DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 15; Ausgabe 02 / 2017

PRECISION-Studie – kein Freispruch für Celecoxib

Selektive COX-2-Hemmer wurden mit dem Ziel entwickelt, Analgetika mit geringerer gastrointestinaler und renaler Toxizität als die älteren nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) zu erhalten. Sie wurden weltweit intensiv vermarktet. Die kaum nachweisbare bessere gastrointestinale Verträglichkeit war jedoch mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität assoziiert (1). Bis auf Celecoxib und Etoricoxib wurden die oralen COX-2-Hemmer aus Sicherheitsgründen wieder vom Markt genommen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Jahr 2005 die Hersteller der auf dem Markt verbliebenen COX-2-Hemmer aufgefordert, in einer Langzeitstudie nachzuweisen, dass gegenüber anderen NSAID (genannt wird explizit Naproxen) eine ausreichende kardiovaskuläre Sicherheit besteht (2).

Pfizer, der Inhaber des Patents für Celecoxib, kommt dieser Forderung nun nach – mehr als zehn Jahre nach dem FDA-Auftrag und zwei Jahre nach Ablauf des Patentschutzes im Jahr 2014. Somit wurde der größte Umsatz längst erzielt, und ökonomisch ist es nicht mehr so entscheidend, welches Ergebnis die Studie hat. In der randomisierten dreiarmigen Studie mit dem Akronym „PRECISION“ wurde Celecoxib mit Naproxen und Ibuprofen bei Langzeitanwendung verglichen (3). Es wurden > 24.000 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA; 10% der Patienten) oder Osteoarthrose (OA; 90% der Patienten) eingeschlossen. Die Patienten mussten zusätzlich eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (22,8% aller Patienten) oder ein erhöhtes Risiko hierfür haben (77,2% aller Patienten). Ausschlusskriterien waren u.a. ein unkontrollierter Bluthochdruck, Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III-IV, linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 35% und ein erhöhter Kreatininwert. Besonders hoch war das kardiovaskuläre Risiko der eingeschlossenen Patienten aber insgesamt nicht. Das lässt sich auch daran ablesen, dass nur 46% der Patienten niedrig dosiert ASS und nur 54% ein Statin einnahmen.

Die Patienten erhielten doppelblind entweder Celecoxib (Cel), Naproxen (Nap) oder Ibuprofen (Ibu). Die Zieldosen waren zweimal 100-200 mg/d Cel, zweimal 375-500 mg/d Nap und dreimal 600-800 mg/d Ibu. Die Dosisfindung erfolgte symptomgesteuert. Da Cel jedoch in vielen Ländern zur Behandlung der OA nur bis zu einer Tagesdosis von 200 mg zugelassen ist, lagen am Ende der Studie die tatsächlich angewendeten mittleren Dosen nicht im gleichen Wirkungsbereich: Cel: 209 mg/d (entspr. 52% der zulässigen Tageshöchstdosis) vs. Nap: 852 mg/d und Ibu: 2045 mg/d (entspr. jeweils 85% der zulässigen Tageshöchstdosis). Diese unterschiedlichen Dosierungen stellen letztlich die gesamte Studie und ihre Ergebnisse in Frage, besonders hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte. Zudem erhielten alle Patienten Esomeprazol (20-40 mg/d) zur Ulkusprophylaxe. Der Studiensponsor hatte wohl selbst kein großes Vertrauen in die gastrointestinale Sicherheit von Celecoxib.

Die Statistik war auf Nichtunterlegenheit von Cel gegenüber Nap und Ibu angelegt. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus: kardiovaskulärem Tod, tödlichen Blutungen, nicht-tödlichem

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte waren u.a. klinisch signifikante gastrointestinale Ereignisse (= CSGIE: gastroduodenale Blutung, symptomatische Magen- oder Zwöffingerdarmgeschwüre, Magenausgangsstenose, gastrointestinale Perforation, Darmblutungen inklusive okkulte Blutungen).

Ergebnisse: 27,4% der Patienten konnten im Verlauf der Studie nicht ausgewertet werden (2,5% wegen Tod, 15,7% widerriefen ihre Einwilligung, 7,2% kamen nicht mehr zu den Visiten) und 68,8% aller Studienteilnehmer beendeten die Therapie vorzeitig. Die durchschnittliche Expositionszeit mit dem NSAID betrug 20,3 ± 16,0 Monate, die mittlere Beobachtungszeit 34,1 ± 13,4 Monate. Der primäre Endpunkt wurde von insgesamt 2,5% der Patienten erreicht (ca. 1% pro Jahr). Dabei konnte kein Nachteil von Cel gegenüber Nap und Ibu nachgewiesen werden (2,3% vs. 2,5% vs. 2,7%; p 0,001 für Nichtunterlegenheit von Cel in beiden Vergleichen). Auch bei den sekundären Endpunkten, inklusive den CSGIE, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei NSAID: Cel: 0,7%, Nap: 0,7%, Ibu: 0,9%. Durch einen Trick wird in der Publikation der Eindruck eines Vorteils von Cel bei der gastrointestinalen Verträglichkeit erweckt. Die Autoren führen einen neuen, nicht prädefinierten zusammengesetzten Endpunkt ein, bei dem zum CSGIE noch der "gastrointestinal bedingte Eisenmangel" (ein tertiärer Endpunkt) hinzugerechnet wird. Erst hierdurch ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Cel gegenüber Nap und Ibu (Cel: 1,1% vs. Nap:1,5% vs. Ibu:1,6%; p = 0,01 bzw. 0,002). Erwähnt werden muss noch eine grenzwertig signifikant erhöhte Letalität unter Nap gegenüber Cel (2,0% vs. 1,6%; p = 0,05), nicht jedoch gegenüber Ibu (1,8%), sowie eine geringfügig bessere Schmerzlinderung mit Nap vs. Cel und Ibu (-10,2 mm vs. -9,3 bzw. -9,5 mm auf einer visuellen Analogskala mit 100 mm; Ausgangswert in allen drei Gruppen 54 mm). Dieser enttäuschende analgetische Effekt spricht nach unserer Meinung auch prinzipiell gegen eine Langzeittherapie mit einem NSAID bei diesen Indikationen und verlangt nach einer Plazebo-Gruppe bei künftigen Studien mit ähnlicher Fragestellung.

Somit kann nicht wirklich von einem „Freispruch für Celecoxib“ gesprochen werden, wie dies ein Kommentator geschrieben hat (4). Vielmehr stellen sich aus unserer Sicht mehrere wichtige Fragen: Weshalb wurde ein derartiges Studiendesign mit absehbar so unterschiedlichen Dosierungen von der Studienleitung, der Ethikkommission und dem N. Engl. J. Med. akzeptiert? Wie werden die regulatorischen Behörden zukünftig auf derartige zeitliche Verzögerungen bei mit Auflagen (Postmarketingstudien) verbundener Zulassung reagieren? Ist Nap wirklich das sicherste NSAID für herzkranke Patienten? Und wer benötigt eigentlich ein nachweislich schwach wirksames NSAID wie Cel, wenn dies bei Bedarf nicht höher dosiert werden darf und im Vergleich zu den klassischen NSAID keine größere gastrointestinale Sicherheit bietet?

Fazit: In der PRECISION-Studie wurden insgesamt > 24.000 Patienten mit arthritischen Beschwerden und erhöhten kardiovaskulären Risiken dauerhaft – durchschnittlich 20 Monate (!) – in drei Studienarmen mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib oder Naproxen oder Ibuprofen behandelt. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen war etwa gleich und betrug ca. 1-2%/Jahr. Celecoxib war also Naproxen und Ibuprofen nicht unterlegen. Da jedoch Celecoxib vergleichsweise niedriger dosiert war als Naproxen und Ibuprofen, ist der Wert dieser Studie für die klinische Praxis gering. Der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

vielleicht wichtigste klinische Befund der Studie: Eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit des COX-2-Hemmers gegenüber den beiden klassischen NSAID war trotz seiner vergleichsweise niedrigeren Dosierung und konsequenter Vorbeugung mit Esomeprazol nicht festzustellen.

Literatur

1. AMB 2004, **38**, 73a Link zur Quelle. AMB 2005, **39**, 38b Link zur Quelle . AMB 2006, **40**, 15 Link zur Quelle. Link zur Quelle
2. http://www.fda.gov/… Link zur Quelle
3. Nissen, S.E., et al. (PRECISION= **P**rospective **R**andomized **E**valuation of **C**elecoxib **I**ntegrated**S**afety vs. **I**buprofen **O**r **N**aproxen): N. Engl. J. Med.2016, **375**, 2519. Link zur Quelle
4. Einecke,D.: MMW Fortschr. Med. 2016, **158**, 12. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.