

Gastrointestinales Verträglichkeitsprofil von NSAR

Celecoxib schont den gesamten GI-Trakt

PARIS – Verschiedentlich wurde der Dünndarm – bis zur Einführung der Kapselendoskopie – als „gastroenterologisches Niemandsland“ bezeichnet¹. Aufgrund diagnostischer Probleme gab es bisher auch nur wenige Daten zur Schädigung des unteren GI-Trakts durch NSAR. Bei einem Satelliten-Symposium von Pfizer während der 15th United European Gastroenterology Week (UEGW 2007) wurden Daten zur Rolle der umfassenden Gastroprotektion vorgestellt.

Einleitend zog Professor Dr. Angel Lanas, University of Zaragoza, Spanien, eine kurze Bilanz und erklärte zum Status quo: „Bis vor kurzem konzentrierten sich Studien zur gastrointestinalen Toxizität von NSAR in erster Linie auf den oberen GI-Trakt.“²⁻⁵ Erst allmählich hat sich herauskristallisiert, dass es im gesamten Verdauungstrakt zu NSAR-bedingten Komplikationen kommen kann.⁶



Professor Dr. Angel Lanas

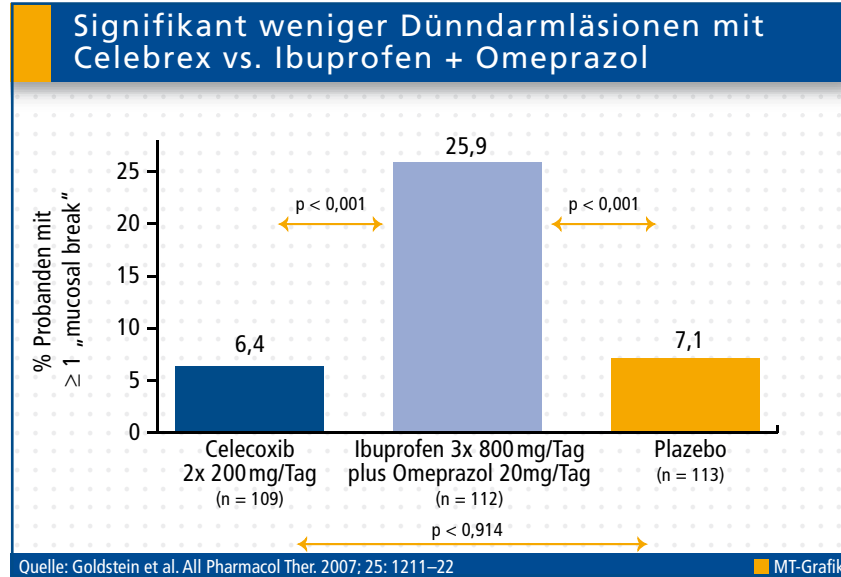
Problembewusstsein lässt zu wünschen übrig

Der analgetische und antiinflammatorische Benefit von NSAR steht ausser Frage, so Prof. Lanas, doch sollte man sich bewusst sein, dass sich – insbesondere bei Risikopatienten – schwere bis fatale gastrointestinale Komplikationen ereignen können.⁷ Obwohl das gastrointestinale Komplikationsrisiko unter NSAR-Therapie seit Jahrzehnten bekannt ist, werden diese Medikamente weltweit millionenfach verordnet, ohne gastroprotektive Massnahmen zu treffen, kritisierte Professor Dr. Herbert Kellner, Internist und Rheumatologe, Universität München. Er

verwies auf eine Reihe von Studien⁸⁻¹¹, die zwischen 2002 und 2007 publiziert worden waren und ein Patientengut von insgesamt knapp 250 000 Patienten repräsentieren: „Mehr als drei Viertel der Patienten, bei denen mindestens ein für gastrointestinale Komplikationen prädisponierender Risikofaktor bekannt war, erhielten NSAR ohne protektive Zusatztherapie.“

Ns-NSAR plus PPI oder COX-2 selektive NSAR?

Heute stellt sich die Frage, wie man Patienten unter NSAR-Therapie vor gastrointestinalen Problemen im oberen und unteren GI-Trakt schützen kann. Grundsätzlich bieten sich zwei Strategien an: Man kann NSAR mit Protonenpumpenblockern (PPI) kombinieren, die zumindest im



oberen GI-Trakt eine Schutzwirkung entfalten.^{12,13} Alternativ kommen COX-2 selektive NSAR wie Celecoxib in Frage. Für Celecoxib ist inzwischen bekannt¹⁴, dass – im Vergleich mit nichtselektiven NSAR (ns-NSAR) – die Rate gastroduodenaler Ulzera verringert werden kann.



Professor Dr. Herbert Kellner

Gastrointestinale Verträglichkeit von Celecoxib

Studien mit gesunden Probanden haben entscheidende Erkenntnisse zum Risiko von NSAR-bedingten Läsionen im unteren GI-Trakt geliefert. Eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie hat gezeigt, dass mit Celecoxib (Celebrex®) nicht mehr „mucosal breaks“ im Dünndarm auftraten als unter Placebo (6,4% vs. 7,1%).⁶ Die Rate von Dünndarmläsionen war signifikant geringer als bei den mit Ibuprofen plus Omeprazol behandelten Probanden (6,4% vs. 25,9%).⁶ Dies legt nahe, dass von PPI kaum ein Schutzeffekt hinsichtlich Läsionen im unteren GI-Trakt zu erwarten ist, konstatierte Prof. Kellner (Grafik).

Chan et al.¹⁵ haben bei Patienten (mit und ohne begleitende Aspirin-Gabe) und Ulkusblutung in der Anamnese das Risiko einer Rezidivblutung unter Celecoxib vs. Diclofenac plus Omeprazol untersucht. Sie fanden folgende Wahrscheinlichkeiten für eine Rezidivblutung innerhalb von sechs Monaten:

Alle Patienten:

- Celecoxib: 4,9%
- Diclofenac + Omeprazol 6,4%

Patienten ohne ASS-Gabe:

- Celecoxib: 4,5%
- Diclofenac + Omeprazol 5,6%

Sie fanden, dass die alleinige Celecoxib-Therapie einen vergleichbaren Schutzeffekt bietet wie die Kombination aus ns-NSAR + PPI.¹⁵

Zusammenfassend erläuterte Prof. Kellner:

- dass COX-2 selektive NSAR wie Celecoxib in Kombination mit

einem PPI bei Hochrisikopatienten eine ähnliche Gastroprotektion ermöglichen können¹⁵

- und dass sich bei älteren Patienten unter Celecoxib + PPI das Risiko vermindern lässt, wegen gastrointestinaler Komplikationen hospitalisiert zu werden.¹⁶

Referenzen:

- Rieman, J.: MMW-Fortschr Med 2001;20
- Silverstein, F.E. et al.: JAMA 2000; 284: 1247–1255
- Bombardier, C. et al.: N Engl J Med 2000; 343: 1520–1528
- Schnitzer, T.J. et al.: Lancet 2004; 364: 665–674
- Singh, G. et al.: Am J Med 2006; 119:255–266
- Goldstein, J.L. et al.: Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1211–1222
- Lanas, A. et al.: Am J Gastroenterol 2005; 100: 1685–1693
- Rahme, M. et al.: Rheumatology 2007; 46: 265–272
- Van Soest, E.M. et al.: Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 267–275
- Sturkenboom et al.: Rheumatology 2003; 42(suppl 3): iii23–iii31
- Smalley, W. et al.: Arthritis Rheum 2002; 46 2195–2200
- Scheiman, J.M. et al.: Am J Gastroenterol 2006; 101: 701–710
- Lai, K.C. et al.: New Engl J Med 2002; 346: 2033–2038
- Moore et al.: Arthritis Res Ther 2005; 7 R644–665
- Chan, F. et al.: N Engl J Med 2002; 347: 2104
- Rahme, E. et al.: Arthritis Rheum 2007; 57: 748–755
- Tramier, M.R. et al.: Pain 2000; 85: 169

Effekte von Celecoxib auf den gesamten GI-Trakt Prospektive Studien für mehr Sicherheit

PARIS – Professor Dr. Byron Cryer, University of Texas, Dallas, präsentierte beim Pfizer Satelliten-Symposium anlässlich der UEGW 2007 drei grosse Studien, die klinisch relevante Läsionen im oberen und unteren GI-Trakt evaluieren.



Professor Dr. Byron Cryer

- Die CONDOR-Studie¹ (n = 4 402) wird die gastrointestinale Verträglichkeit von Celecoxib vs. Diclofenac + Omeprazol bei Risikopatienten vergleichen. Therapiedauer sechs Monate, Follow-up für weitere sechs Monate.
- Bei GI REASONS² hingegen handelt es sich um eine offene NSAR-Studie über 6,5 Monate zur Erfassung gastrointestinaler

Komplikationen bei rund 8 000 Arthrose-Patienten.

- Die PRECISION-Studie³, eine multizentrische Doppelblindstudie, soll Sicherheitsdaten zur Therapie mit Celecoxib vs. Ibuprofen oder Naproxen liefern. Rund 20 000 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis sollen eingeschlossen werden.

Therapiedauer: vier Jahre.

Von diesen drei Studien, so Prof. Cryer, erhofft man sich fundierte Kenntnisse über die Risikopatienten für gastrointestinale Komplikationen. Darüber hinaus erwartet man eine realistische Einschätzung des gastrointestinalen Risikoprofils von Celebrex®. Beides zusammen sollte dazu beitragen, das künftige Management von Patienten unter einer Therapie mit NSAR zu optimieren.

Referenzen:

- www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00141102?order=32
- www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00373685?state=1NA%3ASC
- www.clinicaltrials.gov/ct/show/

Gastrointestinale Komplikationen unter NSAR Unverändert unterschätzt

PARIS – Beim Pfizer Satelliten-Symposium anlässlich der UEGW 2007 liess Professor Dr. Angel Lanas, Spanien keinen Zweifel daran, dass gastrointestinale Komplikationen im Zusammenhang mit NSAR unverändert unterschätzt werden.

Prof. Lanas verwies auf eine Studie von Tramier et al.¹⁷, die ein Rechenmodell entwickelt haben, um das gastrointestinale Risikoprofil von ns-NSAR und Acetylsalicylsäure (ASS) zu ermitteln. Nach der Behandlung mit ns-NSAR oder ASS über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten muss demnach mit folgenden Risiken gerechnet werden¹⁷:

- 1 von 5 Patienten entwickelt ein endoskopisch objektivierbares Ulkus
- 1 von 68 Patienten entwickelt ein symptomatisches Ulkus
- 1 von 145 Patienten entwickelt eine Ulkusblutung
- 1 von 1 200 Patienten wird an den Komplikationen der Ulkusblutung sterben.

Mit zunehmendem Alter lässt sich eine Zunahme der Hospitalisationen wegen gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen erkennen. Bei den Anwendern von ns-NSAR ist dieses Risiko jedoch bereits ab dem 50. Lebensjahr mehr als doppelt so hoch, berichtete Prof. Lanas. Er gab auch zu bedenken, dass die Mortalitätsrate nach oberen wie auch unteren gastrointestinalen Komplikationen bei etwa 5% liegt, obwohl solche unerwünschten Ereignisse wesentlich häufiger den oberen GI-Trakt betreffen.

Gekürzte Fachinformation Celebrex® (Celecoxib) KASSENZULÄSSIG Celebrex, ein Hemmer der Prostaglandinsynthese mit hoher Selektivität für COX-2. Verschreibung unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses. **Indikationen:** Symptomatische Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis und chronischer Polyarthritis. **Dosierung:** Niedrigste wirksame Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum. Notwendigkeit sowie Ansprechen auf die Therapie sind regelmässig zu überprüfen. **Arthrose:** 200 mg/d, **Maximaldosis:** 400 mg/d; **Polyarthritis:** 100 mg–200 mg 2mal/d. Celebrex kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Gleiche Dosierung für ältere Pat. mit durchschnittlichem Körpergewicht, Pat. mit leicht bis mässig eingeschränkter Nieren-, leicht eingeschränkter Leberfunktion. Bei älteren Pat. mit Körpergewicht <50 kg: Anfangsdosis 200 mg/d. Bei Pat. mit mässig eingeschränkter Leberfunktion max. Dosis: 200 mg/d. **Kontraindikationen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Celebrex, Sulfonamide, Acetylsalicylsäure oder NSAR, andere selektive COX-2 Inhibitoren, 3. Trimenon Schwangerschaft, Stillzeit, aktive Magen-, Duodenalulzera, gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen, Herzinsuffizienz, klinisch gesicherte KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. **Vorsichtsmassnahmen:** Ältere Pat. und Pat. mit reduziertem AZ, gleichzeitige Einnahme von anderen NSAR, bestehende oder anamnestiche GI-Erkrankungen, Pat. mit erheblichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Zwischenfälle (Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen), kardiovaskulären Erkrankungen oder peripherer Verschlusskrankheit, Wasserretention und entsprechender Prädisposition, Dehydratation sowie fortgeschrittenem Leber- oder Nierenleiden. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege. Therapieabbrüche wegen NW vergleichbar mit Placebo. **Interaktionen:** Orale Antikoagulantien, Fluconazol (Cytochrom 2C9 Inhibitoren), Methotrexat, Lithium. **Packungen:** Kapseln à 100 mg; 30; à 200 mg; 30, 100. Verkaufskategorie B. **Vertrieb:** Pfizer AG, Zürich. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. 08MAR05

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Pfizer AG
Objektverantwortung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Vivien Heinz, Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages