

Valdecoxib (Bextra®)

Indikation

- Symptomatische Behandlung von Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis
- Behandlung der primären Dysmenorrhoe [1]

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Mit Valdecoxib wird die Reihe der COX-2-selektiven NSAR fortgesetzt. Die bisher publizierten Studien zeigten in keiner der Zulassungsindikationen einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber den konventionellen NSAR.

Auch eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von Valdecoxib ist nicht hinreichend belegt. In den 12- bis 26-wöchigen Studien wurde unter Valdecoxib zwar eine geringere Rate von gastroduodenalen Ulzera beschrieben, diese waren jedoch komplikationslos und zum Großteil asymp-

tomatisch. Eine Korrelation der in den Studien beschriebenen Ulzera mit klinisch relevanten schweren gastrointestinalen Ereignissen ist bisher nicht nachgewiesen. Langzeitstudien mit klinisch bedeutsamen Endpunkten fehlen. Die Inzidenz von weiteren Nebenwirkungen ist unter Valdecoxib vergleichbar mit den konventionellen NSAR.

Vergleicht man die Therapiekosten von Valdecoxib mit z. B. Diclofenac, wird das Budget der Kostenträger um das 4-fache belastet.

Kosten

Die folgende Kostendarstellung bezieht sich auf die Verordnung von N3-Packungen. Die Auswahl und Dosierung

der konventionellen NSAR beruhen auf den Vergleichsstudien zu Valdecoxib.

Wirkstoff	Präparat	Tagesdosen	Monatskosten (€)
Valdecoxib	Bextra® 10/20 mg Filmtbl.*	1 x 10/20 mg	40,41
Celecoxib	Celebrex® 100 mg Kps.	2 x 100 mg	40,84
Rofecoxib	Vioxx® 12,5/25 mg Tbl.*	1 x 12,5/25 mg	42,62
Diclofenac	Generika 75 mg Retardkps.	2 x 75 mg	ab 10,07
Ibuprofen	Generika 800 mg Tbl.	3 x 800 mg	ab 23,83
Naproxen	Generika 500 mg Tbl.	2 x 500 mg	ab 32,23

Preise: Lauertaxe Stand 01.07.2004

*gleicher Preis für beide Wirkstärken

Pharmakologie

Der Sulfonamidabkömmling Valdecoxib blockiert in therapeutischen Dosen selektiv das Enzym Cyclooxygenase (COX)-2 und hemmt dadurch die Prostaglandinsynthese. Während COX-2-induzierte Entzündungs- und Schmerzreaktionen unterdrückt werden, soll Valdecoxib kaum COX-1-abhängige Wirkungen auf die Thrombozytenaggregation und den Gastrointestinaltrakt ausüben. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 8–11 Stunden und erlaubt die Einmalgabe am Tag. Die Substanz hemmt den Abbau bzw. die Elimination zahlreicher Arzneimittel. Die gleichzeitige Anwendung von

Valdecoxib mit folgenden Substanzen kann zu einem vermehrten Auftreten von deren Nebenwirkungen führen:

- Flecainid, Propafenon, Metoprolol
- Omeprazol, Phenytoin, Diazepam, Imipramin
- Ethinylestradiol
- Lithium

Azole hemmen den Metabolismus von Valdecoxib. Carbamazepin und Dexamethason dagegen beschleunigen den Abbau. Die Elimination erfolgt überwiegend hepatisch, wobei die inaktiven Metaboliten im Urin ausgeschieden werden.

Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit von Valdecoxib bei der symptomatischen Therapie der Arthrose sind einzelne Studien publiziert. In einer 12-wöchigen Studie an Patienten mit Gonarthrose wurde Valdecoxib mit Naproxen verglichen [2]. Der Therapieerfolg wurde anhand des WOMAC-(Western Ontario and McMaster's Universities)-Osteoarthritis-Index bewertet, welcher Schmerz, Steifigkeit sowie Alltagsaktivität erfasst. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Schmerzen wurden mehrere Bewertungsskalen benutzt. Diese Studie zeigte, dass 10 mg/Tag Valdecoxib Beschwerden signifikant besser als Placebo und vergleichbar mit 1000 mg/Tag Naproxen lindert. Die Dosissteigerung von Valdecoxib auf 20 mg/Tag erbrachte jedoch keinen zusätzlichen Effekt. Eine weitere Studie an Patienten mit Coxarthrose kam zu ähnlichen Ergebnissen [3].

Zur Wirksamkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist eine 12-wöchige Studie veröffentlicht [4]. Der Therapieerfolg wurde anhand des American College of Rheumatology-Responder Index (ACR-20) gemessen. Dieser Index beinhaltet die Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, den CRP-Wert, die Funktionsbehinderung sowie die Gesamtbewertung der Krankheitsaktivität. Valdecoxib wirkte in allen verabreichten Dosen (10, 20 und 40 mg/Tag) effektiver als Placebo und vergleichbar mit 1000 mg/Tag Naproxen. In einer weiteren 26-wöchigen Studie mit Parallelgruppenvergleich war Valdecoxib nicht effektiver als Diclofenac [5].

Zur Wirksamkeit bei primärer Dysmenorrhoe existiert eine Cross-over-Studie. Valdecoxib (20–40 mg) zeigte eine mit Naproxen (500 mg) vergleichbare Analgesie [6].

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei den anderen NSAR sind unter Valdecoxib gastrointestinale Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen (8,2%), Dyspepsie (8,7%) und Diarrhoe (6,0%) häufig [7]. Im Vergleich mit Standard-NSAR wurde in verschiedenen experimentellen Studien unter Valdecoxib eine geringere Rate von Magen-Darm-Ulzera beschrieben [2;5;8], Langzeituntersuchungen fehlen jedoch. Bei Patienten mit hohem Ulkus-Risiko (positive Ulkusanamnese, Komedikation mit ASS, Alter über 65 J.) findet sich auch unter Valdecoxib eine erhöhte Inzidenz gastroduodener Ulzera [7].

Eine weitere wichtige Nebenwirkung von NSAR ist ein Antagonismus gegenüber Antihypertensiva. Valdecoxib stellt hier keine Ausnahme (2,1% vs. 2,5% unter Diclofenac) dar [7]. Bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sowie Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte die Indikation zur Gabe von selektiven COX-2-Hemmern aufgrund einer möglichen Erhöhung des kardiovaskulären und thromboembolischen Risikos mit Zurückhaltung gestellt werden [9]. Auch renale Funktionsstörungen, definiert durch die Zunahme von Ödemen, Dosis-

erhöhung von Diuretika bzw. Antihypertensiva, Kreatinin > 1,2 mg/dl, Proteinausscheidung im Urin > 500 mg/24 Std., sind unter Valdecoxib genauso häufig wie unter Diclofenac (3% vs. 4%). Hautausschläge treten dagegen unter Valdecoxib öfter auf (2,1% vs. 1,5%) [7]. Auch über lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Angioödem sowie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurde berichtet [1].

Sulfonamidallergie, Analgetikaintoleranz, dekompensierte Herzinsuffizienz sowie schwere Leberfunktionsstörungen sind ebenso Kontraindikationen wie aktive peptische Ulzerationen, gastrointestinale Blutungen und entzündliche Darmerkrankungen. Nach einer koronaren Bypass-Operation sollte das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko von zerebrovaskulären Ereignissen, Nierentoxizität oder gestörter Wundheilung kommen kann. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist Valdecoxib nicht untersucht. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Valdecoxib kontraindiziert [1].

Literatur

1. Fachinformation Bextra 10/20/40 mg, Stand März 2003.
2. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW et al.: Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002; 51: 530-537.
3. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T et al.: Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 290-296.
4. Bensen W, Weaver A, Espinoza L et al.: Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1008-1016.
5. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1207-1215.
6. Daniels SE, Talwalker S, Torri S et al.: Valdecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 350-358.
7. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-341_bextra.htm (zuletzt geprüft am 07.07.2004).
8. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW et al.: Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1101-1111.
9. CPMP/3958/02. EMEA 2004.