

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Für Sie gelesen**

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2001; 8 (1), 36-38*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



## COMPARISON OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Bombardier C et al. for the VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1520–8.

**Einleitung:** Jährlich treten bei etwa 2–4 % der Patienten, die nicht-selektive, nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAR) einnehmen, unerwünschte Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts auf. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit dem selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor Rofecoxib im Vergleich zum nicht-selektiven NSAR Naproxen mit einer niedrigeren Inzidenz von klinisch wichtigen gastrointestinalen Ereignissen einhergeht. Studiendesign: prospektiv, randomisiert, doppelblind, multizentrisch. Primärer Studienendpunkt: Bestätigte klinische unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt (gastroduodenale Perforation oder Obstruktion, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, symptomatische gastroduodenale Ulcera).

**Patienten und Methodik:** 8076 Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von mindestens 50 Jahren (oder mindestens 40 Jahre und Glukokortikoid-Langzeittherapie) wurden in die Studie aufgenommen. 4047 Patienten wurden randomisiert mit Rofecoxib 50 mg einmal täglich behandelt, 4029 erhielten Naproxen 500 mg zweimal täglich. Die Gruppen wurden hinsichtlich positiver Anamnese von gastroduodenalem Ulcus, Blutungen im oberen Gastrointestinalbereich und gastroduodenaler Perforation stratifiziert. Nach der Randomisierung kamen die Patienten zu Kontrolluntersuchungen nach 6 Wochen, nach

4 Monaten und dann alle 4 Monate bis zum Studienende. Acetaminophen, nicht NSAR-analgetische Medikation, Glukokortikoide, sowie Krankheitsmodifizierende Präparate (z. B. Methotrexat) waren als Begleitmedikation zur Therapie der rheumatoiden Arthritis erlaubt, ebenso durften Antazida und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten in definierten Dosierungen eingenommen werden.

**Ergebnisse:** Rofecoxib und Naproxen zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Die Therapie-Abbruchraten aufgrund mangelnder Wirksamkeit waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig: 6,3 % unter Rofecoxib und 6,5 % unter Naproxen. 5742 Patienten (71,1 %) nahmen die zugeteilte Medikation bis Studienende ein. Während eines medianen Follow-ups von 9,0 Monaten (Range 0,5–13 Monate) traten unter Behandlung mit Rofecoxib 2,1 bestätigte gastroduodenale Ereignisse pro 100 Patienten-Jahre auf, unter Therapie mit Naproxen wurden 4,5 pro 100 Patienten-Jahre beobachtet (Relatives Risiko 0,5; 95 % Confidence Intervall 0,3–0,6;  $p < 0,001$ ). Die entsprechenden Raten komplizierter bestätigter Ereignisse (Perforation, Obstruktion, schwere Blutungen im oberen Gastrointestinalbereich) betragen 0,6 pro 100 Patienten-Jahre unter Rofecoxib und 1,4 pro 100 Patienten-Jahre unter Naproxen (Relatives Risiko 0,4; 95 % CI, 0,2–0,8;  $p = 0,005$ ). Die Inzidenz von Myokardinfarkt war unter den Patienten in der Naproxen-Gruppe geringer als unter den mit Rofecoxib behandelten Patienten (0,1 % vs. 0,4 %; Relatives Risiko 0,2; 95 % CI, 0,1–0,7). Die Gesamt-Mortalitätsrate und die Rate an kardiovaskulären Todesfällen waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

**Schlußfolgerung der Autoren:** Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis treten unter der Behandlung mit Rofecoxib, einem selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor, signifikant weni-

ger, klinisch wichtige, unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt auf als unter Behandlung mit dem nicht-selektiven Cyclooxygenase-Inhibitor Naproxen. Die klinische Wirksamkeit beider Substanzen ist vergleichbar.

In Österreich ist Rofecoxib (Vioxx®) indiziert zur symptomatischen Behandlung der Osteoarthritis (Arthrose).

## KOMMENTAR DES EXPERTEN

Die gastrointestinale Toxizität nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) stellt ein eminentes und bislang unbefriedigend gelöstes Problem dieser an sich segensreichen Medikamentenklasse dar. Klassische oder neuerdings auch „nicht-selektiv“ genannte NSAR führen pro Jahr bei etwa 2 bis 4 Prozent der Patienten, die sie einnehmen, zu schweren Nebenwirkungen, wie Ulcera und deren Komplikationen, gefürchtet vor allem die gastrointestinale Blutung. Aufgrund der weitverbreiteten Einnahme von NSAR für die verschiedensten Indikationen ergibt sich daraus eine hohe Morbidität und auch Mortalität. Für die USA wurde sehr plakativ berechnet, daß an den Komplikationen von NSAR deutlich mehr Menschen versterben als am Myelom bzw. etwa gleich viele wie an AIDS. Eine Verbesserung der Situation wurde durch den zusätzlichen Einsatz von sog. Magenschutzmedikamenten, vor allem Protonenpumpeninhibitoren und Misoprostol, erzielt. Ihr Einsatz muß allerdings aus Kostengründen auf die im weiteren definierten Risikogruppen wie Ulcusanamnese, höheres Lebensalter, Polymorbidität, u. a. beschränkt bleiben.

Durch die Beschreibung der Isoenzyme der Cyclooxygenase (COX) gelang es, der COX-1 die konstitutive Wirkung auf die Produktion von Prostaglandinen, verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Integrität der

gastrointestinalen Mukosa und die physiologische Plättchenaggregation, der COX-2 die induzierbare Wirkung auf die Produktion von Prostaglandinen, verantwortlich für Entzündung und Schmerz, zuzuordnen. Diesem Konzept folgend gelang es, selektive Hemmer der COX-2 zu entwickeln, die sog. Coxibe. Nach Bestätigung der Theorie, nämlich den NSAR vergleichbare Wirkung der Coxibe bei deutlich geringerer gastrointestinaler Toxizität, in der Praxis einer ganzen Reihe kleinerer Studien, liegt jetzt in der VIGOR-Studie eine große klinische Studie mit Rofecoxib vor.

Untersucht wurde die Inzidenz klinisch bedeutsamer gastrointestinaler Ereignisse wie symptomatische Ulcera, Blutungen, Perforationen und Obstruktionen, aber auch das Risiko einer Blutung im gesamten oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, sowie Beendigung der Medikation wegen abdomineller Beschwerden. 8076 Patienten mit chronischer Polyarthritiden wurden dabei für eine Medikation mit entweder 50 mg Rofecoxib (Vioxx®) 1 x täglich oder Naproxen 500 mg (z. B. Proxen®, Naprobene®, Nycopren®) 2 x täglich randomisiert. Die Studie lief über 12 Monate und wurde nach intention-to-treat-Kriterien ausgewertet. 71 % der Patienten beendeten die Studie, die mittlere Beobachtungsdauer

betrug 9 Monate. Die klinische Wirksamkeit von Rofecoxib und Naproxen war gleichwertig, die Therapieabbruchrate wegen mangelnder Wirksamkeit betrug für beide Medikamente ca. 6,5 %.

In der Rofecoxib-Gruppe ereigneten sich pro 100 Patienten-Jahre 2,1 schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse, verglichen mit 4,5 in der Naproxen-Gruppe, die entsprechenden Zahlen für schwere gastrointestinale Komplikationen war 0,6 für Rofecoxib und 1,4 für Naproxen. Beide Zahlen zeigen eine signifikante Risikoreduktion bezüglich gastrointestinaler Komplikationen für Rofecoxib gegenüber Naproxen. Ein Restrisiko gastrointestinaler Komplikationen bleibt allerdings auch bei Rofecoxib bestehen; darin könnte sich die spontane Hintergrund-Ulcusrate der gesunden Normalbevölkerung verbergen. Auch das Risiko für Blutungen insgesamt im oberen/unteren Gastrointestinaltrakt war für Rofecoxib signifikant niedriger, ebenso die Studienabbrüche wegen Dyspepsie o. ä. Interessanterweise war die Inzidenz von Myokardinfarkten in der Naproxengruppe signifikant geringer, nicht aber die Rate an kardiovaskulären Todesfällen. Nachdem die Gabe von Aspirin, auch niedrig dosiert, ein Ausschlußgrund für diese Studie war, unterstreicht dies wohl die auch vor-

handene COX-1 Wirkung von Naproxen bzw. die COX-2 Selektivität von Rofecoxib. Trotz der strengen Selektion dürften doch einige Patienten mit einer Indikation für Aspirin in die Studie „gerutscht“ sein.

Zusammenfassend belegt die vorliegende klinische Studie die gegenüber einem klassischen, nicht-selektiven NSAR bei vergleichbarer Wirkung signifikant geringere gastrointestinale Toxizität von Rofecoxib, einem selektiven Inhibitor der entzündungsvermittelnden COX-2 an einer großen Zahl von Patienten mit chronischer Polyarthritiden. Es ist anzunehmen, daß auf Basis dieser Studie Rofecoxib, welches in Österreich bisher nur für die Behandlung der Arthrose zugelassen ist, seine zugelassene Indikation erweitern wird können. In Bestätigung früherer Resultate zeigt die VIGOR-Studie an einer großen Patientenzahl im klinischen Alltag das den klassischen NSAR überlegene gastrointestinale Nebenwirkungsprofil von Rofecoxib. Es ist zu hoffen, daß dadurch auch die Kassenzulassung der Coxibe in Österreich, dem internationalen Trend folgend, erleichtert werden wird.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Knoflach, I. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wels

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)