

Unterscheidet sich die Nierentoxizität der selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer von jener der klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika?

P.-Y. Martin^a, J. Desmeules^b

Einleitung

Die Prostaglandine sind wichtige Mediatoren in der Physiologie und Pathophysiologie der Nieren. Das wichtigste Enzym, das die Synthese der Prostaglandine katalysiert, ist die Cyclooxygenase (COX), die auch Endoperoxid-Synthase genannt wird.

Die Wirkung der nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSA) beruht hauptsächlich auf der Synthese-Hemmung der Prostaglandine indem die COX blockiert wird. Die unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darmtrakt, die Nieren und die Thrombozyten beschränkt ihre Anwendung. Die Nebenwirkungen der NSA auf den MD-Trakt sind hauptsächlich für die Mortalität und Morbidität zu Lasten dieser Medikamente verantwortlich. Die NSA sind weltweit die meist verschriebenen Medikamente und machen etwa 5% der ärztlichen Verordnungen aus (nicht gerechnet die zunehmende Verfügbarkeit ohne ärztliche Vorschrift), was einen enormen Kostenanteil im Gesundheitswesen beansprucht. Man schätzt, dass etwa 35% der peptischen Ulzera von NSA ausgelöst werden. Dies betrifft vorwiegend die ältere Bevölkerung, wo 2–2,75% der Mortalität den Magen-Darm-Komplikationen der NSA zugeschrieben wird. Der Nachweis von zwei Isoenzymen, COX-1 und COX-2 genannt, und die Charakterisierung ihrer Bedeutung ermöglichte die Entwicklung von selektiven NSA. Die Erforschung der hämostatischen Wirkung von COX-1 und vor allem seine Schutzwirkung auf den MD-Trakt, sowie die entzündungshemmende Wirkung der COX-2, ihrer Schmerzlinderung und Fiebersenkung, hat die Entwicklung von NSA selektiv für COX-2 gefördert, welche dieselbe Wirkung entfalten, jedoch mit grösserer Magen-Darm-Toleranz. Celecoxib, der erste zugelassene selektive COX-2-Inhibitor, war das meist verkaufte Medikament in den Monaten nach seiner Registrierung. Es gilt als gesichert, dass die jährliche Inzidenz von

gastrointestinalen Blutungen von etwa 0,18% (verglichen mit Plazebo) gemäss neueren grossen Studien signifikant tiefer ist als bei den klassischen NSA (1,68%). Man darf diese Fortschritte nicht auf andere unerwünschte Nebenwirkungen übertragen, insbesondere nicht auf die Nieren. Diesbezügliche Literaturangaben sind selten. Ziel dieser Arbeit ist die Umschreibung der Rolle, welche COX-1 und COX-2 in der Physiologie und Pathophysiologie der Nieren zukommt, ferner die Wertung der verfügbaren Resultate über die selektiven COX-2-Hemmer, schliesslich die Formulierung von Empfehlungen.

Prostaglandine und Cyclooxygenasen

Allgemeine Betrachtungen

Die Prostaglandine gehören zur Familie der Eicosanoide, biologisch aktive Abkömmlinge der Arachidonsäure. Die Biosynthese der Prostaglandine beruht auf der Aktivierung der zellulären Phospholipasen, wie der Phospholipase A2 (PLA2) oder der Phospholipase C (PLC), was zur Freisetzung einer Komponente der Membran-Phospholipide führt, der Arachidonsäure. Diese Freisetzung von Arachidonsäure in die Zelle ist ein entscheidender Schritt in der Reaktion des Nierenparenchyms auf verschiedene exogene Hormone und endogene Substanzen, sowie auf unspezifische Noxen wie Hypoxie und Ischämie. In der Niere bestehen drei Wege für den Metabolismus der Arachidonsäure, jedoch interessieren uns jene, die zur Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen führt. Die COX zeigen zwei verschiedene Aktivitäten: eine di-oxygenierende Aktivität (Cyclooxygenase), um eine instabile Zwischenstufe zu bilden, das Prostaglandin G2 (PGG2), und eine peroxidatische Aktivität, welche eine Reduzierung bewirkt und das Prostaglandin H2 bildet (PGH2). Das Klonen und die Sequenzierung des Gens für

^a Division de Néphrologie, Hôpital Universitaire, Genève

^b Division de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpital Universitaire, Genève

Korrespondenz:

Dr. med. Pierre-Yves Martin
Division de Néphrologie
Département de Médecine
Hôpital Universitaire de Genève
CH-1211 Genève 4

Pierre-Yves.martin@hcuge.ch

die COX haben bei verschiedenen Tieren und auch beim Menschen zwei Isoenzyme gezeigt, COX-1 und COX-2. Sie weisen zu 60% dieselben Aminosäuresequenzen auf und werden durch bestimmte Gene codiert, deren Expression in den Zellen unterschiedlich gesteuert wird. Der Hauptunterschied besteht in ihrer Expression und in der Steuerung ihrer enzymatischen Aktivität (Tab. 1). Die COX-1 ist ein Enzym, dessen Regulation konstitutionell bedingt ist und in den meisten Geweben vorkommt, während die COX-2 bei fehlenden entzündlichen Stimuli nur in bestimmten Geweben vorkommt, z.B. in der Prostata, dem Hirn, der Nieren, im Uterus und in gewissen pathologischen Geweben wie Kolon- und Blasenkrebs. Diese Tumorlokalisationen sind von besonderem Interesse und bilden eine potentielle Zielscheibe für die Therapie und Prävention dieser Tumore. Die COX-2 kann in den meisten Geweben mit stimulierenden Substanzen induziert werden, z.B. mit Zytokinen, dem Interleukin-1 und anderen Substanzen, die im Laufe einer Entzündung synthetisiert werden.

Bei Mäusen, denen COX-1 und COX-2 fehlt (knock-out), wurde die Wirkung des COX-2-Mangels auf den ganzen Organismus untersucht. Ein fehlendes Gen für COX-2 hat bei der Maus eine stärkere deletäre Wirkung als das Fehlen des Gens für COX-1. Mäuse ohne COX-1 überleben gut und zeigen unter Indometacin eine geringere magenspezifische Toxizität als normale Mäuse. Ebenso zeigen diese Mäuse (mit COX-1-Defizienz) eine geringere Thrombozyten-Aggregation und eine verminderte Entzündungs-Reaktion auf Arachidonsäure. Mäuse mit COX-2-Mangel hingegen reagieren ähnlich auf verschiedene Entzündungsmodelle wie Mäuse mit normalen Genen, zeigen jedoch Nierendysplasien, hepatozelluläre Schädigungen, Myokardfibrosen, und bleiben steril.

Eine entscheidende Frage bleibt offen. Thrombotische Episoden könnten durch COX-2-Hemmer verschlimmert werden, wie aus experimentellen und klinischen Hinweisen vermutet

wird. Ebenso wurde eine Rolle der COX-2 bei der Prostazyklin-Synthese vermutet. Die signifikante Zunahme von kardiovaskulären Episoden, die bei Patienten unter Refoxib-Therapie beobachtet wurde, weckt berechtigte Besorgnis und verlangt nach guten epidemiologischen Langzeitstudien, um gewisse Risiken auszuschalten.

Selektive COX-2-Hemmer

Celecoxib

Celecoxib ist seit Januar 1999 in den USA und seit Februar 1999 in der Schweiz in der Indikation zur symptomatischen Behandlung der Arthrose und der rheumatischen Polyarthritiden zugelassen. Das Selektivitäts-Verhältnis zur COX-2, bestimmt mit Modellen von rekombinanten Enzymen, ist grösser als 300. In der klinischen Praxis haben Dosierungen etwa 50% höher als die empfohlene Dosis keinen Effekt auf das Serum-Thromboxan oder die Thrombozyten-Funktion. In bezug auf die Magenverträglichkeit ergeben Dosen von 100, 200 und 400 mg 2mal täglich während 3 bis 6 Monaten in endoskopischen Kontrollen eine Inzidenz im Auftreten von Magenulzera ähnlich wie Placebo und kleiner als im Vergleich mit Naproxen 500 mg 2mal täglich oder Diclofenac-Retard 75 mg 2mal pro Tag. Die Studien zur Bestimmung der wirksamen Dosis zeigen mit 200 mg 2mal täglich einen ebenbürtigen Effekt wie Diclofenac-SR 75 mg 2mal täglich oder Naproxen 500 mg 2mal pro Tag bei Indikationen wie rheumatoide Arthritis oder Arthrose (Hüfte, Knie). Bei Prüfungen der Bekämpfung akuter Schmerzen (Zahnextraktion) sind die Ergebnisse kontrovers und zeigen eine geringere Wirksamkeit als Ibuprofen oder Rofecoxib, oder gleiche Wirkung wie Aspirin. Gleich wie bei anderen NSA wird das Celecoxib durch die Cytochrome P-450 in der Leber metabolisiert, vorwiegend durch CYP2C9 und CYP1A2. Die weitläufige Beteiligung von CYP2C9 in der Bio-transformation der NSA bleibt nicht ohne klinische Konsequenz, da viele Medikamente, wie orale Antikoagulantien, Phenytoin und Tolbutamid, ebenfalls zum grossen Teil durch dieses Isoenzym oxidiert werden und daher auf dieser Grundlage Interaktionen zu vermuten sind.

Rofecoxib

Rofecoxib ist in der Schweiz seit Mai 1999 auf dem Markt. Das Selektivitäts-Verhältnis in COX produzierenden Zellkulturen ist 800 für COX-2. In Dosen, zehnmal höher als für die klinische Praxis empfohlen, gegeben während einer Woche, entsteht keine Verlängerung der Blutungszeit. Zudem ist die endoskopisch kontrollierte Magenverträglichkeit ähnlich wie bei Pla-

Tabelle 1. Funktion der Prostaglandine der Niere.

Lokalisation	Eicosanoide	Wirkung
Arteriolen	PGI ₂ , PGE ₂	Vasodilatation
Glomerula	PGI ₂ > PGE ₂	Erhalt der glomerulären Filtration
	TXA ₂	Vasokonstriktion
Tubuli	PGE ₂ , PGF ₂ α	Wasser- und Salzausscheidung
Interstitielle Zellen	PGE ₂	Wasser- und Salzausscheidung Steuerung der renalen Durchströmung
Juxta-glomerulärer Apparat (= Macula densa)	PGE ₂ , PGI ₂	Stimulation der Renin-Sekretion

zebo und besser als 2,4 g Ibuprofen oder 2,6 g Aspirin pro Tag. Eine Metaanalyse von 8 randomisierten, kontrollierten Studien bei über 5000 Patienten mit Arthrose ergab eine kumulierte Häufigkeit von 1,3% für Darmperforationen, Ulzera und MD-Blutungen, die geringer ist als bei herkömmlichen NSA (1,8%) [1].

Die Häufigkeit von MD-Episoden, die bei 8076 Patienten mit rheumatischen Arthritiden unter der Therapie mit 50 mg Rofecoxib täglich beobachtet wurde, war um die Hälfte kleiner als im randomisierten Vergleich mit Patienten, die 500 mg Naproxen 2mal täglich erhielten (4,1 Episoden pro 100 Patienten-Jahre).

Eine zunehmende Zahl von Studien bei Patienten mit Arthrosen, rheumatischen Polyarthritiden und akuten Schmerzen bestätigen eine äquivalente Wirksamkeit der selektiven COX-2-Hemmer wie klassische NSA [2]. Rofecoxib ist zurzeit in Europa nur für die Behandlung von Arthrosen zugelassen.

Die Studien zur Wirksamkeit und zur Dosierung bei Arthrosen zeigen, dass 12,5 und 25 mg Rofecoxib täglich sich nicht von 800 mg Ibuprofen 3mal täglich unterscheidet, wenn die Wirksamkeit ganzheitlich vom Patienten, vom behandelnden Arzt und mithilfe der schmerzfreien Gehstrecke beurteilt wird. Rofecoxib unterscheidet sich von Placebo bei derselben Indikation auch in Erhebungen über die Lebensqualität.

Prostaglandine, Cyclooxygenasen und Niere

Die Prostaglandine beeinflussen viele physiologische Prozesse in der Niere (Tab. 2). Die Prostaglandine werden je nach Bedarf synthetisiert und üben ihre physiologische Wirkung nahe an jener Stelle aus, wo sie sezerniert werden. Deshalb betrachtet man sie eher als Autacoide statt als Hormone. Die 5 wichtigsten Prostaglandine, welche in der Niere synthetisiert werden, sind: PGE₂, PGF₂α, PGD₂, PGI₂ und Thromboxan A₂. PGI₂ ist das wichtigste Prostaglandin in der Nierenrinde und im Glomerulum, seine Wirkung ist gross bei der Regulation des Gefässtonus in der Niere, der Steuerung der glomerulären Filtrationsrate und der Renin-Sekretion. PGE₂ ist das Prostaglandin mit der höchsten Konzentration im Tubulus und ist für die meisten Wirkungen der Prostaglandine in der Niere verantwortlich, bei der Regulation der Mikrozirkulation und der Wasser- und Natrium-Ausscheidung. Sie erhöhen die Nierendurchblutung (RBF) und die glomeruläre Filtration (GFR), und erhöhen somit die Urinausscheidung. PGE₂ spielt ebenfalls eine Rolle bei der Renin-Sekretion. Schliesslich sind die Prostaglandine bei der Ausscheidung von freiem Wasser wesentlich beteiligt.

Man beachte, dass die Wirkungen von PGE₂ von Rezeptoren abhängig sind, wobei 4 verschiedene im Nephron bekannt sind (EP1, EP2, EP3, EP4). Diese Rezeptoren veranlassen unterschiedliche biologische Reaktionen und sind für die zellspezifischen Wirkungen der PGE₂ verantwortlich. Daher erhält die intrarenale Lokalisation der Cyclooxygenasen ihre Bedeutung. Diese Verteilung wechselt von Spezies zu Spezies. COX-1 ist entscheidend für den Erhalt des Plasmadurchflusses in der Niere und für die glomeruläre Filtration, indem sie hauptsächlich auf die afferenten und efferenten Arteriolen wirkt. Diese Schutzwirkung ist besonders bei Vasokonstriktion infolge Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems wichtig, was längst vor der Entdeckung der beiden Isoformen dieser Enzyme gezeigt wurde. COX-2 ist reichlich in der normalen Niere vorhanden, weshalb der Begriff der Enzyminduktion unterschiedlich zu interpretieren ist. Beim Menschen ist COX-2 in den interstitiellen Zellen des Nierenmarkes, in den Zellen der aufsteigenden Henle-Schleife, in den Gefässen und in den Podozyten der Glomerula nachweisbar. COX-2 spielt sicher eine wichtige Rolle bei der Nierenentwicklung, da bei Mäusen mit inaktivierter COX-2 Nierenmissbildungen mit immaturren Nephronen, kleinen Glomerula und dysplastischen Tubuli auftreten.

Selektive Hemmung der Cyclooxygenasen-2 und Nierenfunktion

Allgemeines

Bei der Therapie mit NSA liegt die Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen auf die Niere bei 5% und erhöht sich auf 20% bei Risikopatienten (bei älteren Patienten und/oder bei bekannten Durchblutungsstörungen kardiovaskulärer, renaler oder hypovolämischer Ursache) (Tab. 2).

Bei der Prüfung von Celecoxib bei 326 Patienten im Vergleich mit Diclofenac bei 329 Patienten war die Nierenfunktion nach 24 Wochen nicht verändert (95,5 zu 97,2 µmol/L), ebenso war die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie (1 zu 2%) und der Ödembildung (3 zu 2%) ähnlich [3]. In einer anderen Studie, welche die Wirkung von Celecoxib mit Naproxen in der Behandlung von rheumatischen Arthritiden vergleicht, wurde bei mehr als 600 Patienten Celecoxib während 12 Wochen verabreicht. Danach war die Nierenfunktion vergleichbar mit den Patienten, welche mit Naproxen behandelt wurden, ebenso war die arterielle Hypertonie nicht häufiger [4]. In beiden Studien waren die Patienten eher jung mit einem durchschnittlichen Alter von ungefähr 55 Jahren, und ihre Nierenfunktion war bemerkenswert gut bei etwa 95 µmol/L Kreatinin

- COX = Cyclooxygenase
- NSA = nicht-steroidale Antiphlogistika
- PLA₂ = Phospholipase A₂
- PLC = Phospholipase C
- PGG₂ = Prostaglandin G₂
- PGH₂ = Prostaglandin H₂
- RBF = Nierendurchblutung
- GFR = glomeruläre Filtrationsrate

in der Studie von Emery und unter 70 µmol/L in der Publikation von Simon. Eine kürzlich durchgeführte Studie, in welcher bei 6000 Patienten die MD-Verträglichkeit von Celecoxib über 6 Monate mit Ibuprofen oder Diclofenac verglichen wurde, konnte signifikant geringere Nebenwirkungen auf die Niere aufzeigen (in bezug auf Zunahme des Kreatinins, des Auftretens von peripheren Ödemen oder einer Hypertonie) [5]. In einer nachträglichen Analyse von 50 klinischen Studien über Celecoxib (Behandlung unter Kontrolle von mehr als 13 000 Patienten während 12 Wochen) war die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf die Nieren gleich hoch bei Celecoxib (4,3%) wie bei den NSA (4,1%), jedoch höher als bei Placebo (2,5%). Wenn Celecoxib über längere Zeit gegeben wurde, d.h. bis zu zwei Jahren, so stiegen die Nebenwirkungen auf die Niere bis auf 14,4%, was den wichtigen Einfluss der Dauer auf das Auftreten von Nebenwirkungen belegt. Wir sind daher über diese Ergebnisse nicht erstaunt, nämlich dass diese Medikamentenklasse genau gleich zu handhaben ist wie die klassischen NSA. Man darf daraus schliessen, dass bei Patienten ohne Risiken die Verabreichung dieser Medikamente als sicher gilt, beurteilt während mittlerer Dauer, zumal die Erfahrungen nicht länger als über 24 Wochen Beobachtungszeit reichen.

Tabelle 2.
Nebenwirkung der selektiven Cyclooxydase-2-Hemmer auf die Nieren.

funktionell	organisch
akutes Nierenversagen	immun-allergische Nephritis
Wasser- und Natrium-Retention	nephrotisches Syndrom
arterielle Hypertension	Papillen-Nekrose
Hyponatriämie	chronisch interstitielle Nephritis
Hyperkaliämie	

Tabelle 3.
Risikofaktoren für funktionelle Nebenwirkungen der klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika.

vermindertes arterielles Blutvolumen	normales arterielles Blutvolumen
chronische Herzinsuffizienz	chronische Niereninsuffizienz
Zirrhose	Glomerulonephritis
nephrotisches Syndrom	höheres Alter
Septikämie	Kontrastmittel
Blutungen	obstruktive Uropathien
Diuretika, ACE-Hemmer und AT ₁ -Antagonisten	Cyclosporine und FK 506
postoperativ	
Hypovolämie	

Akutes Nierenversagen

Die akute Niereninsuffizienz kommt in 0,5–1% der Patienten unter NSA vor, insbesondere bei jenen, deren Nierendurchblutung von der gefässerweiternden Wirkung der Prostaglandine abhängt. Die Nierenfunktion ist bei gewissen pathologischen Bedingungen abhängig von der gefässerweiternden Wirkung der Prostaglandine, deren Synthese durch COX-1 entsteht, jedoch auch durch COX-2 besonders in experimentellen Modellen mit Salzangel.

Rossat et al. haben die Wirkung von Celecoxib und Naproxen auf die Nierenfunktion unter salzreicher Kost bei 40 Freiwilligen untersucht [6]. Mit Hilfe präziser Messungen konnten sie nachweisen, dass die Wirkung beider Substanzen gleich ist, nämlich in einem Absinken der Urinproduktion, sowie der Natrium- und Kaliumausscheidung. Diese Wirkungen waren vom ersten Tage an und hielten während der 7 Tage dauernden Studie an, mit Ausnahme der Kaliumausscheidung, die sich normalisierte. Die glomeruläre Filtration und die Plasmadurchströmung der Nieren waren unter Naproxen oder Celecoxib in kleinen Dosen (200 mg) nicht signifikant verändert. Hingegen war die Filtration unter 400 mg Celecoxib vorübergehend vermindert. Es erstaunt, dass erst diese Studie der Lausanner Gruppe unter Prof. Burnier die ersten objektiven Resultate einer selektiven COX-2-Hemmung auf die Nierenfunktion beim Menschen ergab, veröffentlicht 1999, als in den USA dieses Medikament schon 20% des Marktes der NSA erreicht hatte. Diese Ergebnisse sind inzwischen durch andere Studien bestätigt worden. In einer dieser Studien war die renale Ausscheidung von 6-keto-PGF_{1α}, ein Index der Prostaglandin-Synthese in der Niere, in beiden Gruppen signifikant vermindert, was den Einfluss der COX-2 auf die konstitutionell bedingte Prostaglandin-Synthese zeigt. Schliesslich haben Whelton et al. die Nierenwirkungen von Celecoxib mit jenen von Naproxen bei 29 gesunden Probanden mittleren Alters (durchschnittlich 70 Jahre) unter normaler Salzzufuhr während 5 Tagen verglichen. Jeder Proband erhielt nacheinander beide Medikamente nach einer Wash-out-Zeit von sieben Tagen [7]. Die Autoren konnten eine signifikant stärkere Verminderung der glomerulären Filtration durch Naproxen am 1. und 5. Tage zeigen. Die übrigen Wirkungen waren identisch, d.h. die Wasser- und Salzretention, die Verminderung der Urinproduktion und die Ausscheidung von PGE₂ und 6-keto-PGF_{1α}.

Diese Studien zeigen deutlich, dass die Selektivität für COX-2 den MD-Trakt schont, nicht jedoch die Nieren, wenn diese durch eine salzarme Diät von den Prostaglandinen abhängig werden. Jedoch ist es möglich, dass dank der erhaltenen Funktion von COX-1 die glomeruläre Durchblutung insbesondere bei Risiko-

Patienten wie Zirrhotikern, Herzinsuffizienten und älteren Personen besser gewahrt bleibt und den selektiven COX-2-Hemmern einen Vorteil bringen. Dies ist jedoch noch nicht bewiesen und sie müssen ebenso zurückhaltend verabreicht werden bei Patienten, die Risiken aufweisen, welche dieselben sind wie bei den klassischen NSA (Tab. 3).

In der Schweiz sind mehrere Fälle mit akutem Nierenversagen in Zusammenhang mit selektiven COX-2-Hemmern der IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Bern) gemeldet worden. Es ist wahrscheinlich, dass wie bei den NSA ein akutes Nierenversagen vom funktionellen Typ bei Risikopatienten auftreten wird. Seit der Einführung in Australien im Oktober 1999 sind 869 Fälle mit unerwünschten Nebenwirkungen zu Lasten von Celecoxib spontan gemeldet worden, wobei 9 Meldungen akutes Nierenversagen oder eine Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika oder ACE-Hemmern betreffen. Drei Fälle von akutem Nierenversagen begleitet mit Hyperkaliämie oder Natrium- und Wasserretention mit kardialer Dekompensation sind gemeldet worden [8]. Im begleitenden Editorial, geschrieben von einem Experten für Nierennebenwirkungen der NSA, Prof. Dunn, wurden die Nephrologen auf diese Phänomene aufmerksam gemacht. Eine ebenso grosse Vorsicht wie bei den klassischen NSA wird empfohlen.

Chronische Niereninsuffizienz

Wir haben kein Kriterium um einen möglichen Unterschied in der Langzeitwirkung der NSA und den Risiken einer Analgetika-Nephropathie zu prüfen. Man muss daher die gleiche Vorsicht wie bei den klassischen NSA walten lassen. Mehrere epidemiologische Studien legen einen Zusammenhang der NSA mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz nahe. Bei älteren Personen war die chronische Niereninsuffizienz zweimal häufiger bei Patienten, die regelmässig NSA einnahmen. Man beobachtet eine deutliche Zunahme des Risikos für eine chronische Niereninsuffizienz bei Patienten, die in ihrem Leben mehr als 5000 Tabletten NSA eingenommen haben. Der physiopathologische Mechanismus ist nicht geklärt. Jedoch zeigen alle Patienten mit Verdacht auf NSA-bedingte chronische Niereninsuffizienz eine interstitielle chronische Nephropathie. Es sei daran erinnert, dass mehrere NSA mit einer Papillennekrose in Zusammenhang gebracht worden sind, und dass die Markischämie infolge Hemmung der Prostaglandine vorwiegend von COX-2 abhängig ist, die besonders im Nierenmark vorkommt.

Wasser- und Salzretention

Die Wasser- und Salzretention ist für alle NSA charakteristisch. Das Auftreten von Ödemen

kann bis zu 20% bei Patienten unter dieser Medikation vorkommen. Die Selektivität für COX-2 kann diese Komplikation nicht vermeiden, zumal unter Rofecoxib bis zu 10% periphere Ödeme beobachtet wurden, je nach Dosis. Die Wasser- und Salzretention könnte zur Herzdekomensation beitragen, welche bei Patienten unter NSA beobachtet wurden. Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass die Häufigkeit einer Hospitalisation wegen Herzdekomensation bei Patienten unter klassischen NSA doppelt so hoch ist [9].

Tierversuche zeigen, dass die Produktion von COX-2 durch Salzzufuhr und durch die Osmolarität im Nierenmark verändert wird. Dies zeigt den Einfluss der COX-2 auf den Wasser- und Salzhaushalt. Die Studie von Rossat [6] zeigte, dass Celecoxib die Wasser- und Natriumausscheidung vermindert. Die verschiedenen Studien bei rheumatischen Patienten zeigten eine ebenso grosse Häufigkeit von Ödemen wie bei NSA [3]. Dennoch ist nicht bekannt, ob die COX-2-Selektivität nicht einen Vorteil für gewisse Patienten bringt, die stark von Prostaglandinen abhängig sind, wie z.B. Zirrhotiker. Eine Studie bei zirrhotischen Ratten mit Aszites zeigt einen deutlichen Vorteil der selektiven COX-2-Hemmer gegenüber den klassischen NSA in Bezug auf glomeruläre Filtration und Urinausscheidung. Da Unterschiede in der Lokalisation der COX-2 innerhalb verschiedener Tierspezies bekannt sind, müssen diese Resultate mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch dürfte dieser Aspekt interessant sein, zumal die Gabe von NSA häufig für eine kardiale Dekompensation bei zirrhotischen Patienten verantwortlich ist.

Bluthochdruck

Die NSA bewirken eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks um durchschnittlich 5 mm Hg, eine Zunahme, die bei Patienten mit behandelter Hypertonie stärker ausfällt. Wenn diese Erhöhung über Jahre anhält, bedeutet dies ein Risiko-Zunahme um 67% für einen zerebrovaskulären Insult und für eine koronare Komplikation um 15%. Leute, die NSA einnehmen, zeigen ein um 40% erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie. **In diesem Zusammenhang scheint es wichtig, dass bei einer Verschreibung von NSA bei Hochdruck-Patienten kontrolliert wird, dass die NSA keine Verschlimmerung des arteriellen Blutdrucks bewirken.** Der patho-physiologische Mechanismus ist nicht restlos geklärt. Die Wasser- und Salzretention, die Zunahme des peripheren Gefässwiderstandes und die Zunahme der renalen Endotheline sind dabei beteiligt. Daher ist es sinnvoll, bei den selektiven COX-2-Hemmern dieselben Vorsichtsmassnahmen wie bei den klassischen NSA walten zu lassen bei gleichzeitiger Gabe von Antihypertonika insbesondere bei Diuretika und ACE-Hemmern (Hemmer

des Angiotensin-convertierenden Enzyms). In einer kürzlichen Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass die Hospitalisationsrate für eine erstmalige *Herz-Dekompensation* durch den Gebrauch von NSA in der vorangehenden Woche verdoppelt wird. Dieses Risiko korreliert positiv mit der Dosis und der Halbwertszeit der NSA. Eine andere, kürzlich erschienene Studie zeigte ebenfalls, dass der Gebrauch von NSA (anders als niedrig dosiertes Aspirin) das Risiko einer erstmaligen Hospitalisation wegen kardialer Dekompensation bei herzkranken Patienten verdoppelt. Aufgrund dieser Beobachtungen schätzten die Autoren, dass etwa 19% der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz durch NSA bedingt sind [8].

Hyponatriämie

Die Prostaglandine spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Regulation und Reabsorption von freiem Wasser durch die Hauptzellen der Sammelrohre infolge Veränderungen der Wirkung von Vasopressin. Unter Bedingungen, die eine Wasserretention begünstigen, wie die Gabe von Thiaziden, welche die Verdünnungsfähigkeit vermindern und die Wasser-Rückresorption in den Sammelrohren fördern, sind Prostaglandine für die Gegenregulation entscheidend und ermöglichen eine entsprechende Ausscheidung von freiem Wasser. NSA demaskieren diese Wirkungen und bewirken in solchen Situationen eine Hyponatriämie. Wir haben mehrere Fälle mit Hyponatriämie in Zusammenhang mit selektiven COX-2-Hemmern

gesehen. Dies betraf ältere Personen, die mehrheitlich Thiazide eingenommen hatten. Zudem berichtet das IKS über 5 Fälle (3 Hyponatriämien von 133 unerwünschten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Celecoxib, 2 auf 60 unerwünschte Nebenwirkungen bei Rofecoxib).

Hyperkaliämie

Renin wird durch Prostaglandine stimuliert. Ihre Hemmung durch NSA kann einen Hyporenin-Hypoaldosteronismus entstehen lassen, der klinisch eine Hyperkaliämie zur Folge hat. Dieser Effekt wird durch andere Risikofaktoren verstärkt, wie Diabetes, höheres Alter, chronische Niereninsuffizienz sowie durch andere Medikamente, welche die Kaliumausscheidung beeinflussen, z.B. Betablocker, ACE-Hemmer und AT₁-Blocker (Antagonisten der AT₁-Rezeptoren von Angiotensin II), Heparin, kaliumsparende Diuretika. Die Rolle der beiden Isoenzyme in der Renin-Sekretion der Macula densa ist noch in Diskussion.

Nephrotisches Syndrom und immun-allergische Nephritis

Der Gebrauch von NSA ist in seltenen Fällen von einer interstitiellen Nephritis und einem nephrotischen Syndrom begleitet. Das nephrotische Syndrom und die interstitielle Nephritis betreffen etwa 0,01–0,02% der behandelten Patienten. Diese zwei Syndrome können einzeln oder gemeinsam vorkommen. Alle NSA waren involviert, jedoch wurden Propionsäure-Derivate (Fenoprofen, Ibuprofen und Naxoprofen) am häufigsten genannt, insbesondere das Fenoprofen, das seither aus dem Markt gezogen wurde. Es gibt keinen Grund anzunehmen, die selektiven COX-2-Hemmer würden in bezug auf diese Komplikation der NSA einen Vorteil bieten. Von Interesse ist die Tatsache, dass beim Menschen die COX-2 in den Podozyten der Glomerula zu finden sind, dort wo die Läsionen der Minimal-change-Glomerulonephritis zu finden sind, welches das häufigste histologische Bild bei NSA-assoziiertem nephrotischem Syndrom darstellt.

Empfehlungen und Schlussfolgerungen

Die selektiven Cyclooxydase-2-Hemmer sind in bezug auf die Linderung von Gelenkschmerzen ebenso wirksam wie die klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSA). Sie haben signifikant weniger Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, jedoch sind in bezug auf die Nieren die unerwünschten Wirkungen den klassischen NSA ähnlich. Diese umfassen das akute Nierenversagen und die chronische Niereninsuffizienz, die Wasser- und Natrium-Retention, die arterielle Hyper-

Quintessenz

- Die selektiven Cyclooxydase-2-Hemmer scheinen bei chronischen Gelenkschmerzen ebenso wirksam zu sein wie die klassischen nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSA).
- Die selektiven COX-2-Hemmer haben signifikant weniger Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt.
- In Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen auf die Nieren, einschliesslich des akuten Nierenversagens, der chronischen Niereninsuffizienz, der Wasser- und Natrium-Retention, der arteriellen Hypertension, der Hyperkaliämie, der Hyponatriämie, des nephrotischen Syndroms und der immun-allergischen Nephritis, zeigen die selektiven COX-2-Hemmer ähnliche Eigenschaften wie die klassischen NSA.
- Dieselbe Vorsicht ist daher geboten bei der Verschreibung von selektiven COX-2-Hemmern in bezug auf renale Risiken.
- Der vermehrte Gebrauch von selektiven COX-2-Hemmern wegen ihrer besseren Magenverträglichkeit könnte zu einer Zunahme renaler Komplikationen führen.
- Es ist möglich, dass in speziellen Fällen wie bei der Leberzirrhose die selektiven COX-2-Hemmer hinsichtlich Niere weniger gefährlich sind.

tension, die Hyperkaliämie, die Hyponatriämie, das nephrotische Syndrom und die immun-allergische Nephritis. Die bessere Magenverträglichkeit darf nicht dazu führen, die renalen Risiken zu vernachlässigen, die oft gleichzeitig mit MD-Risiken bestehen. Eine zu large Verschreibung könnte in der Tat zu einer Verschärfung der Nebenwirkungen auf die Nieren mit sich bringen, was Konsequenzen bei chronischen Nierenleiden haben könnte,

die erst nach Jahren des Medikamentengebrauchs manifest werden. In Anbetracht der Rolle des Isoenzym COX-1 in der glomerulären Durchblutung und der Ergebnisse in Tierversuchen und Studien am Menschen, könnten diese Stoffklassen dennoch ein besseres therapeutisches Profil für besondere Risikopatienten ergeben, insbesondere bei Leberzirrhose.

Literatur

- 1 Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282(20):1929-33.
- 2 Cannon GW, Breedveld FC. Efficacy of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001;110(3 Suppl 1):6-12.
- 3 Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Gusslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354(9196):2106-11.
- 4 Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(20):1921-8.
- 5 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *Jama* 2000;284(10):1247-55.
- 6 Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(1):76-84.
- 7 Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160(10):1465-70.
- 8 Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):937-40.
- 9 Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160(6):777-84.