

..... TICKER .....

► **Erstes Biosimilar zugelassen**  
Somatotropin (Omnitrope®) ist das erste Biosimilar auf dem europäischen Markt. Die Zulassung für das rekombinante menschliche Wachstumshormon beruht auf einer positiven Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur EMA. Deutschland und Österreich werden die ersten Länder sein, in denen das Präparat erhältlich sein wird. Das Biogenerikum Omnitrope enthält den gleichen Wirkstoff wie Genotropin®, das bereits Ende der 1980er-Jahre als eines der ersten gentechnischen Medikamente eingeführt wurde. PZ

► **Sorafenib bei Leberkrebs**  
Die Europäische Kommission hat dem oralen Multi-Kinase-Hemmer Sorafenib (Nexavar®) den Orphan-Drug-Status für die Behandlung des Leberzellkarzinoms zuerkannt. In einer Phase-II-Studie stabilisierte sich bei 43 Prozent der mit Sorafenib behandelten Patienten die Krebserkrankung über mindestens vier Monate. Bei zusätzlichen 9 Prozent verkleinerte sich die Tumormasse. Derzeit läuft eine Phase-III-Studie, in der Nexavar bei Leberkrebs als Monotherapie eingesetzt wird. Zuvor war der Arzneistoff bereits als Orphan drug zur Therapie des Nierenzellkarzinoms anerkannt worden. PZ

► **Topotecan beim Zervixkarzinom**  
GlaxoSmithKline hat die Zulassungserweiterung für Topotecan (Hycamtin®) für die Therapie des fortgeschrittenen Gebärmutterhalskrebses (Zervixkarzinom) beantragt. Beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom erwies sich in einer randomisierten Phase-III-Studie die Kombination von Topotecan mit Cisplatin einer Monotherapie mit Cisplatin als signifikant überlegen. Das mediane Gesamtüberleben konnte von 6,5 auf 9,4 Monate signifikant erhöht werden. Auch das Therapieansprechen und das progressionsfreie Überleben waren in der Kombinationstherapie signifikant besser. Die Lebensqualität war bei beiden Therapien vergleichbar. Topotecan ist bereits seit 1996 zur Behandlung von Eierstockkrebs und seit Januar 2006 zur Behandlung des rezidierten kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. PZ

## Arzneimittelversorgung

# Coxibverordnungen nach Marktrücknahmen und Risikomeldungen

*Katrin Schüssel und Martin Schulz\*, Eschborn / Die Marktrücknahme von Vioxx® und Risikomeldungen zu Coxiben und NSAR haben sich deutlich auf das Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte ausgewirkt. Doch inwieweit werden die derzeitigen Empfehlungen tatsächlich berücksichtigt und welche pharmazeutischen Interventionen können zur Erhöhung der Patientensicherheit beitragen?*

Schwere gastrointestinale Komplikationen (Blutungen, Ulcus, Perforationen) verursacht durch klassische nicht steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR/NSA) stellen die häufigste arzneimittelinduzierte Nebenwirkung überhaupt dar (1). Es wird geschätzt, dass sie jährlich mehr als tausend Todesfälle in Deutschland verursacht (2). Die selektiven Hemmstoffe der Cyclooxygenase 2 (COX-2-Hemmer, Coxibe) versprachen zunächst eine adäquate Schmerzstillung und Entzündungshemmung bei einem verbesserten gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil. Da dies in großen Studien – zumindest für begrenzte Zeiträume – belegt werden konnte (3, 4), avancierten die Coxibe zu einer wichtigen Säule in der Therapie von Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder der Osteoarthritis. Im September 2004 war Rofecoxib (Vioxx) hinter Diclofenac der Wirkstoff mit den größten Umsätzen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) innerhalb der Antiphlogistika/Antirheumatika.

Als Ende September 2004 ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Einnahme von Rofecoxib bekannt wurde, folgte zunächst die (freiwillige) weltweite Marktrücknahme von Vioxx durch den Hersteller MSD. Weitere Ergebnisse aus klinischen und epidemiologischen Studien sowie Spontanberichte zu Coxiben führten in den darauf folgenden Monaten zu einer Vielzahl an Behördenmeldungen, die das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil der Coxibe und auch der klassischen NSAR betrafen (Tabelle 1, Seite 32).

\*) Teile dieser Auswertung wurden von den Pharmaziestudenten des 8. Fachsemesters Michael Barsch und Klaus Uhlenhut im Rahmen des Wahlpflichtfachs »Klinische Pharmazie« in Zusammenarbeit mit dem Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler (Direktor: Professor Dr. Walter E. Müller) der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, erstellt. Eine ausführliche Analyse wurde in der Zeitschrift »Die Pharmazie« zur Publikation eingereicht.

Das ärztliche Ordnungsverhalten blieb davon nicht unbeeinflusst (Abbildung 1, Seite 32). Während im Oktober 2004 die Ordnungen von Celecoxib (Celebrex®) als auch von Valdecoxib (Bextra®) zunächst noch deutlich anstiegen, sanken bereits in den beiden darauf folgenden Monaten die Ordnungen für diese Coxibe. Ende Dezember 2004 setzte sich die Erkenntnis durch, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen möglicherweise ein Klarseneffekt von Cyclooxygenasehemmern sind, der sowohl bei den Coxiben als auch – wahrscheinlich weniger stark – bei den klassischen NSAR beobachtet werden kann. Den letzten großen Einschnitt stellte

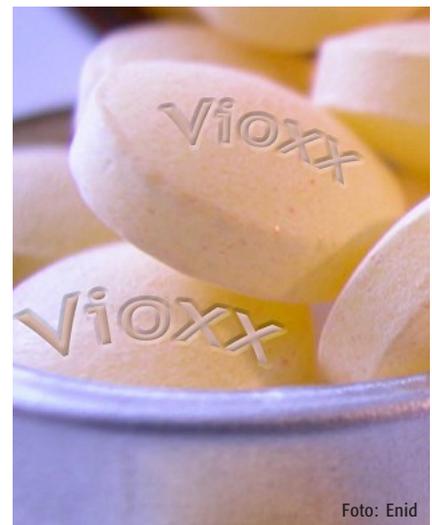


Foto: Enid

die Marktrücknahme von Valdecoxib im April 2005 dar, wozu die Zulassungsbehörden den Hersteller Pfizer auf Grund einer Reihe von Spontanberichten zu kardiovaskulären und besonders auch schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen anregte. Seitdem bleiben die Coxib-Ordnungen auf niedrigem Niveau.

Interessanterweise werden die beiden Substanzen Celecoxib und Etoricoxib seit Oktober 2004 in etwa gleich häufig verordnet. Etoricoxib bietet möglicherweise auf Grund der nur einmal täglichen Einnahme Compliancevorteile gegenüber Celecoxib und ist außer bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis zusätzlich zur Behand-

Datum	Behörde	Meldung
30. 09. 2004	FDA	Marktrücknahme von Vioxx durch Merck & Co. Inc. (MSD)
15. 10. 2004	BfArM	Beginn der weiteren Bewertung der Risiken bei Langzeitanwendung der Coxibe
20. 12. 2004	BfArM	Anwendungsbeschränkungen für Celecoxib bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
22. 12. 2004	BfArM	Neue Studienergebnisse zu Naproxen: erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko
21. 02. 2005	BfArM	Neue Anwendungsbeschränkungen für Coxibe
08. 04. 2005	BfArM	Pfizer stellt Vertrieb von Bextra ein – nach Neubewertung von Einzelfallberichten zu schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen und Hautreaktionen
10. 06. 2005	BfArM	Neue Studienergebnisse: Schmerzmittel nur wie empfohlen anwenden
04. 07. 2005	BfArM	EMA schließt Sicherheitsbewertung der Coxibe ab: Anwendungsbeschränkungen und Warnhinweise betreffend kardiovaskuläres Risiko und Hautreaktionen
10. 08. 2005	BfArM	Abschluss der Bewertung von Schmerz- und Rheumamitteln durch die EMA
17. 10. 2005	EMA	Aktualisierung der Sicherheitsbewertung der NSAR durch die EMA: bisherige Datenlage erlaubt keine weiteren Erkenntnisse, bekannte Kontraindikationen, das Herz-Kreislauf-System und den Gastrointestinaltrakt betreffend, müssen beachtet werden

Tabelle 1: Behördenmeldungen zu Coxiben und anderen nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) aus den Jahren 2004 und 2005

Quellen: [www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxQA.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxQA.htm), [www.bfarm.de/cln\\_042/nn\\_424790/DE/Presse/mitteil2004/mitteil2004-node.html\\_\\_nn=true](http://www.bfarm.de/cln_042/nn_424790/DE/Presse/mitteil2004/mitteil2004-node.html__nn=true) (Jahr 2004), [www.bfarm.de/cln\\_042/nn\\_424878/DE/Presse/mitteil2005/mitteil2005-node.html\\_\\_nn=true](http://www.bfarm.de/cln_042/nn_424878/DE/Presse/mitteil2005/mitteil2005-node.html__nn=true) (Jahr 2005), [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf), (Stand 27 Januar 2006).

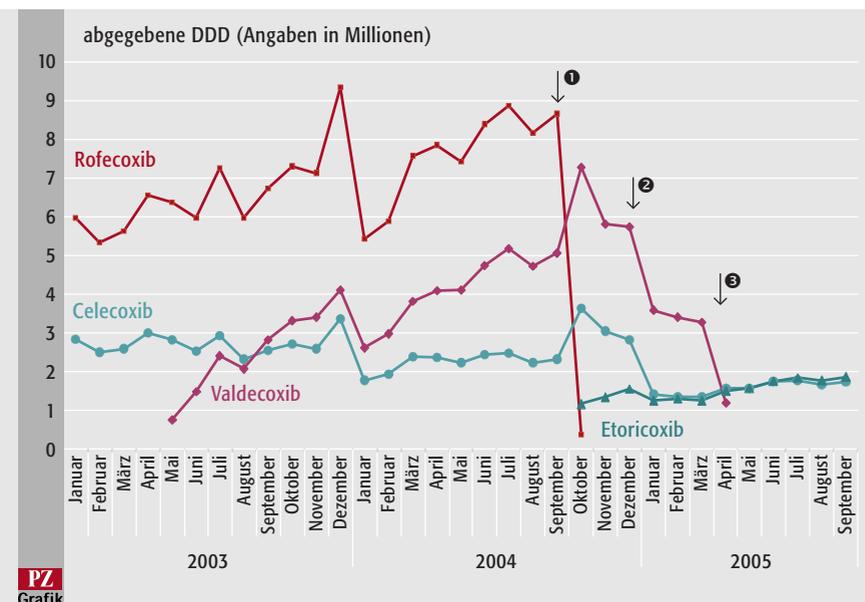


Abbildung 1: Verordnungen von peroral angewendeten Coxiben von Januar 2003 bis September 2005. Deutlich zu beobachten sind die Einflüsse der Marktrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) Ende September 2004 (Pfeil 1), die Reaktion auf Behördenmeldungen zu kardiovaskulären Risiken aller Coxibe Ende Dezember 2004 (Pfeil 2) und der Vertriebsstopp von Valdecixib (Bextra®) im April 2005 (Pfeil 3). Das parenteral angewendete Parecoxib (Dynastat®) spielt im ambulanten Verordnungssektor eine untergeordnete Rolle und wurde in die Analyse nicht mit einbezogen.

lung von Schmerzen und Entzündungen bei akuter Gichtarthritis zugelassen. Trotzdem ist die Rationale hinter diesem Verordnungsverhalten nicht offensichtlich, denn aus pharmakologischer Sicht birgt

Etoricoxib auf Grund seiner besonders hohen Selektivität für die COX-2-Hemmung und der langen Halbwertszeit keinen Vorteil gegenüber Celecoxib bezüglich des kardiovaskulären Risikopotenzials (5, 6).

### Häufiger NSAR, Metamizol und PPI

Der Einbruch der Coxib-Verordnungen sorgte im Gegenzug für Zuwächse bei den klassischen NSAR. Vergleicht man das 3. Quartal 2004 (vor der Marktrücknahme von Vioxx) mit dem 3. Quartal 2005 (nach den letzten größeren Veränderungen im Verordnungsverhalten von Coxiben), zeigen sich deutliche absolute Zuwächse bei Ibuprofen mit mehr als 8,1 Millionen (plus 19 Prozent) zusätzlich verordneten definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD), gefolgt von Diclofenac mit mehr als 7,6 Millionen zusätzlich verordneter DDD (plus 7,8 Prozent). Ferner verordneten die Ärzte vermehrt Substanzen mit relativer COX-2-Präferenz wie Meloxicam und Ace-metacin sowie, geringer ausgeprägt, Piroxicam und Naproxen. Ebenso gewann das Kombinationspräparat Arthotec® (Diclofenac plus Misoprostol als magenprotektive Substanz) Verordnungsanteile hinzu (Abbildung 2, Seite 34). Dennoch konnten diese Zuwächse bei den klassischen NSAR die Einbrüche bei den Coxib-Verordnungen nicht ganz kompensieren: Insgesamt wurden im 3. Quartal 2005 verglichen mit dem Vorjahreszeitraum 8,4 Prozent weniger DDD Cyclooxygenasehemmer abgegeben, was auf eine etwas stärkere Zurückhaltung bei der Verordnung dieser Substanzen schließen lässt. Dies entspricht den Empfehlungen der Zulassungsbehörden, die Substanzen nur so kurz wie möglich und in möglichst niedrigen Dosierungen anzuwenden, da bei allen Substanzen auf Grund des Wirkmechanismus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegeben sein kann. Dass der Rückgang mit 8,4 Prozent relativ gering ausgeprägt ist, lässt sich klinisch nachvollziehen. Denn die wenigsten Patienten können auf eine schmerzhemmende Therapie mit diesen Substanzen verzichten.

Interessanterweise verordneten Mediziner auch vermehrt Metamizol-haltige Präparate (plus 2,8 Millionen DDD beziehungsweise plus 20 Prozent). Insgesamt haben die Verordnungen von Metamizol im 3. Quartal 2005 (17 Millionen DDD) diejenigen von Coxiben weit überholt (10,4 Millionen DDD), und das trotz vielfacher Empfehlung zu restriktiver Verordnungsweise (7). Metamizol kann zwar ebenfalls bei akuten oder chronischen Schmerzen eingesetzt werden, allerdings besteht bei degenerativen Gelenkerkrankungen keine Indikation (8). Im Gegensatz dazu blieben die Verordnungen von Paracetamol unverändert – obwohl es explizit in Leitlinien zur Therapie der Arthrose erwähnt wird (8). Dies basiert vermutlich auf der fehlenden Erstattungsfähigkeit oder nicht ausreichenden Wirksamkeit bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (9).

Da Coxibe vermehrt zur Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Risi-

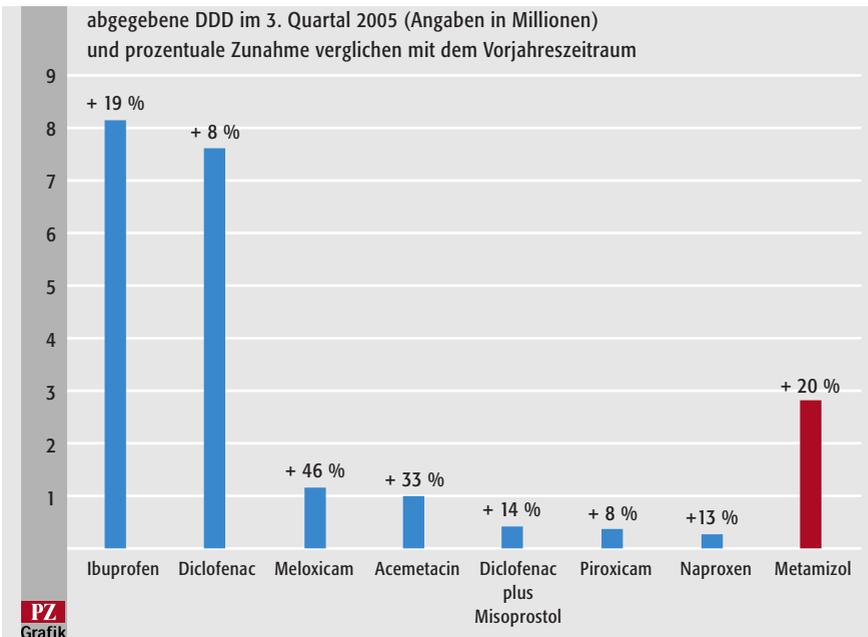


Abbildung 2: Veränderungen in den Verordnungen wichtiger NSAR und von Metamizol im 3. Quartal 2005 verglichen mit dem 3. Quartal 2004.

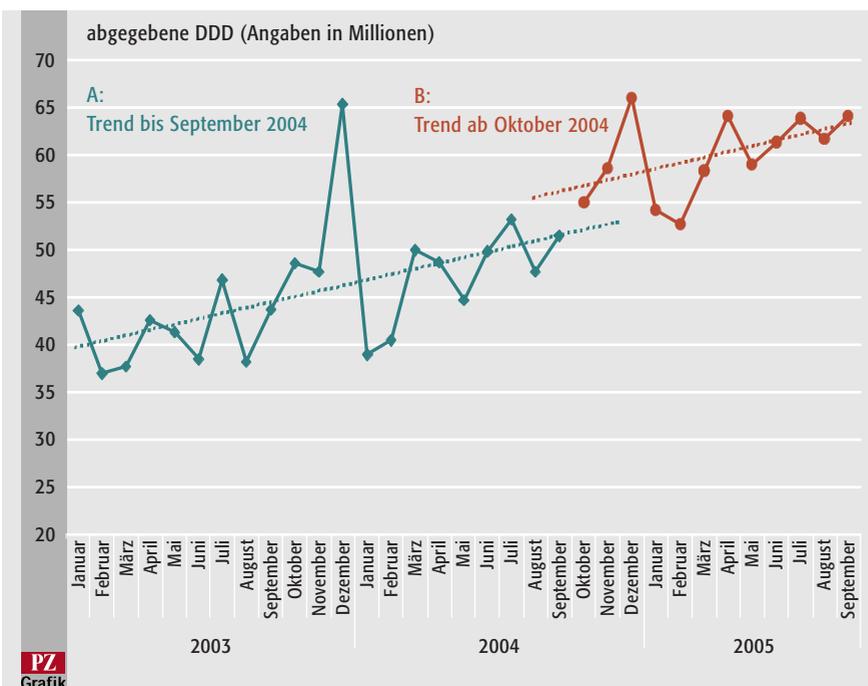


Abbildung 3: Lineare Trends in den Verordnungen von Protonenpumpenhemmern, jeweils von Januar 2003 bis September 2004 (A) sowie von Oktober 2004 bis September 2005 (B).

kofaktoren indiziert waren, wuchsen parallel zur Umstellung auf NSAR auch die Verordnungen von Protonenpumpenhemmern (PPI) (Abbildung 3). Damit setzt sich der Trend zu vermehrten Verordnungen von PPI fort, allerdings auf einem seit Oktober 2004 erhöhten Niveau. So wurden im 3. Quartal 2005 im Vergleich zum Vorjahreszeitraum 12,6 Millionen DDD Protonenpumpenhemmer zusätzlich abgegeben. Die Verordnungen von Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>-Blocker) wurden dagegen durch die Einbrüche bei den Coxib-Verordnungen nicht beeinflusst. Die Gesamtkosten für NSAR, Coxibe, Metami-

zol und PPI sind im 3. Quartal 2005 verglichen mit dem Vorjahreszeitraum insgesamt um 19,1 Millionen Euro auf 418 Millionen Euro gesunken. Die Ausgaben der GKV für diese Arzneimittel stiegen aber in diesem Zeitraum um 19,8 Millionen Euro auf 336 Millionen Euro an. Dies scheint zunächst paradox, ist jedoch auf (notwendige) Mehrverordnungen von Protonenpumpenhemmern bei gleichzeitigem Wegfall des Herstellerrabatts nach Einführung der Festbetragsregelung zum 1. Januar 2005 zurückzuführen. Die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln wie dem Coxiben lässt sich also nicht allein vom Arznei-

mittelpreis ableiten, sondern sollte auch komplexere Veränderungen der Arzneimittelversorgung berücksichtigen.

### Pharmazeuten überprüfen Medikation

Unter der Annahme, dass die DDD die in der Praxis verordnete durchschnittliche Menge pro behandeltem Patienten und Tag widerspiegelt, erlauben die Verordnungszahlen unter vorsichtiger Interpretation grobe Rückschlüsse auf die Versorgungssituation in der Praxis. Bei einem Vergleich des 3. Quartals 2005 mit dem Vorjahreszeitraum ergeben sich im Wesentlichen zwei Feststellungen:

1. Nur etwa die Hälfte der ehemaligen Coxib-Verordnungen (minus 37 Millionen DDD) werden durch NSAR-Mehrverordnungen (plus 19 Millionen DDD) ersetzt. Dies deckt sich mit einer Analyse von Daten der deutschen BKK, dass 52,5 Prozent der ehemaligen Coxib-Patienten auf konventionelle NSAR umgestellt wurden (10).

2. Nur etwa zwei Drittel der vermehrt abgegebenen DDD an NSAR (plus 19 Millionen DDD) werden auch an Protonenpumpenhemmern (plus 12,6 Millionen DDD) mehr verordnet. Dies lässt einerseits vermuten, dass nicht alle mit Coxiben therapierten Patienten tatsächlich gastrointestinale Risikofaktoren aufwiesen oder dass die Mehrverordnungen an PPI eventuell nicht ausreichend sind, um alle Patienten mit Risikofaktoren für gastrointestinale Nebenwirkungen unter NSAR-Therapie adäquat zu schützen. Untersuchungen aus den Niederlanden kamen zum Ergebnis, dass nur 60 bis 70 Prozent aller Patienten mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Ereignisse auch eine adäquate Komedikation mit zum Beispiel PPI erhalten (11, 12).

Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren werden in der Therapie mit COX-Hemmern häufig nicht ausreichend berücksichtigt. Dies ist umso bedeutsamer, als Patienten, die für eine Therapie mit NSAR oder Coxiben infrage kommen, in der Regel ein höheres Alter haben und dementsprechend häufig mit dem gleichzeitigen Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren zu rechnen ist (12, 13). So wurde in verschiedenen Studien ermittelt, dass auch nach der Marktrücknahme von Rofecoxib Patienten trotz des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren weiterhin mit Coxiben behandelt werden (10, 14). Apotheker können daher noch verstärkt eine wichtige Rolle zur Förderung der Patientensicherheit einnehmen. Ein Großteil der relevanten Risikofaktoren für ein gastrointestinales oder kardiovaskuläres Ereignis kann in der Apotheke über Patientendaten (Alter über 65 Jahre) oder Medikationsdaten bekannt sein. So erhöht die gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden, Antikoagulantien oder selektiven Se-

Arztgruppe	Therapeutische Gruppe (ATC-Code)				
	Anti-phlogistika und Antirheumatika	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	Systemische Corticosteroide	Blutdrucksenkende Mittel	Lipidsenker
	(M02)	(A02)	(H02)	(C02, C03, C07, C08, C09)	(C10)
Allgemein- und praktische Ärzte	54,9	67,3	42,2	70,2	67,5
Internisten	13,9	28,2	21,9	28,3	31,1
Orthopäden	13,8	< 1	11,5	< 1	< 1

Tabelle 2: Prozentualer Anteil verschiedener Arztgruppen (Auswahl) an den verordneten Packungen innerhalb wichtiger therapeutischer Gruppen (basierend auf dem ATC-Code der 2. Stufe) im Jahr 2004.

rotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) das Risiko für gastrointestinale Blutungen (15, 16). Vorangegangene Medikation mit gastroprotektiven Medikamenten oder im Rahmen der Selbstmedikation eingenommene Präparate (H<sub>2</sub>-Blocker, Antacida) können Hinweise auf ein erhöhtes Risiko geben. Unter Umständen ist auch dem verordnenden Arzt nicht das ganze Risikoprofil des Patienten bekannt. Dies ist umso bedeutsamer, da Verordnungen von NSAR oder Coxiben häufig durch andere Arztgruppen als Verordnungen gastroprotektiver Medikamente oder kardiovaskulärer Medikation erfolgen (Tabelle 2). Beispielsweise wurden im Jahr 2004 fast 14 Prozent aller Packungen von Antirheumatika und Antiphlogistika durch Orthopäden verordnet. Dagegen verordnet diese Arztgruppe erwartungsgemäß weniger Präparate bei säurebedingten Erkrankungen des Magens, Lipidsenker oder blutdrucksenkende Mittel.

Folglich verwundern die in Beobachtungsstudien zur Anwendung von NSAR ermittelten Zahlen nicht, dass Patienten trotz des Vorliegens gastrointestinaler Risikofaktoren keine ausreichende Komedikation erhalten beziehungsweise dass trotz vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren ein Coxib weiterverordnet wird oder wurde (10-14). Bei Auffälligkeiten sollte der Apotheker beratend tätig werden. Die Medikationsdatei des Patienten sollte mit den Angaben des Patienten im Beratungsgespräch abgeglichen und ergänzt werden. In Zusammenarbeit mit dem Arzt kann so die Nutzen-Risiko-Abwägung überdacht und gegebenenfalls vom Arzt neu entschieden werden. Stets empfiehlt sich ein mit dem behandelnden Arzt vorab abgestimmtes Vorgehen.

Nicht zuletzt sollte bedacht werden, dass die Coxibe nach wie vor eine Therapiealternative zu klassischen NSAR darstellen können. Abgesehen von einem insgesamt wohl günstigeren gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil ist dabei beispiels-

weise an Patienten zu denken, die einer analgetischen Therapie bedürfen, aber unter klassischen NSAR mit Überempfindlichkeitssymptomen wie Asthmaanfällen reagieren. Es gibt klinische Daten, dass solche Patienten Coxibe tolerieren können (17). Darüber hinaus dürfen auch die klassischen NSAR im Hinblick auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen nicht als risikofrei eingestuft werden (18). Jede pharmazeutische Intervention muss daher, wie bei anderen Arzneimitteln auch, die individuelle Risikokonstellation des Patienten einschließlich aller relevanten Informationen berücksichtigen. /

#### Literatur

- (1) Singh, G., Triadafilopoulos, G., Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J. Rheumatol.* 56, Suppl. (1999) 18-24.
- (2) Koelz, H. R., Michel, B., Nichtsteroidale Antirheumatika – Magenschutztherapie oder COX-2-Hemmer? *Dtsch. Ärztebl.* 101 (2004) A 3041-3046.
- (3) 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.* 343 (2000) 1520-1528.
- (4) Silverstein, F. E., 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* 284 (2000) 1247-1255.
- (5) Jones, S. C., Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 39 (2005) 1249-1259.
- (6) Konstantinopoulos, P. A., Lehmann, D. F., The cardiovascular toxicity of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J. Clin. Pharmacol.* 45 (2005) 742-750.
- (7) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Psychiatrische Störungen unter Metamizol (UAW-News – International). *Dtsch. Ärztebl.* 103 (2006) A 499.
- (8) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Degenerative Gelenkerkrankungen. *Arzneiverordnung in der Praxis – Therapieempfehlungen* (2001).

- (9) Lee, C., et al., A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 51 (2004) 746-754.
- (10) Grossmann, A., Kampmann, C., Verordnungs- und Umsatzentwicklung der Wirkstoffgruppe COX-2-Hemmer im BKK-System von Januar 2003 bis Juni 2005. Poster, 12. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung GAA, Dresden, 31.11. – 1.12. 2005.
- (11) Herings, R. M., Goettsch, W. G., Inadequate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events. *Ann. Pharmacother.* 38 (2004) 760-763.
- (12) Bouvy, M., Kruijtbosch, M., Cusell-Borgh, M., NSAIDs: are gastrointestinal and cardiovascular risks considered? Poster, 34th Eur. Symp. Clin. Pharm., European Society of Clinical Pharmacy, Amsterdam, 26. – 29.10.2005.
- (13) Sebaldt, R. J., et al., Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary care physicians in Ontario: results from the CANOAR study. *Am. J. Manag. Care* 10 (2004) 742-750.
- (14) Bouvy, M., Cheung, K.-C., Follow-up of rofecoxib-users after market withdrawal. Poster, 34th Eur. Symp. Clin. Pharm., European Society of Clinical Pharmacy, Amsterdam, 26. – 29.10.2005.
- (15) Bjorkman, D. J., Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. *Am. J. Med.* 107 (1999) 35-85.
- (16) de Jong, J. C., et al., Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 55 (2003) 591-595.
- (17) West, P. M., Fernandez, C., Safety of COX-2 inhibitors in asthma patients with aspirin hypersensitivity. *Ann. Pharmacother.* 37 (2003) 1497-1501.
- (18) Herdegen, T., Fauler, J., Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern. *Arzneimittelther.* 24 (2006) 84-89.

#### Anschrift der Verfasser

Dr. Katrin Schüssel, Professor Dr. Martin Schulz, DAPI – Verein Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e.V., Carl-Manich-Straße 26, 65760 Eschborn, E-Mail: info@dapi.info.

**DAPI**  
Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e.V.

#### Erratum

Bedauerlicherweise hat sich in der Ausgabe PZ 15/06 auf Seite 30 ein Fehler eingeschlichen. Der Dopamin-Agonist Pramipexol (Sifrol®) ist fälschlicherweise als Dopamin-Antagonist bezeichnet worden.