

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

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 Zyklooxygenase-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 Zyklooxygenase, 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 *Gonarthritis* 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-