

State of the art NSAR-Therapie 2005

An Herz und Magen denken

CHICAGO – Die optimale Behandlung eines Patienten setzt eine genaue Abschätzung seiner individuellen Risikofaktoren voraus. Die Wahl eines nichtsteroidalen Antirheumatikums hat sich bisher vor allem an der Rate gastrointestinaler Komplikationen orientiert. Neue Erkenntnisse zu kardiovaskulären Risiken der Coxibe erfordern nun ein Umdenken: „Im Jahr 2005 müssen wir zuerst an das Herz denken“, forderte Professor Dr. A. Mark Fendrick, Universität Michigan, Ann Arbor, an einem Satellitensymposium von AstraZeneca im Rahmen der Digestive Disease Week 2005.

Die Einführung der Substanzklasse der Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer hat zu einer erhöhten Bereitschaft geführt, auch Risikopatienten mit diesen für den Magen scheinbar unbedenklichen Wirkstoffen zu behandeln. Zeitgleich mit der Zulassung der Coxibe hat die Hospitalisationsrate aufgrund oberer Gastrointestinalblutungen zugenommen.¹ Was wird passieren, wenn jetzt ein Grossteil dieser Patienten auf klassische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) umgestellt wird? Die

Prävention gastroduodenaler Komplikationen mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) bei Risikopatienten wird jetzt wichtiger denn je.

Strenge Indikationsstellung für COX-2-Hemmer

Die erhöhte Rate kardiovaskulärer Komplikationen in einer Studie mit dem COX-2-Hemmer Rofecoxib² hat zum weltweiten Rückzug dieser Substanz geführt.

In einer anderen Studie³ war eine Kombination aus Parecoxib und Valdecoxib zur postoperativen Analgesie nach koronarem Bypass eingesetzt worden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Standard-Schmerztherapie) erlitten die mit der Coxibkombination behandelten Patienten doppelt so viele schwerwiegende Komplikationen (9,9 bzw. 19,0%). Eine in diesem Jahr veröffentlichte Studie⁴ bestätigte eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Komplikationen für diese beiden Coxibe für Patienten nach einer Bypass-Operation. In einer Studie, in der geprüft werden sollte, ob mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib Darmpolypen zu verhindern sind, war die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen bei Patienten unter Celecoxib, je nach Dosis, um das 2,3–3,4fache gegenüber Placebo erhöht.⁵ „Für verschiedene COX-2-Hemmer konnte mehrfach ein

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt werden.⁶ Alles spricht für einen Klasseneffekt der Coxibe in dieser Hinsicht, wenn auch die verschiedenen Substanzen durchaus unterschiedliche Risiken aufweisen“, so Professor Dr. Scott Solomon, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

Fitzgerald-Hypothese⁷ wieder aktuell

COX-2-Hemmer haben keine Wirkung auf die COX-1-vermittelte Plättchenaggregation. Darüber hinaus verschieben sie das Thromboxan-Prostazyklin-Gleichgewicht zugunsten des Vasokonstriktors Thromboxan mit daraus resultierendem erhöhtem thrombotischem Potential. „Derzeit gibt es keinen Beweis, dass eine Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) das kardiovaskuläre Risiko aufhebt, doch klare Beweise dafür, dass mit ASS der durch die COX-1 vermittelte Schutz der Prostaglandine auf die Magenumukosa verloren geht.“⁸

„Nach einer individuellen Nutzen/Risiko-Abschätzung reduziert sich die Zahl der potentiellen Patienten, bei denen diese Substanzklasse noch eingesetzt werden kann“, so Prof. Solomon. „Coxibe sollten den Patienten vorbehalten sein, die ein geringes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und keine gleichzeitige ASS-Therapie benötigen. Patienten mit kardiovaskulärem Risiko und gleichzeitiger ASS-Therapie sollten mit einem PPI behandelt werden“ (siehe Tabelle).

Vorsicht mit Ibuprofen

Für Ibuprofen ist bereits vor einigen Jahren gezeigt worden, dass

der herzscheidende Effekt von ASS bei gleichzeitiger Einnahme von Ibuprofen verloren geht, berichtete der Experte. Dies bestätigte eine Analyse der Daten von über 7000 Patienten.⁹ Alle hatten wegen kardiovaskulärer Erkrankung eine Low-Dose-ASS-Therapie erhalten. Wer zusätzlich Ibuprofen einnahm, zeigte während des mehrjährigen Studienzeitraums sowohl eine erhöhte Gesamtsterblichkeit als auch eine höhere kardiovaskuläre Mortalität. Bei der Kombination von Diclofenac oder anderen NSAR und ASS konnte eine entsprechende Risikosteigerung nicht gezeigt werden.

Referenzen:

- Mamdani M et al.: Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: a logical study. *BMJ* 2004; 328: 1415–1416
- Bresalier RS et al.: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352(11):1092–1102.
- Ott E et al.: Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(6):1481–1492
- Nussmeier NA et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 352(11): 1081–1091.
- Solomon SD et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005; 352(11): 1071–1080.
- Wong D et al.: Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(2):204–210
- FitzGerald GA and Patrono C.: The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001; 345(6): 433–442.
- Silverstein F et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000; 284(10): 1247–1255.
- MacDonald TM and Wei L.: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *The Lancet* 2003; 361: 573–574
- Fendrick M.A.: COX-2 inhibitor use after Vioxx: careful balance or end of the rope? *Am J Manag Care* 2004;10:740–741

NSAR-Therapie 2005: Ein Behandlungsalgorithmus¹⁰

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

* Ibuprofen sollte bei Patienten mit ASS vorsichtig eingesetzt werden

Prävention und Therapie NSAR-assoziiierter Ulzera

pH-Wert lange stabil halten

CHICAGO – Die Diskussion um die kardiovaskuläre Sicherheit der Cyclooxygenase-2-Hemmer ist noch in vollem Gange. Doch auch aus gastrointestinaler Sicht sind Coxibe nicht so sicher wie bisher angenommen, berichtete Dr. James Scheiman, Universität Michigan, Ann Arbor, an einem Satellitensymposium von AstraZeneca im Rahmen der Digestive Disease Week 2005.

Dr. Scheiman konnte in einer Studie zeigen, dass die Ulkusinzidenz bei Patienten unter NSAR-Therapie, die nicht mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) geschützt wurden, etwa 17% betrug, und das unabhängig davon, ob sie einen COX-2-Hemmer oder ein klassisches NSAR einnahmen.¹ Unter einer Prophylaxe mit Esomeprazol 20 oder 40 mg einmal täglich sank die Ulkusinzidenz auf 0,9 und 4,1% mit Coxiben bzw. auf 6,8 und 4,8% mit klassischen NSAR. Die Unterschiede zwischen Esomeprazol 20 und 40 mg waren statistisch nicht signifikant (siehe Grafik). „Die Kombination

eines Coxibs mit einem PPI bleibt eine Option für Patienten mit hohem Risiko für Ulkuskomplikationen, aber niedrigem kardiovaskulärem Risiko“, so Dr. Scheiman.

pH-Zielwert von vier

Der Vorteil von Esomeprazol (Nexium®) im Vergleich zu anderen PPI liegt unter anderem in der Fähigkeit begründet, den intragastrischen pH-Wert lange über vier zu halten, so Professor Dr. Philip O. Katz, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia.

Ein wirksamer Schutz der Magenschleimhaut hängt nämlich

davon ab, wie lange der pH-Wert im Magen mit Hilfe eines PPI über der kritischen Grenze von vier gehalten werden kann², denn dieser Schwellenwert entspricht der Aktivierung des Pepsinogens zum Pepsin.

Die Frage, welcher PPI bei Patienten unter NSAR-Therapie am längsten einen pH-Wert über vier aufrechterhält, beantwortete Dr. Jay Goldstein, Universität Illinois, Chicago.

77 Patienten, die seit mindestens einem Monat täglich ein NSAR oder einen COX-2-Hemmer einnahmen, erhielten nacheinander während je fünf Tagen Esomeprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg und Pantoprazol 40 mg einmal täglich.³

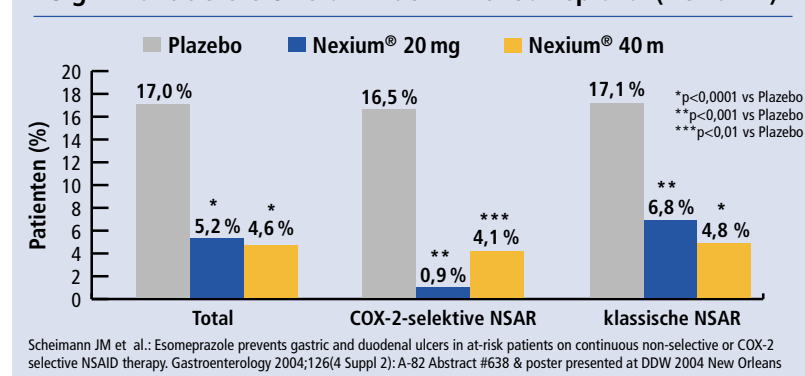
Unter diesen Standarddosen konnte mit Esomeprazol eine länger anhaltende Säuresuppression erreicht werden. Der intragastrische pH-Wert, gemessen am fünften Tag der Therapie mit den verschiedenen PPI, blieb mit Esomeprazol 74% des Tages über vier (17,8 Stunden). Mit Lansoprazol war dies während 66% der 24-Stunden-Periode gewährleistet (15,9 Stunden, p=0,0003) und mit Pantoprazol in 61% der Zeit (14,6 Stunden, p<0,0001).

„Esomeprazol hält den pH-Wert am längsten stabil“, so der Experte.

Referenzen:

- Scheiman JM et al.: Esomeprazole prevents gastric and duodenal ulcers in at-risk patients on continuous non-selective or COX-2 selective NSAID therapy. *Gastroenterology* 2004; 126 (4 Suppl 2): A-82 Abstract 638 & poster presented at DDW 2004, New Orleans
- Bell NJV et al.: Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51(Suppl 1): 59–67.
- Goldstein JL et al.: Intragastric acid control in nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 2): A-241 Abstract S1714 & poster presented at DDW 2005, Chicago

Signifikant tiefere Ulzera-Inzidenz mit Esomeprazol (Nexium®)



Inzidenz von Magen- und Duodenalulzera bei Patienten unter Placebo (n=452), Esomeprazol 20 mg (n=459) oder Esomeprazol 40 mg (n=467). Therapie über sechs Monate bei kontinuierlicher, täglicher NSAR-Einnahme.

Nexium® 20/40 Zusammensetzung: Magnesium esomeprazol trihydrat; MUPS®-Tabletten zu 20 mg und 40 mg; Liste B. **Indikationen:** Behandlung und Langzeitrezidivprophylaxe der Refluxösophagitis, symptomatischer gastroösophagealer Reflux, Eradikation von *Helicobacter pylori*, Heilung von *Helicobacter pylori*-assoziiertem Ulcus duodeni, Rezidivprophylaxe von *Helicobacter pylori*-assoziierten Ulkuskrankheiten, Heilung von durch NSAR (inkl. COX-2 selektiven NSAR) verursachten Magenulzera, Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten, die NSAR (inkl. COX-2 selektiven NSAR) einnehmen. **Dosierung:** (indikationsabhängig) Standarddosierung: 20 bis 40 mg täglich oder nach Symptombefreiung bei Bedarf. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Esomeprazol und substituierten Benzimidazolonen. **Vorsichtsmassnahmen:** bei Auftreten von unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, anhaltendem Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Melaena immer Abklärung einer Malignität. **Schwangerschaft:** Interaktionen: Ketoconazol, Itraconazol, Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin. **Unerwünschte Wirkungen:** Hautausschlag, Juckreiz, Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel, Störungen im Gastrointestinalbereich. **Weitere Informationen:** Arzneimittel-Kompodium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch

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