Erhöhtes Herzinfarkt-Risiko auch unter Celecoxib

m -- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006 (März); 99: 132-40
[LINK]

Kommentar: Peter Jüni

Studienziele
Das Ziel dieser Meta-Analyse bestand darin, herauszufinden, ob es sich beim erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, das zum Rückzug von Rofecoxib (Vioxx®) geführt hat, um einen Klasseneffekt der COX-2-Hemmer handeln könnte.

Methoden
Für die Meta-Analyse berücksichtigt wurden Studien mit Celecoxib (Celebrex®), die vollständig veröffentlicht oder der amerikanischen FDA vorgelegt worden waren sowie Daten, die über schwere kardiovaskuläre Ereignisse berichteten. Für die primäre Meta-Analyse wurden placebokontrollierte Studien berücksichtigt, für eine sekundäre Meta-Analyse auch Studien mit anderen Vergleichssubstanzen. Primärer Endpunkt waren Herzinfarkte.

Ergebnisse
Vier placebokontrollierte Studien mit 4'422 Personen erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in die primäre Meta- Analyse. Für die sekundäre Meta-Analyse konnten 6 Studien mit 12'780 Personen berücksichtigt werden, in denen Celecoxib ausser mit Placebo auch mit Paracetamol (Panadol® u.a.), Ibuprofen (Brufen® u.a.) oder Diclofenac (Voltaren® u.a.) verglichen worden war. Die primäre Meta- Analyse zeigte eine statistisch grenzwertige Erhöhung des Herzinfaktrisikos (Odds Ratio 2,26; 95%-CI 1,0–3,1). Die Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt wie auch bezüglich Schlaganfälle und Tod an kardiovaskulären Erkrankungen waren hingegen nicht signifikant. Die sekundäre Meta-Analyse zeigte ähnliche Resultate: ein signifikant erhöhtes Herzinfarktrisiko gegenüber den Vergleichsgruppen unter Celecoxib (OR 1,88; 95%-CI 1,2–3,1) während die anderen Endpunkte ohne fassbaren Unterschied waren.

Schlussfolgerungen
Diese Meta-Analyse deutet darauf hin, dass auch unter Celecoxib ein erhöhtes Herzinfarktrisiko besteht, so dass es sich dabei um einen Klasseneffekt der COX-2-Hemmer handeln könnte.

Zusammengefasst von Felix Tapernoux

COX-2 führt zur Produktion von Prostazyklin, einem Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer. Eine selektive COX-2-Hemmung kann via Prostazyklin- Suppression die physiologische Thrombozytenaggregationshemmung unterbinden, während die COX-1- vermittelte Produktion von Thromboxan A2, einem Vasokonstriktor und Thrombozytenaggregator, unbehindert bleibt. Diese Kombination von Prostazyklininhibition und unbehinderter Thromboxanproduktion kann zu vermehrten thrombotischen kardiovaskulären Komplikationen führen, wie für den hochselektiven COX-2- infomed-screen / Mai/Juni 2006 41 Hemmer Rofecoxib gezeigt.1 Die Resultate der vorliegenden Meta-Analyse lassen nun vermuten, dass das weniger selektive Celecoxib im Vergleich zu Placebo und auch im Vergleich zu konventionellen nichtsteroidalen Antirheumatika ebenfalls zu einer ungefähren Verdoppelung des Myokardinfarktrisikos führen könnte. Schlechte Nachrichten für eine Substanz, welche im Vergleich mit konventionellen Antirheumatika keine überzeugende Verbesserung der gastrointestinalen Sicherheit zeigte.2 Peter Jüni

1 Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004 (4. Dezember); 364: 2021-9

2 Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002 (1. Juni); 324: 1287-8