

Neue Perspektiven und Strategien

NSAR-Therapie: So verordnen Sie im 2006

LOS ANGELES – Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören als Schmerzmittel und Entzündungshemmer zu den am häufigsten eingesetzten Pharmaka. Gleichzeitig verursacht die Substanzklasse gastrointestinale und kardiovaskuläre Komplikationen. Über neue Erkenntnisse und Therapiestrategien im Umgang mit NSAR berichtete Professor Dr. James M. Scheiman, Universität Michigan, an einem Satellitensymposium von AstraZeneca im Rahmen der Digestive Disease Week 2006.

Die Einführung der selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer kam mit dem Versprechen, die Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen zu senken. Dieses Versprechen lässt sich nur mit Einschränkungen erfüllen: Sobald Acetylsalicylsäure (ASS) mit im Spiel ist, geht die Gastroprotektion weitgehend verloren. Die CLASS-Studie¹ zeigte bereits, dass Ulzera und andere gastrointestinale Komplikationen unter Celecoxib in Verbindung mit ASS fast genauso häufig sind wie unter klassischer NSAR-Therapie.

Die gleichzeitige Gabe von ASS schien aber aus kardiologischer Sicht sinnvoll: Cyclooxygenase-2-Hemmer haben keine Wirkung auf die COX-1-vermittelte Plättchenaggregation. Sie verschieben das Thromboxan-Prostazyklin-Gleichgewicht zugunsten des Vasokonstriktors Thromboxan mit daraus resultierendem erhöhtem thrombotischem Potenzial.

Die daraus abgeleitete Empfehlung, Cyclooxygenase-2-Hemmer mit ASS zu kombinieren, um plättchenhemmende Eigenschaften zu erhalten, führte jedoch nicht zu der erhofften kardiovaskulären Risikoreduktion².

Zudem ging durch die Kombination der Vorteil der besseren gastro-intestinalen Verträglichkeit zum Teil verloren, wie Professor Dr. Jay Goldstein, Universität Illinois in Chicago, an diesem Kongress zeigte. Bereits nach einer Woche Therapie mit ASS 325 mg und Celecoxib 200 mg entwickelten 18,7% der Probanden ein endoskopisch nachweisbares Ulkus³. Unter Naproxen 500 mg b.i.d. plus ASS traf dies auf 27,3% der Probanden zu. ASS plus Placebo verursachte in dieser Studie bei 7,6% der Probanden ein Ulkus. Reduziert man die ASS-Dosis auf 81 mg, sieht es etwas besser aus, doch ein Teil der gastro-

protektiven Wirkung geht immer noch verloren: In einer Studie mit 662 gesunden Probanden, die ASS in Verbindung mit Celecoxib, Naproxen oder Placebo einnahmen, wurden in der Celecoxib/ASS-Gruppe bei 7% der Probanden Ulzera verzeichnet im Vergleich zu 1,6% unter ASS plus Placebo⁴. Unter Naproxen plus ASS fand sich bei jedem vierten Probanden ein Ulkus.

Nach dem weltweiten Rückzug des Cyclooxygenase-2-Hemmers Rofecoxib konnte inzwischen für die meisten Cyclooxygenase-2-Hemmer ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt werden⁵.

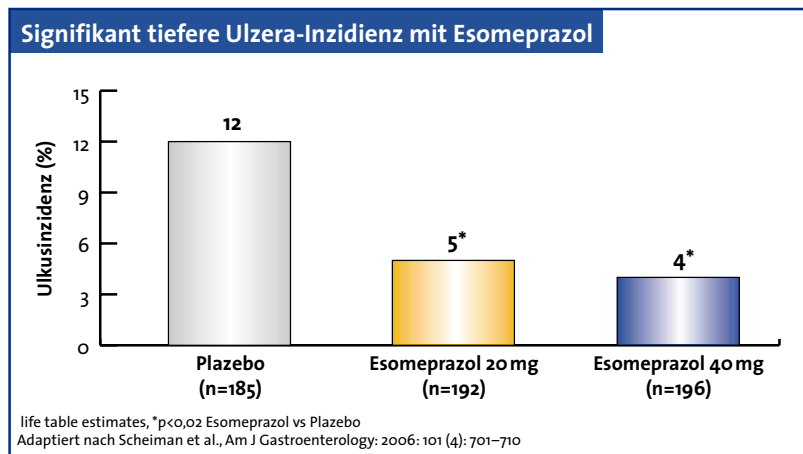
Alle NSAR in der Kritik

Auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA veröffentlichte ein Statement, in dem vor kardiovaskulären Risiken gewarnt wird: Nicht nur eine Therapie mit selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, den Coxiben, sondern auch klassische nichtsteroidale Antirheumatika können das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, berichtete Prof. Scheiman.

Der Mechanismus dieses Risikos ist aber noch nicht gänzlich geklärt. Als Erklärungsmodell dient die Hemmung der Prostazyklinsynthese am Endothel, die allen NSAR

teil von Esomeprazol im Vergleich zu anderen Protonenpumpenhemmern liegt unter anderem in der Fähigkeit begründet, den intragastrischen pH-Wert länger über vier zu halten⁴.

- Referenzen:**
¹ Yeomans ND et al.: Prevention of Low-Dose Aspirin-Associated Gastrointestinal Ulcers and Upper Gastrointestinal Symptoms in Patients Receiving Esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology* 2006; 130 (4 Suppl2): A-81 abstract 561 & oral presentation at DDW 2006, Los Angeles.
² Yeomans ND et al.: Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
³ Katz PO et al.: Positive association between intragastric and intraesophageal acid control and healing of Los Angeles Grade C and D Erosive Esophagitis: Results of a prospective, controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (4 Suppl 2): A-14 abstract 69 and oral presentation at DDW 2006, Los Angeles.
⁴ Miner P et al.: Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-2620.



Inzidenz gastroduodenaler Ulzera nach sechs Monaten Therapie mit Esomeprazol oder Placebo⁶.

Kardio-Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure

70% weniger Blutungsrisiko mit Esomeprazol

LOS ANGELES – Das Risiko eines gastroduodenalen Ulkus für Patienten, die niedrigdosierte Acetylsalicylsäure zur kardiovaskulären Prophylaxe einnehmen, wird durch den Protonenpumpenhemmer Esomeprazol um 70% gesenkt¹. Das berichtete Professor Dr. Angel Lanas, Universitätsklinikum Saragossa, an der Digestive Disease Week 2006.

Niedrigdosierte Acetylsalicylsäure (ASS) ist heute in der Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen nicht mehr wegzudenken. ASS erhöht aber das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung. Die Prävalenz endoskopischer Ulzera bei Patienten, die niedrigdosierte ASS einnehmen, liegt bei etwa 11%².

Der spanische Gastroenterologe stellte eine Studie mit 991 Patienten vor, die den Thrombozytenaggregationshemmer in einer Dosis zwischen 75 und 325 mg täglich einnahmen¹. Patienten, die bereits gastrointestinale Symptome wie Sodbrennen aufwiesen, und solche mit erosiver Refluxösophagitis wur-

den von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten waren älter als 60 Jahre und hatten ein erhöhtes Risiko für gastroduodenale Komplikationen.

Nach sechs Monaten hatten unter gleichzeitiger Therapie mit Esomeprazol 20 mg acht Patienten (1,6%) ein Ulkus entwickelt. Unter Placebo wurde ein Ulkus bei 27 Patienten (5,4%) endoskopisch nachgewiesen. Zudem kamen unter Esomeprazol auch Symptome wie epigastrische Schmerzen und Sodbrennen seltener vor.

In einer Studie zur Therapie der erosiven Refluxösophagitis zeigte Professor Dr. Philip O. Katz, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, dass die gemessene Säuresuppression im Magen mit den

exzellenten Heilungsraten unter Esomeprazol korrelierte³. Bei 69,9% der 103 Patienten mit erosiver Refluxösophagitis (Los Angeles Grad C-D) konnte innerhalb eines Monats eine Heilung erzielt werden.

Bei Patienten mit geheilter Ösophagitis war am Tag 5 der Therapie mit Esomeprazol 10 oder 40 mg der intragastrische pH-Wert über 61,3% des Tages über einem Wert von vier. Bei Patienten ohne endoskopische Heilung konnte der pH-Wert in 42% der Zeit über diesem Schwellenwert gehalten werden. Je länger der pH-Wert im Magen über der kritischen Grenze von vier lag, um so höhere Heilungsraten wurden erzielt und um so mehr Symptome wurden gebessert. Der Vor-

Behandlungsschema⁵

	Ohne/Geringes gastrointestinales Risiko	NSAR*-assoziiertes gastrointestinales Risiko
Kein kardiovaskuläres Risiko, keine ASS	Klassisches NSAR	COX-2-Hemmer oder NSAR + PPI ⁺ oder andere Schmerzmittel
Kardiovaskuläres Risiko eventuell ASS	Klassisches NSAR + PPI bei begleitenden Risikofaktoren oder alternative Schmerzmittel erwägen	NSAR muss mit einem PPI kombiniert werden oder alternative Schmerzmittel erwägen

⁺ Protonenpumpenhemmer * Ibuprofen sollte bei Patienten mit ASS vorsichtig eingesetzt werden
⁵ Fendrick MA et al.: COX-2 inhibitor use after Vioxx: Careful balance or end of the rope? *American Journal of Managed Care* 2004; 10: 740-741.

gemeinsam ist und ebenfalls mit einem prothrombotischen Potenzial einhergeht.

Praxistipps für 2006

Diese Erkenntnisse haben zu einer neuen Nutzen-Risiko-Bilanz der NSAR geführt. Für die Praxis bedeutet das: Ist eine Therapie gegen Schmerz und Entzündung indiziert, orientiert sich im Jahr 2006 die Wahl des Antirheumatikums sowohl am kardiovaskulären als auch am gastrointestinalen Risiko, so Prof. Scheiman. Die neue Strategie heisst aber auch, alle individuellen Risikofaktoren des Patienten zu kennen, um für jeden die optimale Therapie zu finden (siehe Behandlungsschema unten).

Konkrete Empfehlungen formulierte auch Prof. Goldstein: Eine exzellente Alternative bei Schmerzen ist Paracetamol. Ist ein nicht-selektives NSAR notwendig, sollte es immer so niedrig dosiert wie möglich verschrieben werden. Liegen bei einem Patienten Risikofaktoren für NSAR-assoziierte Komplikationen vor, sollte gleichzeitig ein Protonenpumpenhemmer verschrieben werden.

In neuen Studien wurde die Wirksamkeit des Protonenpumpenhemmers Esomeprazol in der Ulkusprävention bei Risikopatienten unter NSAR-Therapie untersucht⁶. In der internationalen PLUTO-Studie bekamen 585 Patienten unter NSAR-Therapie (darunter auch selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer) Esomeprazol in einer Dosierung von 20 oder 40 mg einmal täglich oder Placebo über sechs Monate. Ohne Magenschutz lag die Ulkusinzidenz bei 12,3%. Unter beiden Esomeprazol-Dosierungen wurde diese auf 5,2 bzw. 4,4% reduziert (siehe Grafik links).

Patienten unter Cyclooxygenase-2-Hemmern profitierten ebenso von der Gabe eines Protonenpumpenhemmers wie Patienten unter klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika.

- Referenzen:**
¹ Silverstein FE et al.: Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284 (10): 1247-1255.
² Solomon SD et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-1080.
³ Goldstein JL et al.: The impact of low-dose aspirin on endoscopic gastric and duodenal ulcer rates in users of a non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug or a cyclooxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1489-1498.
⁴ Goldstein JL et al.: Effects of concomitant aspirin (81 mg qd) on incidence of gastric and/or duodenal ulcers in healthy subjects taking celecoxib or naproxen: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (4 Suppl 2): A-81 abstract 562 & oral presentation at DDW 2006, Los Angeles.
⁵ Wong D et al.: Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 204-210.
⁶ Scheiman JM et al.: Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-710.

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
 Information: AstraZeneca AG
 Redaktion: Dr. Anka Stegmeier, Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Nexium® 20/40 Z: Magnesium esomeprazolol trihydrat; MUPS®-Tabletten zu 20 mg und 40 mg; Liste B. I: Behandlung und Langzeitrezidivprophylaxe der Refluxösophagitis, symptomatischer gastroösophagealer Reflux, Eradikation von Helicobacter pylori, Heilung von Helicobacter pylori-assoziiertem Ulcus duodeni, Rezidivprophylaxe von Helicobacter pylori-assoziierten Ulkuserkrankungen, Heilung von durch NSAR (inkl. COX-2 selektiven NSAR) verursachten Magenerkrankungen, Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten, die NSAR (inkl. COX-2 selektiven NSAR) einnehmen. D: Refluxösophagitis 1x40 mg/d, Langzeitrezidivprophylaxe der Refluxösophagitis 1x20 mg/d, symptomatischer gastroösophagealer Reflux 1x20 mg/d oder nach Symptombefreiung bei Bedarf, Heilung/Rezidivprophylaxe von Helicobacter pylori-assoziiertem Ulcus duodeni 2x20 mg/d plus 1 g Amoxicillin plus 500 mg Clarithromycin, Heilung von Ulcera (NSAR bedingt) 1x40 mg/d, Prophylaxe von Ulcera (NSAR bedingt) 1x20 mg/d. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Esomeprazol und substituierten Benzimidazolen. V: bei Auftreten von unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, anhaltendem Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna immer Abklärung einer Malignität. Schwangerschaft. I: Ketoconazol, Itraconazol, Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin. UW: Hautausschlag, Juckreiz, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel, Störungen im Gastrointestinalbereich. Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug, www.astrazeneca.ch