

# COX-2-Hemmer ist Diclofenac plus PPI überlegen

Randomisierte Studie bei Arthrose und rheumatoider Arthritis

Eine doppelblinde, randomisierte Studie untersuchte die Auswirkungen eines selektiven COX-2-Hemmers und einer Vergleichsbehandlung mit Diclofenac plus Protonenpumpeninhibitor auf den oberen und unteren Gastrointestinaltrakt.

## LANCET

Die heutigen Empfehlungen zur Verhütung von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) bei einer entzündungshemmenden Therapie lauten, entweder ein nichtselektives nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) zu kombinieren oder einen COX-2-selektiven Wirkstoff zu wählen. Dies basiert auf Beobachtungen, dass sich durch beide Strategien das Risiko für den oberen Magen-Darm-Trakt reduzieren lässt. Der Einsatz von NSAR ist jedoch auch mit Läsionen im Dünndarm unterhalb des Duodenums sowie im Kolon assoziiert, die zu offener Blutung, Ulzeration, okkultem Blutverlust oder Anämie führen können. Von PPI kann man einen «Magenschutz» erwarten, nicht aber einen Einfluss auf nicht säureabhängige Schädigungen im distaleren Verdauungstrakt. Die vorliegende Studie wollte die Hypothese prüfen, ob COX-selektive NSAR über den ganzen GI-Trakt betrachtet weniger Schleimhautläsionen verursachen und damit nichtselektiven NSAR plus PPI überlegen seien.

### Methodik

Die Studie erfolgte in einem doppelblinden, Dreifach-Dummy-, Parallelgruppen-Design an 196 Zentren in 32 Ländern. Patienten mit der klinischen Diagnose einer Arthrose oder einer rheumatoiden Arthritis fanden Eingang, wenn sie voraussichtlich für mindestens 6 Monate auf eine NSAR-Therapie angewiesen sein würden und entweder ein negativer *Helicobacter-pylori*-Test oder eine erfolgreiche Eradikationsbehandlung dokumentiert waren. Für die Studie wurden Patienten ab 60 Jahren mit oder ohne positive Anamnese für Gastroduodenalulcus oder Magendarmblutung berücksichtigt (erhöhtes Risiko aufgrund des Alters). Patienten zwischen 18 und 59 Jahren waren Studienkandidaten, wenn bei ihnen mehr als 90 Tage vor dem Screening eine Magen-Darm-Ulzeration oder -Blutung dokumentiert war. Ausgeschlossen wurden Patienten, die einen Plättchenhemmer einnahmen oder antikoaguliert waren.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden für eine Dauer von 6 Monaten entweder zu täglich zweimal 200 mg Celecoxib (Celebrex®) oder zu zweimal 75 mg Diclofenac mit verzögerter Freisetzung (slow release = SR; z.B. Voltaren® retard oder Generika) plus 20 mg Omeprazol (Antramups® oder Generika) randomisiert.

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus «klinisch bedeutsamen Ereignissen über den ganzen Gastrointestinaltrakt». Komponenten waren Magen-, Duodenal-, Dünndarm- oder Kolonblutung oder -perforation, Magenausgangstenose sowie klinisch signifikante Anämie bei bekannter oder angenommener, aber okkulten Blutungsquelle.

### Ergebnisse

2238 Patienten erhielten Celecoxib, 2246 Diclofenac plus Omeprazol. In der Intention-to-treat-Analyse entsprachen 20 (0,9%) der Patienten der Celecoxibgruppe und 81 (3,8%) der Gruppe mit nichtselektivem NSAR plus PPI den Kriterien für den primären Studienendpunkt. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 4,3 (95%-Konfidenzintervall 2,6–7,0;  $p < 0,0001$ ). Ebenfalls statistisch signifikant war der Unterschied zugunsten des COX-2-Hemmers bei den Therapieabbrüchen wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen (114 [6%] vs. 167 [8%],  $p = 0,0006$ ).

### Diskussion

Klinisch bedeutsame GI-Nebenwirkungen waren unter Diclofenac plus PPI viermal häufiger als unter Celecoxib. Hämoglobinabfälle bei nicht dokumentierter Blutungsquelle waren sogar fünfmal häufiger. Die Autoren glauben, dass dies Anlass zur Überarbeitung der Guidelines zur Behandlung von Arthritispatienten mit erhöhtem gastrointestinalen, aber nicht erhöhtem kardiovaskulären Risiko sein sollte.

Francis K.L. Chan et al.: Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 73-179. DOI: 10.101/S0140-6736(10)60673-3.

Interessenlage: Die Autoren sind beratend für Pfizer Inc. tätig, welche diese Studie finanziert hat.

Halid Bas

## ..... Merksätze .....

- In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit Arthrose- und Arthritispatienten war das Gesamtrisiko für Nebenwirkungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt unter dem COX-2-Hemmer Celecoxib geringer als unter einer Kombinationsbehandlung mit Diclofenac und Omeprazol.