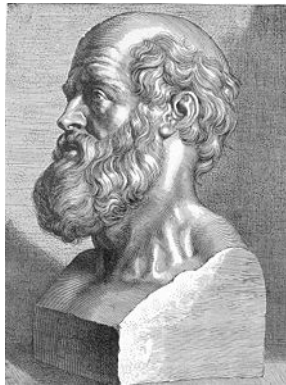


Wenn Medikamente scheitern – Therapeutische Konzepte und Lehren aus der Marktrealität

Von Aspirin[®] zu Vioxx[®]

Vivianne Otto, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zürich

Therapeutisches Konzept: Signaturenlehre



Hippokrates
460–377 v. Chr.
Antipyretische +
analgetische
Wirkungen der
Weidenrinde



Weide / Salix

Spirstaude /
Mädesüss /
Filipendula ulnaria



Klinische Studie: Weidenrinde

XXXII. *An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire.*

My Lord,

Read June 2d,
1763.

AMong the many useful discoveries, which this age hath made, there are very few which, better deserve the attention of the public than what I am going to lay before your Lordship.

There is a bark of an English tree, which I have found by experience to be a powerful astringent, and very efficacious in curing aguish and intermitting disorders.

About six years ago, I accidentally tasted it, and was surpris'd at its extraordinary bitterness; which immediately rais'd me a suspicion of its having the properties of the Peruvian bark. As this tree delights in a moist or wet soil, where agues chiefly abound, the general maxim, that many natural maladies carry their cures along with them, or that their remedies lie not far from their causes, was so very apposite to this particular case, that I could not help applying it; and that this might be the intention of Providence here, I must own had some little weight with me.

The excessive plenty of this bark furnished me, in my speculative disquisitions upon it, with an
D d 2 argument

Ther.
Konzept:
Signatu-
renlehre

Reverend **Edmund Stone**
of Chipping Sodbury (1723 -- 1792).
Philosophical Transactions 53: 195-200

I have continued to use it as a remedy for agues and intermitting disorders for five years successively and successfully. It hath been given I believe to fifty persons, and never failed in the cure, except in a few autumal and quartan agues, with which the patients had been long and severely afflicted; these it reduced in a great degree, but did not wholly take them off; the patient, at the usual time for the return of his fit, felt some smattering of his distemper, which the incessant repetition of these powders could not conquer: it seem'd as if their power could reach thus far and no farther, and I did suppose that it would not have long continued to reach so far, and that the distemper would have soon returned with its pristine violence; but I did not stay to see the issue: I added one fifth part of the Peruvian bark to it, and with this small auxiliary it totally routed its adversary.

I have no other motives for publishing this valuable specific, than that it may have a fair and full trial in all its variety of circumstances and situations, and that the world may reap the benefits accruing from it. For these purposes I have given this long and minute account of it, and which I would not have troubled your Lordship with, was I not fully persuaded of the wonderful efficacy of this Cortex Salignus in agues and intermitting cases, and did I not think, that this persuasion was sufficiently supported by the manifold experience, which I have had of it.

I am, my Lord,

with the profoundest submission and respect,

Chipping-Norton, your Lordship's most obedient
Oxfordshire,
April 25, 1763. humble Servant

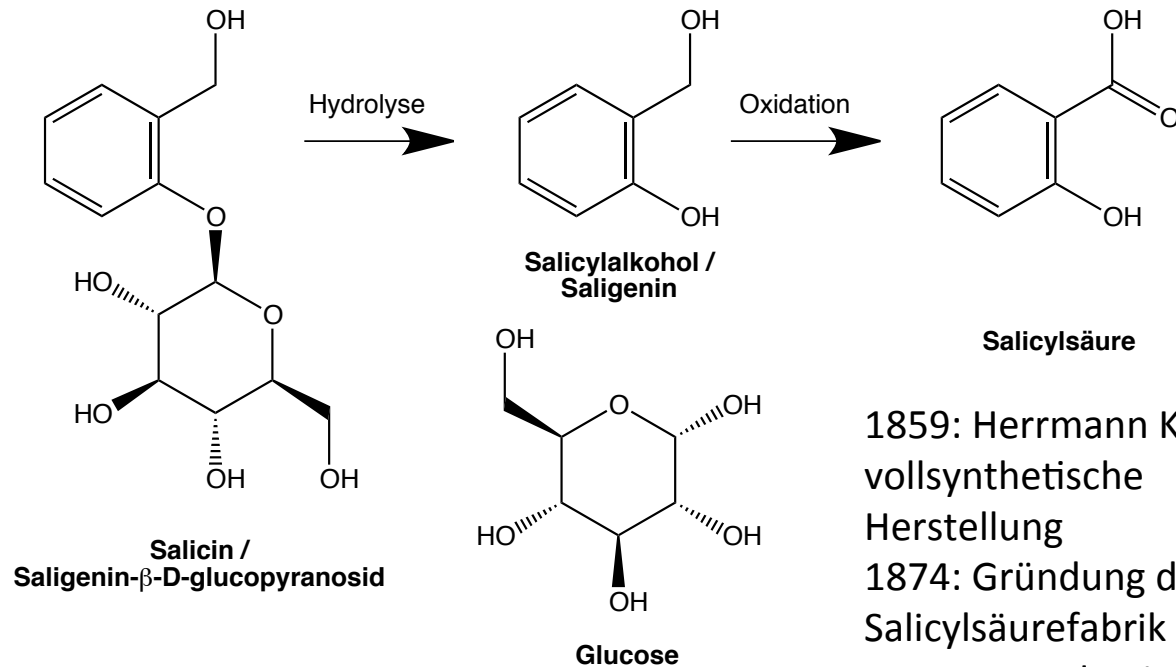
Edward Stone.

Klin.
Wirksamkeit

Aktiver Wirkstoff in Weidenrinde: Salicin-Salicylsäure



1828: Henri Leroux
extrahiert und kristallisiert
Saligenin
aus Weidenrinde

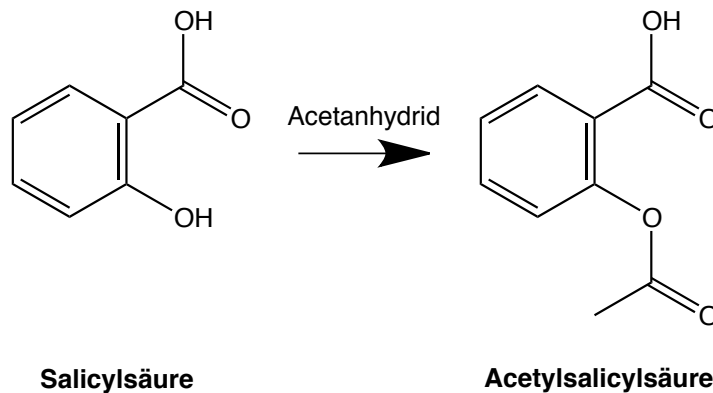


1859: Herrmann Kolbe:
volsynthetische
Herstellung
1874: Gründung der
Salicylsäurefabrik
Dr. von Heyden in
Radebeul

1876: Anwendung von synthetischem Natriumsalicylat (4-6 g/Tag) zur Behandlung Rheumatischer Erkrankungen an der Charité in Berlin durch Stricker.

Wirkstoffoptimierung: Acetylierung von Salicylsäure

Firma Bayer in Eberfeld



Arthur Eichengrün

10. August 1898:
Acetylsalicylsäure erstmals als chemisch stabiles
Produkt in kristalliner Form hergestellt.

Therapeutisches Konzept: Wirkungsverstärkung,
Gleichzeitig Verbesserung der Verträglichkeit



Felix Hoffmann

Klinische Studien: Acetylsalicylsäure

- Hoffmann: Selbstversuch, Versuch an seinem Vater.
- **Dr. Kurt Wittbauer** (Diakonissenhaus in Halle an der Saale, **1 Jahr** klinische Prüfung, **50 Patienten**; "Aspirin, ein neues Salicylpräparat", Die Heilkunde, Aprilheft (1899)): "Die Wirkung war mindestens die gleiche wie die des Natrons (**Natriumsalicylat**), zuweilen brachte es aber auch da Erfolg, wo dieser bei Natron ausgeblieben war.... **Das Mittel versagte nie in seiner Beeinflussung der Schmerzen, der Schwellungen und des Fiebers und übte nie eine ungünstige Wirkung auf Herz und Magen auch bei den schweren Kranken aus.**"
- **Dr. Jul. Wolgemuth** (I. med. Universitätsklinik des Herrn Geheimrath von Leyden zu Berlin, Publ: über Aspirin, Therapeutische Monatshefte 1899, Maiheft) : **10 Patienten.**
- **Dr. med. H. Dreser** (Bayer; Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 28.6.1899, 76 (5-6), 306-318): Pharmakologische "Vorprüfung")
 - > **angenehmer im Geschmack** („angenehm herb-säuerlich“ statt "widerlich süsslich")
 - > "hat die unangenehmen Nebenerscheinungen (der Salicylsäure) wie Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit nicht zur Folge." (Dr. Jul. Wolgemuth)

Marketing: Acetylsalicylsäure wird Aspirin®

- Aspirin: A von Acetyl, spir von Spirsäure, in: damals übliche Endung bei der chem. Namensgebung
- Patentschutz des Namens
- Marketing bei Apothekern und Ärzten
- 1900: Aspirin 500 mg Tablette zusätzlich zum Pulver.
Eines der weltweit ersten Medikamente in Tablettenform.



Marktrealität: Aspirin®

- **1950: Guinness Buch der Rekorde:**
Aspirin ist das weltweit beliebteste Schmerzmittel
- **2000:** Aspirin ist das am häufigsten verwendete Arzneimittel der Welt:
Jährlich werden ca. **35,000 Tonnen Wirkstoff bzw. 100 Milliarden Tabletten** produziert und konsumiert
(Quelle <http://www.aspirin-foundation.com/>)
- Unerwünschte Wirkungen (compendium.ch): **Magen-Darm-Trakt:**
Sehr häufig: **Mikroblutungen** (70%),
Häufig ($\geq 1/100$ - $1/10$): Magenbeschwerden.
Gelegentlich ($\geq 1/1000$ - $1/100$): Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe.
Selten ($\geq 1/10000$ - $1/1000$): Magen-Darm-Blutungen, Magen-Darm-Ulzerationen.

70 Jahre klinische Anwendung von Aspirin:

“Aspirin worked, but despite heroic efforts, scientist had no idea why”.

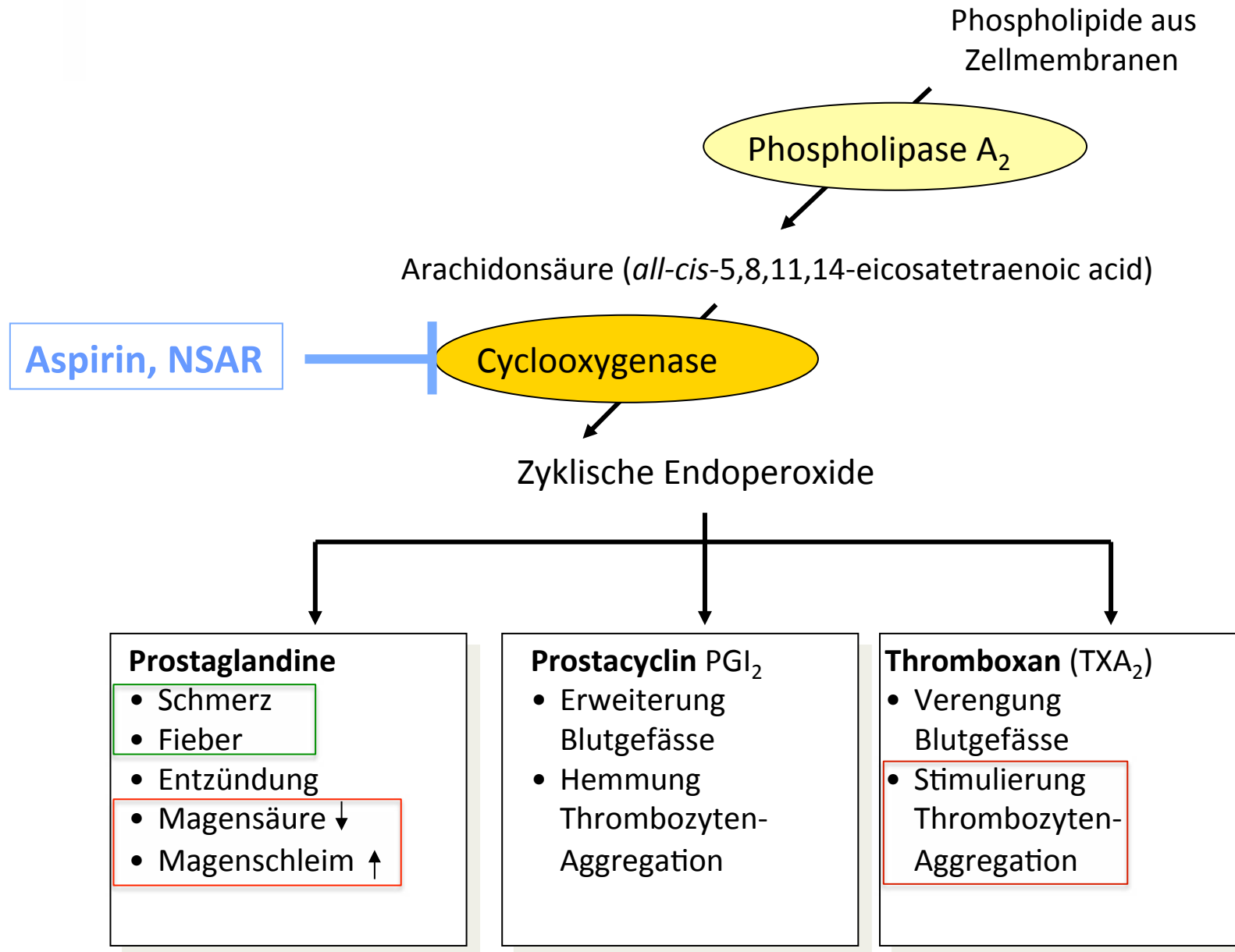
Wirkmechanismus von Aspirin

- Prof. Dr. med. H. Dreser 1899: Acetylsalicylsäure wirkt durch Hydrolyse zur **Salicylsäure**, die der eigentliche Wirkstoff ist.
- 1960er Jahre: Henry Collier, Tierversuche: **Morphin wirkt "zentral"** im Gehirn, **Aspirin "lokal"** im Gewebe gegen Schmerzen.
- 1971: **John Vane**: Gewebeentzündung (isolierte Lungen von Meerschweinchen) führt zur Bildung von chemischen Substanzen, den Prostaglandinen. **Aspirin hemmt die Bildung der Prostaglandine.**
- Prostaglandine: Gewebshormone, mit vielfältigen Effekten, u.a. Fieber, Schmerz, Entzündung
- Produziert durch Cyclooxygenase/COX:
Enzym isoliert 1976

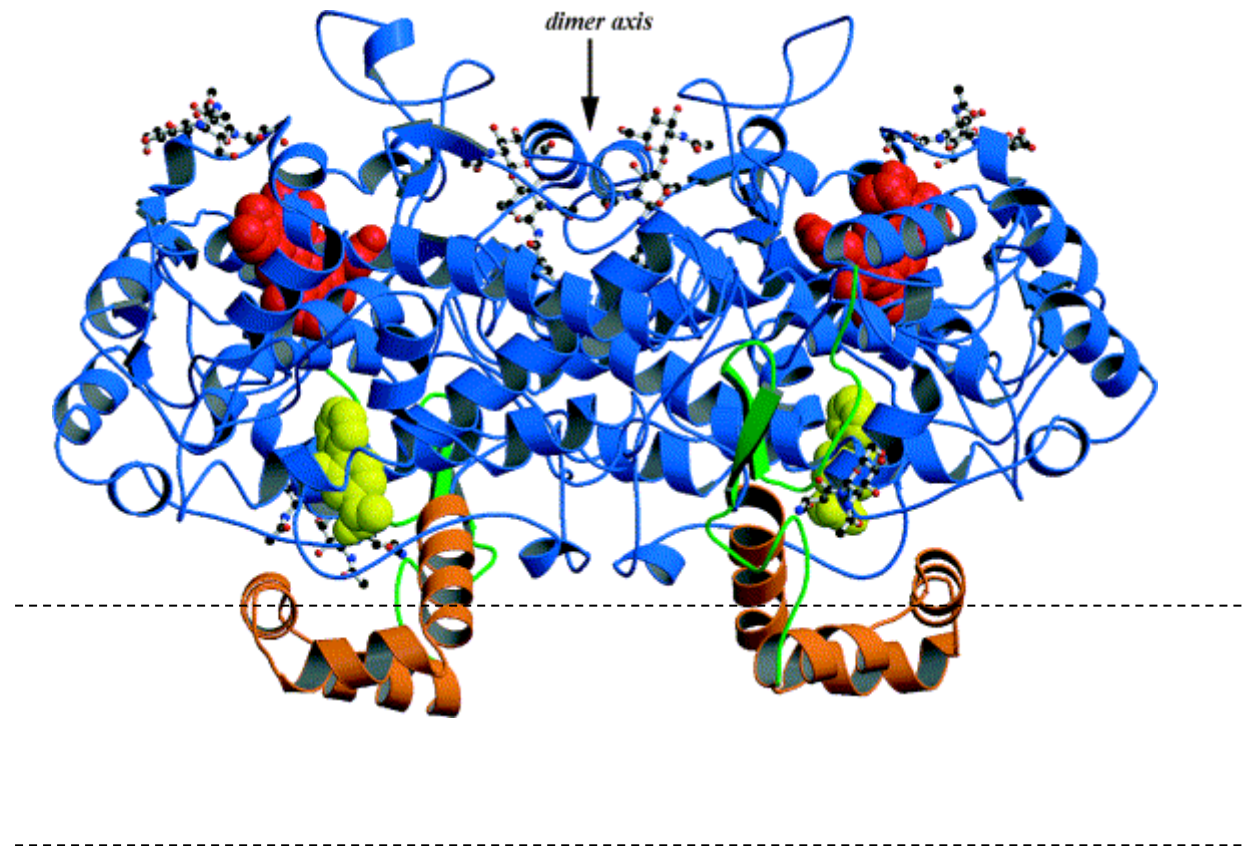


John R. Vane
1927-2004
Nobelpreis 1982

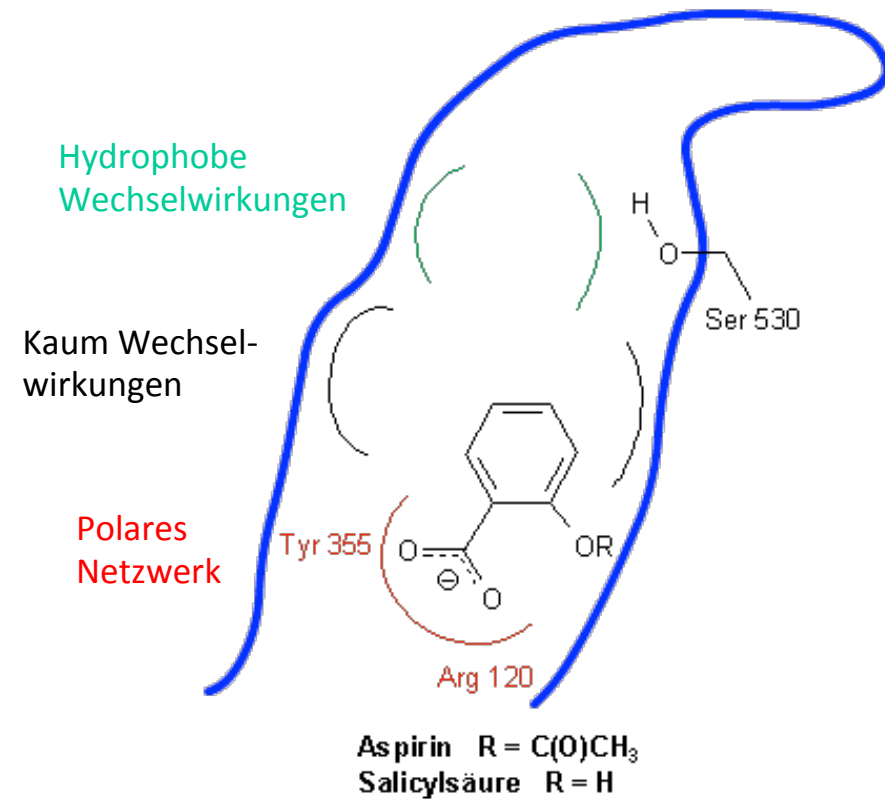
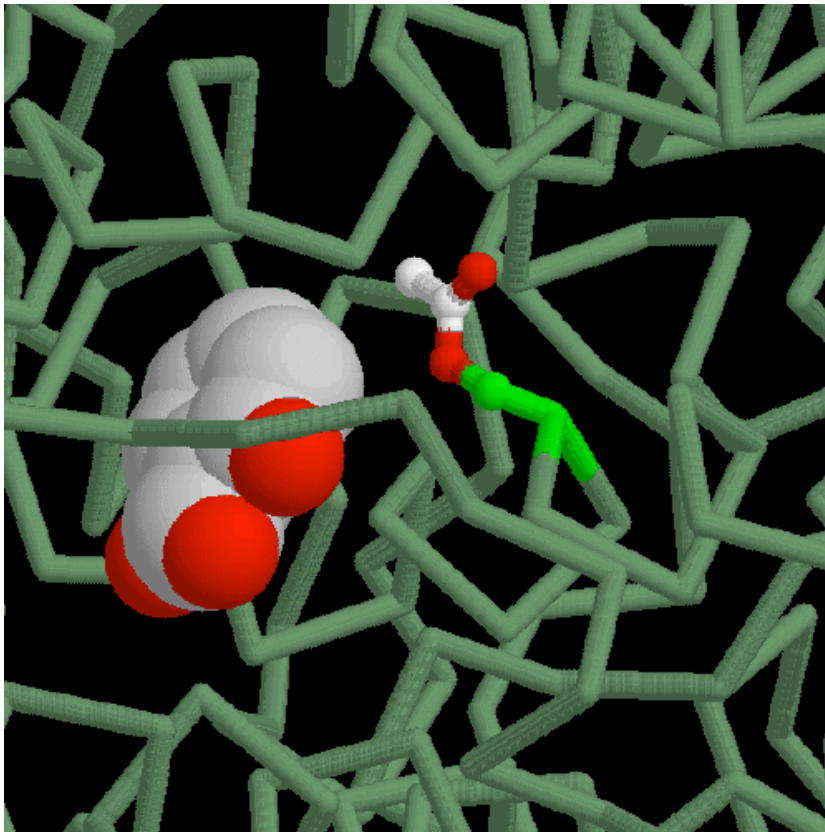
Wirkmechanismus



Wirkmechanismus: “Target” von Aspirin: Cyclooxygenase (COX)



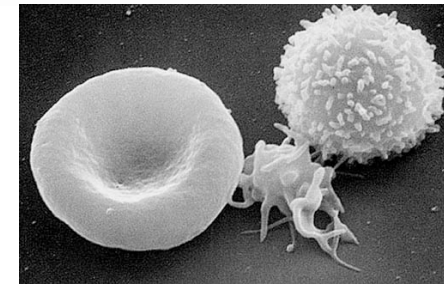
Wirkmechanismus: Irreversible COX-Hemmung durch Aspirin



-> TXA₂-Produktion in Thrombozyten für deren ganze Lebensdauer gestoppt.

Neues Anwendungsgebiet: Thrombozytenaggregations-Hemmung

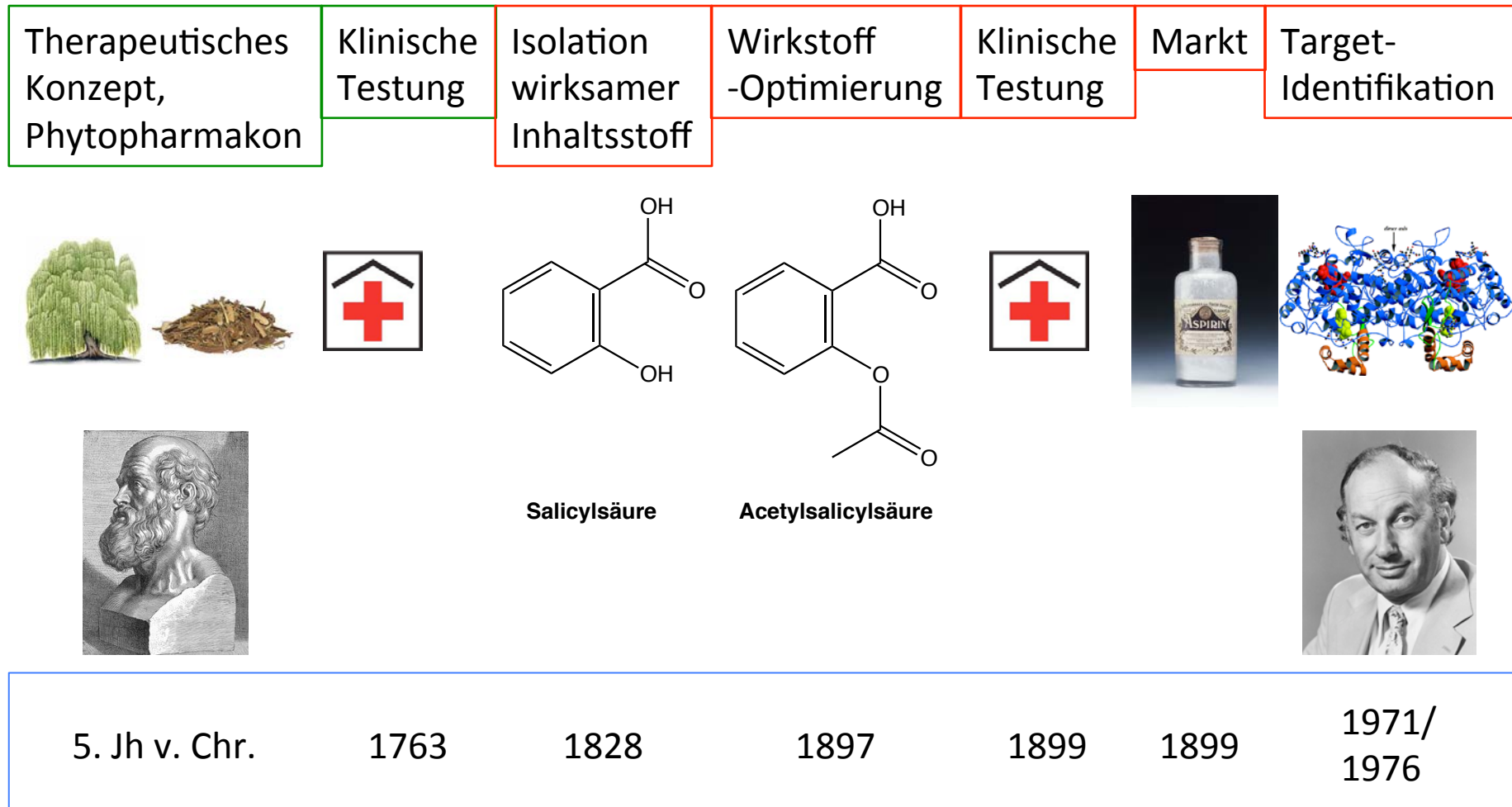
- Erstmals **1950** postuliert von **Lawrence Craven**, praktischer Arzt aus Glendale (US-CA):
“During the past **2 years**, I have advised >400 male patients, aged 40 – 65, to take 10-30 grains (650-1950 mg) of ASS daily as a possible **preventive of coronary thrombosis**: none has suffered a coronary thrombosis. From past experience I should have expected at least a few thrombotic episodes.”
[Mississippi Valey Med. J. 78 (1956), 213-215].



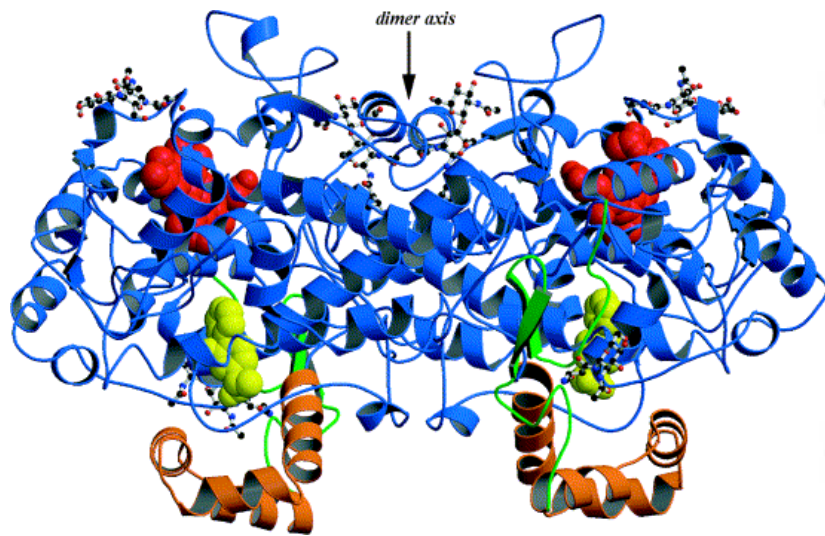
1996

- **1988**: Placebo-kontrollierte Langzeitstudie: Physicians Health Study, Metaanalysen durch die Antiplatelet Trialists Collaboration: Tägliche Einnahme von **Aspirin reduziert die Infartinzidenz in der Sekundär- und der Primärprävention**.
- ISIS-2-Studie 1989: Aspirin **senkt auch die akute Infarktmortalität** signifikant.

Drug Discovery and Development: Aspirin®



Neue Entdeckung: 2 Cyclooxygenasen



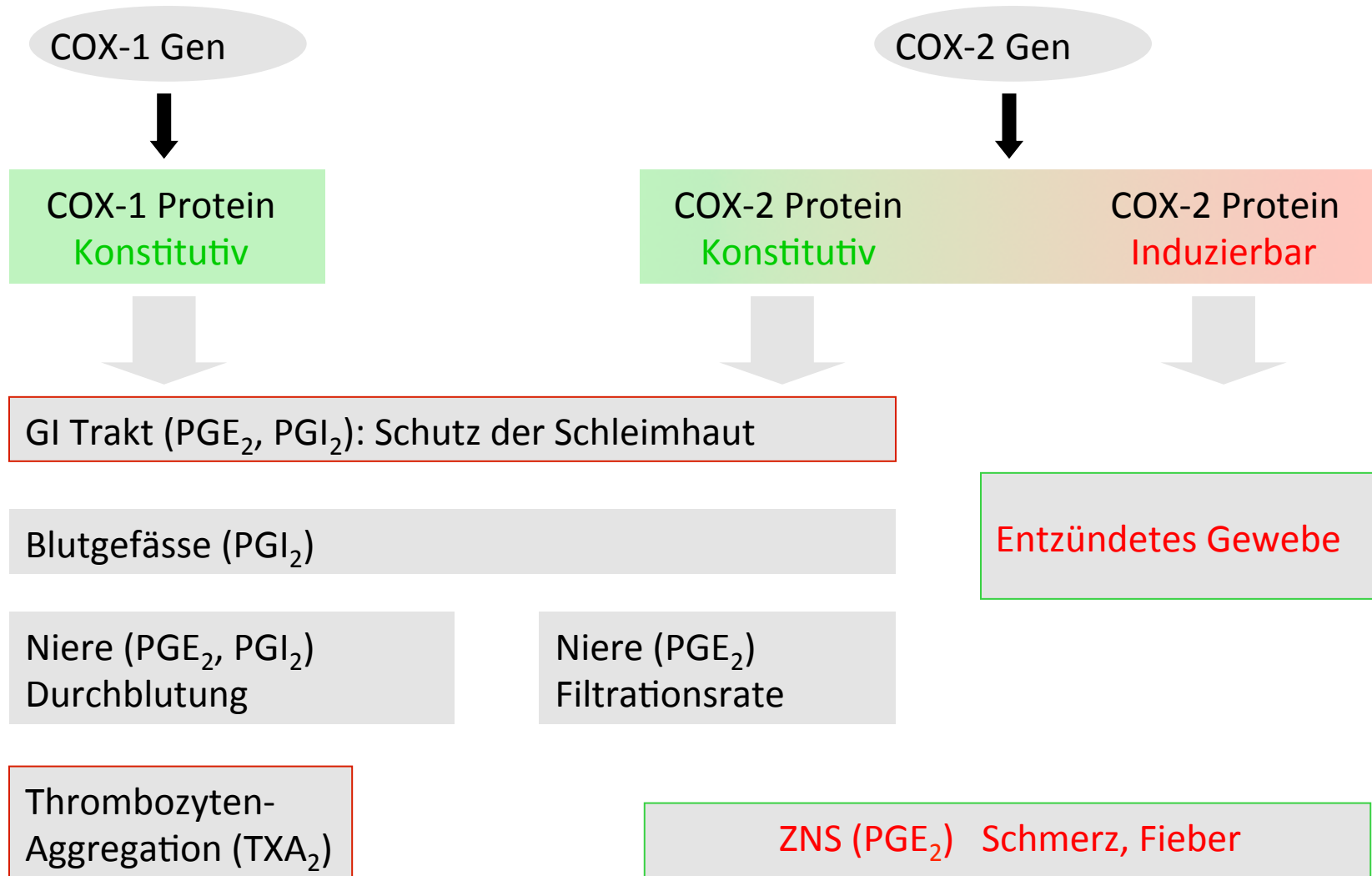
Konstitutiv vorhanden

-> Prostaglandin-Synthese
innerhalb von 2 Minuten
(aktivierte Thrombozyten):
Cyclooxygenase 1

Induzierbar

-> Prostaglandin-Synthese
innerhalb von Stunden
(mitogen-stimulierte
Fibroblasten):
Cyclooxygenase 2

COX-1 und COX-2



Therapeutisches Konzept: COX-2 Hypothese

1. Konstitutive Expression von **COX-1** im Magen-Darmtrakt.
Hemmung der **COX-1** ist verantwortlich für die gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR
 2. **COX-2**-Expression in Makrophagen wird durch Zytokine induziert, durch Kortikoide reduziert:
-> **COX-2** ist das wahre Target der NSAR, deren Hemmung ist für die entzündungshemmenden Effekte der NSAR verantwortlich.
- > **Selektive COX-2-Inhibitoren** sollten entzündungshemmend sein - ohne die gastrointestinalen NW der NSAR.

“Rational Drug Discovery”: Rofecoxib

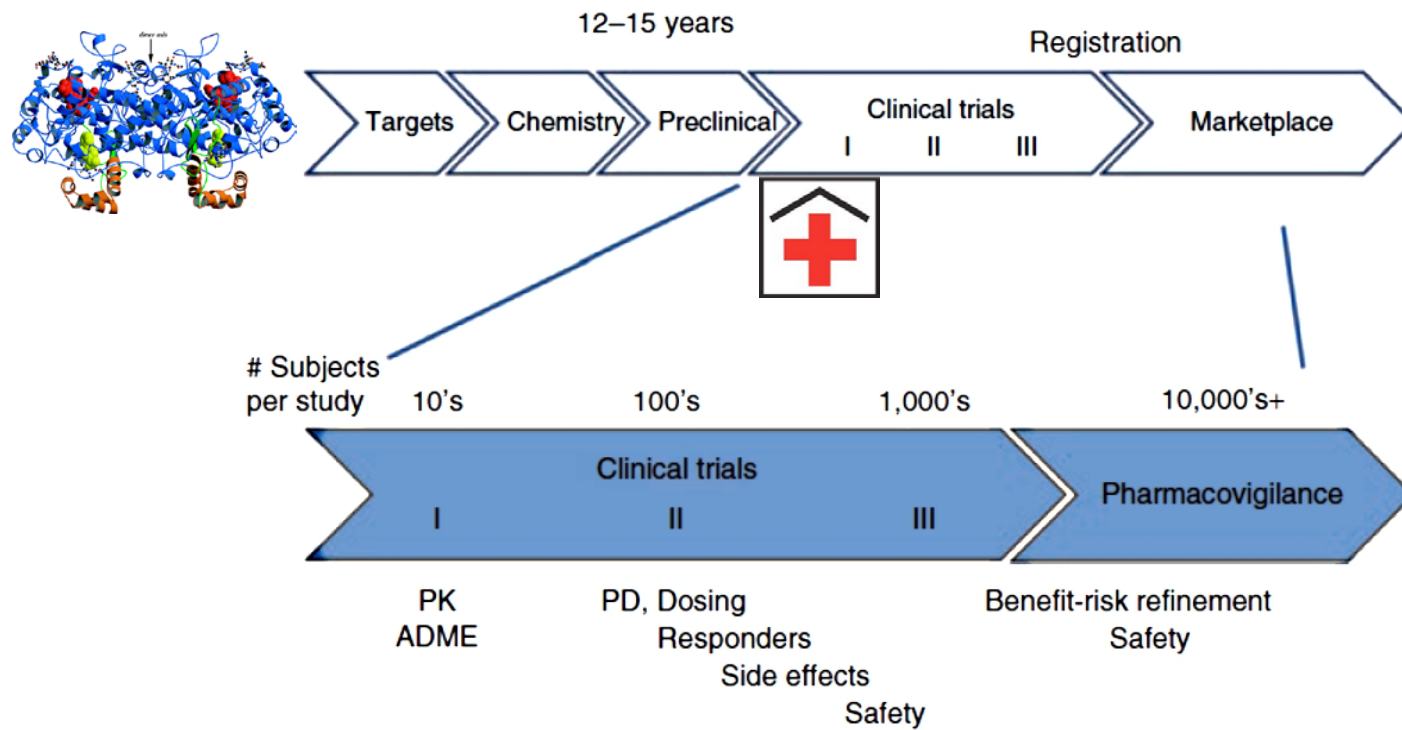
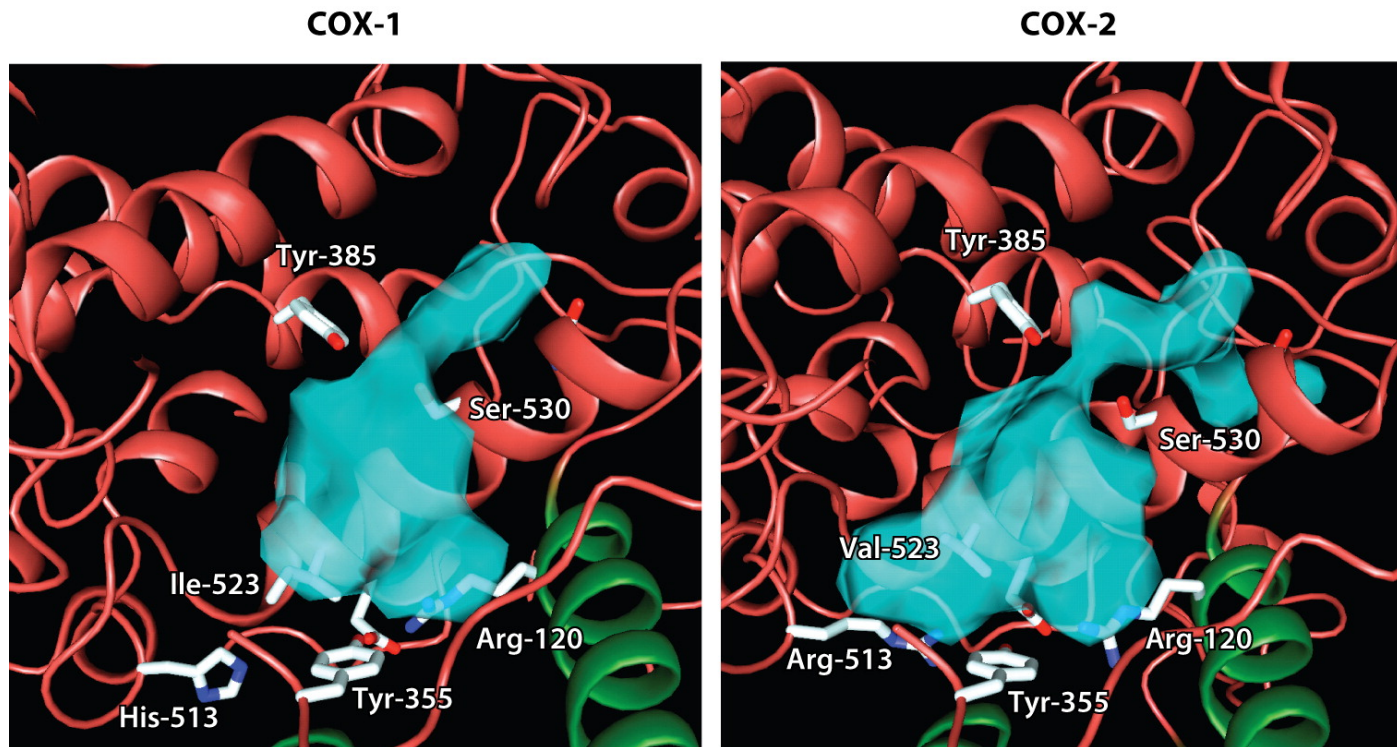
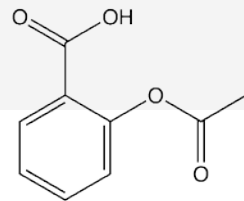


Figure 1 Schematic representation of pharmaceutical research and development. Examples of pharmacogenomic utility are shown below the stages of clinical development. ADME, adsorption, distribution, metabolism, and excretion; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

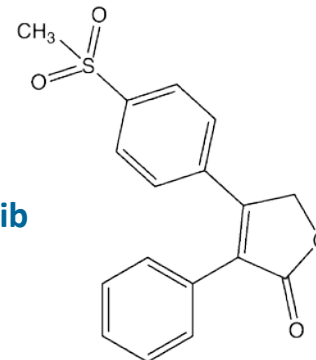
Erhöhung der Selektivität: Vergleich "active sites" COX-1 und COX-2



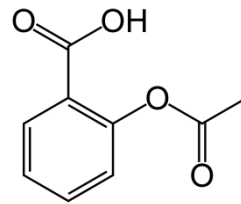
Aspirin



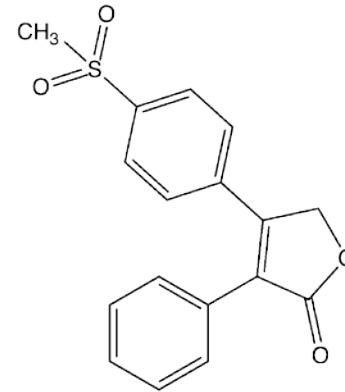
Rofecoxib



Vergleich: Aspirin und Rofecoxib



Aspirin



Rofecoxib

COX-2-Selektivität
(IC_{50} COX1/ IC_{50} COX2)

0.23

203

Serum-Halbwertszeit

ASS: 15 Min.
SS: 2-3 Std.

17 Std.

Markteinführung

1899

1999

Rofecoxib: Klinische Studien (Phase IIb/III)

z.B. JAMA 1999, 282: 1929-33: analysis of 8 double blind rofecoxib osteoarthritis trials (Dec. 1996-March 1998)	Placebo (n = 514)	Rofecoxib 12.5, 25, 50mg/d (n = 3357)	NSAID: data of ibuprofen 2400 mg/d, Diclofenac 150 mg/d, Nabutemone 1.5 g/d combined (n = 1564)	Total (N = 5435)
Total patient-years of exposure	112	1428	615	...
Mean patient-years of exposure per patient	0.22	0.43	0.39	...
Completed	383 (74.5)	2323 (69.2)	984 (62.9)	3690 (67.9)
Discontinued, total	131 (25.5)	1034 (30.8)	580 (37.1)	1745 (32.1)
Clinical adverse experience	24 (4.7)	317 (9.4)	168 (10.7)	509 (9.4)
Digestive system clinical adverse experience	8 (1.6)	118 (3.5)	75 (4.8)	201 (3.7)
Laboratory adverse experience	2 (0.0)	20 (0.6)	41 (2.6)	63 (1.2)
Lack of efficacy	45 (8.8)	296 (8.8)	113 (7.2)	454 (8.4)
Study end point in endoscopy trials†	15 (2.9)	64 (1.9)	127 (8.1)	206 (3.8)
Other‡	45 (8.8)	337 (10)	131 (8.4)	513 (9.4)

*Data are presented as number (percentage) unless otherwise indicated. NSAID indicates nonsteroidal antiinflammatory drug.

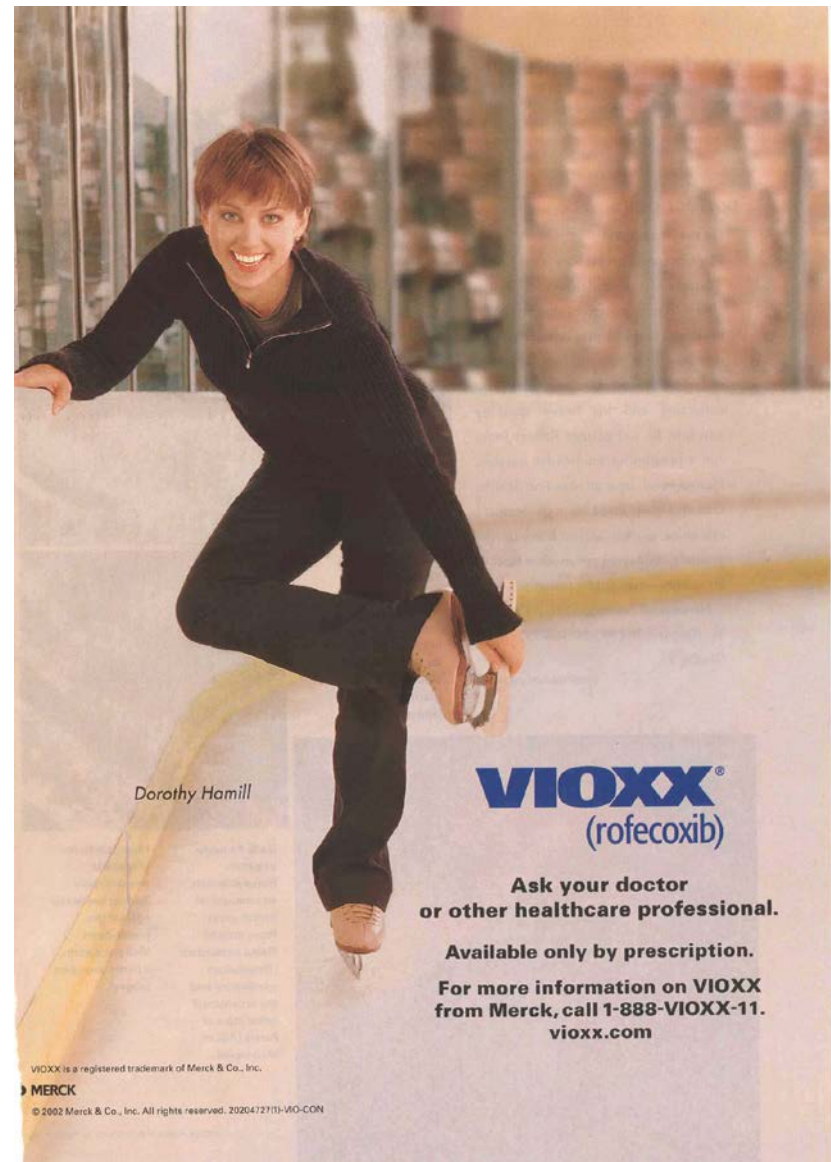
†End point was development of gastroduodenal ulcer during surveillance; category also includes 19 patients who discontinued the study due to development of gastroduodenal erosions. ‡Includes patients who were lost to follow-up, moved, withdrew consent, or deviated from protocol.

Marketing

USA: direct to consumer advertisement.

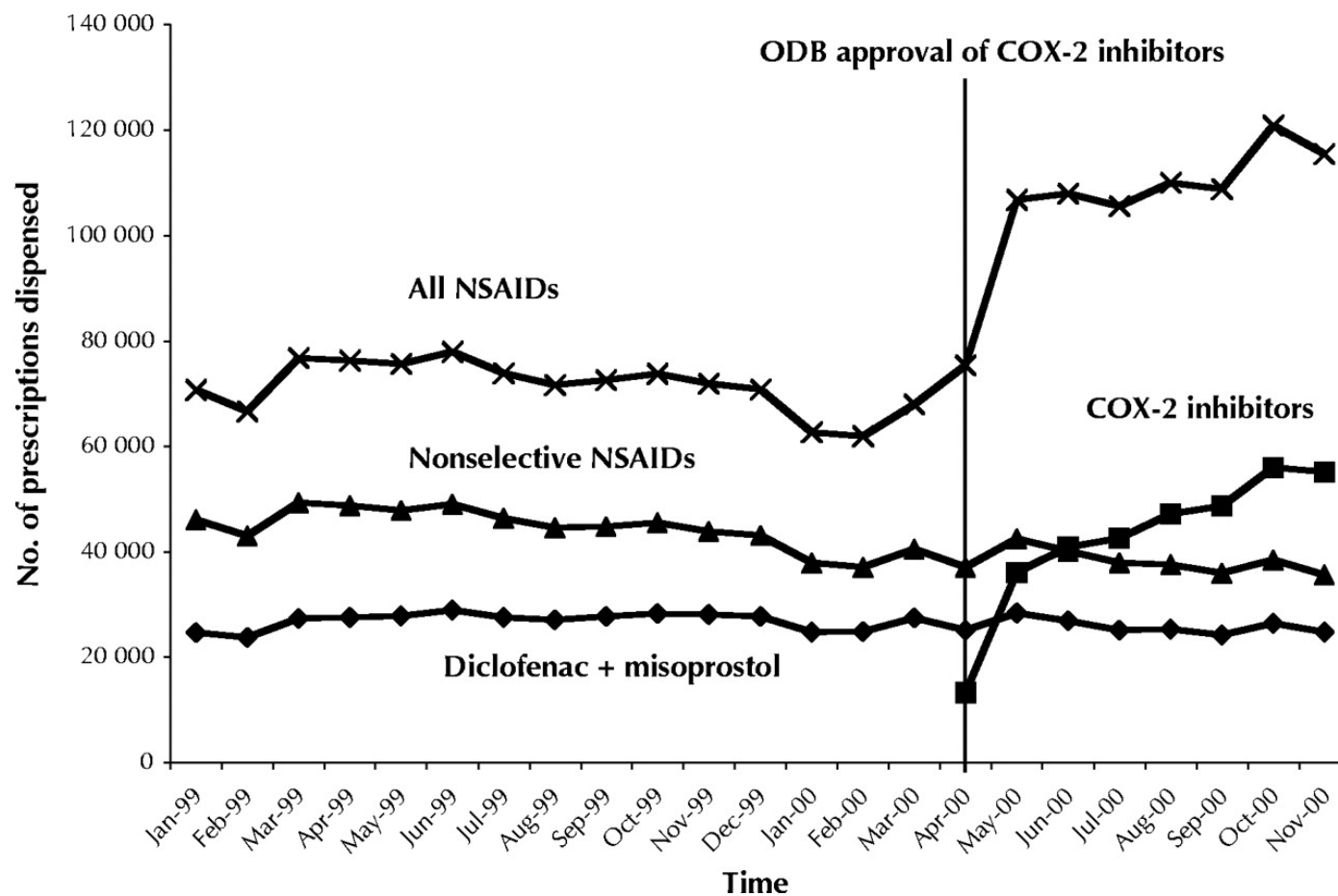
Dorothy Hamill: “Along with all the great Memories has come something I thought I’d never experience: The pain of osteoarthritis.”

Markteinführung im Juni 1999.
Im 1. Jahr
Verkäufe für 400 Mio \$.

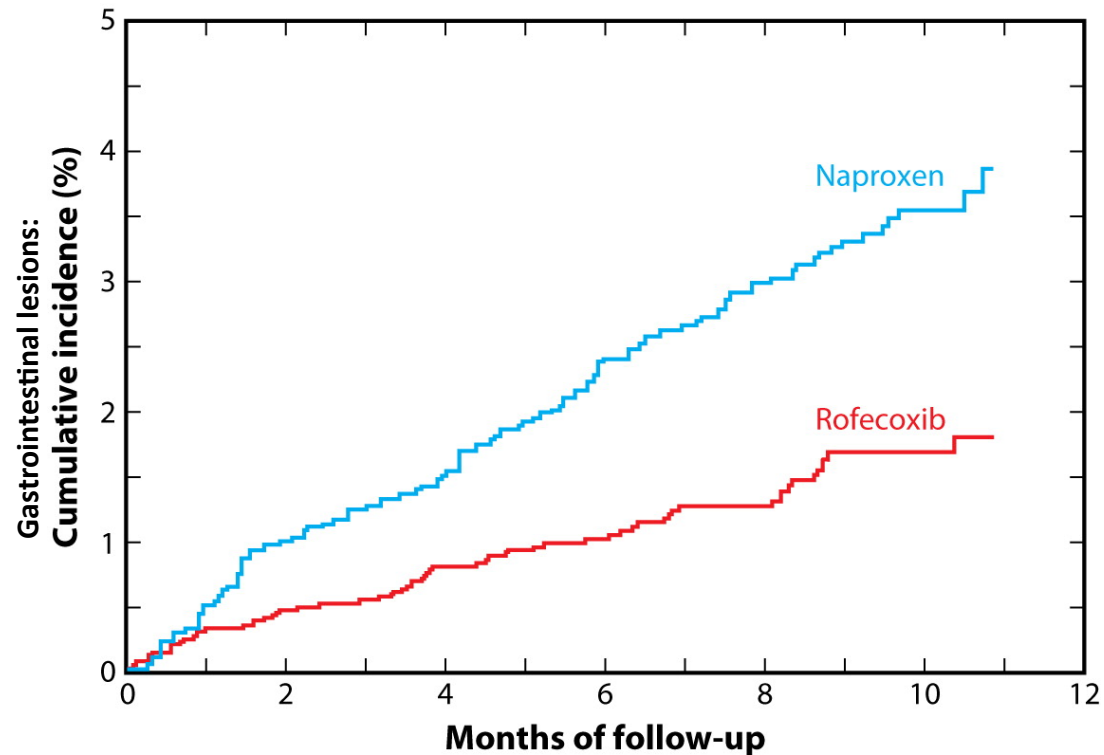


Marktrealität

Prescription use of NSAIDs by Ontario residents aged ≥ 65 years before and after initial listing of COX-2 inhibitors.



Klinische Studien Phase IV: Rofecoxib vs. Naproxen



VIGOR (Vioxx gastrointestinal outcomes research):
Rofecoxib (1 x tägl. 50mg) vs.
Naproxen (2 x tägl. 500 mg) in
8076 Patienten mit
rheumatoider Arthritis.

Nach 11 Monaten:
Bei gleicher Wirksamkeit bewirkt V.
ca. 50% (bzw. 21) weniger ernste
gastro-intestinale Komplikationen.

Todesraten vergleichbar. Deutlich (1/4)
weniger Herzinfarkte unter Naproxen:
Vermutung: Naproxen nach der Art
von Aspirin protektiv.

AR Marnett LJ. 2009.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49:265–90

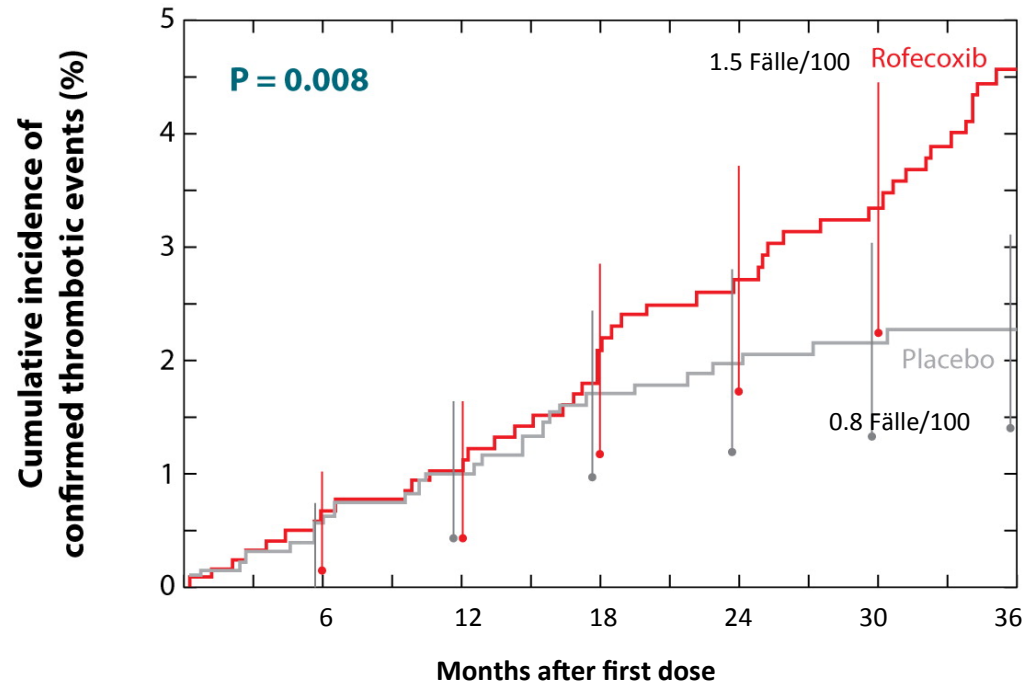
Orig. publ: NEJM 2000, 343(21):1520-8

Neues Anwendungsgebiet?

- 1991: Entdeckung: Personen, die regelmässig Aspirin einnehmen, haben ein geringeres Risiko, an Colonkarzinomen zu sterben.
- COX2: hohe Expression in humanen Colonkarzinomen und gutartigen Tumoren, nicht aber im umgebenden gesunden Gewebe.

-> Idee: Coxibe zur Krebsprävention in gefährdeten Personen.

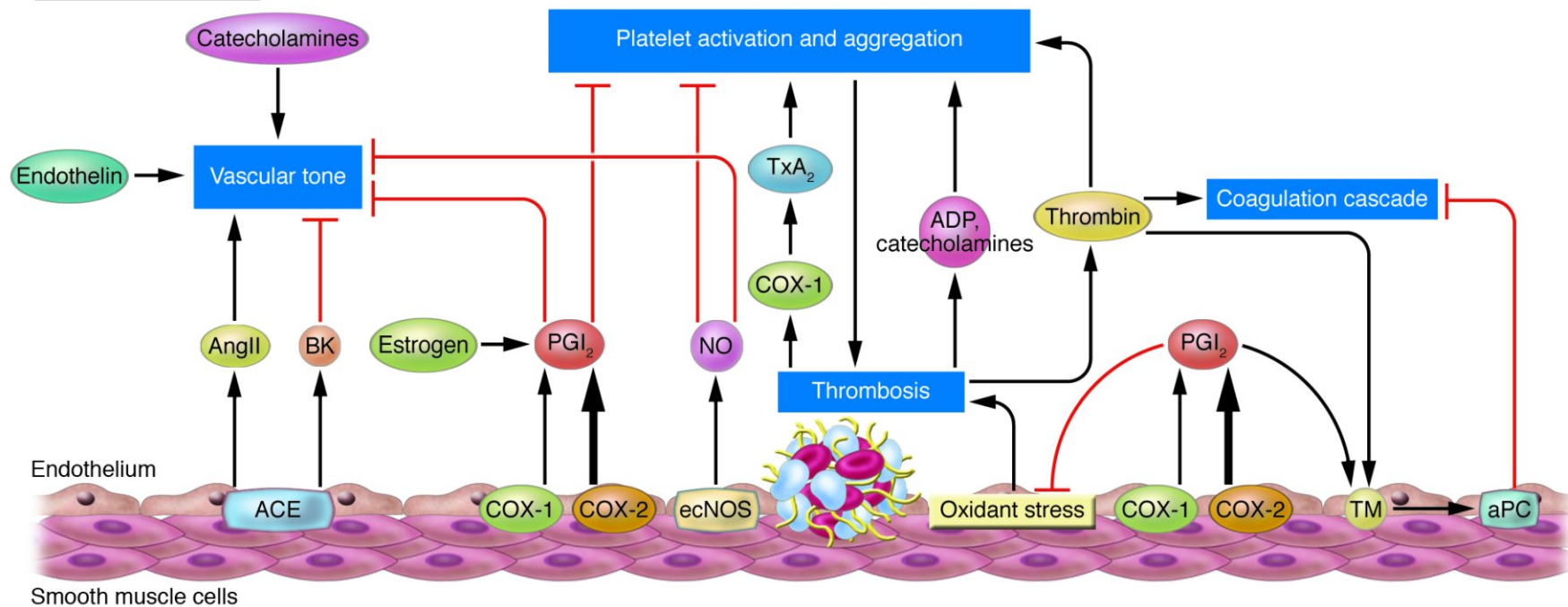
- APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx):
1x tägl. 25mg **Rofecoxib** vs. Placebo während 3 Jahren in 2586 über 40-jährigen Patienten, denen in den vorangegangenen 12 Wochen ein Darmpolyp chirurgisch entfernt worden war. 24%ige Reduktion des Auftretens neuer Polypen.



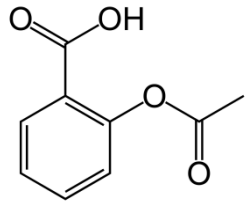
„Freiwilliger“, weltweiter Rückzug von **Vioxx®** (09-2004) aufgrund der Resultate der APPROVE-Studie:
Erhöhtes kardio-vaskuläres Risiko vgl. mit Placebo

Wirkmechanismus

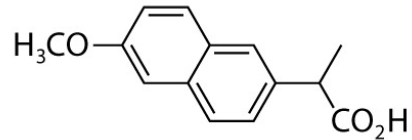
Die hohe Selektivität von Rofecoxib für sein Target zusammen mit seiner langen $t_{1/2}$ führte bei langfristiger Anwendung zur permanenten Unterdrückung der schützenden Effekte von PGI_2 auf die Blutgefäße und daher zu einem erhöhten Risiko für Herz-Gefäßerkrankungen.



Vergleich: Rofecoxib und traditionelle NSAR

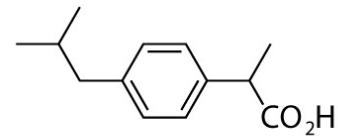


Aspirin 1899
0.23



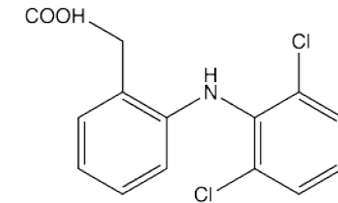
Naproxen 1973

0.27



Ibuprofen 1969

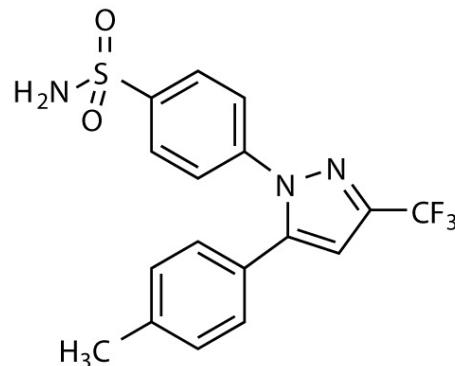
0.38



Diclofenac 1975

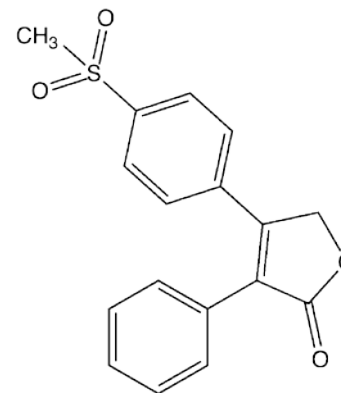
3.75

COX-2-Selektivität
(IC_{50} COX1/ IC_{50} COX2)



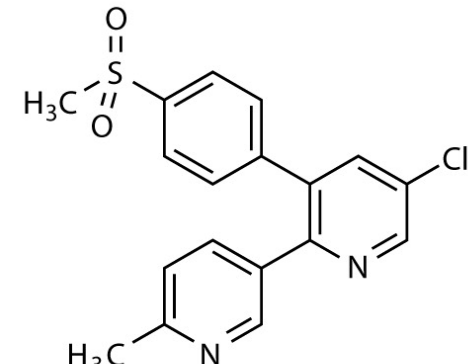
Celecoxib 1997

3.53



Rofecoxib 1999

203

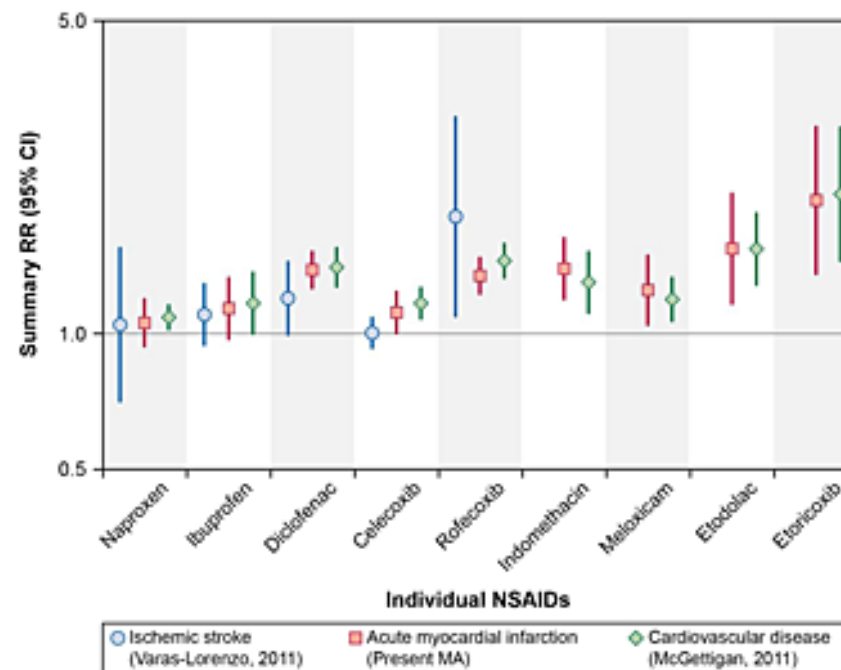


Etoricoxib 2002

344

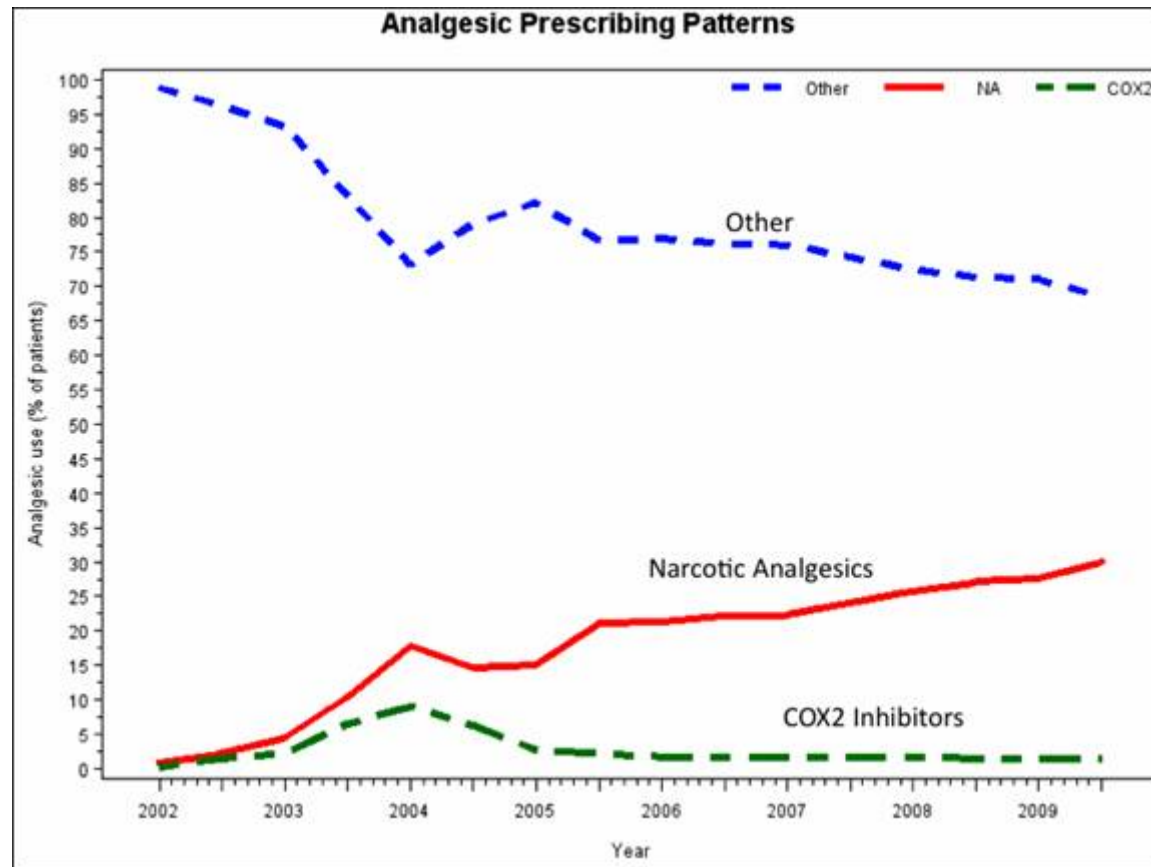
Vergleich: Rofecoxib und traditionelle NSAR

Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies



Marktrealität

COX-2-Inhibitoren und traditionelle NSAR



Lehren aus der Marktrealität

- Die **COX-2-Hypothese** ist eine zu starke Vereinfachung. Auch COX-2 hat physiologisch wichtige Funktionen.
- Die NSAR greifen in einen zentralen Abwehrmechanismus im Körper ein. Genetisch manipulierte Tiere, die keine COX exprimieren, sind nicht lebensfähig.
-> Eine **Dauermanwendung von NSAR ohne Risiken ist nicht möglich.**
- **Indikationserweiterung** und der damit verbundene Vergleich mit **Placebo** haben zum Scheitern von Rofecoxib/Vioxx geführt.
Medikament für eine spezifische Patientengruppe versus Blockbuster/
Medikament auch für Gesunde.
- Neue Sicht auf die mit der Anwendung von NSAR verbundenen Risiken:
Gastrointestinale Nebenwirkungen und/oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen.
- Vielleicht sind die “bewährten”, alten NSAR gar nicht sicherer als Rofecoxib, sie könnten lediglich **vertrauter und schlechter untersucht** sein. (Brune Kay, Deutsches Ärzteblatt, 11.2.2005)