



Schmerzen im muskulo-skelettalen System: tNSAR, Coxibe oder Analgetika?

Kay Brune, Wolfgang Bolten und Josef Zacher

Seit 2004 haben die Coxibe einen zweifelhaften Ruf. Sie wurden für zahlreiche Herzinfarkte verantwortlich gemacht und in der Praxis kaum noch verwendet. In einer sachlichen, durch Aufsichtsbehörden, Wissenschaftler und Ärzteschaft durchgeführten Analyse wurden nun die Vor- und Nachteile für die verschiedenen Patientengruppen neu herausgearbeitet.

Wie die traditionellen, nicht-steroidalen Antiphlogistika sind auch Coxibe nur bedingt zum Dauereinsatz bei chronischen, muskulo-skelettalen Schmerzzuständen geeignet. Aufbauend auf den Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) wird in diesem Beitrag versucht, die Entwicklung des vergangenen Jahres sachlich aufzuarbeiten und dem praktizierenden Arzt Leitlinien und Argumente für die Verwendung von Coxiben, tNSAR und anderen analgetischen Wirkstoffen an die Hand zu geben. Denn trotz ihres in der Öffentlichkeit schlechten Rufes gehören Cyclooxygenasehemmer nach wie vor zu den am häufigsten verschriebenen und auch rezeptfrei verkauften Wirkstoffen.

Bewertung der EMA und der FDA

Mit den ohne Zweifel wirksamen traditionellen NSAR (tNSAR), wie Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen oder Meloxicam, hat sich die EMA im vergangenen Jahr genauso beschäftigt wie mit den so genannten selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, gemeinhin als Coxibe bezeichnet (Celecoxib, Etoricoxib*, Lumiracoxib*, Rofecoxib* und Valdecoxib* [1a, b]). Ihre Schlussfolgerungen sind wie diejenigen der FDA zwar eindeutig, aber letztlich ohne Interpretation wenig hilfreich. Die entscheidende Frage, wie intensiv und wie lange ein bestimmter, multimorbider Patient diese Wirkstoffe verwenden darf, bleibt unbeantwortet. Neue, evidenz-basierte Antworten sind auch in absehbarer Zeit aufgrund fehlender Studien nicht zu erwarten. Demzufolge sind die Schlussfol-

Editorial

Als neue Chefredaktorin freue ich mich, Ihnen dolor erstmals in einem neuen Layout zu präsentieren. Die vorliegende Ausgabe widmet sich dem aktuellen Thema der COX-2-Hemmer. Coxibe wurden einst entwickelt, um das Problem gastrointestinaler Nebenwirkungen der tNSAR zu umgehen. Sie galten lange als besonders gut verträglich, jedoch bergen sie erhöhte kardiovaskuläre Risiken. Die gute Wirksamkeit der Cyclooxygenasehemmer und der Mangel an Alternativen lohnt eine nähere Betrachtung der Risiken, um eine generelle Verurteilung der Substanzen zu vermeiden.

Nadine Leyser
Chefredaktorin

gerungen vorläufig und die Ratschläge unter Vorbehalt zu betrachten. Letztlich bleibt es dem Arzt überlassen, aufgrund seines grossen Wissens, seiner fundierten Kenntnis des Patienten und seiner Intuition zusammen mit dem Patienten den richtigen Weg zu gehen.

Schlussfolgerungen der EMA

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus den Feststellungen der EMA deduzieren (siehe auch Tabelle 1):

- Die seit mehr als 100 Jahren verwendeten Cyclooxygenasehemmer (tNSAR) und die Coxibe sind bei muskulo-skelettalen Schmerzen wirksam – besonders, wenn Letztere eine entzündliche Ursache haben und einen akuten, rezidivierenden Charakter aufweisen.

* Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib und Valdecoxib sind in der Schweiz nicht verfügbar

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie Erlangen (D); Dr. Wolfgang W. Bolten, Klaus-Miehlke-Klinik Wiesbaden (D); Professor Dr. Josef Zacher, HELIOS Klinikum Berlin (D)

Inhalt

Schmerzen im muskulo-skelettalen System: tNSAR, Coxibe oder Analgetika?	1
Impressum	4



- tNSAR und Coxibe wirken ähnlich. Trotzdem gilt auch hier: Wirkstoffe, die schnell und vollständig in den Körper aufgenommen werden und ihn langsam verlassen, wirken intensiver als solche, die nur unvollkommen absorbiert und schnell ausgeschieden werden – dafür sind die Letzteren im Allgemeinen harmloser.
- tNSAR provozieren häufig Ulzerationen, Blutungen und Perforationen im Magen-Darm-Trakt. Coxibe sind in dieser Hinsicht harmloser, aber nicht frei von Risiken.
- Coxibe erhöhen das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko. tNSAR tun es auch. In welchem Umfang dieses geschieht und ob es prinzipielle Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt, ist unklar.
- Die zusätzliche Gabe von Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) reduziert das gastrointestinale

Risiko von tNSAR, allerdings nicht dasjenige von Ulzerationen und Perforationen im unteren Magen-Darm-Trakt. Der protektive Effekt von PPI bei der Gabe von Coxiben scheint gering zu sein.

- Die Komedikation von ASS zu Coxiben vermindert das kardiovaskuläre Risiko nicht zuverlässig. Die Komedikation von ASS mit tNSAR kann zum Wirksamkeitsverlust der niedrig dosierten Acetylsalicylsäure führen (gesichert für Ibuprofen) und erhöht das Risiko gastrointestinaler Blutungen.
- tNSAR und Coxibe führen zu Wasser- und Elektrolytretention, Blutdruckanstieg und echten allergischen Reaktionen. Im Gegensatz zu tNSAR werden pseudoallergische Reaktionen (Aspirin-induzierbares Asthma) durch Coxibe, wenn überhaupt, nur sehr selten ausgelöst.

Tabelle 1

EMEA Empfehlungen zu Coxiben und tNSAR [vgl. 1a,b]

	Kontraindikation	Warnhinweise	Generelle Bewertung
Coxibe			
GI	- Aktive Ulzera	- Anamnestisch: Ulzera, Blutungen, Perforationen	- Ulzera und Dyspepsie sind möglich
CV	- Herzinsuffizienz (alle Schweregrade) - Anamnestisch: KHK, Schlaganfall, AVK	- Bluthochdruck - Hyperlipidämie - Diabetes mellitus	- Ödeme - Hypertonie - Herzinsuffizienz wurde beobachtet
Haut	- Bekannte Überempfindlichkeit	- Schwere kutane Reaktionen sind möglich	- Niedrigste Dosis für kürzeste Zeit
tNSAR			
GI	- Aktive Ulzera - Anamnestisch: Ulzera, Blutungen, Perforationen	- Zusätzliche Gabe von anderen Zylooxygenase-hemmern sollte vermieden werden	- Die am häufigsten beobachteten UAW sind gastrointestinaler Art
CV	- Schwere Herzinsuffizienz - Zusätzliche Gabe von Antikoagulantien	- (Leichte) Herzinsuffizienz - Bluthochdruck - Ödeme (anamnest.) - Zusätzliche Gabe von Antikoagulantien sollte vermieden werden	- Ödeme - Hypertonie - Herzinsuffizienz wurde beobachtet
Haut	- Bekannte Überempfindlichkeit	- Schwere kutane Reaktionen sind möglich	- Niedrigste Dosis für kürzeste Zeit

Empfehlungen der EMEA

Die EMEA empfiehlt, tNSAR und Coxibe nur in der niedrigsten Dosierung für die kürzest nötige Zeit einzusetzen. Eine triviale Aussage, die in der Praxis aber nicht ohne weiteres anwendbar ist. Denn wie findet man die niedrigste Dosis, und wie weiss der Patient, dass er nunmehr aufhören sollte, das Schmerzmittel einzunehmen?

Coxibe oder tNSAR?

Sicher ist, dass alle Empfehlungen bei einem jungen Patienten ohne gastrointestinale Risiken und mit offensichtlich gesundem Herz-Kreislauf-System von geringer Bedeutung sind. Er wird ohnehin nicht über chronische muskuloskeletale Schmerzen klagen, sondern nur gelegentlich Schmerzlinderung suchen. tNSAR sind dann eine sinnvolle Therapieoption. Ulzera in der Anamnese sprechen für Coxibe [2, 3]. Auch junge Patientinnen mit Dysmenorrhoe können Coxibe verwenden. Gerade bei Dysmenorrhoe können Coxibe von Nutzen sein, um den Blutverlust zu reduzieren. Coxibe sind auch für Patienten mit allergischer Rhinitis, Polypen, vergrößerten Tonsillen und rezidivierenden Bronchitiden die bessere Wahl. Diese Patienten sind häufig Opfer des zum Teil lebensgefährlichen Aspirin-induzierbaren „Asthmas“ [4].

Patienten mit einer angeborenen, erworbenen oder von einer Medikation ausgelösten Blutgerinnungsstörung sollten keinesfalls tNSAR verwenden (vgl. Tabelle 1). Auf der anderen Seite sind Patienten mit Herzinsuffizienz,

Tabelle 2

Pharmakokinetische Eigenschaften wichtiger Zyklooxygenasehemmer (tNSAR, Coxibe)[°]

	Wirkungseintritt (t _{max})	Wirkungszuverlässigkeit (orale Bioverfügbarkeit, %)	Wirkungsdauer (Eliminationshalbwertszeit)	Besondere Risiken der einzelnen Wirkstoffe
Coxibe				
Celecoxib	langsam	gering (20-40%)	mittel, ca. 8 h	(Sulfonamid-) Allergie
Etoricoxib	schnell [#]	zuverlässig (> 90%)	lang, ca. 24 h	Blutdruckerhöhung, Ödeme
Lumiracoxib	schnell	zuverlässig (?) (> 70%)	kurz, ca. 4 h	Transaminasen ↑
tNSAR				
Diclofenac	schnell, ca. 1 h	variabel (ca. 50%)	kurz, ca. 2 h	Transaminasen ↑
Ibuprofen	schnell, ca. 1 h	zuverlässig (> 90%)	kurz, ca. 1 h	verhindert ASS-Wirkung in hoher Dosis
Meloxicam	schnell, ca. 1 h*	zuverlässig [#] (> 90%)	lang, ca. 24 h	Dünndarmulzera

[°] aus: Brune K, Hinz B: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scand. J. Rheumatol.: 33(1),1-6, 2004

* sehr stark von der galenischen Formulierung des Produktes abhängig (z. B. Ibuprofensäure ≥ 1 h, Ibuprofensalz < 1 h)

[#] aus pharmakologischer Sicht Initialdosis sinnvoll, z. B. 2x60 mg Etoricoxib oder 40 mg Meloxicam am ersten Tag (dann 60 bzw. 20 mg)

nicht einstellbarem Bluthochdruck, durchgemachten Infarkten oder Schlaganfällen diejenigen, für die Coxibe (besonders Etoricoxib, Arcoxia®) kontraindiziert sind (siehe Tabelle 1). Sie sollten aber nach Möglichkeit auch keine tNSAR erhalten. Aber was ist zu tun, wenn Paracetamol (Leberschäden, Hinweise auf eine kardiovaskuläre Langzeittoxizität [5]) nicht wirkt und Opiate oder Opioide zu nicht akzeptablen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Übelkeit, Benommenheit, Obstipation etc., führen? Ein Versuch mit Metamizol ist erlaubt, obwohl auch dieser Wirkstoff die Prostaglandinsynthese hemmt und eigene, wenn auch seltene, Risiken aufweist.

Eine Labormethode zur zweifelsfreien Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos des Patienten wäre mit Sicherheit eine gute Lösung für den Arzt. Untersuchungen einiger solcher Marker befinden sich zurzeit in der prospektiven Analyse (zum Beispiel NTproBNP). Ihr Einsatz kann momentan aber nicht evidenzbasiert empfohlen werden [6].

Für Patienten mit Magen-Darm-Ulzera und zum Beispiel einer beginnenden Herzinsuffizienz sind keine Zyklooxygenasehemmer erlaubt (Tabelle 2). Trotzdem: Wenn andere Analgetika nicht indiziert sind, nicht wirken oder nicht akzeptiert werden können, kann hier im Einvernehmen von Arzt und Patient die Therapie mit einem Zyklooxygenasehemmer versucht

Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Warnhinweisen sind die tNSAR bewährte, effiziente und kostengünstige Medikamente. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen muss immer im Auge behalten, darf aber auch nicht überbewertet werden.

Prof. Dr. med. P. Keel, Bethesdaspital, Basel

werden. Entscheidend ist, dass die Verwendung nur zur Kupierung von Schmerzspitzen dient. Nur Wirkstoffe mit kurzer Eliminationshalbwertszeit in möglichst niedriger Dosierung sollten verwendet werden, und der Arzt sollte sich vom Patienten schriftlich bestätigen lassen,

ihn über die Risiken aufgeklärt zu haben. Um hier bestmöglich vorzugehen, haben wir für die sechs wichtigsten Wirkstoffe die entscheidenden pharmakokinetischen Eigenschaften tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 2). Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) durch den Hersteller und nach dem Verbot von Valdecoxib (Bextra®) durch die FDA fehlen für die Therapie besonders Gefährdeter attraktive Coxibe mit schneller Anflutung und schneller Elimination bei guter Bioverfügbarkeit. Hier könnte eventuell das in England zugelassene Lumiracoxib (Prexige®) eine Option darstellen. Es steht kurz davor, auch in Kontinentaleuropa zugelassen zu werden. Trotz interessanter pharmakokinetischer Daten ist auch Lumiracoxib nicht unproblematisch: Zusätzlich zu den besprochenen Risiken der Coxibe kann es, wie Diclofenac, gelegentlich Leberfunktionsstörungen auslösen [3].

Fazit

Seit der Entdeckung des Phenazons im Jahre 1884 in Erlangen und der Patentierung von

Acetylsalicylsäure im Jahre 1899 in Wuppertal werden Hemmer der Zyklooxygenasen als Analgetika/Antipyretika des Alltagsgebrauchs und insbesondere zur Linderung muskuloskelettaler Schmerzen (Arthrose, rheumatoide Arthritis, Sportverletzungen, Überlastungsschäden etc.) regelmässig und in grossem Umfang eingesetzt. Um die gastrointestinalen Nebenwirkungen der tNSAR zu umgehen, wurden die Coxibe entwickelt, die jedoch gewisse kardiovaskuläre Risiken bergen. Da es bisher keine überzeugenden therapeutischen Alternativen zu den tNSAR und Coxiben gibt, wird das Bedürfnis nach diesen Wirkstoffen weiterhin bestehen. Eine fundierte Kenntnis der sechs wichtigen Wirkstoffe, ihrer Risiken und Vorteile sollte es dem Arzt erlauben, auch dann mit dem Patienten einen therapeutischen Weg zu finden, wenn Warnhinweise und Kontraindikationen der notwendigen Schmerzinderung entgegenstehen.

Die Situation im Oktober 2006

Die vorliegende Arbeit wurde vor einem Jahr konzipiert. Erstaunlicherweise und trotz zahlreicher, aufgeregter Kommentare in diversen Zeitungen hat sich an dem darin Dargestellten wenig geändert. Wir meinen jedoch, dass in den letzten Monaten weitere wichtige Arbeiten erschienen sind. Sie bestätigen in der Essenz, was vorher vermutet wurde: alle Hemmer der Zyklooxygenasen, selektive genauso wie nicht-se-

lektive, erhöhen das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden, und zwar in Abhängigkeit von der Intensität und der Dauer der intravaskulären, kardialen und renalen Hemmung der Zyklooxygenase-2 [7, 8, 9, 10]. Bei üblicher Dosierung können die relativ schwach wirkenden Wirkstoffe Paracetamol und Celecoxib als sicherer, die stärker wirksamen Wirkstoffe, wie Ibuprofen (Dosis > 1 g/Tag), Diclofenac, Etoricoxib, Meloxicam und Piroxicam, als risikoreicher gelten. Dies gilt allerdings nur, wenn sie entsprechend hoch und anhaltend dosiert werden [11]. Naproxen ist vermutlich aufgrund der ähnlich intensiven Hemmung der Zyklooxygenase-1 in Blutplättchen kardiovaskulär harmloser [9]. Dafür ist das gastrointestinale Risiko höher, ganz besonders im Vergleich zu Celecoxib, Etoricoxib und Lumiracoxib. Die zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure zu Coxiben eliminiert die gastrointestinalen Vorteile.

Literatur:

1. a) EMEA Press release, London: Doc. Ref. EMEA/207766/2005, 27.6.2005
b) EMEA Press release, London: Doc. Ref. EMEA/CHMP/343456/2005, 17.10.2005
2. Bombardier C et al.: VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 343(21): 1520-8, 2 p following 1528, 2000
3. Schnitzer TJ et al.: TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 364(9435): 665-74, 2004

4. Sanchez-Borges M et al.: Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 95(2): 154-8, 2005
5. Forman JP et al.: Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 46(3): 500-7, 2005
6. Giannitsis E: Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. *Clin Lab.* 51(1-2): 63-83, 2005
7. Zhang J, Ding EL, Song Y: Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events: Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA.* 2006 Sep 12.
8. 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 Sep 12.
9. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 332(7553): 1302-8, 2006
10. Graham DJ. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense. *JAMA.* 2006 Sep 12.
11. Hinz B, Dormann H, Brune K. More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib *Arthritis Rheum.* 54(1): 282-91, 2006

Pfizer Pharmanews

Pfizer Schweiz AG

Neue Hoffnung für Patienten mit Nervenschmerzen

Swissmedic hat das Medikament Lyrica® (Pregabalin) ab sofort für sämtliche neuropathische Schmerzen zugelassen, die das periphere Nervensystem betreffen. Damit hat die Schweizer Zulassungsbehörde grünes Licht gegeben für eine breite Behandlung mit dieser Therapie, die mehreren 10'000 Patienten zugute kommt.

Für Ärzte und betroffene Patienten ist diese neue Indikation von zentraler Bedeutung: Ab sofort können auch Patienten von Lyrica® (Pregabalin) profitieren, die in der Vergangenheit auf die Therapie verzichten mussten, wenn sie von einer anderen peripheren Neuropathie betroffen waren als die postherpetische Neuralgie oder die diabetische Polyneuropathie. Die Therapiekosten für sämtliche peripheren Neuralgien werden nun auch von den Krankenkassen übernommen.

Alle Texte unter Pharmanews nach Selbstangaben der Industrie

Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; Prof. Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. N. Leyser, IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Basel

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Herausg.: Dr. Christian Jäggi, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, AG, Münsterberg 1, 4001 Basel; Tel. 061/271 35 51; Fax 061/271 33 38; E-mail: dolor@imk.ch; www.dolor.ch

Erscheinungsweise: vierteljährlich
ISSN 1583-0819 © IMK

Folgende Firma unterstützt dolor:



Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. Er kann kurze Mitteilungen unter Pharmanews publizieren.