Kardiovaskuläre Schädigung durch COX-2-Hemmer?

Freispruch für Celecoxib

Mehr als zehn Jahre nach dem sog. Vioxx®-Skandal spricht eine große prospektive randomisierte Studie den COX-2-Inhibitor Celecoxib vom Verdacht auf kardiovaskuläre Schädigungen frei. Doch die Studie weist Limitationen auf.

— Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) werden sehr häufig eingesetzt. Mit spezifischen COX-2-Inhibitoren gelang es, die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern. Doch der erste COX-2-Hemmer, Rofecoxib, erhöhte in einer placebokontrollierten Studie das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle fast um den Faktor 2 [Bresalier RS et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1092–102]. Die Substanz wurde vom Markt genommen, der Hersteller auf Schadensersatz verklagt.

Die US-Zulassungsbehörde FDA verlangte daraufhin eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie für den COX-2-Hemmer Celecoxib. Die Ergebnisse dieser sog. PRECISION-Studie zeigen, so Erstautor Prof. Steven Nissen von der Cleveland Clinic, dass Celecoxib „das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Ibuprofen oder Naproxen sicherlich nicht erhöht“.

Die PRECISION-Studie randomisierte 24.081 Patienten mit Osteoarthritis (90%) oder rheumatoider Arthritis (10%), die eine analgetische Dauertherapie be-

nötigten. Drei Viertel der Patienten wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, ein Viertel war herzkrank.

Celecoxib, Ibuprofen und Naproxen im Vergleich

Die Patienten wurden entweder mit Celecoxib (2×100 mg/d), Ibuprofen (3×600 mg/d) oder Naproxen (2×375 mg/d) behandelt. Bei Bedarf konnte die Dosis erhöht werden. Letztlich betrugen die mittleren Tagesdosen für Celecoxib 209 mg, für Ibuprofen 2.045 mg und für Naproxen 852 mg. Alle Patienten nahmen zusätzlich mit Esomeprazol ein Magenschutzpräparat ein, 45% der Patienten zusätzlich ASS. Die Patienten wurden im Schnitt 34 Monate nachverfolgt.

Celecoxib führt nicht zu mehr kardiovaskulären Komplikationen

Primäres Ziel der von Pfizer finanzierten Studie war es, die Nichtunterlegenheit von Celecoxib bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit darzustellen. Sowohl

nach dem Intention to Treat-Prinzip (ITT) als auch nach einer On-Treatment-Analyse wiesen Patienten unter Ibuprofen numerisch die meisten kardiovaskulären Komplikationen auf, Patienten unter Celecoxib die wenigsten. Statistisch war Celecoxib klar nicht unterlegen ($p < 0,001$).

Bei den sekundären Endpunkten schnitt Celecoxib gut ab. In der On-Treatment-Analyse verzögerte der COX-2-Hemmer gegenüber Ibuprofen die Zeit bis zu schweren kardiovaskulären Ereignissen (HR: 0,82), die Zeit bis zum Herzkreislauf-Tod (HR: 0,64) und die Zeit bis zum Tod jeder Ursache (HR: 0,68) signifikant. In der ITT-Analyse zeigte Naproxen gegenüber Celecoxib ein Signal zu erhöhter Mortalität ($p = 0,052$).

Schwere gastrointestinale Nebenwirkungen traten unter beiden Vergleichsmedikamenten trotz PPI-Prophylaxe mit höherer Frequenz auf. Ähnliches galt für schwere renale Nebenwirkungen.

Limitationen

Die Studie hat Schwächen, räumte Nissen ein: 69% der Patienten stoppten oder änderten ihre Schmerzmedikation, 27% konnten nicht bis zum Studienende verfolgt werden. Auch handle es sich um ein Kollektiv mit relativ niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Es bleibe offen, wie bei Herzpatienten zu verfahren sei. Schließlich sei Celecoxib moderat dosiert worden.

Der offizielle AHA-Kommentator Prof. Elliott Antman von der Harvard Medical School in Boston blieb skeptisch: NSAR sollten bei Herzpatienten möglichst gar nicht und wenn, dann in niedriger Dosis und so kurz wie möglich verordnet werden.

Dr. med. Dirk Einecke

Neues Risikokollektiv

Tako-Tsubo-Kardiomyopathie durch Marihuana?

Aktiver Marihuana-Konsum scheint das Risiko für eine Stress-Kardiomyopathie zu verdoppeln.

— Marihuana-Konsumenten müssen wissen, dass sie schnell zum Arzt gehen sollten, wenn sie plötzlich Brustschmerzen oder Atemnot empfinden, erklärten Forscher vom St. Luke's University Health Network in Bethlehem, Pennsylvania.

Sie hatten Daten von 33.343 Patienten untersucht, die mit der Diagnose Stress-Kardiomyopathie hospitalisiert worden waren. 210 hatten Marihuana konsu-

miert. Diese Patienten waren vergleichsweise jung und wiesen wenige kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Dennoch waren ihre Risiken höher, einen Herzstillstand (2,4 vs. 0,8%) oder eine gravierende Rhythmusstörung (2,4 vs. 0,6%) zu erleiden, welche die Implantation eines Defibrillators erforderlich machte.

DE

■ AHA-Kongress, New Orleans, 12.–16. November 2016

■ AHA-Kongress, New Orleans, 12.–16. 11. 2016
Nissen SE et al. *N Engl J Med.* 2016; doi: 10.1056/NEJ-Moa1611593