

Jahrgang 26

Nummer 1/2004

Valdecoxib (P. Ritzmann).....	1
Ein weiterer selektiver COX-2-Hemmer, der zudem auch als injizierbares «Prodrug» (Parecoxib) zur Verfügung steht. Gegenüber Celecoxib und Rofecoxib bestehen kaum bedeutsame Unterschiede in der Wirksamkeit. Valdecoxib kann aber Hautreaktionen auslösen, die selten, aber eventuell lebensbedrohlich sind.	
COX-2-Hemmer: die besseren Antirheumatika? (E. Gysling).....	3

Synopsis

Valdecoxib

P. Ritzmann

Valdecoxib (Bextra[®]), ein selektiver COX-2-Hemmer, wird zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen und von Schmerzzuständen empfohlen. Ein «Prodrug» von Valdecoxib – Parecoxib (Bextra[®] iv/im) – kann parenteral bei postoperativen Schmerzen verwendet werden.

Chemie/Pharmakologie

Die Entdeckung der Zykllooxygenase-Isoenzyme Typ 1 und 2 führte zur Entwicklung selektiver COX-2-Hemmer. Wie die bisher eingeführten Celecoxib (Celebrex[®]) und Rofecoxib (Vioxx[®]) hemmt Valdecoxib selektiv den Typ 2 der Zykllooxygenase, der hauptsächlich für die Bildung von Prostaglandinen verantwortlich gemacht wird, die bei Entzündung, Schmerzen und Fieber von Bedeutung sind. Valdecoxib ist wie Celecoxib ein Sulfonamid und weist wie dieses und Rofecoxib eine Dreiringstruktur auf.¹

In vitro wurde für Valdecoxib eine 28'000-fache Hemmung von COX-2 gegenüber COX-1 gemessen. In Untersuchungen an menschlichem Blut beträgt das Verhältnis 30 zu 1, ähnlich wie bei Rofecoxib. Die Plättchenfunktion wird von therapeutischen Valdecoxib-Dosen nicht beeinflusst.²

Pharmakokinetik

Etwa drei Stunden nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel von Valdecoxib erreicht. Gemäss Angaben der Herstellerfirma beträgt die orale Bioverfügbarkeit 83%. Bei gleichzeitiger Einnahme mit einem fetthaltigen Essen wird die Aufnahme um 1 bis 2 Stunden verzögert.

Parecoxib ist ein wasserlösliches inaktives «Prodrug», das in der Leber rasch zum aktiven Valdecoxib hydrolysiert wird. Maximale Plasmaspiegel von Valdecoxib werden etwa eine halbe Stunde nach intravenöser und anderthalb Stunden nach intramuskulärer Gabe erreicht.³ Valdecoxib wird in der Leber metabolisiert, dabei sind in erster Linie die beiden Zytochrome

CYP3A4 und CYP2C9 beteiligt. Nach Herstellerangaben existiert daneben auch ein Zytochrom-unabhängiger Abbauweg. Mindestens ein aktiver Metabolit ist bekannt, dieser dürfte aber nur unwesentlich zur Wirksamkeit von Valdecoxib beitragen. Etwa ein Fünftel einer Dosis wird in glukuronierter Form ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 8 Stunden. Bei Leberkranken wurden um das Doppelte und mehr erhöhte Plasmaspiegel von Valdecoxib nachgewiesen; die Nierenfunktion beeinflusst dagegen die Ausscheidung von Valdecoxib wenig.²

Klinische Studien

Arthrose

1019 Personen mit Schmerzen bei einer mittelschweren bis schweren *Gonarthrose* und einem unauffälligen Gastroskopiebefund wurden nach dem Zufall in fünf Gruppen eingeteilt. Diese wurden für 12 Wochen doppelblind mit *Placebo*, mit zweimal täglich 500 mg *Naproxen* (Proxen[®] u.a.) oder mit einmal täglich 5 mg, 10 mg oder 20 mg Valdecoxib behandelt. Das Ergebnis wurde unter anderem anhand von Arthrose-Schmerzskala und -Index der «Western Ontario and McMaster's Universities» (WOMAC) beurteilt. Ein signifikanter Effekt gegenüber *Placebo* konnte für *Naproxen* und die höchste Dosis von Valdecoxib während der ganzen Behandlungszeit in allen Beurteilungsskalen nachgewiesen werden. Bei den kleineren Valdecoxib-Dosen war die Wirkung etwas geringer und erreichte nach 12 Wochen Behandlung nur noch teilweise statistische Signifikanz.⁴

In einer anderen Doppelblindstudie wurden 467 Personen mit einer *Coxarthrose* für 12 Wochen mit *Placebo*, zweimal täglich 500 mg *Naproxen* oder einmal täglich 5 mg oder 10 mg Valdecoxib behandelt. Hier führten beide Valdecoxib-Dosen zu statistisch signifikanten Unterschieden gegenüber *Placebo* in der Gesamtbeurteilung und im WOMAC-Arthrose-Index. Die 5-mg-Tagesdosis war etwas weniger wirksam, der Unterschied gegenüber der höheren Dosis oder *Naproxen* aber statistisch nicht signifikant.⁵

Rheumatoide Arthritis

Ebenfalls mit *Placebo* und *Naproxen* (2-mal täglich 500 mg) wurde Valdecoxib während 12 Wochen in einer Doppelblind-

studie bei 1090 Erwachsenen mit einer *rheumatoiden Arthritis* verglichen. Diese wurden in die Studie aufgenommen, wenn nach Absetzen eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers Symptome eines entzündlichen Schubes auftraten. Valdecoxib wurde in einer Dosis von einmal täglich 10 mg, 20 mg oder 40 mg verabreicht. Die Wirksamkeit wurde unter anderem mit einem Index des «American College of Rheumatology» (ACR-20) beurteilt. Mit allen Valdecoxib-Dosen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo; im Vergleich mit Naproxen war die Wirkung ähnlich. So konnten unter Valdecoxib und Naproxen nach 2 Wochen jeweils etwa 50% als «Responder» gemäss ACR-20 bezeichnet werden; mit Placebo wurde dies nur bei 30% erreicht. Im Verlauf der 12-wöchigen Behandlung nahmen die Unterschiede gegenüber Placebo etwas ab, blieben aber statistisch signifikant. Ein Trend zu besserer Wirksamkeit bei höheren Dosen wurde nicht beobachtet.⁶

In einer weiteren Studie bei 722 Kranken wurde Valdecoxib (einmal täglich 20 mg oder 40 mg) mit retardiertem *Diclofenac* (2mal täglich 75 mg, Voltaren® u.a.) verglichen. Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf eine Abnahme der Schmerzen oder eine Veränderung des Gesundheitszustandes. Die höhere Valdecoxib-Dosis und Diclofenac waren tendenziell etwas wirksamer als die 20-mg-Dosis von Valdecoxib.⁷

Dysmenorrhoe

118 Frauen mit regelmässiger Menstruation und bekannter primärer Dysmenorrhoe erhielten in einer doppelblinden Crossover-Studie während 4 aufeinanderfolgenden Monatsblutungen Placebo, Valdecoxib 20 mg, Valdecoxib 40 mg und Naproxen 550 mg in unterschiedlicher Reihenfolge. Sie konnten pro Menstruation für maximal 3 Tage bei Bedarf ein- oder zweimal täglich eine Dosis einnehmen. Anhand von Schmerztagebüchern wurde die Wirksamkeit der vier Behandlungen verglichen. Dabei waren beide Valdecoxib-Dosen und Naproxen signifikant wirksamer als Placebo. Unter Naproxen und unter 40 mg Valdecoxib nahmen die Frauen signifikant später weitere Medikamente ein.⁸

Postoperative Schmerzen

In mehreren Studien wurde Valdecoxib bei Schmerzen im Zusammenhang mit *Zahn- oder Kieferoperationen* eingesetzt. Einzeldosen von Valdecoxib von 10 mg bis 80 mg waren dabei signifikant wirksamer als Placebo.⁹ In einer weiteren placebo-kontrollierten Studie schien 40 mg Valdecoxib nach einem zahnchirurgischen Eingriff auch wirksamer als 50 mg *Rofecoxib* zu sein. Ein Problem dieser Studie besteht darin, dass in der Valdecoxib-Gruppe bei erneutem Schmerzmittelbedarf nochmals Valdecoxib, in der Rofecoxib-Gruppe dagegen ein Placebo verabreicht wurde.¹⁰

In einer Studie erhielten 203 Personen, die *an der Hüfte operiert* wurden, präoperativ 20 mg oder 40 mg Valdecoxib oder Placebo. Postoperativ wurde dieselbe Medikation alle 12 Stunden wiederholt. In beiden Valdecoxib-Gruppen benötigten die Operierten postoperativ weniger Morphin als in der Placebo-Gruppe (durchschnittlich 30 mg gegenüber 50 mg während 48 Stunden). Auch bezüglich subjektiv empfundener Schmerzintensität war Valdecoxib etwas besser. Unterschiede zwischen den beiden Dosen liessen sich nicht beobachten.¹¹

Einzeldosen von 20 oder 40 mg *Parecoxib* i.v. oder i.m. wurden zur Behandlung von Schmerzen *nach Zahn- oder Kieferoperationen, orthopädischen und gynäkologischen Operationen* eingesetzt. Parecoxib war dabei jeweils wirksamer als Placebo und in einzelnen Studien von vergleichbarer analgetischer Wirkung wie eine einmalige Dosis von 30 oder 60 mg Ketorolac (Tora-dol®) i.v. oder i.m.³

In einer Studie bei 276 Personen, die sich einer laparoskopischen *Cholezystektomie* unterziehen mussten, wurde präoperativ 40 mg Parecoxib oder Placebo i.v. verabreicht. Die Behandlung wurde postoperativ für mindestens 4 Tage oral weitergeführt mit täglich 40 mg Valdecoxib oder Placebo. In der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe benötigten die Operierten weniger Opiate und weniger zusätzliche Schmerzmittel nach Spitalaustritt.¹² Ähnliche Resultate ergaben sich in einer Studie bei 462 Personen, bei denen ein aortokoronarer Bypass angelegt wurde.¹³

Unerwünschte Wirkungen

In der offiziellen Information werden zahlreiche Probleme genannt, die unter Valdecoxib häufiger als unter Placebo aufgetreten sind. Wird Valdecoxib während Wochen bis Monaten verabreicht, so ist bei 5 bis 10% der Behandelten mit Bauchschmerzen, Dyspepsie, Brechreiz und Durchfall zu rechnen. Endoskopische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass Valdecoxib (wie andere selektive COX-2-Hemmer) in üblichen therapeutischen Dosen seltener gastro-duodenale Ulzera als z.B. Naproxen oder Diclofenac verursacht.^{2,4,7} Andere unerwünschte Wirkungen, die bei mehr als 1% der Behandelten auftreten, sind insbesondere ein Blutdruckanstieg, periphere Ödeme, Dyspepsie, Schlafstörungen, Juckreiz und Oligurie. Grundsätzlich ist anzunehmen, dass Valdecoxib wie andere Prostaglandinsynthesehemmer ein akutes Nierenversagen, die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sowie Bronchospasmen auslösen kann.¹

Unter Valdecoxib sind wiederholt gefährliche oder gar lebensbedrohliche *Hautreaktionen* aufgetreten. Beobachtet wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme sowie andere allergische Hautreaktionen. Ausserdem können ein Angioödem und anaphylaktoide Reaktionen auftreten. Verschiedene Arzneimittelbehörden haben deshalb spezielle Warnungen publiziert.

Ein Zusammenhang mit der Sulfonamid-Struktur von Valdecoxib ist denkbar; Valdecoxib und Parecoxib sind deshalb bei Personen mit Sulfonamid-Allergie *kontraindiziert*. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind allerdings auch bei Personen ohne bekannte Sulfonamid-Allergie aufgetreten. Es ist darum wichtig, dass das Präparat *sofort* abgesetzt wird, wenn Hautausschläge oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit auftreten. *Kontraindiziert* ist Valdecoxib bzw. Parecoxib auch bei Personen, bei denen unter Acetylsalicylsäure oder einem anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmer Urtikaria oder andere Reaktionen aufgetreten sind sowie – wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer – bei aktiven gastro-duodenalen Ulzera.

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valdecoxib und niedrigdosierter Acetylsalicylsäure steigt das Risiko für gastroduodenale Ulzera an; unter Studienbedingungen war dieses Risiko jedoch geringer als unter den verglichenen herkömmlichen Entzün-

dungshemmern.¹ Valdecoxib kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva beeinträchtigen.

Gemäss Angaben der Herstellerfirma hemmt Valdecoxib in vitro die Zytochrome CYP2C9 und CYP2C19. Der Metabolismus oraler Antikoagulantien sowie anderer über diese beiden Zytochrome metabolisierter Medikamente kann deshalb verlangsamt werden.

Andererseits kann der Metabolismus von Valdecoxib von CYP2C9-Hemmern (z.B. Azolen, verschiedenen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern) oder auch von CYP3A4-Hemmern reduziert werden und die Valdecoxib-Spiegel entsprechend ansteigen. Über entsprechende Interaktionen liegen jedoch keine klinischen Beobachtungen vor.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Valdecoxib (Bextra[®]) ist als Tabletten zu 10 mg, 20 mg und 40 mg erhältlich und kassenzulässig. Nicht kassenzulässig ist bisher Parecoxib (Bextra[®] iv/im), das als Lyophilisat in Stechampullen zu 20 mg und 40 mg erhältlich ist. Gemäss den in den Studien verwendeten Dosen wird bei Arthrosen und rheumatoider Arthritis eine einzelne Tagesdosis von 10 mg bis 20 mg und bei akuten Schmerzen und Dysmenorrhoe eine Dosis von 40 mg einmal täglich empfohlen. Bei leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz soll niedriger dosiert werden. Die Anwendung ist kontraindiziert bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz und insbesondere bei Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide, Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer.

Humandaten zur Anwendung von Valdecoxib in der Schwangerschaft und Stillzeit fehlen. Unter hohen Dosen Valdecoxib traten im Tierversuch Missbildungen am Bewegungsapparat auf (Kategorie C). Prostaglandinsynthesehemmer können zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen, wenn sie im dritten Trimenon verabreicht werden. Schwangere und stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche bis zu 18 Jahren, bei denen die Verträglichkeit bisher nicht dokumentiert ist, sollten *nicht* mit Valdecoxib behandelt werden.

Valdecoxib-Tabletten zu 10 und zu 20 mg sind gleich teuer; der Preis liegt mit CHF 2.93 pro Tablette in einem für COX-2-Hemmer typischen Bereich. (Tageskosten von Celecoxib und Rofecoxib liegen zwischen CHF 2.30 und CHF 3.30.) Die Valdecoxib-Tablette zu 40 mg kostet wie die 50-mg-Tablette von Rofecoxib mehr als 4 Franken. Konventionelle Entzündungshemmer sind zumindest als Generika viel billiger (Tageskosten weniger als 2 Franken). Für die Parecoxib-Ampullen wird ein Preis von CHF 142.50 (zehn 20-mg-Ampullen) bzw. CHF 164.50 (zehn 40-mg-Ampullen) empfohlen. Das Präparat ist somit sieben- bis zehnmals teurer als übliche Ampullen von Diclofenac (Voltaren[®] u.a.) oder Piroxicam (Pirosol[®] u.a.).

Kommentar

Wegen der in vitro stärkeren COX-2-Selektivität wird Valdecoxib von einigen Fachleuten als Vertreter der «zweiten Generation» der selektiven COX-2-Hemmer bezeichnet. Ob diese Bezeichnung gerechtfertigt ist, erscheint im Lichte der vorliegenden Daten eher fraglich. Die kurzzeitige Anwendung von Valdecoxib und eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit gegenüber konventionellen nicht-steroidalen Entzündungshemmern sind zwar mit klinischen Studien relativ gut belegt. Ob die Substanz auch gegenüber den bisher verfügbaren selektiven

COX-2-Hemmern einen nennenswerten Vorteil aufweist, ist aber nicht überzeugend dokumentiert. Direkt ist Valdecoxib jedenfalls bisher in der Klinik noch kaum mit Celecoxib oder Rofecoxib verglichen worden.

Die parenterale Form (Parecoxib) ist bisher nur im Zusammenhang mit Operationen adäquat dokumentiert und entsprechend restriktiv zugelassen. Ob ausgerechnet perioperativ eine Substanz mit nephrotoxischem Potential gegeben werden soll, muss aber doch sehr bezweifelt werden.

Das grösste Problem von Valdecoxib stellen meiner Meinung nach die seit der Einführung beobachteten, teilweise lebensbedrohlichen Hautreaktionen dar. Solange nichts Gegenteiliges bewiesen ist, muss Valdecoxib (bzw. Parecoxib) als gefährlicher als andere COX-2-Hemmer eingestuft werden.

Literatur

- 1 Stichtenoth DO, Frölich JC. Drugs 2003; 63: 33-45
- 2 Omrod D et al. Drugs 2002; 62: 2059-71
- 3 Cheer SM, Goa KL. Drugs 2001; 61: 1133-41
- 4 Kivitz A et al. J Fam Pract 2002; 51: 530-7
- 5 Makarowski W et al. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10: 290-6
- 6 Bensen W et al. Rheumatology 2002; 41: 1008-16
- 7 Pavelka K et al. Rheumatology 2003; 42: 1207-15
- 8 Daniels SE et al. Obstet Gynecol 2002; 100: 350-8
- 9 Desjardins PJ et al. Anesthesiology 2002; 97: 563-73
- 10 Fricke J et al. Am J Ther 2002; 9: 89-97
- 11 Camu F et al. Am J Ther 2002; 9: 43-51
- 12 Joshi GP et al. Anesth Analg 2004; 98: 336-42
- 13 Ott E et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1481-92

ceterum censeo

COX-2-Hemmer: die besseren Antirheumatika?

In den wenigen Jahren, seit Celecoxib (Celebrex[®]) und Rofecoxib (Vioxx[®]) erhältlich sind, haben sich diese zwei Entzündungshemmer ausserordentlich gut durchgesetzt. Im Jahr 2003 gehörte Vioxx[®] in der Schweiz sogar zu den 10 Präparaten mit dem höchsten Umsatz. Die Frage, ob die selektiven COX-2-Hemmer tatsächlich so viel besser sind als ältere, nicht-selektive Prostaglandinsynthesehemmer, muss deshalb nochmals neu aufgeworfen werden.

Wenn man diese Frage beantworten will, sieht man sich zuerst danach um, ob seit den grossen Studien («CLASS» mit Celecoxib und «VIGOR» mit Rofecoxib) wichtige neue Erkenntnisse hinzu gekommen sind. Wir haben im Sommer 2002 über diese beiden Studien berichtet und kamen damals zum Schluss, wirklich überzeugende Argumente zu Gunsten der neuen Entzündungshemmer seien nicht vorhanden.¹

Um es vorwegzunehmen: ähnlich wichtige Studien wie «CLASS» und «VIGOR» sind seither nicht publiziert worden. (Diese beiden Studien zeichneten sich einerseits durch die grosse Zahl der Teilnehmenden, andererseits durch die lange Dauer von 6 bis 12 Monaten aus.) Es liegen jedoch Resultate

von weiteren Studien vor, in denen verschiedene praktisch relevante Fragen untersucht wurden.

Zur Frage, ob *Celecoxib* oder *Rofecoxib* wirksamer sei, sind nach wie vor relativ wenige (und meistens kleine) Studien vorhanden.²⁻⁴ Eine klare Antwort kann auch heute noch nicht gegeben werden.

Etwas deutlicher lassen sich die Auswirkungen der beiden COX-2-Hemmer auf *Blutdruck und Ödeme* differenzieren: In einer Doppelblindstudie erhielten knapp 1100 ältere Patientinnen und Patienten, die mit Antihypertensiva behandelt wurden, entweder Celecoxib (200 mg/Tag) oder Rofecoxib (25 mg/Tag). Innerhalb von 6 Wochen kam es unter *Rofecoxib* bei signifikant mehr Behandelten zu einem deutlichen Blutdruckanstieg und zu Ödemen. Der Blutdruckanstieg wurde insbesondere bei Personen beobachtet, die mit ACE-Hemmern oder Betablockern behandelt waren.⁵

Dass *Rofecoxib* andererseits *weniger Magen-Darm-Probleme* verursacht als Naproxen, konnte nochmals in der ADVANTAGE-Studie, die rund 5500 Personen mit Arthrose umfasste, gezeigt werden. Im Zeitraum von 3 Monaten musste Rofecoxib bei 6%, Naproxen aber bei 8% der Behandelten wegen gastrointestinalen Beschwerden abgesetzt werden. Die «Number Needed to Treat», um zu verhindern, dass bei *einer* Person das Antirheumatikum abgesetzt werden musste, beträgt 46.⁶

Wie riskant ist *Celecoxib im Vergleich mit Diclofenac* (Voltaren® u.a.) *plus Omeprazol* (Antramups® u.a.)? Mit dieser Frage befasste man sich in einer randomisierten Studie bei *Helicobacter*-negativen Personen, die unter einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer eine Ulkusblutung gehabt hatten. Nachdem das Ulkus abgeheilt war, erhielten sie während 6 Monaten nach dem Zufall eine der beiden therapeutischen Optionen. In beiden Behandlungsgruppen kam es ähnlich häufig zu einer *erneuten Ulkusblutung* – bei 7 von 144 mit Celecoxib und bei 9 mit Diclofenac und Omeprazol Behandelten ereigneten sich Rezidivblutungen. Das zeigt, dass die beiden Behandlungsformen bei Personen mit einer Ulkusanamnese ungefähr gleichwertig, jedoch keineswegs harmlos sind. (Die Kombination mit dem Protonenpumpenhemmer ist allerdings selbst bei Verwendung von Generika deutlich teurer.) In der gleichen Studie fand sich aber noch ein anderes wichtiges Resultat: in der Celecoxib-Gruppe hatten 24%, in der Diclofenac/Omeprazol-Gruppe gar 31% bedeutsame *renale Nebenwirkungen* (Blutdruckanstieg, Ödeme, Niereninsuffizienz). Risikokranke sind also sowohl unter konventionellen Antirheumatika als auch unter COX-2-Hemmern erheblichen Gefahren ausgesetzt.⁷

Celecoxib ist gemäss einer Metaanalyse, die 15'187 Behandelte mit Arthritis oder Arthrose umfasst, *ähnlich wirksam wie die älteren Entzündungshemmer*, mit denen es verglichen wurde (Diclofenac, Ibuprofen [Brufen® u.a.], Naproxen [Proxen® u.a.]). Celecoxib führt jedoch zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die «Number Needed to Treat» ist allerdings sehr gross: Um bei *einer* Person eine gefährliche Magen-Darm-Komplikation (Ulkus, Perforation, Blutung, Obstruktion) zu verhindern, müssen 208 Personen statt mit einem konventionellen Antirheumatikum mit Celecoxib behandelt werden.⁸

Wie steht es mit den *Interaktionen*? Während Rofecoxib die Zytochrom-Isoenzyme nicht beeinflusst, hemmt Celecoxib CYP2D6. Daraus können sich klinisch bedeutsame Interaktionen ergeben, z.B. mit dem Betablocker Metoprolol (Beloc® u.a.).⁹ Die orale Antikoagulation wird jedoch sowohl von Celecoxib als auch von Rofecoxib beeinflusst: die INR-Werte steigen um 5 bis 10%, vereinzelt noch mehr, an.¹⁰

Nun ist mit *Valdecoxib* (Bextra®) noch ein dritter COX-2-Hemmer hinzugekommen. Es ist anzunehmen, dass sich dieser in Bezug auf Magen-Darm, Niere und Herz/Kreislauf ähnlich verhält wie Celecoxib und Rofecoxib. Das neue Mittel birgt aber eine zusätzliche Gefahr, nämlich *allergische Hautreaktionen*, die lebensbedrohlich sein können. Obwohl es sich um ein ausgesprochen seltenes Problem handelt, startet Valdecoxib deshalb mit einem schweren Handicap.

So wissen wir heute nicht entscheidend viel mehr als vor anderthalb Jahren. Noch ist nicht überzeugend dargelegt, dass die Gesamtbilanz für die selektiven COX-2-Hemmer positiv ausfällt. Sie sollten daher mit der grössten Zurückhaltung eingesetzt werden. Dies gilt nach wie vor auch besonders bei Kranken, die eine Ulkusanamnese aufweisen.

Etzel Gysling

- 1 Gysling E. pharma-kritik 2002; 24: 14-5
- 2 Malmstrom K et al. Clin Ther 2002; 24: 1549-60
- 3 Karamanlioglu B et al. Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 490-5
- 4 Geba GP et al. JAMA 2002; 287: 64-71
- 5 Whelton A et al. Am J Cardiol 2002; 90: 959-63
- 6 Lisse JR et al. Ann Intern Med 2003; 139: 539-46
- 7 Chan FK et al. N Engl J Med 2002; 347: 2104-10
- 8 Deeks JJ et al. Br Med J 2002; 325: 619-26
- 9 Werner U et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 130-7
- 10 Schaefer MG et al. Am J Health Syst Pharm 2003; 60: 1319-23

Diese Nummer wurde am 18. Februar 2004 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann,
Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004): 98 Franken
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2004 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Celecoxib

A: Celebrex, Solexa D: Celebrex

Ketorolac zur Injektion

A: nicht mehr erhältlich D: nicht mehr erhältlich

Omeprazol

A: Antra, Losec u.a. D: Antra MUPS und andere

Parecoxib

A: Dynastat D: Dynastat

Piroxicam zur Injektion

A: Pirocam D: Felden und andere

Rofecoxib

A: Vioxx D: Vioxx

Valdecoxib

A: Bextra D: Bextra

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.