

Wer braucht einen PPI-Magenschutz?

Erfolgreiche Strategien zur Prävention NSAR-induzierter Ulzera

LUGANO – Säurehemmung mittels Protonenpumpenblocker (PPI), Eradikation von Helicobacter, Behandlung mit einem Coxib – diese Präventionsstrategien stehen zur Verhinderung gastrointestinaler Komplikationen bei Behandlungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) im Vordergrund. Ob die Patienten zur Herz- und Gefäßprophylaxe noch Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen, beeinflusst die Wahl geeigneter Präventionsstrategien entscheidend. Dazu sprach Professor Dr. Pierre Michetti, Division de Gastroentérologie et de Hépatologie, CHUV, Lausanne, im Rahmen der Jahresversammlung 2005 der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie an einem Symposium, das von Takeda Pharma unterstützt wurde.

Das wichtigste Ziel der Präventionsstrategien ist die Verhinderung von symptomatischen Ulzera und von Ulkuskomplikationen. Der Referent betonte, dass von 1200 Patienten, die NSAR während mehr als zwei Monaten einnehmen, eine Person infolge einer gastrointestinalen Komplikation stirbt. Ein sehr hohes Risiko für erneute Ulkuskomplikationen weisen Patienten auf, bei denen in der Anamnese bereits eine Ulkusblutung vorgekommen ist. Die Verwendung eines NSAR (Diclofenac) zusammen mit einem PPI erwies sich bei Arthritis- und Arthrosepatienten im Rahmen einer sechsmonatigen, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie als gleich wirksame Sekundärprophylaxe von Ulkusblutungen wie die Behandlung mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib¹. Es wäre aber falsch zu glauben, dass die beiden Präventionsstrategien das Blutungsrisiko vollständig eliminieren könnten. In dieser Studie betrug das Risiko einer erneuten

Blutung innerhalb von sechs Monaten 5 bis 6%.

Bei der Prophylaxe ist zu beachten, dass der Vorteil der Coxibe bezüglich gastrointestinaler Komplikationen verschwindet, wenn



Professor Dr. Pierre Michetti

gleichzeitig mit ASS oder Antikoagulantien behandelt wird. Für antikoagulierte Patienten liegt zwar keine randomisierte Studie vor, aber in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie bei über 66-jährigen Personen mit Langzeit-Antikoagulation wurde nachgewiesen, dass das Risiko oberer Magen-Darm-Blutungen sowohl bei Verwendung von nicht selektiven NSAR als auch unter Behandlung mit Coxiben in vergleichbarem Umfang erhöht ist².

Helicobacter pylori und NSAR sind unabhängige Risikofaktoren, die gesondert anzugehen sind. Wird eine länger dauernde Behandlung mit NSAR begonnen, sollte man *H. pylori* eradizieren. Auch bei aktueller oder anamnestisch bekannter Ulkuserkrankung muss ein *H. pylori*-Befall gesucht und behandelt werden.

Prof. Michetti empfiehlt folgende Präventionsstrategien zur Verhinderung von gastrointestinalen Komplikationen in Zusammenhang mit NSAR (in Anlehnung an amerikanische Empfehlungen³):

- Patient ohne kardio- und zerebrovaskuläres Risiko, das eine ASS-Prophylaxe erforderlich machen würde:

→ Bei geringem gastrointestinalem Risiko für NSAR-Therapie: Behandlung mit einem nicht selektiven NSAR.

→ Bei moderatem Risiko: in erster Linie ein PPI zusammen mit einem NSAR, in zweiter Linie ein Coxib.

→ Bei hohem Risiko: Eine Behandlung bevorzugen, die sich nicht auf NSAR stützt. In Betracht kommt auch ein PPI zusammen mit einem Coxib.

- Wenn der Patient eine ASS-Prophylaxe benötigt:

→ Bei geringem gastrointestinalem Risiko: PPI zusammen mit nicht selektivem NSAR. Eine Behandlung erwägen, die sich nicht auf NSAR stützt.

→ Bei moderatem Risiko: PPI unbedingt erforderlich, wenn mit einem NSAR behandelt wird. Eine

Behandlung erwägen, die sich nicht auf NSAR stützt.

→ Bei hohem Risiko: PPI auch dann erforderlich, wenn eine

Behandlung bevorzugt wird, die sich nicht auf NSAR stützt.

Referenzen:

¹ Chan FK et al.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazol in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 2104–2110.

² Battistella M et al.: Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 189–192.

³ Fendrick M: COX-2 inhibitor use after Vioxx: careful balance or end of the rope? *American Journal of Managed Care* 2004; 10: 740–741.

COX-2-Hemmung

So wirkt sie sich in Gefässen aus



Professor Dr. Kay Brune

LUGANO – „Es fällt nicht leicht, inmitten der aktuellen Diskussion zu bekennen, dass man immer noch an die Substanzklasse der COX-2-Hemmer glaubt“, sagte Professor Dr. Kay Brune, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Universität Erlangen, Deutschland. Er vermittelte aufschlussreiche Hintergrundinformationen aus pharmakologischer Sicht.

- In den Blutgefässen sind drei Spieler beteiligt. Im Endothel wird durch COX-2 Prostazyklin produziert, das die Plättchenaggregation hemmt und durch Einwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur eine Vasodilatation bewirkt. In den Thrombozyten wird durch COX-1 Thromboxan produziert, das die Plättchenaggregation und die Vasokonstriktion fördert.
- Naproxen in hoher Dosierung (1 g pro Tag) hemmt die Bildung sowohl des vasoaktiven Schutzstoffes Prostazyklin als auch von Thromboxan (balancierte Hemmung).
- ASS in niedriger „Cardio“-Dosierung wird bereits während der Absorption und in der Leber metabolisiert. Weil alle Blutplättchen innerhalb von 30 Minuten die Wand des Magen-Darm-Traktes passieren, reichen 100 mg ASS aus, um deren COX-1 irreversibel und vollständig zu blockieren und die Thromboxanbildung zu verhindern (scheinbar selektive Hemmung).
- Coxibe beeinflussen die Thromboxanbildung nicht, hemmen aber im Endothel die Prostazyklinbildung (akute Störung der Balance).
- In atherosklerotischen Plaques exprimieren viele Zellen (z. B. Makrophagen, Bindegewebszellen) COX-2. Alle COX-Hemmer können bei vorbestehender Atherosklerose problematisch sein, weil Heilungsprozesse in den Plaques gestört werden können. „Der COX-2 ist es egal, ob sie selektiv oder nicht selektiv gehemmt wird“, so der Referent.
- Alle COX-Hemmer können das Infarktrisiko erhöhen. Entscheidend sind Intensität und Dauer der intravasalen Hemmung der Prostazyklinsynthese. Möglicherweise wirkt sich das Drug-Holiday-Konzept günstig aus. Die Auswahl des geeigneten Coxibs sollte aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften erfolgen.
- Schliesslich erinnerte der Referent an einen wichtigen Vorteil der Coxibe, der oft vergessen wird: Patienten mit Asthma, das durch ASS ausgelöst wird, müssen keine Asthma-reaktionen befürchten. Dies wurde durch Reexpositionstudien mit Celecoxib und Rofecoxib nachgewiesen.

Behandlung mit Antirheumatika

Kardiovaskuläre Risiken im Fokus

LUGANO – Mit dem Rückzug des COX-2-Hemmers Rofecoxib am 30. September 2004 rückte das kardiovaskuläre Risiko- profil plötzlich ins Zentrum der Diskussion über Antirheumatika. Wichtige Aspekte beleuchtete Dr. Stephan Reichenbach, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern.



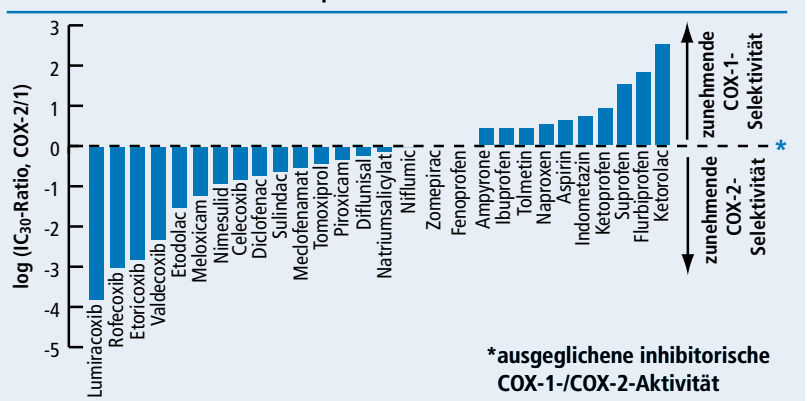
Dr. Stephan Reichenbach

klar gewesen wäre, dass das Myokardinfarktrisiko unter Rofecoxib 2,24-fach erhöht war¹. Bei der Metaanalyse von elf Beobachtungsstudien, die allerdings anfällig sind für systematische Verzerrungen, errechneten die Autoren für Naproxen eine Myokardinfarkt-Risikoreduktion von lediglich 14%. Die „Naproxenhypothese“ zur Erklärung des erhöhten kardiovaskulären Risikos unter Rofecoxib

wurde durch diese Resultate erschüttert.

Im Rahmen randomisierter Studien wurden Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko weitgehend ausgeschlossen. Sehr oft weisen aber Patienten, die Coxibe verwenden, mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Im Vergleich zu Studienteilnehmern muss in der ärztlichen Alltagssituation mit einem durchschnittlich 9-fach erhöhten Myokardinfarkt-Grundrisiko gerechnet werden. Während in Studienpopulationen mit Rofecoxib eine NNH (Number Needed to Harm) von 610 resultiert, schrumpft die NNH in der Alltagspopulation auf 70 zusammen. Aufgrund des kardiovaskulären Risi-

Antirheumatika im breiten Spektrum der COX-1- und COX-2-Selektivität



Darstellung der Ergebnisse eines anerkannten Assay zur Bestimmung der COX-1- und COX-2-Selektivität verschiedener Antirheumatika. Wirkstoffe auf der Null-Linie hemmen COX-1 und COX-2 gleich stark. (nach Warner und Mitchell²)

kos in der Bevölkerung verblasst also der Vorteil der Coxibe hinsichtlich gastrointestinaler Sicherheit, während der Nachteil der kardiovaskulären Toxizität in den Vordergrund rückt, legte der Referent dar.

Referenzen:

¹ Juni P et al.: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–2029.

² Warner T and Mitchell J: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB Journal* 2004; 18: 790–804.