

SCHÜSSEL, K., R. QUINZLER, S. CZECHÉ
und M. SCHULZ: Aktuelle Verordnungen
von COX-2-Hemmern in Deutschland

**Arzneimittel-, Therapie-Kritik &
Medizin und Umwelt** (2008/Folge 4)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Aktuelle Verordnungen von COX-2-Hemmern in Deutschland

K. SCHÜSSEL, R. QUINZLER, S. CZECHÉ
und M. SCHULZ

Verein Deutsches Arzneiprüfungsinstitut
(DAPI) e.V., Eschborn
(Geschäftsführer Pharmazie:
Prof. Dr. M. SCHULZ)

NSAID – NSAR – Coxibe – Verordnungs-
daten – GKV – Risikofaktoren – Deutschland

Einleitung

Die Therapie mit nicht-steroidalen Anti-
phlogistika und Antirheumatika (NSAID/
NSAR) ist mit einem erhöhten Risiko für
gastrointestinale Nebenwirkungen (Blutun-
gen, peptische Ulzera, Perforationen) as-
soziiert. Überträgt man Schätzungen aus
Studien in den USA auf die Situation in
Deutschland, so werden dadurch jährlich
mehrere tausend Krankenhauseinweisun-
gen bedingt, die in etwa 5–10% tödlich en-
den (1).

Dennoch sind NSAID in der Therapie von
akuten und chronischen Schmerzen und
von entzündlichen Erkrankungen wie der
rheumatoiden Arthritis und der Osteo-
arthritis häufig unverzichtbar (2, 3). Für die
gastrointestinalen Risiken wurde in erster
Linie die Hemmung des Enzyms Cyclo-
oxygenase (COX)-1 verantwortlich ge-
macht. Mit dem Ziel, die gastrointestinale
Verträglichkeit zu erhöhen, wurden NSAID
entwickelt, die selektiv die COX-2 hem-
men (selektive COX-2-Hemmer [Coxibe]).
In klinischen Studien wurde gezeigt, dass
Coxibe wie Rofecoxib und Celecoxib ähn-
lich wirksam sind wie herkömmliche nicht-
selektive NSAID, aber, verglichen mit Na-
proxen oder Diclofenac, mit einem gerin-
geren Risiko für gastrointestinale Kompli-
kationen verbunden sind (4, 5).

ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code
COX	Cyclooxygenase
DAPI	Deutsches Arzneiprüfungsinstitut
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
nsNSAID	Nicht-selektive nicht-steroidale Antiphlogistika
pAVK	Periphere arterielle Verschluss- krankheit
PPI	Protonenpumpenhemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wieder- aufnahmehemmer
TAH	Thrombozytenaggregations- hemmer

Allerdings stellte sich auch heraus, dass – verglichen mit Placebo – eine Coxibtherapie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) verbunden ist (6). Dies führte zur Marktrücknahme von Rofecoxib im Jahr 2004 und von Valdecoxib im Jahr 2005. Zudem wurden umfassende Sicherheitsbewertungen von Coxiben und nsNSAID durch die Arzneimittelbehörden vorgenommen.

In deren Folge wurden neue Warnhinweise und Anwendungsbeschränkungen für NSAID (Coxibe und nsNSAID) veröffentlicht, die bei der Verordnung berücksichtigt werden müssen. Heute deuten epidemiologische Studien darauf hin, dass sowohl bei der Behandlung mit Coxiben als auch mit nsNSAID das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist, besonders bei Einnahmen in hoher Dosierung und über einen längeren Zeitraum (6).

Es wird davon ausgegangen, dass in Abhängigkeit von der Dosierung das kardiovaskuläre Risiko bei nsNSAID und Coxiben gleichermaßen steigt, wohingegen das gastrointestinale Risiko bei nsNSAID stärker ansteigt als bei den Coxiben (7). Weiterhin ist zu beachten, dass die verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit der Coxibe durch die gleichzeitige Gabe von gering dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) vermindert wird (6).

Aktuelle Empfehlungen raten, bei Patienten mit gastrointestinalen Risikofaktoren (z. B. gastrointestinalen Ulzera in der Anamnese, vorhergehende NSAID-bedingte gastrointestinale Komplikationen, höheres Lebensalter, schlechter Allgemeinzustand, Komedikation mit systemischen Glukokortikoiden, Antikoagulanzen oder selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern [SSRI], hohe NSAID-Dosen, Einnahme niedrig dosierter ASS) zusätzlich gastroprotektive Medikamente wie Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer (PPI) zu verordnen (8).

Coxibe sollten nicht bei Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten oder mit Schlaganfällen in der Anamnese angewendet werden. Darüber hinaus ist Vor-

sicht geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK] oder Rauchen) (9). Es ist jedoch zu beachten, dass nsNSAID ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können.

In dieser Studie werden die aktuellen Verordnungen von nsNSAID und Coxiben im zeitlichen Zusammenhang mit den Risikoinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und internationaler Behörden sowie mit Marktrücknahmen durch die Hersteller analysiert. Des Weiteren wird ermittelt, wie häufig NSAID-Patienten eine Komedikation erhalten, die auf eine potenziell bedenkliche Risikokonstellation hinweist.

Methoden

Datengrundlage

Die Auswertungen wurden basierend auf anonymisierten, ambulanten Abrechnungsdaten von 5 großen Apothekenrechenzentren mit den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) gemäß § 300 SGB V erstellt (10). Diese umfassen eine repräsentative Stichprobe von mehr als 80% der öffentlichen Apotheken in ganz Deutschland und stehen dem DAPI seit dem Jahr 2000 bis derzeit Dezember 2007 zur Verfügung (www.dapi.de).

Bei der elektronischen Verarbeitung der Rezepte wird jedem Versicherten – ausgehend von der Versichertennummer und dem Institutionskennzeichen der Krankenkasse – ein eindeutiger Code (Versichertenanonym) zugewiesen, über welchen alle weiteren abgerechneten Verordnungen zugeordnet werden können. In der Verordnungsdatenbank stehen weder Angaben zur Indikation, für die das Medikament verordnet wurde, noch zur verordneten Dosierung bereit.

Über die Pharmazentralnummer verknüpft stehen alle Informationen zu dem Arzneimittel aus dem ABDA-Artikelstamm und der ABDA-Datenbank zur Verfügung (11). Angaben zu den ATC-Codes in der ABDA-Datenbank wurden unter Zugrundelegung der WHO-Klassifikation (12) vorgenommen. Pflanzliche Präparate wurden nicht berücksichtigt.

Die NSAID-Verordnungen im zeitlichen Verlauf

Im Zeitraum vom Januar 2004 bis Dezember 2007 wurde quartalsweise ermittelt, wie viele Versichertenanonyme (im Folgenden als »Patienten« bezeichnet) im jeweiligen Quartal mindestens eine Verordnung mit einem entsprechenden Coxib bzw. herkömmlichen nsNSAID erhalten haben. Hierbei wurden nur Arzneimittel mit systemischer Wirkung berücksichtigt.

Parenteral verabreichte Präparate und Arzneimittel, deren Darreichungsformen bzw. Dosierungen für die Anwendung bei Kindern bestimmt sind, wurden nicht einbezogen. Bei der Analyse der PPI wurden nur Monopräparate, aber nicht fixe Kombinationen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* ausgewertet.

Ermittlung der Facharztgruppen

Für alle Patienten, die im 2. Quartal 2007 mindestens eine Verordnung mit den Wirkstoffen Diclofenac (als Monopräparat), Diclofenac plus Misoprostol (als Kombinationspräparat), Ibuprofen, Celecoxib oder Etoricoxib erhalten hatten, wurde ermittelt, welche Facharztgruppe die Verordnung ausgestellt hat.

Ermittlung des Anteils der Patienten mit Komedikation

Für NSAID-Verordnungen von den 3 wichtigsten Facharztgruppen (Allgemein-/Praktische Ärzte, Internisten und Orthopäden) wurde zusätzlich der Anteil der Patienten mit Komedikation anhand von Verordnungen ermittelt, die im Zeitraum von 90 Tagen vor oder nach einer NSAID-Verordnung ausgestellt wurden. Folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (ATC-Codes) wurden berücksichtigt:

- Wirkstoffe, die auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hindeuten: Antihypertensiva wie Betablocker (C07 exklusive Sotalol), Kalziumantagonisten (C08), ACE-Hemmer und Sartane (C09), Diuretika (C03 exklusive Aldosteronantagonisten) sowie Statine (C10AA, C10BA), Thrombozytenaggregationshemmer (TAH; Clopidogrel B01AC04, Ticlopidin B01AC05, Acetylsalicylsäure B01AC06, Kombinationen von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol B01AC30), Arzneistoffe zur Behandlung der koronaren Herzkrank-

heit (KHK; C01D), Herzglykoside (C01A) und Antidiabetika (A10).

- Wirkstoffe, die mit erhöhtem Risiko für unerwünschte gastrointestinale Wirkungen assoziiert sind: systemische Glukokortikoide (H02AB), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; N06AB), Antithrombotika (B01A exklusive TAH B01AC und exklusive Cilostazol), sonstige TAH (B01AC exklusive Clopidogrel B01AC04, Ticlopidin B01AC05, Acetylsalicylsäure B01AC06 und Kombinationen von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol B01AC30).

- Protonenpumpeninhibitoren (A02BC).

- Weitere Analgetika wie Metamizol (N02BB02), nsNSAID (M01 exklusive Coxibe) und Opiate (N02A).

- Wirkstoffe zur Behandlung von Gicht (M04A) oder rheumatoider Arthritis (Sulfasalazin A07EC01, Rituximab L01XC02, Ciclosporin L0-4AA01, Etanercept L04AA11, Infliximab L04AA12, Leflunomid L04AA13, Anakinra L04AA14, Adalimumab L04AA17, Azathioprin L04AX01, Methotrexat L04AX03, Goldverbindungen M01CB, Penicillamin M01CC01, Chloroquin P01BA01, Hydroxychloroquin P01BA02) (2).

Zusätzlich wurde für das 2. Quartal 2004 und 2007 jeweils der Anteil an NSAID-Patienten bestimmt, denen im Zeitraum 90 Tage vor bis 90 Tage nach einer NSAID-Verordnung sowohl Betablocker als auch Statine, TAH und Antidiabetika verordnet wurden, da eine Kombination dieser 4 Wirkstoffgruppen auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen hindeutet.

Zusammenhang zwischen gastrointestinalen und kardiovaskulären Risikofaktoren

Für NSAID-Patienten, die Verordnungen von den 3 wichtigsten Facharztgruppen (Allgemein-/Praktische Ärzte, Internisten und Orthopäden) erhielten, wurde ermittelt, inwieweit im Zeitraum von 90 Tagen vor oder nach der NSAID-Verordnung weitere Verordnungen ausgestellt wurden, die auf das Vorhandensein von gastrointestinalen oder kardiovaskulären Risikofaktoren hindeuten. Als Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen wurde jeweils das Vorliegen einer Verordnung für systemische Glukokortikoide, SSRI,

Antithrombotika oder sonstiger TAH gewertet. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde jeweils die Verordnung eines Arzneimittels aus der Wirkstoffgruppe der Betablocker, Statine, TAH (ASS, Clopidogrel, Ticlopidin, ASS-Dipyridamol-Kombinationen) oder Antidiabetika gezählt. Das Vorliegen mindestens einer Verordnung aus diesen 4 Wirkstoffgruppen zählte als 1 Punkt, sodass für jeden Patienten jeweils bis zu 4 Punkte bei den gastrointestinalen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren auftreten konnten.

Ergebnisse

NSAID-Verordnungen im zeitlichen Verlauf

Die Verordnungen von Coxiben bewegen sich seit den Marktrücknahmen von Rofecoxib (*Viiox*) im 4. Quartal 2004 und von Valdecoxib im 2. Quartal 2005 auf sehr niedrigem Niveau (Abb. 1).

Während die Verordnungen von Celecoxib (*Celebrex*) in den letzten Jahren annähernd konstant blieben, stiegen die Etoricoxib-Verordnungen (*Arcoxia*) leicht an.

Lumiracoxib (*Prexige*) spielte seit seiner Markteinführung Anfang 2007 bis zur frühen Marktrücknahme wegen eines gehäuferten Auftretens von Meldungen zu Leberschäden im November 2007 keine bedeutende Rolle.

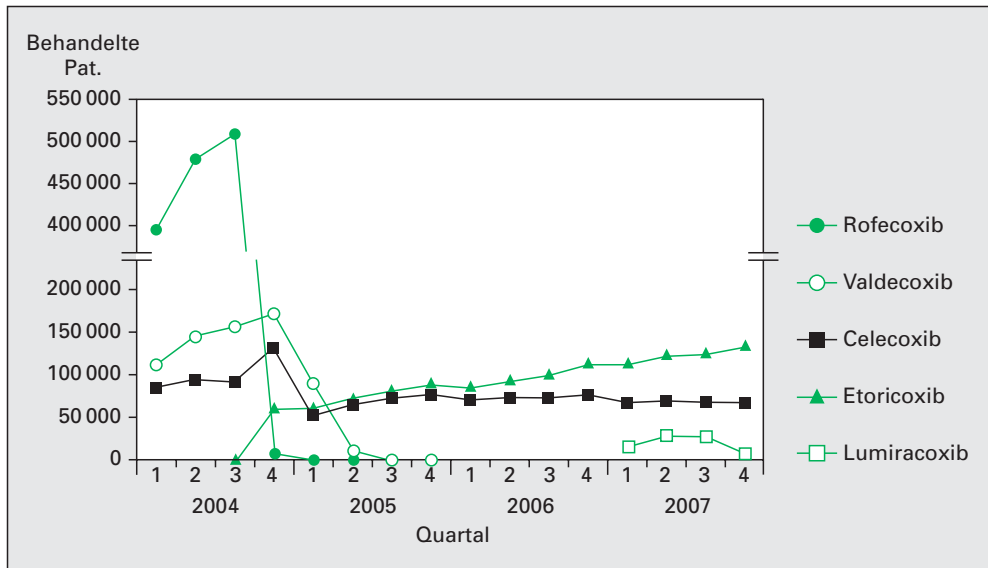
Im letzten Quartal 2007 wurden lediglich noch etwa 210000 Patienten mit einem Coxib therapiert.

Dem gegenüber stehen Verordnungen von nsNSAID mit 4,2 Millionen therapierten Patienten im letzten Quartal 2007. Am häufigsten wurden dabei die Wirkstoffe Diclofenac bzw. Ibuprofen (für 2,3 bzw. 2,0 Millionen Patienten) verordnet, gefolgt von Naproxen, Indometacin, Meloxicam, Piroxicam, Diclofenac-Misoprostol-Kombinationen und Acemetacin mit jeweils ungefähr 50000–70000 behandelten Patienten (Abb. 2).

Bei den letztgenannten Verordnungszahlen zeigten sich deutliche Reaktionen auf die Risikomeldungen der Zulassungsbe-

Abb. 1

Verordnung von Coxiben im Zeitraum 2004–2007 (pro Quartal mit dem jeweiligen Wirkstoff behandelte Patienten)



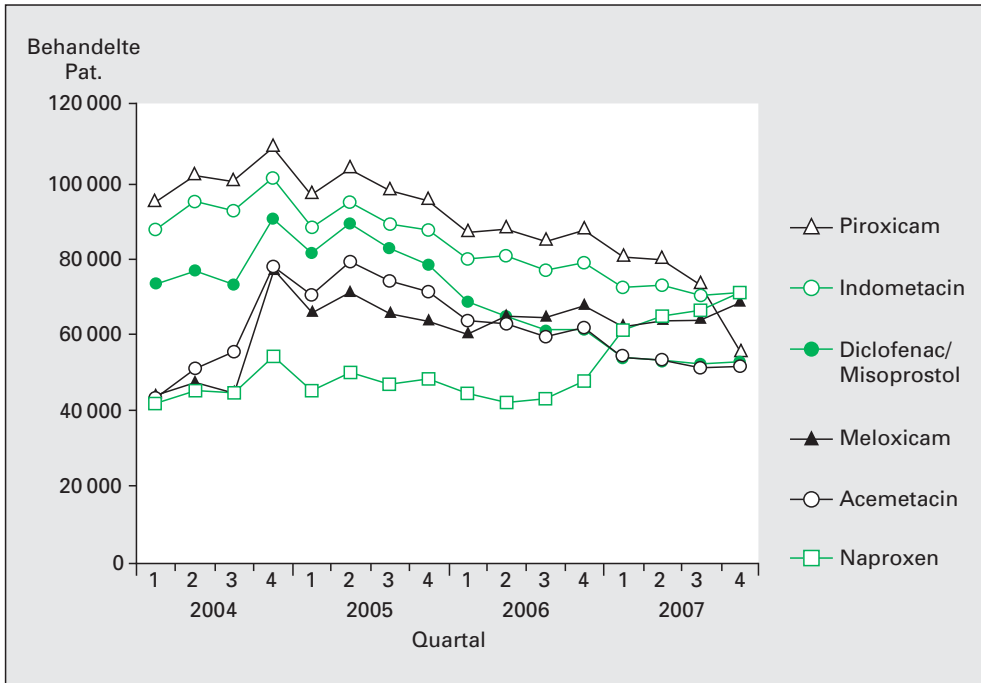


Abb. 2

Verordnung ausgewählter nsNSAID im Zeitraum 2004–2007 (pro Quartal mit dem jeweiligen Wirkstoff behandelte Patienten)

hörden: Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib im 4. Quartal 2004 stiegen die Verordnungen von Acemetacin und Meloxicam – beides Substanzen mit präferenzierter COX-2-Selektivität (13, 14) – sowie von Diclofenac-Misoprostol-Kombinationen zunächst deutlich an, gefolgt von einem längerfristigen Rückgang der Verordnungszahlen bei Acemetacin und Diclofenac-Misoprostol-Kombinationen.

Wie die Diclofenac-Misoprostol-Kombinationen werden auch Misoprostol-Monopräparate immer seltener verordnet. Demgegenüber nehmen die Verordnungen von PPI in den letzten Jahren stetig zu. Die Verordnungen von Piroxicam blieben durch die Marktrücknahmen der Coxibe unbeeinflusst, sind aber besonders seit dem 3. Quartal 2007 stark rückläufig, was die Meldungen der EMEA vom 28. 6. 2007

und des BfArM vom 23. 10. 2007 zum erhöhten Nebenwirkungsprofil dieser Substanz hinsichtlich unerwünschter gastro-intestinaler und kutaner Wirkungen widerspiegelt (Tab. 1).

Auch die Verordnungen von Indometacin nehmen seit Ende 2004 ab. Demgegenüber sind die Verordnungszahlen von Naproxen seit Ende 2006 deutlich angestiegen, was in zeitlichem Zusammenhang mit der hinsichtlich der kardiovaskulären Risiken günstigeren Bewertung der Substanz durch die EMEA steht (BfArM-Meldung vom 31. 10. 2006 [Tab. 1]).

NSAID-verordnende Facharztgruppen

In Tab. 2 sind Patienten aufgelistet, die im 2. Quartal 2007 eine Verordnung von Ibuprofen, Diclofe-

Datum	Institution	Risikoinformationen
30. 09. 2004	FDA	Weltweite Marktrücknahme von Rofecoxib (<i>Vioxx</i>)
20. 12. 2004	BfArM	Anwendungsbeschränkungen für Celecoxib bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko
22. 12. 2004	BfArM	Neue Evidenz für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Anwender von Naproxen
21. 02. 2005	BfArM	Neue Anwendungsbeschränkungen für Coxibe
08. 04. 2005	BfArM	Vertriebsstopp von Valdecoxib (<i>Bextra</i>)
10. 06. 2005	BfArM	Neue Studienergebnisse im British Medical Journal veröffentlicht – NSAID sollen nur wie empfohlen angewendet werden
04. 07. 2005	BfArM	EMA schließt Sicherheitsbewertung für Coxibe ab – Empfehlung weitreichender Anwendungsbeschränkungen
10. 08. 2005	BfArM	EMA bewertet die kardiovaskulären Risiken von herkömmlichen NSAID: keine zusätzlichen Anwendungsbeschränkungen; Anwendung in der niedrigst möglichen Dosierung und nur so lange wie nötig wird empfohlen
01. 10. 2005	BfArM	Aktualisierung der Neubewertung herkömmlicher NSAID: bereits existierende Anwendungsbeschränkungen sollen beachtet werden
03. 11. 2005	BfArM	EMA schließt Sicherheitsbewertung für Coxibe ab – Anordnung aktualisierter Informationen zu gastrointestinalen, kardiovaskulären und dermalen Nebenwirkungen
31. 10. 2006	BfArM	EMA bewertet kardiovaskuläre Risiken von herkömmlichen NSAID sowie Piroxicam: ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse kann nicht ausgeschlossen werden
28. 06. 2007	BfArM	EMA empfiehlt Anwendungsbeschränkungen für Piroxicam
14. 08. 2007	BfArM	Pressemeldung über Marktrücknahme von Lumiracoxib (<i>Prexige</i>) in Australien wegen schwerer Leberschädigungen
24. 08. 2007	BfArM	Aufnahme von zusätzlichen Gegenanzeigen und Warnhinweisen in die deutsche Fachinformation von Lumiracoxib (<i>Prexige</i>)
03. 10. 2007	H Can	Marktrücknahme von Lumiracoxib (<i>Prexige</i>) in Kanada wegen schwerer Leberschädigungen
23. 10. 2007	BfArM	Neue Anwendungsbeschränkungen für die systemische Anwendung von Piroxicam aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen und Hautreaktionen
19. 11. 2007	BfArM	Ruhen der Zulassung von Lumiracoxib (<i>Prexige</i>) in Deutschland

Tab. 1

Chronologische Auflistung von Risiko-
informationen des BfArM sowie der FDA und
von Health Canada (H Can) für Coxibe, her-
kömmliche nicht-selektive NSAID und Piroxicam
sowie Informationen zu Marktrücknahmen in
den Jahren 2004–2007 (33–35)

	Ibuprofen (n = 1786 930)	Diclofenac (n = 2 339 061)	Kombination (n = 53 476)	Celecoxib (n = 70 348)	Etoricoxib (n = 125 032)
Allgemeinärzte/ Praktische Ärzte	53,2%	57,6%	62,6%	56,4%	57,3%
Internisten	13,2%	15,1%	15,7%	18,9%	15,4%
Orthopäden	10,3%	15,9%	13,1%	11,2%	13,2%
Zahnärzte	8,8%	0,4%	0,2%	0,1%	0,2%
Kinderärzte	1,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Anästhesisten	0,3%	0,1%	0,3%	3,1%	1,6%
Chirurgen	4,6%	4,5%	2,4%	4,5%	5,6%
Kliniken, Institute	1,3%	1,1%	1,9%	1,1%	2,2%
Gastroenterologen	0,6%	0,5%	0,4%	0,9%	1,1%
Sonstige	6,4%	4,6%	3,3%	3,6%	3,5%

Tab. 2

Analyse von Verordnungen für die Wirkstoffe Ibuprofen, Diclofenac, die Kombination Diclofenac + Misoprostol sowie Celecoxib

und Etoricoxib im 2. Quartal 2007: behandelte Patienten und Anteile der verordnenden Facharztgruppen

nac, Diclofenac/Misoprostol, Celecoxib oder Etoricoxib erhielten, sowie der jeweilige Anteil der verordnenden Facharztgruppen. Die 3 wichtigsten Facharztgruppen sind Allgemein-/Praktische Ärzte, Internisten und Orthopäden. Dabei haben Allgemein-/Praktische Ärzte den höchsten Verordnungsanteil bei Diclofenac/Misoprostol (über 60%), Internisten bei Celecoxib (knapp 20%) und Orthopäden bei Diclofenac (über 15%). Die anderen Facharztgruppen haben einen wesentlich geringeren Anteil an den Verordnungen, wobei allerdings die häufigere Verordnung von Ibuprofen durch Zahnärzte und Kinderärzte sowie von Celecoxib und Etoricoxib durch Anästhesisten hervorzuheben ist. Zudem wird Etoricoxib im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen relativ häufiger von Chirurgen, Kliniken bzw. Instituten und Gastroenterologen verordnet.

Komedikation bei NSAID-Patienten

In Tab. 3 wird für Patienten mit NSAID-Verordnungen durch die 3 wichtigsten Facharztgruppen gezeigt, wie häufig weitere Verordnungen von Medikamenten in Apotheken eingelöst wurden, die auf das Vor-

liegen von gastrointestinalen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren hindeuten.

Die Ibuprofen- und die Diclofenac-Patienten erhielten im Vergleich zu den Coxib- und den Diclofenac-Misoprostol-Patienten weniger Komedikation für die verschiedenen analysierten Indikationsbereiche. Während annähernd jeder zweite Patient, der mit Celecoxib bzw. Etoricoxib therapiert wurde (47,8 bzw. 46,6%), auch Verordnungen über PPI erhielt, ist der Anteil bei Diclofenac/Misoprostol etwas geringer (43,5%) und liegt bei Diclofenac und Ibuprofen deutlich unter 40%. Zudem erhielten die Coxib- und Diclofenac-Misoprostol-Patienten auch mehr Präparate, die das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen (Antithrombotika, systemische Glukokortikoide und SSRI) (Tab. 3).

Allerdings erhielten die Coxib- bzw. Diclofenac-Misoprostol-Patienten im Vergleich zu den Diclofenac- und Ibuprofen-Patienten auch mehr Verordnungen für kardiovaskuläre Indikationen wie Antihypertensiva, Statine, TAH, Mittel zur Behandlung

der koronaren Herzkrankheit und Herzglykoside sowie mehr Verordnungen über Antidiabetika. Wird nur der Anteil der Patienten berücksichtigt, bei denen mit einem relativ hohen kardiovaskulären Risiko zu rechnen ist (Verordnungen sowohl über Betablocker als auch Statine, TAH und Antidiabetika), so liegen auch bei Kombination dieser 4 Wirkstoffgruppen die Patientenanteile bei Celecoxib und Etoricoxib höher als bei Diclofenac und Ibuprofen, allerdings noch unter dem Wert von Diclofenac/Misoprostol (Tab. 3).

Bei einem Vergleich der Zahlen bezogen auf das Jahr 2004 fällt auf, dass bei allen Wirkstoffen die Häufigkeit dieser Komedikation zugenommen hat, allerdings ist bei Celecoxib im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen die Zunahme mit dem Faktor 1,22 am geringsten (Tab. 3).

Die Coxib- und die Diclofenac-Misoprostol-Patienten erhielten auch häufiger Präparate, die bei rheumatoider Arthritis oder Gicht eingesetzt werden, sowie häufiger weitere Schmerzmittel: Metamizol, andere NSAID und Opiate, von denen Opiate der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas (Dihydrocodein, Tramadol, Tilidin, Codein-NSAID-Kombinationen) den größten Anteil hatten.

Für die Patienten aus Tab. 3 wurde weiterhin ermittelt, inwieweit im 90-Tage-Zeitraum vor oder nach der NSAID-Verordnung auch Verordnungen über Arzneimittel ausgestellt wurden, die auf das gleichzeitige Vorliegen gastrointestinaler und kardiovaskulärer Risikofaktoren hindeuten. Anhand von Abb. 3 ist ersichtlich, dass mit der Zunahme der Anzahl der gastrointestinalen Risikofaktoren auch der Anteil der Patienten ansteigt, die jeweils mindestens einen bis zu 4 kardiovaskuläre Risikofaktoren haben. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen haben, auch ein oder mehrere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse vorliegen.

Diskussion

Seit der Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx) im Jahr 2004 werden Coxibe in Deutschland nur noch sehr zurückhaltend verordnet. Von den beiden noch auf dem

Markt befindlichen peroral eingesetzten Substanzen wird Celecoxib auf gleichbleibend niedrigem Niveau verordnet, während die Verordnungszahlen von Etoricoxib leicht ansteigen. Dennoch erreicht das gegenwärtige Ausmaß der Coxib-Verordnungen nicht mehr das Niveau des Jahres 2004, sodass allgemein von einer restriktiven Ordnungsweise der Coxibe ausgegangen werden kann.

Etoricoxib ist nicht nur zur Behandlung von entzündlichen degenerativen Gelenkerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Arthrose) zugelassen, sondern auch zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen bei Gicht (15). Ein dementsprechend hoher Anteil der mit Etoricoxib behandelten Patienten von 22,9% erhielt auch eine Komedikation mit anderen bei Gicht eingesetzten Arzneimitteln.

Allerdings ist dieser Anteil nicht wesentlich höher als bei Celecoxib (22,1%), sodass die häufigere Verordnung von Etoricoxib nicht durch dieses zusätzliche Indikationsgebiet erklärt werden kann. Aus pharmakologischer Sicht bietet Etoricoxib hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos keine Vorteile gegenüber Celecoxib.

Etoricoxib ist ein sehr selektiver Inhibitor der COX-2, während die Selektivität von Celecoxib wesentlich geringer ist (16). Zudem hat die Substanz mit 22 Stunden eine lange Halbwertszeit gegenüber 8–12 Stunden bei Celecoxib. Wahrscheinlich erhöhen sowohl eine hohe COX-2-Selektivität als auch eine lange Halbwertszeit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (16–18).

Außerdem ist Etoricoxib bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck explizit kontraindiziert. Aufgrund von Sicherheitsbedenken der FDA wurde die Substanz in den USA bis dato nicht zugelassen (19).

Bei den im Vergleich zu Coxiben um ein Vielfaches häufiger verordneten nsNSAID zeigte sich nach der Marktrücknahme von Rofecoxib 2004 ein deutlicher Anstieg der Verordnungen von präferenziellen COX-2-Hemmern wie Meloxicam und Acemetacin. Dagegen wird das im Nutzen-Risiko-Verhältnis von der EMEA im Vergleich zu

	Ibuprofen (n = 1373 117)	Diclofenac (n = 2 074 929)	Kombination (n = 48 950)	Celecoxib (n = 60 876)	Etoricoxib (n = 107 356)
Gastroprotektion					
Protonenpumpenhemmer	36,5%	36,3%	43,5%	47,8%	46,6%
Mittel, die das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen					
Antithrombotika exkl. Thrombozytenaggregationshemmer	15,3%	15,4%	20,8%	21,0%	21,3%
Systemische Glukokortikoide	18,9%	18,6%	24,0%	27,0%	25,5%
SSRI	8,9%	8,3%	10,9%	10,8%	10,5%
Kardiovaskuläre Komedikation / Diabetes					
Antihypertensiva	61,3%	63,6%	74,0%	71,8%	69,6%
Statine	27,8%	28,9%	37,6%	35,0%	33,8%
Thrombozytenaggregationshemmer	17,0%	16,8%	24,0%	21,8%	20,7%
Mittel bei koronarer Herzkrankheit	13,0%	12,8%	19,1%	18,0%	16,8%
Herzglykoside	9,2%	9,0%	14,0%	13,5%	12,1%
Antidiabetika	26,3%	26,5%	33,9%	32,2%	31,1%
Betablocker, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und Antidiabetika kombiniert					
2007	7,6%	7,5%	11,7%	10,6%	10,2%
2004	5,9%	5,6%	8,5%	8,7%	—
Verhältnis 2007:2004	1,28:1	1,33:1	1,37:1	1,22:1	—
Weitere Komedikation					
Gicht	16,6%	17,9%	23,3%	22,1%	22,9%
Präparate bei rheumatoider Arthritis	3,5%	3,5%	5,8%	9,0%	6,9%
Weitere Schmerzmittel					
Metamizol	23,1%	21,9%	27,6%	27,9%	29,0%
Weitere NSAID	37,3%	31,2%	52,5%	53,4%	56,4%
Opiate	26,6%	25,3%	33,9%	36,4%	35,4%
Opiate der Stufe 2 WHO	23,7%	22,7%	30,1%	31,3%	30,7%

Tab. 3

Analyse von durch Allgemeinärzte/ Praktische Ärzte, Internisten und Orthopäden ausgestellten Verordnungen für die Wirkstoffe Ibuprofen, Diclofenac, die Kombination Diclofenac + Misoprostol

sowie Celecoxib und Etoricoxib im 2. Quartal 2007: behandelte Patienten und Anteile der Patienten mit Komedikation im Zeitraum 90 Tage vor bis 90 Tage nach der Verordnung von NSAID

anderen nsNSAID ungünstiger bewertete Piroxicam zunehmend weniger eingesetzt (20).

Auch Indometacin, das vor allem bei älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko für ZNS-Nebenwirkungen assoziiert ist (21), wird rückläufig verordnet. Umgekehrt wird Naproxen, hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken etwas günstiger als andere nsNSAID bewertet (20), seit Ende 2006 vermehrt eingesetzt.

Somit kann anhand der aggregierten Verordnungszahlen der GKV davon ausgegangen werden, dass die Meldungen der Behörden zu Risiken der NSAID-Therapie in der ärztlichen Verordnungspraxis reflektiert werden.

Bei einer genaueren Betrachtung der mit wichtigen nsNSAID oder Coxiben behandelten Patienten stellt sich heraus, dass

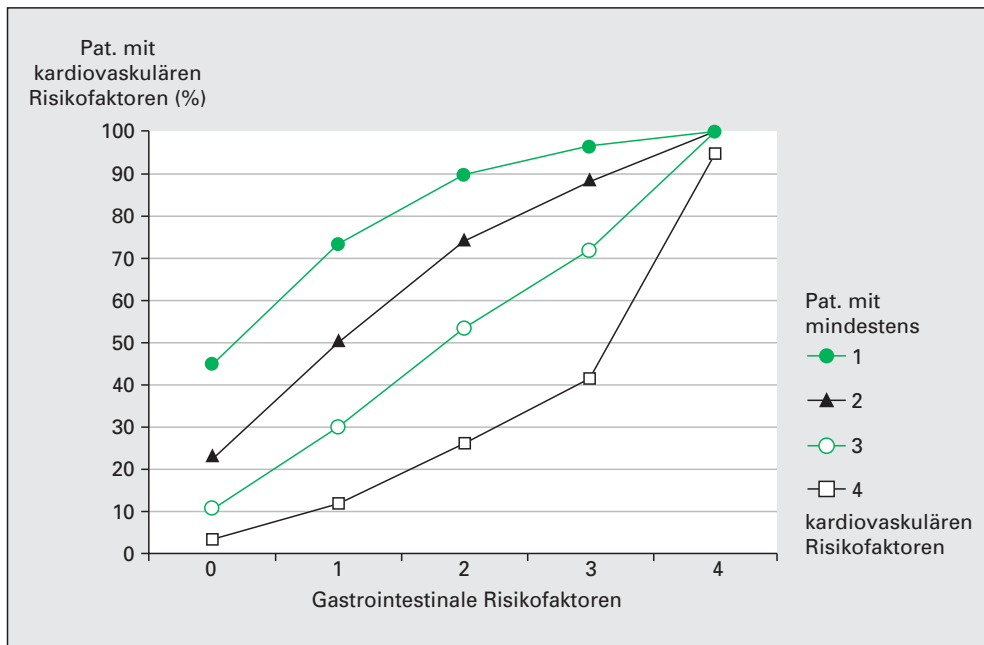
Coxib-Patienten im Durchschnitt wahrscheinlich »kompliziertere« Schmerzpatienten als die mit nsNSAID wie Ibuprofen oder Diclofenac therapierten Patienten sind. Eine Komedikation mit weiteren Schmerzmitteln, vor allem Opiaten, ist bei diesen Patienten häufiger, ebenso wie Verordnungen über Medikamente, die bei rheumatoider Arthritis oder Gicht eingesetzt werden.

Ähnliche Zusammenhänge wurden in einer vergleichbaren Untersuchung anhand von GKV-Versicherten der Betriebskrankenkassen in den Jahren 2003–2005 gefunden (22), was nahelegt, dass es sich bei den Coxib-Patienten eher um ältere und multimorbide Patienten handelt (23). Zudem erhalten mit Coxiben behandelte Patienten in unserer Untersuchung häufiger Verordnungen für Medikamente, die das Risiko für gastrointestinale Blutungen

Abb. 3

Auftragung der Anzahl gastrointestinaler Risikofaktoren gegen das gleichzeitige Vorliegen von mindestens einem bis zu 4 kardiovaskulären Risikofaktoren

bei 3302879 Patienten. Ausgewertet wurden Verordnungen im Zeitraum 90 Tage vor bis 90 Tage nach den NSAID-Verordnungen der Patienten aus Tab. 3



erhöhen können (Antithrombotika, systemische Glukokortikoide, SSRI), und auch häufiger PPI. Sie scheinen also ein Kollektiv mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ereignisse zu sein.

Ähnliches gilt für Patienten, die mit Kombinationspräparaten von Diclofenac und Misoprostol behandelt werden. Auch in anderen pharmakoepidemiologischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass mit Coxiben therapierte Patienten häufiger gastrointestinale Risikofaktoren aufweisen (24–28). Somit kann davon ausgegangen werden, dass Coxibe gemäß ihrer Nutzen-Risiko-Bewertung vermehrt bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ereignisse eingesetzt werden (20).

Allerdings findet sich bei den mit Coxiben therapierten Patienten auch ein relativ hoher Anteil an Patienten, die Medikamente für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen oder Diabetes erhalten, also wahrscheinlich ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko belastet sind. Limitierend bei der vorliegenden Auswertung ist, dass anhand der Verordnungsdaten keine direkten Rückschlüsse auf die vorliegende Indikation möglich sind und somit die Angemessenheit der Verordnungen anhand der vorliegenden Daten nur unzureichend beurteilt werden kann.

Des Weiteren wurden die verordneten Dosierungen und die jeweiligen Behandlungsdauern in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt. Unseres Wissens sind keine weiteren aktuellen Untersuchungen aus dem Jahr 2007 zu dieser Thematik publiziert, sodass zur Interpretation der Daten lediglich Untersuchungen aus den Jahren bis 2004 herangezogen werden können, als die Evidenz für kardiovaskuläre Risiken von Coxiben weniger umfangreich und weniger bekannt war.

Doch auch bis 2004 zeigten internationale Studien (24–28) und eine Untersuchung anhand von GKV-Versicherten der Betriebskrankenkassen in Deutschland (22) häufig das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Coxib-Patienten auf.

Verordnungen über die Kombination der 4 Wirkstoffgruppen der Betablocker, TAH, Statine und Antidiabetika bei mit NSAID therapierten Patienten sind vergleichsweise seltener (etwa 10% der Patienten). Ein Vergleich mit dem Jahr 2004 zeigt, dass bei allen in die Untersuchung miteinbezogenen NSAID eine Zunahme dieser Komedikationskombination zu verzeichnen ist – allerdings war diese Zunahme bei Celecoxib geringer ausgeprägt als bei den nsNSAID.

Insofern kann davon ausgegangen werden, dass die zwischenzeitlich von den Behörden und Fachgesellschaften ausgesprochenen Empfehlungen in gewisser Weise berücksichtigt werden, Coxibe bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zurückhaltend einzusetzen.

In der Praxis wird es allerdings oft nicht einfach sein, allen Risikofaktoren adäquat Rechnung zu tragen, da bei vielen Patienten sowohl kardiovaskuläre als auch gastrointestinale Risikofaktoren vorliegen, wie die Auswertung zum Zusammenhang zwischen der Komedikation für gastrointestinale und kardiovaskuläre Erkrankungen nahelegt. Auch aus Untersuchungen in den Niederlanden sind ähnliche Korrelationen bekannt (26, 28, 29).

So lange keine allgemein akzeptierten evidenzbasierten Entscheidungsregeln existieren, die anhand objektivierbarer Parameter festlegen, bei welchen Patienten möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko das gastrointestinale Risiko überwiegt (oder umgekehrt), muss es eine individuelle Therapieentscheidung des behandelnden Arztes bleiben, welches Mittel gewählt wird.

Trotz nicht abschließend geklärter Fragen zu Risiken bei der Therapie mit verschiedenen NSAID sind die Coxibe für viele Patienten eine therapeutische Alternative zu nsNSAID. Abgesehen von der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit müssen weitere klinische Faktoren bei individuellen Patienten berücksichtigt werden.

Beispielsweise können Coxibe bei einer (seltenen) nsNSAID-Unverträglichkeit wegen pseudoallergischer Reaktionen (z. B.

Analgetika-Asthma) von Patienten in der Regel gut toleriert werden (30).

Außerdem kann bei Patienten mit sehr hohem Risiko für gastrointestinale Ereignisse die Kombination eines Coxibs mit einem PPI das erneute Auftreten einer Blutung verhindern (31), wobei nicht endgültig geklärt ist, ob dabei die Kombination von Coxiben mit einem PPI gleich effektiv oder besser ist als die Kombination von nsNSAID mit PPI (32). Auch gilt es zu bedenken, dass herkömmliche nsNSAID, besonders in höheren Dosierungen, mit einem größeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert sind (20).

Konsequenzen für die Praxis

Anhand der Auswertung zur gegenwärtigen Verordnungspraxis von Coxiben ist ersichtlich, dass diese Substanzen im Vergleich zu nsNSAID derzeit recht zurückhaltend eingesetzt werden. Allerdings liegen bei vielen mit Coxiben und nsNSAID therapierten Patienten gleichermaßen kardiovaskuläre wie gastrointestinale Risikofaktoren vor, die bei der Therapieentscheidung gegeneinander abgewogen werden müssen.

○ Nach Möglichkeit sollten Informationen zum Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen NSAID vom Patienten erfragt werden, wobei nicht nur die Einnahme von Schmerzmitteln, sondern auch der Erwerb von niedrig dosierten ASS-Präparaten zur TAH berücksichtigt werden muss. Letzteres ist umso bedeutsamer, da die bessere gastrointestinale Verträglichkeit der Coxibe bei gleichzeitiger Anwendung von ASS annähernd vollständig aufgehoben werden kann (8).

○ Im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren sind die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien sowie die Kontraindikationen und Warnhinweise der betreffenden Fachinformationen unbedingt zu beachten.

○ Da das kardiovaskuläre Risiko mit zunehmender Dosis und Therapiedauer ansteigt, sollten Dosierung und Therapie-

dauer der NSAID so niedrig wie möglich gewählt werden (8).

○ Faktisch werden allerdings die meisten Patienten nicht vollständig auf eine Therapie mit einem NSAID verzichten können.

Zusammenfassung

Die selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer (Coxibe) weisen im Vergleich zu herkömmlichen nicht-selektiven nicht-steroidalen Antiphlogistika (nsNSAID/NSAR) eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit auf. Ihre Einnahme ist jedoch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, weshalb Rofecoxib (2004) und Valdecoxib (2005) vom Markt genommen wurden. Infolge dessen wurden umfassende Sicherheitsbewertungen für Coxibe und nsNSAID veranlasst, die zu neuen Anwendungsbeschränkungen führten.

Basierend auf ambulanten Rezeptabrechnungsdaten mit den gesetzlichen Krankenkassen (repräsentative Stichprobe von mehr als 80% der öffentlichen Apotheken in Deutschland) wurde im Zeitraum von 2004–2007 ermittelt, inwieweit sich die Verordnungszahlen von nsNSAID und Coxiben im zeitlichen Zusammenhang mit Risikoinformationen und Marktrücknahmen veränderten. Des Weiteren wurde bei NSAID-Patienten das Vorliegen von Komedikationen betrachtet, die auf eine potenziell bedenkliche Risikokonstellation hinweisen können.

Seit der Marktrücknahme von Rofecoxib und Valdecoxib bewegen sich die Coxib-Verordnungen auf sehr niedrigem Niveau. Coxib-Patienten erhalten, verglichen mit Diclofenac- und Ibuprofen-Patienten, tendenziell häufiger Medikamente für kardiovaskuläre und gastrointestinale Indikationen sowie zusätzliche Schmerzmittel verordnet. Mit zunehmender Anzahl an gastrointestinalen Risikofaktoren steigt der Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Komedikation.

Die Verordnungsdaten weisen darauf hin, dass neue Risikoinformationen Beachtung finden. Da bei vielen Patienten gleicher-

maßen kardiovaskuläre wie gastrointestinale Risikofaktoren vorliegen, ist es schwierig, allen Risikofaktoren adäquat Rechnung zu tragen. Hierbei ist eine individuelle Therapieentscheidung unter Beachtung aktueller Empfehlungen erforderlich.

SCHÜSSEL, K., R. QUINZLER, S. CZECHÉ and M. SCHULZ: Prescribing of COX-2 inhibitors in Germany

Summary: Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (coxibs) exhibit more favourable gastrointestinal (GI) tolerability compared to nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsNSAID). However, they are associated with an increased cardiovascular (CV) risk, which led to market withdrawals of rofecoxib (2004) and valdecoxib (2005). As a consequence, comprehensive risk assessments for coxibs and NSAIDs were established, aiming at a limitation of their use.

Reimbursement data for ambulatory prescriptions within the statutory health care system were evaluated, based on a representative sample of more than 80% of German pharmacies in the years 2004 to 2007. Temporal changes of prescribing of nsNSAID and coxibs were analysed in response to risk communications and market withdrawals. In patients treated with NSAIDs, the concomitant prescribing of medication indicative of potential risks was determined.

After market withdrawals of rofecoxib and valdecoxib, prescribing of coxibs remains on a low level. Compared to diclofenac and ibuprofen, patients treated with coxibs more frequently receive comedication with drugs for CV or GI indications and additional analgesics. There is a positive correlation between the number of GI risk factors and the frequency of CV comedication.

The prescription data indicate that new evidence of risks receive consideration. As many patients have concomitant GI and CV risks, it proves difficult to adequately consider both. This necessitates an individualised therapeutic decision incorporating current recommendations.

Key words: NSAIDs – coxibs – prescription – risk factors – Germany

Literatur

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.
2. Schneider M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis; 2007 (http://www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Leitlinien/6_KAP4.PDF) am 13. 5. 2008.
3. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Degenerative Gelenkerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis – Therapieempfehlungen, 2. Aufl. 2001 (http://www.akdae.de/35/87_Gelenkerkrankungen_2001_2Auflage.pdf) am 13. 5. 2008.
4. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
5. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
6. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 233–252.
7. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371: 270–273.
8. Bolten W, Krüger K, Reiter S. Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung (Dezember 2007). Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. – Therapieempfehlungen; 2007 (http://www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Therapie-Empfehlungen/nsar_01_dec_2007_bo_bearbeitet.pdf) am 13. 5. 2008.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Risikoinformationen – COX-2-Inhibitoren; 2005 (http://www.bfarm.de/cIn_030/nn_1095580/SharedDocs/FAQ/DE/Functions/phvig/faqpharmkovig-t1-table-geamtansicht.html) am 13. 5. 2008.
10. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Dezember 2007 (BGBl. I S. 3024 mittelbar geändert durch Art. 5b G vom 19. 12. 2007 I 3024) (http://www.bundesrecht.juris.de/sgb_5/) am 13. 5. 2008.
11. ABDA Datenbank und ABDA Artikelstamm, 14-tägiges Update, ABDATA Pharma Daten Service, D-65760 Eschborn; 2007.

12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2008 (<http://www.whocc.no/atcddd/>) am 13. 5. 2008.
13. Tavares IA, Bennett A. Acemetacin and indomethacin: differential inhibition of constitutive and inducible cyclo-oxygenases in human gastric mucosa and leucocytes. *Int J Tissue React* 1993; 15: 49–53.
14. Kato M, et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1679–1685.
15. Fachinformation Arcoxia, Stand August 2007 (<http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>) am 13. 5. 2008.
16. Jones SC. Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1249–1259.
17. Konstantinopoulos PA, Lehmann DF. The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 742–750.
18. Aldington S, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J* 2005; 118: U1684.
19. Zulassung des Cox-2-Hemmers Etoricoxib (ARCOXIA) in den USA abgelehnt. *Arznei-Telegramm* 2007; 38: 48.
20. European Medicines Agency EMEA. Public CHMP Assessment Report for Medicinal Products containing non-selective non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) vom 7.11.2006 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionongen/44213006en.pdf>) am 13. 5. 2008.
21. Fick DM, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724.
22. Grossmann A, Kampmann C. Verordnungs- und Umsatzentwicklung der Wirkstoffgruppe COX-2-Hemmer im BKK-System von Januar 2003 bis Juni 2005. 12. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung GAA, 31. 11.–1. 12. 2005, Dresden 2005; Abstract GAA-26.
23. Teeling M, Bennett K, Feely J. Have COX-2 inhibitors influenced the co-prescription of anti-ulcer drugs with NSAIDs? *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 337–343.
24. Arellano FM, et al. Use of cyclo-oxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in UK and USA populations. Implications for COX-2 cardiovascular profile. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 861–872.
25. Velentgas P, et al. Cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and other non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 641–652.
26. Florentinus SR, et al. The trade-off between cardiovascular and gastrointestinal effects of rofecoxib. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 437–441.
27. Mosis G, et al. Channeling and prevalence of cardiovascular contraindications in users of cyclooxygenase 2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 537–542.
28. Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in non-selective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf* 2008; 31: 143–158.
29. Bouvy M, Kruijtbosch M, Cusell-Borgh M. NSAIDs: are gastrointestinal and cardiovascular risks considered? 34th European Symposium on Clinical Pharmacy, ESCP, 26.–29. 10. 2005, Amsterdam 2005.
30. Weberschock TB, et al. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 169–175.
31. Chan FK, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–1626.
32. Scheiman JM, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701–710.
33. Food and Drug Administration FDA: FDA Public Health Advisory: Safety of Vioxx vom 30. 9. 2004 (http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/PHA_vioxx.htm) am 13. 5. 2008.
34. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Pressemitteilungen 2004 bis 2007 (<http://www.bfarm.de>) am 13. 5. 2008.
35. Health Canada: Health Canada Endorsed Important Safety Information on Prexige (lumiracoxib) vom 3. 10. 2007 (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/prexige_hcp-cps_e.html) am 13. 5. 2008.

Dr. KATRIN SCHÜSSEL
 Verein Deutsches
 Arzneiprüfungsinstitut e.V.
 Carl-Mannich-Straße 26
 65760 Eschborn
 info@dapi.de