

FEN u.a.) oder Diclofenac (VOLTAREN u.a.), so kurz und so niedrig dosiert wie möglich. Bei Arthroseschmerzen soll vorrangig Paracetamol (BENURON u.a.) versucht werden. Paracetamol plus Kodein (in TALVOSILEN FORTE u.a.) beziehungsweise andere Opioidanalgetika kommen aber auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis als Alternative zu NSAR in Betracht.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- 1 Süddt. Ztg. vom 15. Okt. 2004
- 2 Scrip 2004; Nr. 2998: 22
- 3 Pfizer GmbH: „Marktrücknahme von VIOXX und VIOXX DOLOR“, Rundschreiben vom 7. Okt. 2004
- 4 SOLOMON, D.H. et al.: Circulation 2004; **109**: 2068-73
- 5 GRAHAM, D.J. et al.: www.oroalliance.com/CHARLES/ISPE2004.ppt
- M 6 EDWARDS, J.E. et al.: Pain 2004; **111**: 286-96
- 7 WOLFE, S.M.: www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=1796
- 8 WITTER, I. (FDA): Medical Review(s) Celecoxib; 20. Sept. 2000 www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/20-998s009_celebex.htm
- 9 Pharm. Ztg. 2004; **149**: 3211 und 3290
- 10 EMEA: „Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Arzneimitteln, die Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib enthalten“, www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/celecoxib/DE%20Celecoxib.pdf
- 11 EMEA: Press release, 6. Oct. 2004
- M 12 KONSTAM, M.A. et al.: Circulation 2001; **104**: 2280-8
- M 13 REICIN, A.S.: Am. J. Cardiol. 2002; **89**: 204-9
- 14 FARRELL, A. (FDA): www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-341_BEXTRA.htm
- 15 LENZER, J.: BMJ 2004; **329**: 935
- R 16 OTT, E. et al.: J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; **125**: 1481-92
- R 17 BOMBARDIER, C. et al.: N. Engl. J. Med. 2000; **343**: 1520-8

Tabelle: Der Verträglichkeits-Mythos – Werbung für NSAR auf dem Niveau von Waschmittelreklame

Acemetazin	RANTUDIL	„Gastrointestinale Belastung im Plazebobereich“ (1981)	Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)
Benoxapfen*	COXIGON	„Hervorragende Magenverträglichkeit“ (1989)	Acemetazin: RHEU-TROP (A)
Carprofen*	IMADYL	„Signifikant reduziertes Ulkus-Risiko“ (1982)	TILUR (CH)
Celecoxib	CELEBREX	„Bewährt in Wirksamkeit und Verträglichkeit...“ (2004)	Celecoxib: CELEBREX (A, CH)
Fenbufen	FENBUFEN	„Besonders magenverträglich“ (1982)	Meloxicam: MOVALIS (A)
Indometazin-GITS*	OSMOGIT	„Minimiere gastrointestinales Nebenwirkungen“ (1983)	MOBICOX (CH)
Indoprofen*	FLOSIN	„Überlegene Verträglichkeit“ (1983)	Paracetamol: BEN-U-RON (A, CH)
Isoxicam*	PACYL	„Ausgezeichnete Verträglichkeit – auch in höheren Dosen“ (1983)	
Ketorolac*	TORATEX	„Trifft den Schmerz und nicht den Menschen“ (1992)	
Meloxicam	MOBEC	„Mehr Schutz für den Magen“ (1996), „Bewährtes Sicherheitsprofil“ (2004)	
Piroxicam	FELDEN	„Überlegene Verträglichkeit“ (1981)	
Proglumetacin	PROTAXIL	„Mit gastroprotektiver Wirkung“ (1984)	
Pyrazinobutazon*	RANOROC	„Mit überlegener Verträglichkeit“ (1976)	
Rofecoxib*	VIOXX	„Erwiesenes gastrointestinales Sicherheitsprofil“ (1999)	
Tenoxicam	LIMAN	„Mehr Verträglichkeit“ (1987)	
Tiaprofensäure	SURGAM	„Gute Magenverträglichkeit“ (1984)	
Tolmetin*	TOLECTIN	„Höchstmögliche Nebenwirkungsfreiheit“ (1977)	
Zomepirac*	ZOMAX	„Hervorragend toleriert“ (1981)	

* Mittlerweile wegen Unverträglichkeit vom Markt

neswegs nur günstig aus. Es fehlen zudem die klinischen Belege für die Hypothese, dass Cox-2-selektive NSAR generell besser Magen-Darm-verträglich sind als nichtselektive NSAR.

■ **Mai 1996:** „Bevorzugte Cox-2-Hemmung“ lautet die Zauberformel für **Meloxicam (MOBEC)**. Die Belege für Meloxicam sind bei Markteinführung jedoch dürftig: Aus den „veröffentlichten Daten können wir keine ernstzunehmenden Belege für einen klinischen Vorteil gegenüber Vergleichspräparaten ableiten“ (a-t 1996; Nr. 8: 77-8). Die irreführende Werbung „mehr Schutz für den Magen“, die den Sachverhalt für ein potenziell magenschädigendes NSAR auf den Kopf stellt, muss Thomae nach einstweiliger Verfügung eines anderen NSAR-Anbieters unterlassen (a-t 1997; Nr. 9: 98-9).

■ **November 1999:** MSD bringt **Rofecoxib (VIOXX)**, den ersten „selektiven“ Cox-2-Hemmer, auf den Markt. Nutzen und Risiken des Coxibs sind bei Markteinführung unzureichend dokumentiert. In Vergleichsstudien zur Verträglichkeit werden konventionelle NSAR ohne therapeutische Erfordernis maximal dosiert, sodass dosisabhängige gastrointestinale Störwirkungen in Kauf genommen werden und die Prüfsubstanz Rofecoxib besser abschneidet. Unser Kommentar: „Dennoch lässt sich ein Vorteil bei klinisch relevanten gastrointestinalen Störwirkungen kaum nachweisen. Das Ganze empfinden wir als gezielte Irreführung“ (a-t 1999; Nr. 12: 123-4).

Durch Hemmung von Cox 2 wird die Bildung von Prostazyklinen gehemmt, und damit deren günstige vasodilatatorische und antiaggregatorische Effekte, nicht jedoch die Bildung des gerinnungsfördernden Thromboxan A2. Da Cox 2 eine Rolle als Gegenspieler prothrombotischer Reaktionen am Gefäßendothel der großen Gefäße spielt, geben wir zu bedenken: „Nicht auszuschließen ist, dass thrombotische Ereignisse bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen unter der Behandlung mit Rofecoxib zunehmen, ebenso wie Erkrankungen beziehungsweise Versagen der Nieren“ (a-t 1999; Nr. 12: 123-4).

Die **Werbung für VIOXX** bei Markteinführung erscheint neutral: „Das erste Medikament, das Cox 2 hemmt, aber nicht Cox 1“ (MSD: VIOXX-Werbung in Ärzte Ztg. vom 3. Dez. 1999). Die Beeinflussung der Verordner überlässt MSD im Wesentlichen **habilitierten Pharmareferenten**, die beispielsweise über Funktionen in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für Multiplikatoreffekte sorgen. Die von den Firmen beschäftigten Rheumatologen verbreiten den Mythos der besonderen Verträglichkeit. Dominierende Botschaft ist: „so verträglich wie Plazebo“ (z.B. Ärzte Ztg. vom 16. Juni 1999).

■ **Januar 2000:** Nach Angaben einer MSD-Mitarbeiterin durchläuft Rofecoxib „das **größte klinische Untersuchungsprogramm**“, das die Firma „jemals mit einer Substanz vorgenommen“ habe (Ärzte Ztg. vom 26. Jan. 2000, Seite 12). Auf der zi-

Dokumentation

„Aggressives Marketing durch Merck & Co. mit wiederholten Episoden der Selbstgefälligkeit von Zulassungsbehörden“ – so kommentiert ein Editorial im Lancet Entwicklungen, die zur **Marktrücknahme des Cox-2-Hemmers Rofecoxib (VIOXX)** geführt haben (Editorial: Lancet 2004; **364**: 1287-8). Wie sich der Kenntnisstand zu Nutzen und Schaden der Coxibe seit Markteinführung des ersten Coxibs entwickelt hat, beschreiben wir in nachfolgender Dokumentation.

Texte, die nicht Rofecoxib, sondern hauptsächlich andere Cox-2-Hemmer betreffen, sind in kleinerer Schrift gedruckt. Ein Hinweis zu den genannten Herstellern: **Rofecoxib** wurde in den USA von Merck & Co. hergestellt (eine Firma, die ursprünglich von E. Merck, Deutschland, abstammt, jedoch seit dem 1. Weltkrieg davon unabhängig ist). Die deutsche Merck & Co.-Tochter ist MSD. Zulassungsinhaber von **Celecoxib** ist Pharmacia. Seit dem Zusammenschluss 2003 gehört Pharmacia zum Pfizer-Konzern, in dem beispielsweise auch Searle, Mack (Illert.), Parke-Davis u.a. aufgegangen sind.

ROFECOXIB (VIOXX) U.A.: AUFSTIEG UND NIEDERGANG VON COX-2-HEMMERN

Seit Jahrzehnten wird für neu in den Handel gebrachte nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) **besondere Verträglichkeit** versprochen, vor allem „Magenverträglichkeit“ – und seit Jahrzehnten folgt regelmäßig die Ernüchterung. Viele der in der Werbung als besonders verträglich bezeichneten Präparate mussten inzwischen wegen Unverträglichkeit aus dem Handel gezogen werden. Als Flop erwiesen sich beispielsweise galenische Varianten wie die GITS-Kapseln, die Lötlampen-ähnliche Löcher im Magen-Darm-Trakt verursacht haben (OSMOGIT u.a.) oder Molekülverbindungen wie das angeblich gastroprotektive Proglumetacin (Indometazin + Proglumid: PROTAXIL, s. Tabelle). Auch Cox-2-Hemmer erfüllen nicht die Erwartungen.

Alle NSAR haben einen gemeinsamen Wirkmechanismus: Sie hemmen **Cyclooxygenasen (Cox)**. Zwei Isoenzyme sind bekannt, die von allen NSAR, einschließlich Coxiben, mit unterschiedlicher Selektivität gehemmt werden. Während Cox 1 Botenstoffe für physiologische Prozesse wie Schutz der Magenschleimhaut, Nierendurchblutung oder Thrombozytenaggregation reguliert, wird Cox 2 unter anderem bei Entzündungen neu gebildet, besitzt jedoch auch physiologische Bedeutung, beispielsweise in den Nieren. Hemmung von Cox wirkt sich daher kei-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Acemetazin: RHEU-TROP (A)

Celecoxib: CELEBREX (A, CH)

Meloxicam: MOVALIS (A)

MOBICOX (CH)

Paracetamol: BEN-U-RON (A, CH)

Paracetamol + Kodein: CO-DA-FALGAN (CH)

Piroxicam: FELDEN (A, CH)

Tenoxicam: TILCOTIL (A, CH)