

Valdecoxib

Erste vielversprechende Resultate für das neue Coxib

STOCKHOLM – In den USA ist es bereits auf dem Markt, in der Schweiz wird die Zulassung beantragt: Valdecoxib, ein neuer selektiver COX-2-Hemmer. In mehreren Studien, die am Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR) vorgestellt wurden, konnte dessen Wirksamkeit nachgewiesen werden.

In den USA hat Valdecoxib* die Zulassung für die Indikationen Arthrose, rheumatoide Arthritis und primäre Dysmenorrhö – schmerzhafte menstruelle Beschwerden – erhalten. Neben diesen Indikationen wird untersucht, inwieweit sich die Substanz auch zur perioperativen Schmerzbehandlung einsetzen lässt.

Zwei Untersuchungen, die in der *Journal of the American Dental Association* publiziert wurden, haben gezeigt, dass 20 und 40 mg Valdecoxib wirken. „Die beiden Studien zeigen, dass Valdecoxib postoperative schmerzvolle Zustände lindert“, erklärte der Studienleiter Dr. Paul J. Desjardins, Austin, Texas.

In den beiden plazebokontrollierten Studien wurden in San Marcos 205 Patienten und in Austin 201 Patienten untersucht. In die Studien aufgenommen wurden Erwachsene, die als Einmaldosis 20 oder 40 mg Valdecoxib oder eine Kombination aus 10 mg Oxycodon und 1000 mg Acetaminophen oder Plazebo erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen sich innerhalb von sechs Stunden nach dem Eingriff mässige bis starke Schmerzen entwickelten. Als Eingriff definiert war die Extraktion von zwei bis drei Backenzähnen und Knochenentfernung.

Die Reduktion der Schmerzintensität war für beide Valdecoxibdosierungen nach einer Stunde signifikant besser als unter Plazebo und entsprach der Vergleichsmedikation. Valdecoxib zeigte einen schnellen Wirkungseintritt (28 Minuten). Die Wirkung hielt 24 Stunden an, dies war länger als bei der Vergleichssubstanz.

„Der Einsatz des COX-2-Hemmers Valdecoxib könnte ein neuer Ansatz im Management des perioperativen Schmerzes bedeuten“, erklärte Dr. Oliver Wilder-Smith, Institut für Anästhesie am Schmerzzentrum in Nijmegen. Der neue COX-2-Hemmer habe ein gutes Sicherheitsprofil, Blutungen und gastrointestinale Nebenwirkungen liegen im Plazebobereich. Die Analgesie ist lang andauernd und Morphium wird eingespart, betonte der Schmerzforscher.

Wirksam bei Hüftgelenksarthrose

Auch bei Arthrose im Hüftgelenk wirkt der neue selektive COX-2-Hemmer. Dr. William Makarowski, Rheumatology Associates of NW Pennsylvania, Erie, stellte eine randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie mit 466 Patienten vor. 10 mg Valdecoxib einmal täglich war Plazebo überlegen und gleich wirksam wie 500 mg Naproxen zweimal täglich.

Die Studie lief über drei Monate. Patienten mit Hüftgelenksarthrose erhielten entweder einmal täglich 5 mg (n=120) oder 10 mg (n=111) Valdecoxib, zweimal täglich 500 mg Naproxen (n=118) oder Plazebo

(n=117). Die Wirksamkeit wurde nach 2, 6 und 12 Wochen geprüft. Nach 12 Wochen war die Wirkung in beiden Valdecoxibgruppen signifikant besser als in der Plazebogruppe. 10 mg Valdecoxib einmal täglich war mit 500 mg Naproxen zweimal täglich vergleichbar.

Wirksam bei Kniegelenksarthrose

Einmal Valdecoxib 10 mg/d und 20 mg/d sind so wirksam wie 500 mg Naproxen zweimal täglich und zeigen darüberhinaus eine erhöhte gastrointestinale Sicherheit, erklärte Dr. Alan Kivitz, Altoona Center for Clinical Research, Duncansville. Diese Multizenterstudie war ebenfalls randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert und lief über 12 Wochen. Nach der 2., 6. und 12. Woche wurde die Wirksamkeit mit mehreren etablierten Testverfahren, wie den *Patient's and Physician's Global Assessments of Arthritis* und dem WOMAC (Western Ontario and

McMaster Universities Osteoarthritis Index) evaluiert.

Valdecoxib ist bei der Linderung von Arthroseschmerzen im Knie ebenso wirksam wie Naproxen, ohne aber dabei gastrointestinale Nebenwirkungen in dem Masse zu verursachen, wie es die nichtselektiven NSAR machen, erklärten die Studienautoren. Valdecoxib 10 und 20 mg/d waren besonders wirksam und vergleichbar mit der Wirkung von 500 mg Naproxen zweimal täglich.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass einmal 10 und einmal 20 mg/d Valdecoxib signifikante klinische Vorteile haben, dies bei einer höheren gastrointestinalen Sicherheit als unter Naproxen.

Desjardins P. J. et al.; Valdecoxib provides analgesic efficacy comparable to oxycodone/acetaminophen following oral surgery. JADA, May 2002; 133:611-621

Makarowski W. 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 and Cartilage, April 2002;10: 290-296

Kivitz A. et al.; The COX-2 specific inhibitor valdecoxib is as effective as naproxen in treating symptomatic osteoarthritis of the knee and demonstrates reduced gastrointestinal ulceration. J Fam Pract, Jun 2002; 51: 530-537

WOMAC OA Composite					
	Plazebo n=205	Valdecoxib 5 mg n=201	Valdecoxib 10 mg n=205	Valdecoxib 20 mg n=201	Naproxen 500 mg n=204
Mittlerer Ausgangswert	53,49	53,03	54,73	53,42	53,67
LSM# change					
2 Wochen (CI)	-10,13	-13,26*	-15,05**	-15,44**	-15,47**
6 Wochen (CI)	-12,98	-15,47	-16,74*	-17,33*	-16,99*
12 Wochen (CI)	-13,48	-16,84	-17,34*	-17,22*	-18,04*

* p < 0,05 vs Plazebo, signifikant
** p < 0,001 vs Plazebo, signifikant
LSM = least square mean

Quelle: The Journal of Family Practice, Juni 2002, Vol. 51 No. 5 Seite 533

Celecoxib vs. Rofecoxib

Was bringt der Direktvergleich?

STOCKHOLM – Die konventionellen NSAR waren lange Zeit die Mittel der Wahl für die Behandlung der Arthrose. Seit einigen Jahren haben sich zwei selektive COX-2-Hemmer etabliert. Zwar gibt es viele Vergleichsstudien von selektiven mit nicht-selektiven NSAR, aber nur wenige Untersuchungen, die die Wirksamkeit von Rofecoxib und Celecoxib direkt miteinander verglichen haben. Nachdem kürzlich eine Studie publiziert wurde, stellte jetzt Professor Dr. Theodore Pincus, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, eine brandneue Studie mit 477 Patienten vor.

Celecoxib und Rofecoxib werden heute sehr häufig bei Arthrose eingesetzt. Prof. Pincus wollte die

Wirkung der beiden Coxibe direkt miteinander vergleichen. 200 mg/d Celecoxib und 25 mg/d Rofecoxib, die für Arthrose gebräuchlichsten Dosierungen, wurden bei Patienten mit aktivierter Kniegelenksarthrose eingesetzt. In 61 Zentren in den USA und in Kanada wurden die Patienten in die Celecoxib- (n=189), Rofecoxib- (n=190) oder Plazebogruppe (n=98) randomisiert. Die Ausgangsmerkmale waren in den drei Gruppen vergleichbar.

Die Ergebnisse bestätigen die Studie von Professor Dr. Frank McKenna, Trafford General Hospital, Manchester, die kürzlich im *Journal of Clinical Rheumatology*¹ publiziert wurde: Beide Coxibe waren Plazebo signifikant überlegen. In der Behandlung der aktivierten Kniegelenksarthrose zeigt die neue Studie, dass die beiden Coxibe in den geprüften Dosierungen gleich wirksam sind. (siehe Tabelle)

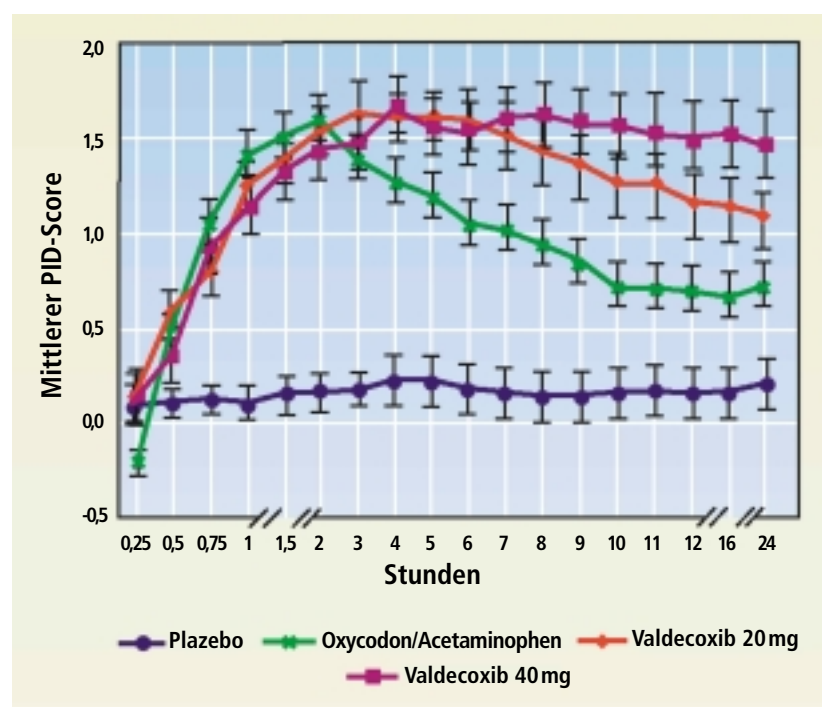
¹ Clin Rheumatol 2001; 7:151-159

Pincus Th. et al.; Celecoxib 200mg qd and Rofecoxib 25 mg qd show similar efficacy in the treatment of a flare of osteoarthritis (OA) of the knee. Abstract THU0245 presented at EULAR 2002, Stockholm, Sweden

Studienresultate			
	Celecoxib 200 mg n=189	Rofecoxib 25 mg n=190	Plazebo n=98
Endpunkt Wirksamkeit, ITT-Kohorte			
OA-Schmerz VAS, mittlere Veränderung	-33,33*	-30,04*	-19,96
Total WOMAC, mittlere Veränderung	-21,13*	-19,17*	-11,55
Patienten mit Besserung nach 6 Wochen	48*	43**	27

* p < 0,001 vs. Plazebo ** p = 0,002 vs. Plazebo

basierend auf Patient's Global Assessment auf einer 5-Punkte-Skala. Die prozentuale Besserung bezieht sich auf Patienten, die in dieser Beurteilung eine 1-gradige oder grössere Veränderung erfuhren



Mittlere Schmerzintensität-Differenz-Score (PID-Scores) über die Zeit (Studie B). Für Oxycodon / Acetaminophen, Valdecoxib 20 mg und 40 mg, p < 0,001 vs. Plazebo von 30 Minuten bis 24 Stunden. Für Valdecoxib 20 mg, p < 0,01 vs. Oxycodon / Acetaminophen an den meisten Zeitpunkten. Für Valdecoxib 40 mg, p < 0,01 vs. Oxycodon / Acetaminophen von 6 bis 24 Stunden.

Celebrex® (Celecoxib)
Celebrex, ein Hemmer der Prostaglandinsynthese mit hoher Selektivität für COX-2. **Indikationen:** Symptomatische Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis und chronischer Polyarthrit. **Dosierung:** Arthrose: 200 mg/d, Maximaldosis: 400 mg/d; Polyarthrit: 100 mg–200 mg 2mal/d. Celebrex kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Gleiche Dosierung für ältere Pat. mit durchschnittlichem Körpergewicht, Pat. mit leicht bis mässig eingeschränkter Nieren-, leicht eingeschränkter Leberfunktion. Bei älteren Pat. mit Körpergewicht < 50 kg: Anfangsdosis 200 mg/d. Bei Pat. mit mässig eingeschränkter Leberfunktion max.Dosis: 200 mg/d. **Kontraindikationen:** Schwangerschaft und Frauen, die schwanger werden können; Stillzeit. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Celebrex, Sulfonamide, Acetylsalicylsäure oder NSAR. **Vorsichtsmassnahmen:** Schwer eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Wasserretention. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Inf. der oberen Atemwege. Therapieabbruchrate wegen NW vergleichbar mit Plazebo. **Interaktionen:** Komedikation mit Fluconazol, Zafirlukast, Fluvastatin max. Dosis: 200 mg/d. Plasmakonz. von über CYP2D6 metab. Substanzen kann bei Komedikation erhöht sein. Überwachung der Antikoagulation bei Komedikation, bzw. Absetzen von Celebrex. Kapseln à 100 mg: 30; à 200 mg: 30, 100. Verkaufskategorie B. Informationsstand: Oktober 2000. **Vertrieb:** Pharmacia AG, 8600 Dübendorf. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz.
*Valdecoxib: Zulassung in der Schweiz beantragt

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Pharmacia-Pfizer
Redaktion: Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Gisela Koller
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.