

Bundeszahnärztekammer, Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung 94. Jahrgang 2004

zm

Zahnärztliche Mitteilungen

Deutscher
Ärzte-Verlag GmbH, Köln

Autorenfortdruck

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe dieses Autorenfortdrucks und der Übersetzung, behält sich der Verlag vor.

Aus technischen Gründen sind in manchen Fortdrucken die Seiten nicht fortlaufend gedruckt und benachbarte Beiträge unvollständig wiedergegeben.

Die Arzneimittelkommission der BZÄK/KZBV informiert

Schmerztherapie nach Rücknahme von Vioxx®

Christoph Schindler, Ulf Maywald, Wilhelm Kirch

Hier die Hintergründe der Rücknahme des Schmerzmittels VIOXX® und die daraus resultierende Relevanz für die zahnärztliche Schmerztherapie.

Der Pharmakonzern MSD Sharp & Dohme GmbH hat am 28. 9. 2004 sein Schmerzmittel Vioxx® (Wirkstoff: Rofecoxib) mit sofortiger Wirkung weltweit vom Markt genommen. Diese Entscheidung wurde mit dem Bekanntwerden neuer Studiendaten aus einer prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie, der so genannten APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)-Studie begrün-

nisse unter der Einnahme von Vioxx® gezeigt. Die Dreijahres-Ergebnisse zeigten nun jedoch ein erhöhtes relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle unter Vioxx®-Einnahme im Vergleich zu Placebo beginnend ab dem 18. Monat der Einnahme. Ein möglicherweise erhöhtes Risiko unter der Einnahme von selektiven Inhibitoren der Cyclooxygenase [2] (zum Beispiel Vioxx®) ist be-

Pharmakologischer Wirkmechanismus

Die Substanzklasse der oral anwendbaren selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, welcher außer Rofecoxib (Vioxx®) noch die Substanzen Celecoxib (Celebrex®, Zulassung 1999), Valdecoxib (Bextra®, Zulassung 2003), Etoricoxib (Arcoxia®, Zulassung 2004) und Lumiracoxib® (in Großbri-



Ein Schmerzmittel schreibt Geschichte. Alle Hintergründe sind hier zusammengefasst, denn auch die Zahnärzte sind betroffen.

det. Diese Studie sollte die Wirksamkeit von 25 Milligramm (mg) Vioxx® bei der Verhinderung des Wiederauftretens neoplastischer Kolonpolypen bei Patienten untersuchen, die bereits ein Kolonadenom hatten. Die im Jahr 2000 begonnene Studie wurde an 2.600 Patienten durchgeführt. Für nicht selektive NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs), zum Beispiel Aspirin [1], konnte in klinischen Studien bereits gezeigt werden, dass durch Aspirin-Einnahme das Risiko, an kolorektalen Tumoren zu erkranken, reduziert wird. Die Ergebnisse der ersten 18 Monate dieser auf drei Jahre angelegten Studie hatten keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten kardiovaskulärer Ereig-

reits seit längerem bekannt [2,3]. In der so genannten VIGOR-Studie (Vioxx gastrointestinal outcomes research) [2] war die Einnahme von Rofecoxib im Vergleich zu dem NSAIDs Naproxen mit einer höheren Herzinfarkt- und Schlaganfallrate assoziiert. Die Rate der nicht tödlichen myokardialen Infarkte und Todesfälle infolge vaskulärer Ereignisse war in der Rofecoxibgruppe höher als in der Naproxengruppe (0,8 Prozent gegenüber 0,4 Prozent, $p < 0,05$). Dieser Unterschied war im Wesentlichen auf die unterschiedlichen Inzidenzen für myokardiale Infarkte zurückzuführen (0,4 Prozent in der Rofecoxibgruppe gegenüber 0,1 Prozent in der Naproxengruppe, $p < 0,01$).

tannien unter dem Handelsnamen Prexige® seit 2003 zugelassen, in Deutschland Zulassung 2005 angestrebt) angehören, wurde unter der Vorstellung entwickelt, die analgetischen Eigenschaften herkömmlicher NSAIDs mit einem geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil (vor allem die geringere Schädigung der Magenmukosa) zu kombinieren.

Die Prostaglandine als physiologisch schmerzvermittelnde Substanzen werden aus Arachidonsäure durch das Enzym Cyclooxygenase gebildet. Erst im letzten Jahrzehnt wurden zwei Isoformen dieses Enzyms entdeckt: die vorwiegend konstitutiv in Organen exprimierte COX-1 und die nur bei

Entzündungen exprimierte COX-2. Die im Magen durch die COX-1 gebildeten Prostaglandine schützen die Magenschleimhaut vor Läsionen. Die bisher verwendeten NSAIDs hemmen beide Isoformen der COX. Somit wird der gewünschte therapeutische Effekt, die Hemmung der COX-2 (Unterdrückung von Entzündung und Schmerzen), von einem unerwünschten Effekt begleitet, der gleichzeitigen Hemmung der COX-1. Der pharmakologische Vorteil der Coxibe liegt in der fehlenden Hemmung der für die gastroduodenalen Schutzmechanismen wichtigen COX-1. Die gastroduodenale Toxizität der COX-2-Hemmer wurde in mehreren klinischen Studien untersucht.



Foto: Stroebel Communications

Die Zeiten haben sich geändert: Heute empfiehlt Georg Hackl kein Vioxx® mehr. Es ist vom Markt genommen.

Die zum Zeitpunkt der Markteinführung publizierten Studien zeigten eine Überlegenheit der selektiven COX-2-Inhibitoren über herkömmliche NSAIDs bezüglich unerwünschter gastrointestinaler Effekte. Die Inzidenz peptischer Ulzera von 15 bis 20 Prozent unter herkömmlichen NSAIDs konnte durch die Gabe von Coxiben auf 2,7 bis 7,5 Prozent reduziert werden [4]. Trotz geringerer Ulzerogenität der Coxibe im Vergleich zu herkömmlichen NSAIDs waren die Nebenwirkungen im GI-Trakt immer noch mit Abstand die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Die in den Zulassungsstudien postulierten gastrointestinalen Vorteile (acht-fach geringere jährliche Inzidenz der Ulkus-

komplifikationen für Celecoxib und Rofecoxib) wurden quantitativ durch die im Jahr 2000 veröffentlichten großen Studien mit Celecoxib [5] (CLASS: Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) und Rofecoxib [2] (VIGOR) deutlich relativiert.

Nebenwirkungsprofil der Coxibe (kardiovaskulär)

Der potentielle kardiovaskuläre Schädigungsmechanismus leitet sich aus dem pharmakologischen Wirkmechanismus der COX-2-Inhibitoren ab: Diese blockieren selektiv die Synthese des Thrombozytenaggregationshemmers und Vasodilatators Prostacyclin (PGI₂) durch selektive COX-2-Hemmung ohne Beeinflussung des COX-1-abhängigen Plättchenaktivierungsfaktors Thromboxan A₂, welcher im Blutgefäßsystem zur Plättchenaggregation und Vasokonstriktion beiträgt. In der VIGOR-Studie [2] war die Einnahme von Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen mit einer höheren Herzinfarkt- und Schlaganfallrate assoziiert. Die CLASS-Studie [5] zeigt bezüglich der Inzidenz schwerer kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen Celecoxib und herkömmlichen NSAIDs. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da im Gegensatz zur VIGOR-Studie die zusätzliche Einnahme von niedrig dosiertem ASS erlaubt war. Die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Einnahme selektiver COX-2-Inhibitoren und dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes bei Patienten über 65 Jahren zeigten für die Gruppe der mit Rofecoxib behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierung wegen eines Infarktes nur in den ersten 90 Tagen nach Beginn der Rofecoxib-Gabe [6]. Bei dieser Studie handelt es sich jedoch um eine retrospektive Datenbankrecherche mit fraglicher klinischer Aussagekraft. Eine valide Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils für die auf dem Markt verbliebenen COX-2-Inhibitoren ist basierend auf den derzeit ver-

fügbaren Studiendaten kaum möglich. Unabhängige direkte Vergleichsstudien verschiedener COX-2-Inhibitoren sind nicht verfügbar. Ein Vergleich der jährlichen Herzinfarkttraten unter Rofecoxib (0,74 Prozent) aus der VIGOR-Studie und Celecoxib (0,80 Prozent) aus der CLASS-Studie mit der Infarkt-Rate unter Placebo (0,52 Prozent) basierend auf einer Metaanalyse zur Primärprävention des Myokardinfarktes mit ASS, wie kürzlich publiziert [3], ist methodisch in Anbetracht des Vergleichs verschiedener Patientenkollektive aus verschiedenen Studien nur eingeschränkt aussagekräftig. Erst am 30. April 2004 hatte die europäische Zulassungsbehörde EMEA ein Risi-



Foto: Dynamic Graphics

Keine Medikation ohne Nebenwirkung ...

kobewertungsverfahren zu den COX-2-Inhibitoren abgeschlossen, an dessen Ende die Angaben zu möglichen kardiovaskulären Risiken der Coxibe in den Produktinformationen verschärft wurden. Aufgrund der Vioxx®-Rücknahme wurde nun das nächste Risikobewertungsverfahren eingeleitet, welches unter anderem klären soll, ob es sich bei den beobachteten kardiovaskulären Nebenwirkungen möglicherweise um einen substanzspezifischen oder um einen Gruppeneffekt handelt.

Rofecoxib-spezifischer Effekt oder Coxibe-spezifischer Klasseneffekt? Obwohl der beschriebene Wirkmechanismus für alle Coxibe gleich ist, können die Ergebnisse klinischer Studien mit einem Molekül einer bestimmten Klasse nicht prinzipiell auf alle anderen Moleküle der Klasse übertragen werden. Die derzeitige Datenlage, basierend auf klinischen und pharmakoepidemiologischen Studien, schließt die Möglichkeit eines erhöhten kardiovaskulären

Risikos unter der Einnahme von anderen COX-2-Inhibitoren als Rofecoxib nicht aus [7]. Bei kurzfristiger Anwendung eines Coxibs, zum Beispiel zur postoperativen Schmerzbehandlung, sollte das Risiko jedoch eher gering sein.

Bei Langzeittherapie, zum Beispiel bei rheumatoider Arthritis, kann das Risiko unter Umständen – insbesondere bei Vorliegen kardiovaskulärer Begleiterkrankungen – deutlich höher sein. Zur endgültigen Risikobewertung sind weitere prospektiv randomisierte Vergleichsstudien erforderlich. Darüber hinaus müssen die Ergebnisse des Risikobewertungsverfahrens der EMEA abgewartet werden.

Relevanz für die zahnärztliche Verordnung

Für den zahnärztlichen Bereich ist der Einsatz von Coxiben zur kurzfristigen postoperativen Schmerzbehandlung relevant. In kontrollierten klinischen Studien nach Zahnextraktionen war die postoperative Gabe von Valdecoxib (40 mg) signifikant wirksamer als Rofecoxib (50 mg) [8, 9]. Im Vergleich mit einem Kombinationspräparat aus Paracetamol (1000 mg) und Codein (zehn mg) war die Gabe von Valdecoxib (20 mg und 40 mg) [10] besser verträglich und länger wirksam als das Kombinationspräparat. Etoricoxib (120 mg) [11] war besser wirksam als ein Kombinationspräparat aus Paracetamol (650 mg) und Codein (10 mg). Eine Schmerzbehandlung mit Naproxen (500 mg 2x/d) war jedoch zur Behandlung eines schmerzhaften Temporomandibulargelenks effektiver als Celecoxib (100 mg 2x/d), welches die Schmerzen aber immer noch besser als Placebo linderte [12]. In einer anderen Studie war Rofecoxib (50 mg) bei postoperativen Zahnschmerzen besser wirksam als Celecoxib (200 mg) und etwa gleich wirksam wie Ibuprofen (400 mg).

Fazit

Die auf dem Markt verbliebenen Substanzen aus der Gruppe der COX-2-Inhibitoren (Celecoxib, Valdecoxib und Etoricoxib) sind zwar nach derzeitiger Studienlage wirksam

zur Behandlung postoperativer Zahnschmerzen, sind aber in der zahnärztlichen Schmerztherapie nicht erste Wahl. Die Verordnung eines COX-2-Inhibitors zur postoperativen Schmerztherapie durch den Zahnarzt stellt in jedem Fall eine so genannte „off-label“-Behandlung dar, das heißt eine Verordnung außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationen. Celecoxib ist in Deutschland zur Behandlung aktivierter Arthrosen beziehungsweise der rheumatoiden Arthritis zugelassen, in den USA zusätzlich für die Behandlung von Akutschmerzen, Dysmenorrhoe und zur Prophylaxe von Kolonpolypen. Valdecoxib ist in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, von Osteoarthritis sowie bei Dysmenorrhoe zugelassen. Etoricoxib ist zugelassen für die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Arthrosen und der akuten Gichtarthritis. Ein erhöhtes kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil der sich noch auf dem Markt befindlichen COX-2-Inhibitoren kann insbesondere bei Langzeitanwendung nicht ausgeschlossen werden.

Nicht zuletzt auch aufgrund deutlich höherer Tagestherapiekosten von Coxiben verglichen mit herkömmlichen NSAIDs und dem bei nur kurzer Anwendung im zahnärztlichen Bereich limitierten gastrointestinalen Nebenwirkungspotential herkömmlicher NSAIDs sollte der Einsatz von Coxiben durch den Zahnarzt nur bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen beziehungsweise bekannter Unverträglichkeit von NSAIDs erwogen werden. Dabei müssen die Probleme, die sich aus der Anwendung der Coxibe in einem nicht von ihrer Zulassung gedeckten Indikationsbereich ergeben, mit in diese Erwägung einbezogen werden.

Dr. med. Christoph Schindler
Dr. rer. medic. Ulf Maywald, Apotheker
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie der TU
Dresden, Fiedlerstraße 27, 01307 Dresden



Die Literaturliste können Sie in der Redaktion anfordern. Den Kupon finden Sie auf den Nachrichtenseiten am Ende des Heftes.



Deutscher Zahnärzte Kalender 2005

Der aktuelle 64. Jahrgang des Deutschen Zahnärzte Kalenders für das Jahr 2005 erscheint wieder in seiner bewährten, optisch klar gegliederten Dreiteilung. Er bietet neben einem gewohnt umfassenden Verzeichnis von für Zahnärzte relevanten Adressen und Tagungsterminen wieder eine ausgewogene Mischung aus wissenschaftlichen und praxisrelevanten Themen. Wissenschaftliche Übersichtsbeiträge sowie praxisorientierte Beiträge liefern neueste Informationen für den Praxisalltag. Ergänzt mit Stellungnahmen der DGZMK, Zeitschriftenreferaten, einer Bücherschau, Informationen zu aktuellen Habilitationen und neuen Produkten, Tabellen und Statistiken ist der vorliegende Kalender der nützliche und ideale Begleiter durch das zahnärztliche Praxisjahr. sp

Deutscher Zahnärzte Kalender 2005 – Ein Jahrbuch der Zahnmedizin
Dettlef Heidemann (Hrsg.), Deutscher Zahnärzte-Verlag Köln 2004, 382 Seiten, mit zahlreichen Abbildungen und Tabellen, 12 x 19,4 cm, gebunden, 39,95 Euro, 64,- SFr, ISBN 3-934280-75-7