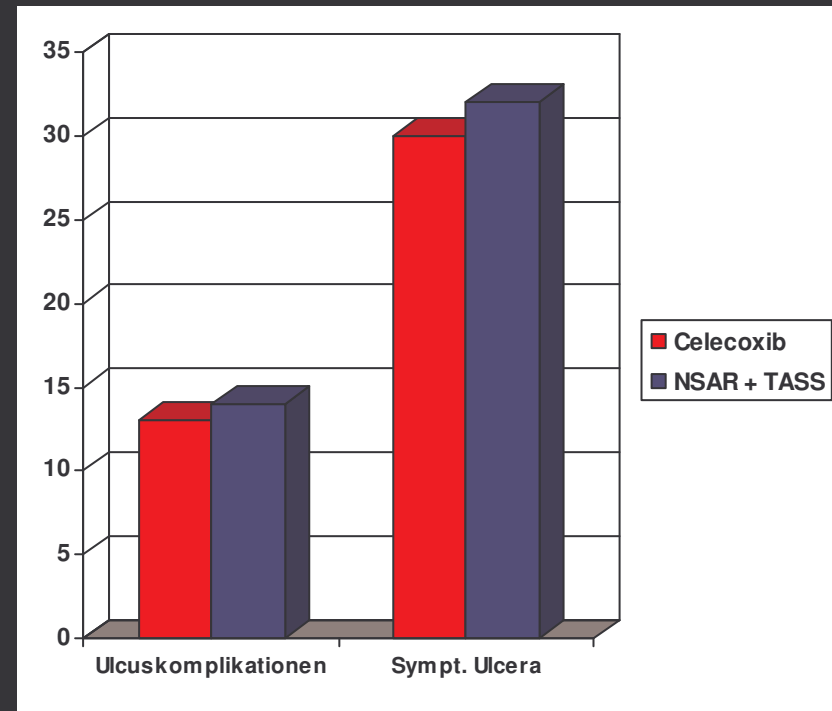
nach Fiorucci et al. FASEB J, 2003

Gastrointestinale Läsionen unter NSAR

Patienten unter TASS und Coxiben



Patienten ohne TASS
n = 1441



Patienten mit TASS
n = 1384

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Das Coxib - Dilemma

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems III

- COX – 1 ist verantwortlich für die Synthese von Thromboxan A2 in Thrombocyten (prokoagulatorisches Agens)
- Cox II ist verantwortlich für die Bildung von Prostazyklin im Endothel (antikoagulatorischer Antagonist von TxA2)
- *unselektive NSAR hemmen beide Schenkel diese Systems mit geringen Vorteilen für die antikoagulatorische Komponente, es kommt durch Aggregationshemmung zur Herabsetzung der Thromboseneigung*

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems IV

- Bei Gabe selektiver COX – 2 Hemmer bleibt die COX – 1 Achse der Thrombocyten unbeeinflußt.
- Entsprechend der langen Wirkdauer selektiver COX – 2 Hemmer bleibt die Prostazyklinsynthese im Endothel für lange Zeit gehemmt.
- *Das Ergebnis ist eine gesteigerte Thromboseneigung*

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems V

Wissensstand 2004

- COX – 1 ist konstitutionell in den meisten Geweben und Zellen vorhanden, so auch im GI – Trakt und Thrombocyten
- COX – 2 wird vor Ort als Entzündungsantwort rasch induziert, ist jedoch konstitutiv auch in den meisten Geweben und vor allem im Endothel angelegt
- Bei GI – Tumoren (Colon, Magen, Barrett`s) kommt es zu massiver COX – 2 Überexpression, welche über (1) Hemmung der Apoptose,(2) Angiogeneese und (3) verstärktes Zellwachstum zur Tumorprogression führt
- *Einsatz von selektiven COX – 2 Hemmern führt zur Hemmung der Tumorprogression bestimmter GI - Tumorentitäten*

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Pathophysiologie des COX – Systems VI

Wissensstand 2005

- COX – 2 wird zusätzlich massiv durch GF, EGF, NO, IL1, TNF – alpha, weiters durch ras - und scs - onkogene induziert
- Cox – 2 induziert seinerseits mit Steigerung der VEGF – Synthese, IL6 und Haptoglobin massiv die Angiogeneese als entscheidenden Faktor in der Tumorprogression
- *Selektive Hemmung von Cox – 2 führt im Tiermodell (APC knockout mouse) zur Reduktion der Zahl und Größe der Darmpolypen*
- *Humane Studien mit selektiven Cox – 2 Hemmern zur Reduktion von Darmtumoren wurden durchgeführt.*

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Thrombotische Ereignisse

**humane Studien zur Erprobung des tumorptektiven/
antiinflammatorischen Effektes von Coxiben**

APPROVe

(**A**denomatous **P**olyp **P**revention on **R**ofecoxib (**V**ioxx)

APC

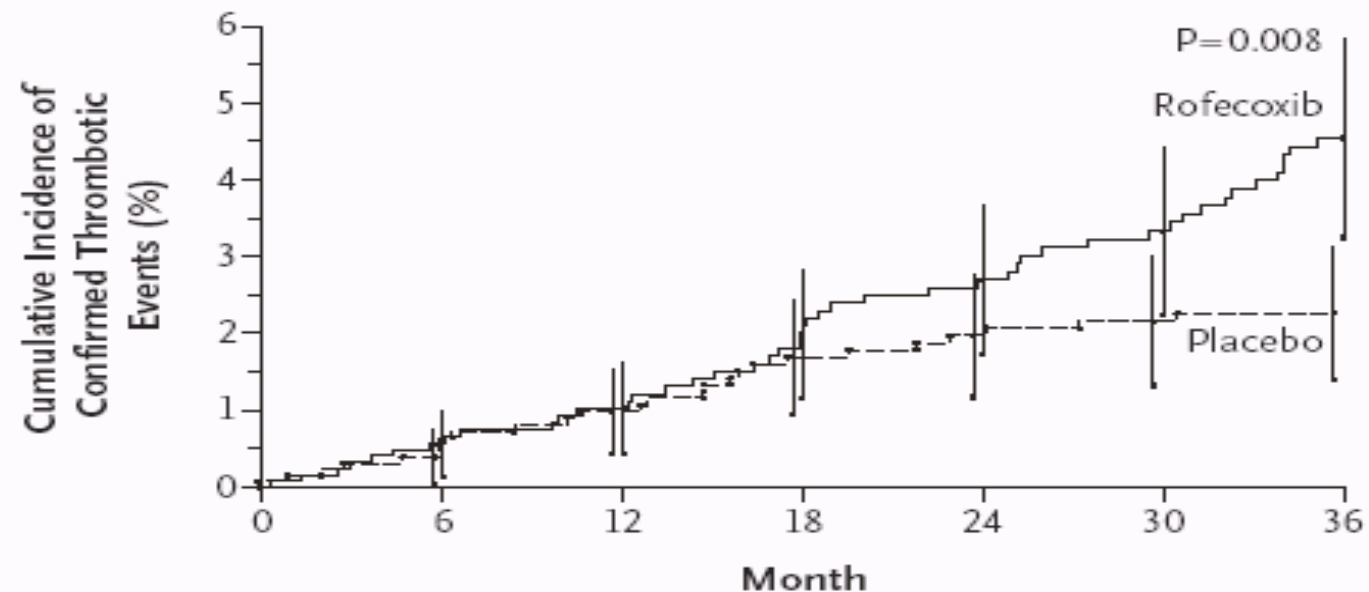
(**A**denoma **P**revention with **C**elecoxib)

Target

(**T**herapeutic **A**rthritis **R**esearch and **G**astrointestinal **E**vent **T**rial (Lumiracoxib)

Wenn der Schutz zum Risiko wird

APProVe



No. at Risk

Rofecoxib	1287	1129	1057	989	938	896	727
Placebo	1299	1195	1156	1079	1042	1001	835

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Cumulative Incidence of Confirmed Serious Thrombotic Events.

September 30, 2004: APPROVe Trial Halted Rofecoxib Withdrawn From Market

- Rofecoxib was voluntarily withdrawn from the worldwide market due to findings that there were 2 times the risk of heart attack and an increased risk of stroke compared to patients taking placebo
- The increased risk was evident in those who had been on rofecoxib for longer than 18 months
- The trial was stopped early because of the increased risk of heart attack and stroke at the recommendation of the Data Safety Monitoring Board
- The study was a 3-year clinical trial in patients at risk for developing recurrent polyps in the colon and rectum to show that rofecoxib 25 mg/d helped prevent recurrence

APPROVe=Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX

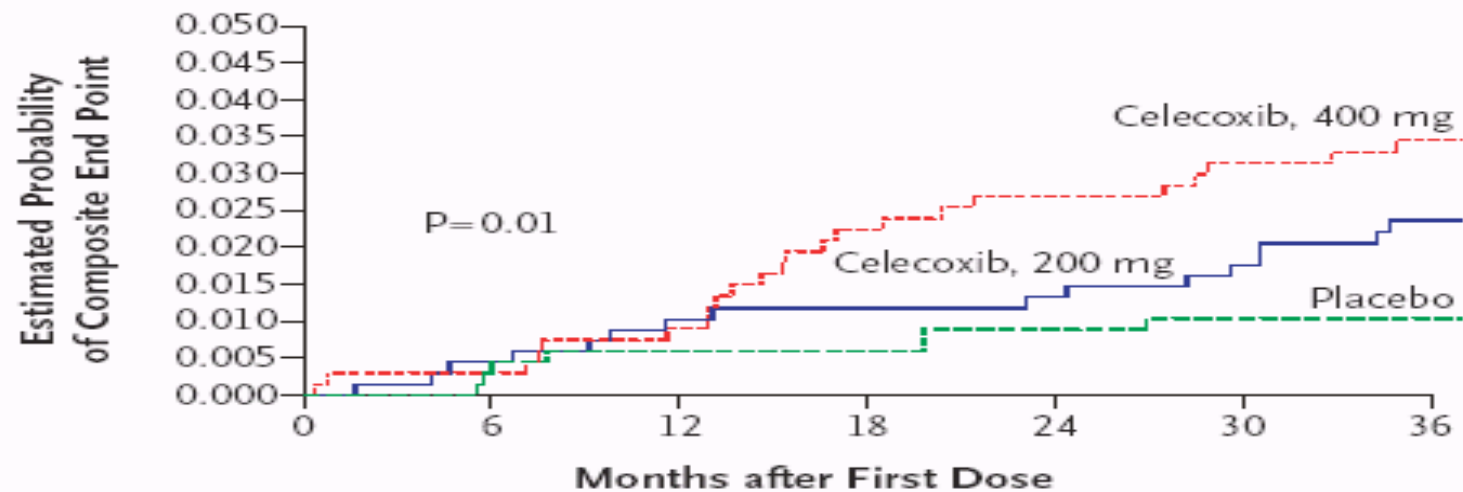
Merck press release. September 30, 2004; Freudenheim. *The New York Times*. October 1, 2004; C1-C4.

VIGOR Findings, Patient Perspective

	Naproxen, 1g	Rofecoxib, 50mg
Person-years	2714	2694
Ulcer complications	37	16
Rate/1000	13.7	5.9
Rate difference	0	-7.8
Cardiovascular events	20	45
Rate/1000	7.5	16.8
Rate difference	0	9.4

Sources: Bombardier et al. *N Engl J Med*, Wei et al. *Ann Intern Med* 2003;146:991; Muliyil et al. *JAMA* 2001;286:934

Wenn der Schutz zum Risiko wird APC



No. at Risk

Celecoxib, 400 mg	671	669	665	655	651	648	576
Celecoxib, 200 mg	685	681	676	675	673	670	595
Placebo	679	677	675	672	668	667	585

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Risk of the Composite End Point of Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, Stroke, or Heart Failure among Patients Who Received Celecoxib (200 mg Twice Daily or 400 mg Twice Daily) or Placebo.

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Thrombotische Ereignisse

APPROVe

(Adenomatous Polyp Prevention on Rofecoxib (Vioxx)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2

APC

(Adenoma Prevention with Celecoxib)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2,5-3,4

Lumiracoxib vs Naproxen, Serious Cardiovascular Disease: TARGET

	Naproxen	Lumiracoxib
Patients	4730	4741
Total CVD Events	27	40
RR (p)	ref	1.46 (.13)
Total MI	10	18
RR (p)	ref	1.77 (.15)

Source: Rubenof et al, *Lancet* 2004, 364:675-684.

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Thrombotische Ereignisse

APPROVe

(Adenomatous Polyp Prevention on Rofecoxib (Vioxx)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2

APC

(Adenoma Prevention with Celecoxib)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2,5-3,4

Target

(Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial w. Lumiracoxib

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 1,8

Valdecoxib/Parecoxib, Serious Cardiovascular Disease

	Placebo		Valdecoxib/ Parecoxib		RR (p)
	Persons	Events	Persons	Events	
Development ^a , persons	1142	2	4531	17	2.14 (.30)
Development ^a , person-years	161 ^b	2	1340 ^b	17	1.02(.99)
CABG, Ott et al	151	2	311	14	3.40(.08)
CABG, Anon	544	3	1088	17	2.83(.08)

Sources: White et al, *Am J Therapeutics* 2004, 11:244-250; Ott et al *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2003, 125:1481-1491; Pfizer letters of 15 October 2004

a. Valdecoxib only

Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Thrombotische Ereignisse

APPROVe

(Adenomatous Polyp Prevention on Rofecoxib (Vioxx)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2

APC

(Adenoma Prevention with Celecoxib)

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2,5-3,4

Target

(Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial w. Lumiracoxib)

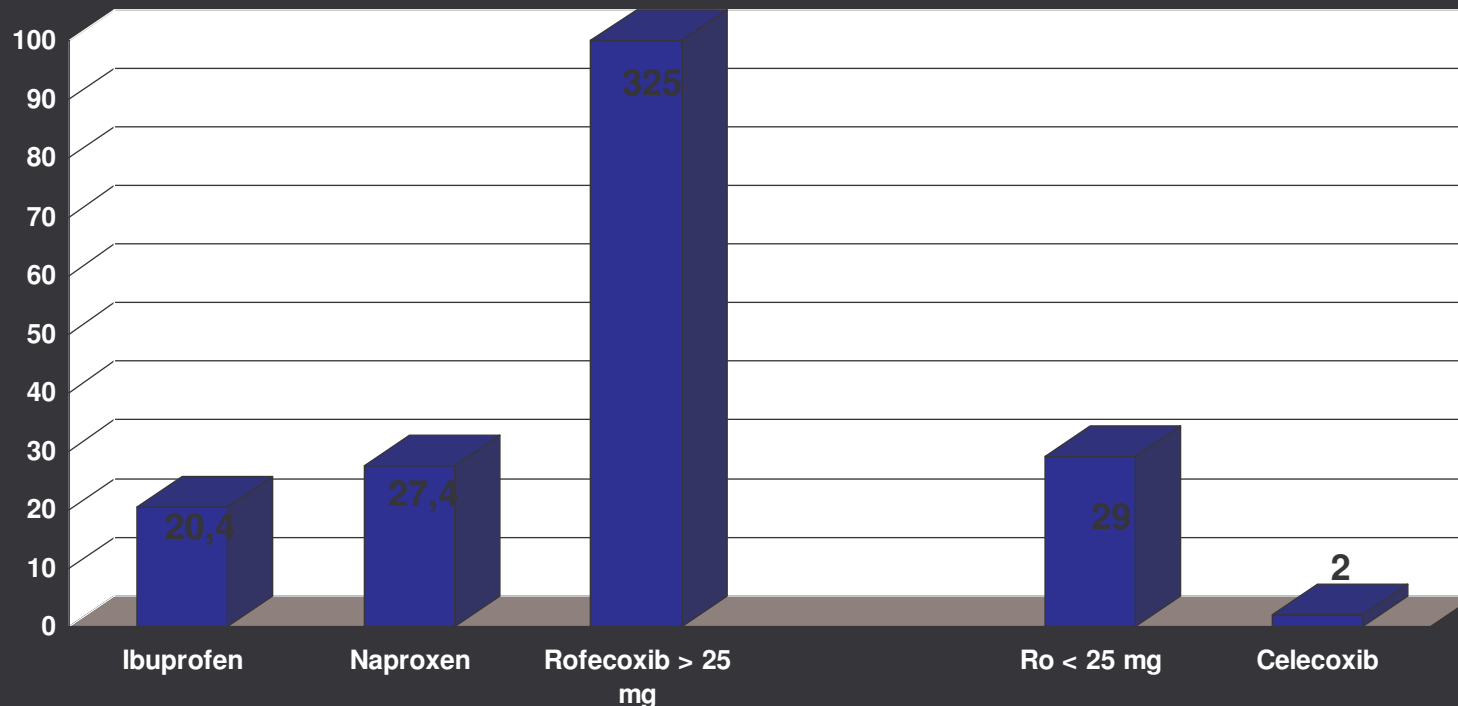
↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 1,8

Bextra – Studie

↑ Kardiovaskuläre Ereignisse x 2,1 – 3,4

Wenn der Schutz zum Risiko wird ... Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

- Für Celecoxib konnte die kardiovaskuläre Sicherheit bisher in zumindest einer (dzt noch unpublizierten) Studie gezeigt werden



Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben – offene Fragen

- **Sind alle Coxibe cardiotoxisch ?**
- **Haben alle Coxibe thromboembolische
Komplikationen ?**
- **Welche Alternativen gibt es ?**

Wenn der Schutz zum Risiko wird ... Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

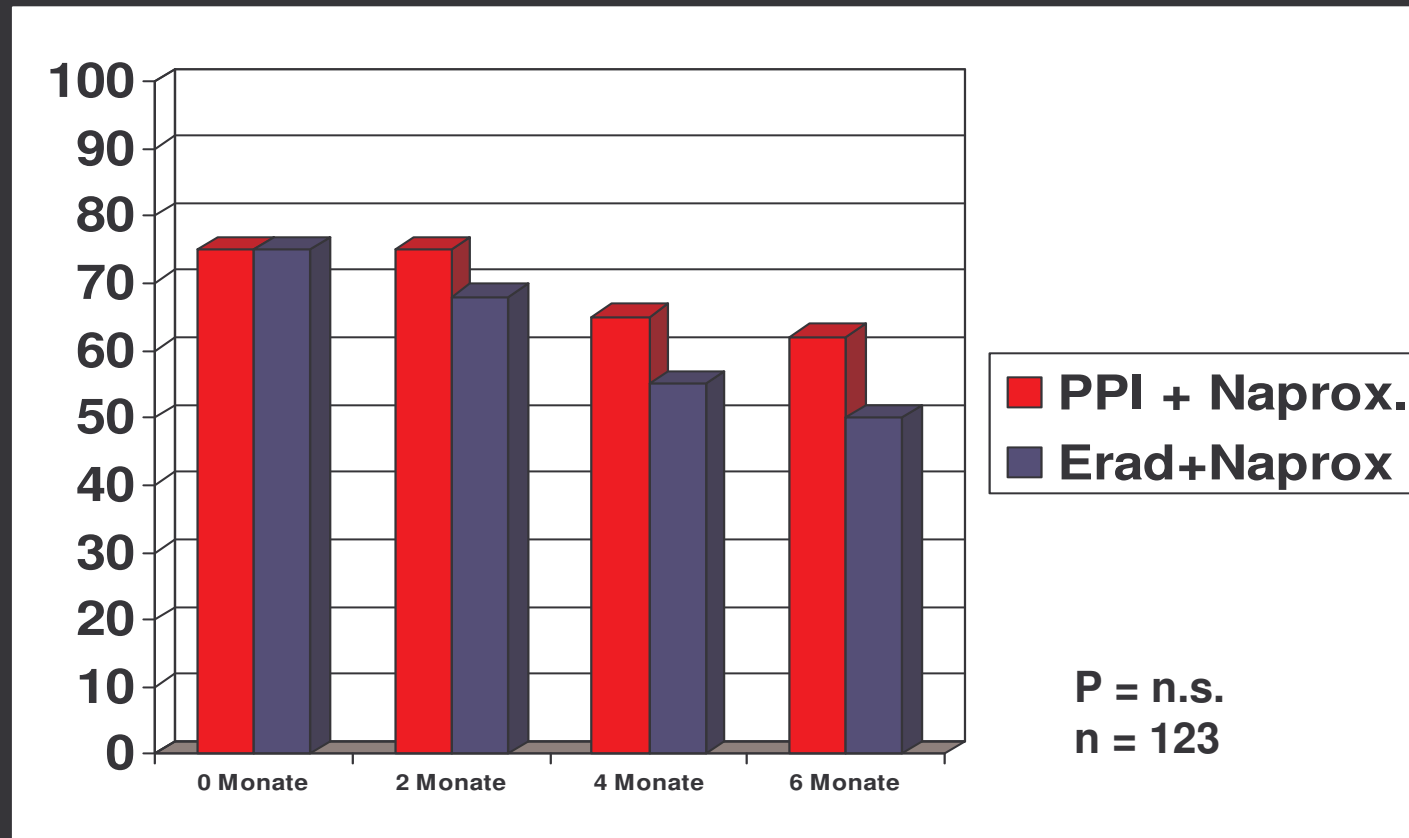
- **Nimesulid: vor 09/ 2004 als hochselektiver COX – 2 Hemmer beworben**
- **2005 als hochwirksames NSAR mit ausgeglichenem Profil beworben**

- **Meloxicam: vor 09/ 2004 als ein mit Coxiben vergleichbarer Cox – Hemmer beworben**
(präferentiell Cox 2 selektiv)
- **2005 als ausgezeichnet wirksamer, ausgewogener Cox – 1 und Cox – 2 Hemmer beworben**
(im laufenden Text jedoch als bevorzugter Cox – 2 Hemmer beschrieben TopMedizin 02/ 2005)

Wenn der Schutz zum Risiko wird Magenschutzstrategien

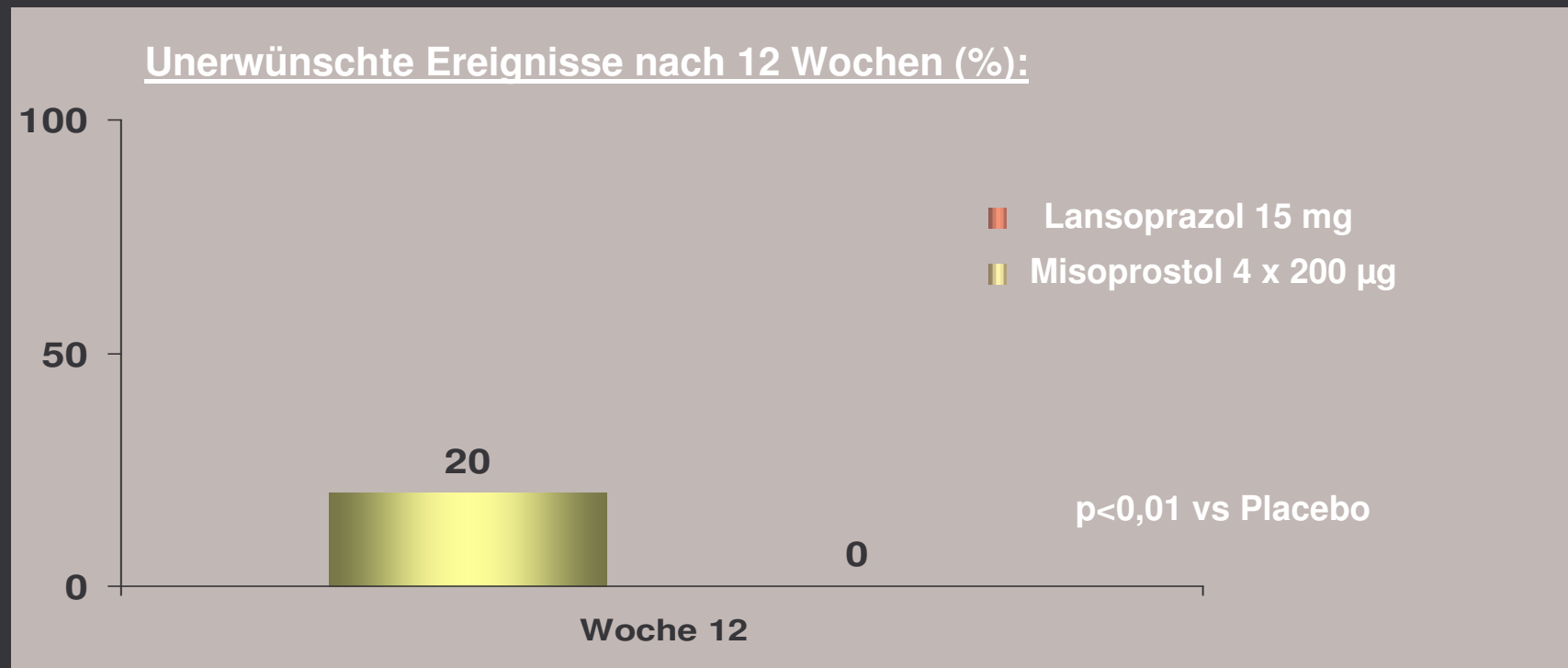
- Eradikation von *H. pylori*
- PG-Substitution (Misoprostol)
- Säuresuppression (PPI)
- COX-2-selektive Inhibition (Coxibe)

Wenn der Schutz zum Risiko wird... Magenschutzstrategien – HLO - Eradikation



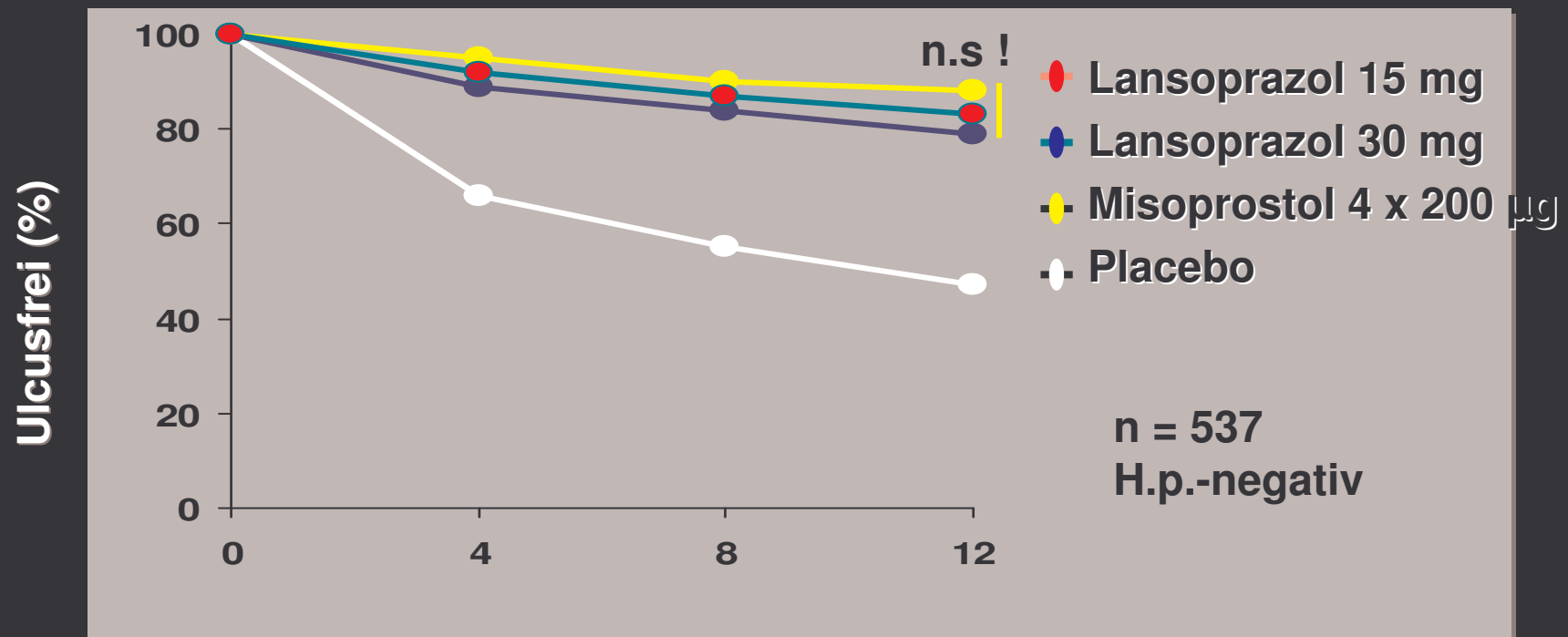
Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Magenschutzstrategien - Misoprostol



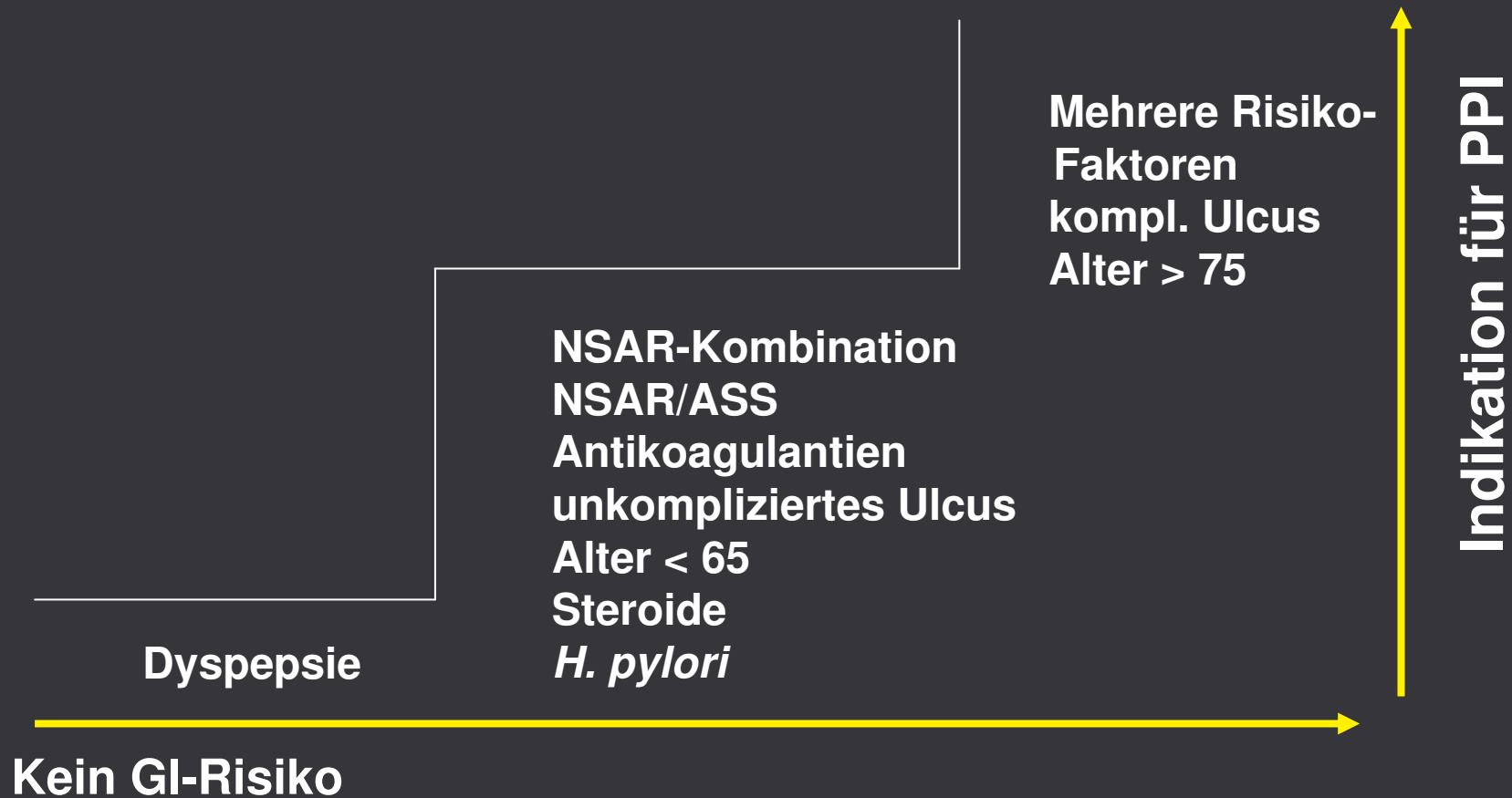
Wenn der Schutz zum Risiko wird...

Magenschutzstrategien – PPI Hemmer



NSAR/ASS

Wann ist ein PPI indiziert ?



Wenn der Schutz zum Risiko wird

Österr. Empfehlungen

Magenschutz bei ASS und NSAR

- **Alter > 65 Jahre**
- **Ulkusanamnese**
- **Kombinationstherapie**
 - **NSAR/ASS**
 - **Cortison/NSAR oder Cortison/ASS, (gilt nicht für Cox-2-Hemmern)**
 - **Antikoagulantien**
 - **ASS und andere Thrombozytenaggregationshemmer**
 - **HP – pos.**
 - **Multimorbidität**

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

Zusammenfassung

- **Kardiotoxizität der Coxibe ist dosisabhängig**
- **Kardiotoxizität korreliert mit Therapiedauer
(cave Langzeitgabe)**
- **Ausprägung der Kardiotoxizität
substanzdifferent variabel**
- **Marktrücknahmen möglicherweise übereilt**

Wenn der Schutz zum Risiko wird ...

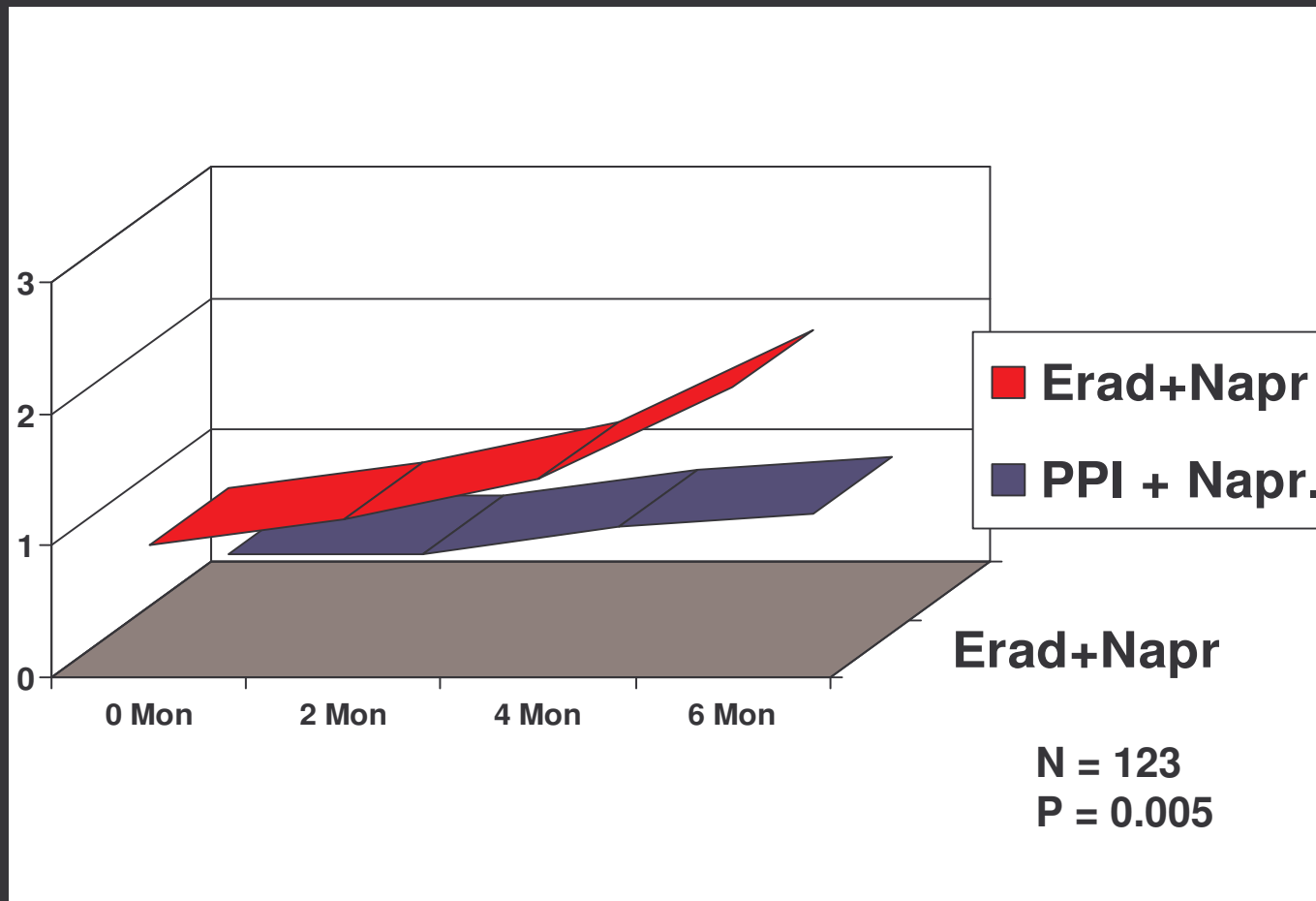
Eine kritische Betrachtung von NSAR und Coxiben

Konklusion

- **Coxibe sind in ihrer ureigensten Indikation in entsprechender Dosis und bei kurzer Therapiedauer als sicher zu bezeichnen**
- **Coxibe senken das GI – Komplikationsrisiko um den Faktor 2.4**
- **Patienten aus Risikogruppen benötigen auch unter Coxiben einen effizienten Magenschutz**
- **der Magenschutztherapie mit PPI kommt im Rahmen der durch das Coxib – Dilemma sicherlich steigenden Verwendung von unselektiven NSAR unverändert größte Bedeutung zu.**

Gastrointestinale Läsionen unter NSAR

Wahrscheinlichkeit eines Blutungsrezidivs
Eradikation+Naproxen vs. PPI+Naproxen



Gastrointestinale Läsionen unter NSAR

Zusammenfassung I

- **GI – Nebenwirkungen unter nichtselektiven NSAR sind ein medizinökonomisch relevantes Problem**
- **Die Prophylaxe von GI – NW mittels PPI ist heute die effektivste Therapie**
- **Lansoprazol und Omeprazol sind zurzeit die einzigen für diese Indikation reg. PPI**

Gastrointestinale Läsionen unter NSAR

Zusammenfassung II

- Die Verwendung von Coxiben zur Vermeidung von GI – NW im Vergleich zu NSAR + PPI ist effektiv
- Der positive Effekt ist bei Therapie mit Coxiben und TASS nicht existent
- Bei Hp – pos. Patienten ist die PPI – Prophylaxe zur Vermeidung eines Blutungsrezidivs effektiver als die Eradikation
- Bezogen auf Patienten aus der Hochrisikogruppe ist die prophylaktische Gabe von PPI auch bei Coxiben sinnvoll (entgegen der derzeitigen IND – Regel)

Gastrointestinale Läsionen unter NSAR

Selektive COX – 2 Hemmer

Inzidenz
von
Ulcus
Ventr.
n = 8076

