

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

Magenschutz bei NSARs

Konsensus-Statement

Konsensus-Meeting, 6. November 2001, Wien

Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Brezinsek,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Dragosics, Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky,
Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger, Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer,
Univ.-Prof. Dr. Johann Hammer, OA Dr. Josef Hermann,
Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gernot Kolarz,
O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Prim. Dr. Burkhard Leeb,
Prim. Dr. Franz Mayrhofer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Rainer,
O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer,
Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus, Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss,
O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Unter der
Patronanz von:



Österreichische
Gesellschaft für
Gastroenterologie
und Hepatologie



Österreichische
Gesellschaft für
Rheumatologie

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll,
O. Univ.-Prof. Dr. Guenter J. Krejs

Vorwort



**Prim. Univ.-Prof.
Dr. Hans Bröll**
2. Med. Abteilung,
Kaiser-Franz-Josef-Spital,
Wien



**O. Univ.-Prof.
Dr. Guenter J. Krejs**
Medizinische Univer-
sitätsklinik, Graz

Unter der Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie sowie der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie haben die Mitglieder des Experten-Komitees allgemeine gültige Richtlinien auf Basis der vorhandenen Literatur zum Thema Magenschutz bei NSAR erarbeitet.

Im vorliegenden Konsensus-Statement wird auf die NSAR-induzierte Gastropathie näher eingegangen, werden die Risikogruppen, die einen Magenschutz brauchen, definiert sowie die medikamentösen Basisstrategien erarbeitet. In einem besonderen Kapitel wird auf den Stellenwert der COX-2-Hemmer eingegangen, der derzeit in diversen medizinischen Fachmedien kontroversiell diskutiert wird.

Die vorliegenden konsensuellen Richtlinien stellen ein ganzheitliches, interdisziplinäres Konzept im Umgang mit der Thematik Magenschutz und Antirheumatika-Therapie dar.

In diesem Sinne zeichnen

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-
adresse:** Wiedner Hauptstraße 61, 1040 Wien,
Tel.: 01/503 71 66-0, Fax: DW 252, E-Mail: me-
dizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**
Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:**
Thomas Zembacher DW 210 **Für den Inhalt
verantwortlich:** Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard
Beubler, Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Brezins-
sek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Dragosics,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky, Univ.-Prof.
Dr. Winfried Graninger, Univ.-Prof. Dr. Heinz
Hammer, Univ.-Prof. Dr. Johann Hammer, OA
Dr. Josef Hermann, Univ.-Prof. DDr. Manfred
Herold, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaus-
hofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gernot Kolarz, O. Univ.-
Prof. Dr. Rainer Kotz, Prim. Dr. Burkhard
Leeb, Prim. Dr. Franz Mayrhofer, Prim. Univ.-
Doz. Dr. Franz Rainer, O. Univ.-Prof. Dr. Wolf-
gang Schütz, Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Sin-
ger, Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss, O. Univ.-
Prof. Dr. Reinhard Windhager **Vorsitz:** Prim.
Univ. Prof. Dr. Hans Bröll, O. Univ.-Prof. Dr.
Guenter J. Krejs **Titelbild:** Photo Disc™ **Lek-
torat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direktion:** Karl
J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:**
smartart **Druck:** Druckerei Bauer, 1100 Wien
Auflage: 23.000 Nachdruck, auch auszugs-
weise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher
Genehmigung von Manstein Medizin Me-
diengmbH.

**Mit freundlicher Unterstützung der
Firmen AstraZeneca, Merck Sharp &
Dohme, Pfizer/Pharmacia.**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

O. Univ.-Prof. Dr. Guenter Krejs

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

Magenschutz bei NSARs

I. NSAR-induzierte Gastropathie

1.1 Epidemiologie

Weltweit nimmt einer von 20 Menschen täglich nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Ein Viertel aller beobachteten Medikamentennebenwirkungen sind von NSAR verursacht. Die damit verbundene Mortalität ist hoch, sie beträgt allein in den USA 16.500 Todesfälle/Jahr. Da sich in Zukunft der Anteil der älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung erhöhen wird, werden diese Zahlen noch steigen.

Aus klinischen Studien ist ersichtlich, dass etwa 20% der Patienten unter Therapie mit NSAR innerhalb von drei Monaten eine endoskopisch sichtbare Schleimhautläsion entwickeln. Pro Jahr tritt bei etwa 1,3% dieser Patienten eine Ulkusblutung auf, die mit einer Mortalitätsrate von etwa 10% behaftet ist.

Aus den Daten aller Personen, die sozialversicherungsrechtlich der Oberösterreichischen Gebietskrankenkasse zuzuordnen sind, ist über den Zeitraum 1.1.2000 bis 31.12.2000 die Anzahl schwer wiegender gastrointestinaler Ereignisse wie Ulkusblutung oder Perforation unter der Therapie mit herkömmlichen nichtsteroidalen Antirheumatika ersichtlich. Es handelt sich dabei um Echt Daten und nicht um Stichprobendaten mit Hochrechnung. Von den insgesamt 1.092.772 versicherten Personen bekamen 291.604 Patienten (26,7%) ein herkömmliches NSAR verschrieben. 619 Patienten wurden wegen eines Ulcus ventriculi/duodeni, einer Ulkusblutung oder Perforation hospitalisiert, bei 175 Patienten war anamnestisch innerhalb der letzten drei Monate vor Hospitalisierung eine regelmäßige bzw. gehäufte NSAR-Einnahme zu verzeichnen. Daraus kann abgeleitet werden, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein NSAR-bedingtes Ulkus gehandelt hat. Von diesen 175 Patienten wurden 60 Patienten mit einem „Magenschutzpräparat“ unterschiedlicher Art vor Spitalseinweisung behandelt. Vor der Krankenhauseinweisung wurden vom niedergelassenen Arzt lediglich drei Patienten gastroskopiert. Die neuere NSAR-Klasse der Coxibe ist in dieser Aufstellung nicht erfasst, da diese Substanzen zum Zeitpunkt der Erhebung entweder noch nicht registriert waren oder nur eine sehr geringe Anwendung erfahren haben.

1.2 Pathogenese

Für die Entstehung einer Ulzeration im Magen oder Duodenum müssen – sehr vereinfacht – zwei unterschiedliche Ereignisse aufeinandertreffen. Einerseits ein Oberflächen-

defekt in der Mucosa, typischerweise eine Erosion, und andererseits eine Hemmung der Defense-Mechanismen der Schleimhaut.

Im Fall von NSAR und Acetylsalicylsäure geschieht die Oberflächenschädigung sowohl durch direkte chemische Irritation als auch durch eine systemische Wirkung. Magensäure und Acetylsalicylsäure können dann in die Schleimhaut eindringen. Durch Hemmung des Isoenzym 1 der Cyclooxygenase (COX-1) werden wesentliche Prostaglandine und die durch sie induzierten Schutzmechanismen der gastroduodenalen Schleimhaut außer Kraft gesetzt bzw. reduziert. Es sind dies vor allem die Durchblutung der Schleimhaut, Bildung von Bicarbonat und einer ausreichenden Schleimschicht zum Schutz der Schleimhaut, Proliferation und Reparatur des Mucosaeithels. Die Rolle des Helicobacter pylori (H. pylori) als aggressiver Faktor ist in diesem Szenario der NSAR-Gastropathie noch nicht klar, er stellt jedoch einen unabhängigen Risikofaktor dar. Durch die zusätzliche Hemmung des Thromboxans in den Thrombozyten unter Acetylsalicylsäure (ASS) wird die Blutungsneigung allgemein bzw. die Intensität einer eventuell auftretenden Blutung verstärkt. Für die Spontanulkusheilung ist zumindest im Tiermodell auch die Hemmung der COX-2 ungünstig.

1.3 Definition

Eine NSAR-Gastropathie liegt vor, wenn eine erosive Gastritis und/oder eine Bulbuserosion oder ein Ulcus ventriculi und/oder ein Ulcus duodeni vorliegen, die infolge einer NSAR-Medikation entstanden sind.

1.4 Klinik

Gastroduodenale Ulcera durch NSAR/ASS unterscheiden sich wesentlich von denen im Rahmen der „klassischen“ Ulkuskrankheit durch H. pylori: Erstere sind doppelt so häufig im Magen, letztere viermal so häufig im Duodenum. Typisch für NSAR-Ulcera ist die Beschwerdefreiheit bei der überwiegenden Anzahl der Patienten, wohl auch durch die analgetische Wirkung der NSAR sowie die plötzliche Manifestation mit dem Bild einer schweren Komplikation wie Ulkusblutung, Perforation oder Magenausgangsstenose.

Diese Ereignisse korrelieren nicht mit der NSAR-induzierten Dyspepsie. Auch bei den Coxiben ist die Dyspepsierate nahezu ident zu den herkömmlichen NSAR.

2. Risikogruppen, die Magenschutz benötigen

Die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie hat in ihren Richtlinien Risikogruppen, die eine Magenschutztherapie brauchen, im Jahr 1999 definiert. Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie definieren im Konsens nun folgende Risikofaktoren:

Risikofaktoren für Patienten unter NSAR-Therapie

- Alter über 65 Jahre
- Ulkusanamnese*
- Gleichzeitige Dauertherapie mit Corticosteroiden
- Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure*
- Gleichzeitige Therapie mit Antikoagulantien

* In diesen Fällen ist die Feststellung des *H.-pylori*-Status mittels Gastroskopie und Biopsie, 13C-Atemtest oder Stuhltest gerechtfertigt und eine sieben-tägige Eradikationskur gegebenenfalls angezeigt, da ...

... 75% aller *Ulcer* ventriculi und über 90% aller *Ulcer* duodeni als Folge einer *H.-pylori*-Infektion aufzufassen und mit der Elimination des Bakteriums zu verhindern sind.

... überzeugende Ergebnisse prospektiver Untersuchungen [1] belegen, dass die *H.-pylori*-Eradikation vor Beginn einer ASS-Therapie einer begleitenden Omeprazolgabe in Standarddosis in der Prävention einer ASS-assoziierten Blutung gleichzusetzen ist.

In Einzelfällen sind Kofaktoren, wie zum Beispiel schwere Begleiterkrankungen und Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, zu berücksichtigen.

3. Medikamentöse Basisstrategien

3.1 H2-Blocker

In Studien mit Patienten unter NSAR-Therapie wurde eine Dyspepsie bei etwa bis 20% der untersuchten Patienten beobachtet. Endoskopisch



Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler
Inst. für exp. und klin. Pharmakologie, Univ. Graz



Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Brezinsek
Medizinische Universitätsklinik, Graz



Prim. Univ.-Doz. Dr. Attila Dunky
5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Dragosics
Ambulatorium Süd, Wiener Gebietskrankenkasse, Wien



Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger
Klin. Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Med. III, Wien



Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer
Medizinische Universitätsklinik, Graz



Univ.-Prof. Dr. Johann Hammer
Klin. Abt. für Gastro- und Hepatol., Univ.-Klinik für Innere Med. IV, Wien



OA Dr. Josef Hermann
Medizinische Universitätsklinik, Graz



Univ.-Prof. DDR. Manfred Herold
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck

wurden *Ulcer* mit einer Häufigkeit von 10 bis 20% mit oder ohne Symptome festgestellt.

Interessanterweise wiesen etwa 50% der Patienten mit Symptomen endoskopisch eine normale Schleimhaut auf, auch histologisch waren keine Auffälligkeiten erkennbar.

Im Gegensatz dazu waren etwa 40% der Patienten mit Erosionen völlig asymptomatisch. Dies unterstreicht, dass Therapieempfehlungen ausschließlich auf der Basis von endoskopisch kontrollierten Studien gegeben werden sollten.

Die H₂-Rezeptor-Antagonisten waren in den 80er Jahren der Goldstandard. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ulkusheilung durch eine sechs- bis zwölfwöchige Therapie mit Ranitidin (2 x 150mg/die) unter Weiterführung der NSAR-Therapie bei 75% der Patienten mit *Ulcer* ventriculi bzw. 87% der Patienten mit *Ulcer* duodeni möglich ist.

In Untersuchungen zur Ulkusprophylaxe unter NSAR-Therapie konnte eine 24-wöchige Therapie mit Ranitidin 2 x 150mg/die zwar die Entwicklung von Duodenalulcera, nicht aber von Magengeschwüren verhindern.

Untersuchungen in den 90er Jahren haben gezeigt, dass eine Gabe von Famotidin in der Dosierung 2 x 40mg/die über den Zeitraum von 24 Wochen sowohl NSAR-bedingte Magen- als auch Duodenalulcera verhindern kann [7].

3.2 Sucralfat

Sucralfat ist ein Aluminium-Saccharose-Hydrogensulfat, das nach oraler oder intragastraler Applikation seine Wirkung an der Ösophagus-, Magen- und Duodenalschleimhaut über lokale Mechanismen verschiedener Art ausübt. Vorwiegend aus Tierstudien kann auf folgende Wirkungen am Menschen geschlossen werden:

Sucralfat bildet mit Gewebsproteinen im Bereich von *Ulcer* bzw. Läsionen und mit dem Magenschleim Komplexverbindungen. Diese sind resistent gegenüber peptischer Hydrolyse und schlecht permeabel für H⁺-Ionen. Dies bedeutet eine Stärkung der defensiven Faktoren der Schleimhaut. Außerdem stimuliert Sucralfat die physiologische Mukosaprotektion (Zellregeneration, Schleimproduktion, Mukosadurchblut-

tion) und erhöht dadurch die Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut gegenüber endogenen Noxen wie Salzsäure, Pepsin, Gallensäuren oder Lysolecithin und exogenen Noxen wie z.B. Alkohol, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure. Sucralfat hat darüber hinaus eine pepsin- und im sauren Milieu gallensäureadsorbierende Wirkung. Die klinische Dokumentation zu Sucralfat als Magenschutz bei der NSAR-induzierten Gastropathie wird allerdings als nicht ausreichend angesehen.

3.3 Prostaglandin-E2-Substitution

Prostaglandine besitzen antisekretorische und antiulzerogene Wirkungen. Die antisekretorischen Wirkungen zeigen sich sowohl in einer Hemmung der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion. Die antiulzerogene Wirkung kommt über eine Verstärkung der Integrität der Mucosabarriere gegen schädliche Stoffe zum Tragen. So steigern Prostaglandine das Epithelwachstum, die Bikarbonat-Sekretion im Duodenum, erhöhen die Dicke der adhärennten Mukus-Schicht im Magen und den mukosalen Blutfluss.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer
4. Med. Abteilung,
Hanusch Krankenhaus,
Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach
1. Interne Abt.,
KH der Barmherzigen
Schwestern,
Wels



Prim. Univ.-Prof. Dr. Gernot Kolarz
Rheuma Sonder-
krankenanstalt,
Baden

Mit der durch NSAR bedingten Synthesehemmung der Prostaglandine wird auch das gastroprotektive Prostaglandin E2 blockiert, eine Substitution scheint aus diesen Überlegungen sinnvoll.

Im Rahmen einer klinischen Studie [2] wurde die Wirksamkeit des Protonenpumpenhemmers Omeprazol (20mg/die bzw. 40mg/die) mit der des Prostaglandins Misoprostol (800µg/die) auf die Ulkusheilung von Patienten, die unter chronischer NSAR-Therapie standen, verglichen. Die Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi gesamt war in den drei Gruppen (beide Dosierungen von Omeprazol- und Misoprostol-Gruppe) vergleichbar. Subanalysen zeigten jedoch, dass bei den Magenulcera Omeprazol in der Dosierung von

20mg signifikant besser wirksam war als Misoprostol. Bei den Duodenalulcera waren beide Dosierungen von Omeprazol signifikant wirksamer als Misoprostol (Abb 1).

Im Rahmen einer Studie zur Sekundärprophylaxe über sechs Monate [2] wurde die Wirksamkeit von Omeprazol 20mg/die, Misoprostol 400µg und Placebo untersucht. Als Endpunkte der Studie waren das Wiederauftreten eines Ulkus, das Auftreten von mehr als zehn Erosionen oder zumindest mäßige Symptome aus dem oberen Gastrointestinal-

trakt oder Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Therapie führen, definiert. Die besten Ergebnisse waren in der Omeprazol-Gruppe zu beobachten, in der 39% der Patienten den Studienendpunkt nicht erreichten, die Wirksamkeit von Misoprostol lag zwischen der von Omeprazol und der von Placebo (Abb 2).

Studien zur Primärprophylaxe haben gezeigt, dass die Ulkusinzidenz unter Placebo etwa doppelt so hoch liegt wie unter Misoprostol [3]. Höhere Dosen von Misoprostol scheinen besser wirksam zu sein (Abb 3).

In einer groß angelegten Studie [4] zur Prophylaxe von NSAR-induzierten Komplikationen erhielten die Patienten entweder Misoprostol 4 x 200µg/die oder Placebo. Primärer

Abbildung 1: Ulkusheilung unter Omeprazol bzw. Misoprostol bei Fortführung der NSAR-Therapie

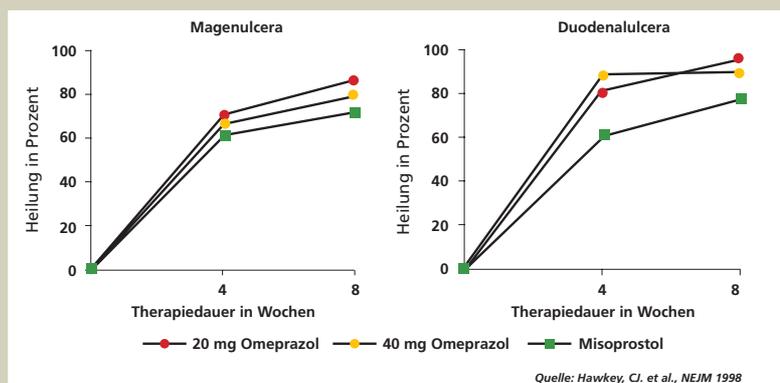


Abbildung 2: Sekundärprophylaxe mit Omeprazol bzw. Misoprostol

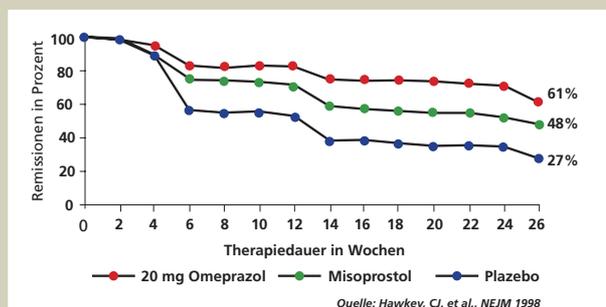
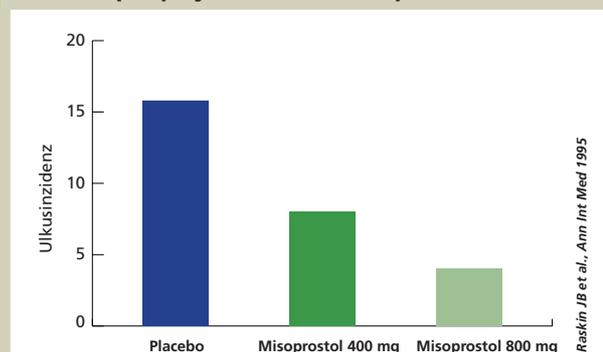
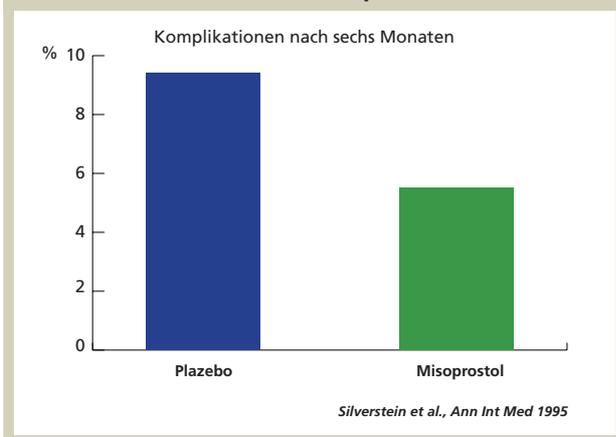


Abbildung 3: Primärprophylaxe mit Misoprostol



**Abbildung 4:
Reduktion schwerer Komplikationen**



Endpunkt der Studie waren schwere Komplikationen wie Blutungen, Perforationen oder Tod. Nach sechs Monaten hatten 9,3 Promille der Patienten unter Placebo und etwa sechs Promille unter Misoprostol eine der oben definierten Komplikationen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Abb 4).

Eine relativ häufige Nebenwirkung einer Therapie mit Misoprostol ist die Diarrhoe. Die weiteren für die Prostaglandine der E-Gruppe typischen Wirkungen wie Steigerung der gastrointestinalen Motorik und periphere Vasodilatation werden erst mit einer höheren Dosierung registriert.

3.4 Protonenpumpen-Hemmer

Protonenpumpen-Hemmer (PPI) hemmen direkt und dosisabhängig das Enzym H⁺/K⁺-ATPase, das in den Belegzellen des Magens für die Sekretion der Magensäure verantwortlich ist. Diese selektive intrazelluläre Wirkungsweise ist unabhängig von anderen membranständigen Rezeptoren (wie Histamin-H₂-, Muskarin-M₁- oder auch gastrinergen Rezeptoren) und führt dazu, dass der letzte Schritt der Säureproduktion blockiert wird.

Primärprophylaxe der NSAR-Gastropathie:

Bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer NSAR-Gastropathie wird folgendes Vorgehen empfohlen:

Magenschutz mit

1. PPI (Omeprazol 20mg/die oder Lansoprazol 15mg/die)
2. Misoprostol 4x200µg/die
3. Famotidin 2x40mg/die

Auf Grund der bekannten Nebenwirkungen von Misoprostol und wegen der geringen Anzahl von Originalpublikationen für Famotidin sind PPI als Therapeutika erster Wahl zu betrachten. Ein Magenschutz mit Antazida ist nicht möglich. Für Sucralfat liegen keine gesicherten Daten vor.

Prophylaxe von NSAR-induzierten Ulcera:

In Österreich sind die PPIs Omeprazol (20mg) und Lansoprazol (15mg) zur Prophylaxe NSAR-induzierter Ulcera zugelassen.

Auf Basis der Daten der ASTRONAUT- (435 Patienten: Omeprazol 20mg/die vs. Ranitidin 2 x 150mg/die) [6] und der OMNIUM-Studie (725 Patienten: Omeprazol 20mg/die vs. Misoprostol 4 x 200µg/die vs. Placebo) [2] kann festgehalten werden, dass Omeprazol sowohl im Magen als auch im Duodenum wirksamer ist als Ranitidin und dass die Wirksamkeit von Misoprostol im Magen dem Omeprazol vergleichbar ist, während Duodenalulcera unter Misoprostol häufiger auftreten als unter Omeprazol.

Therapie von Ulcera unter NSAR-Therapie:

In der Therapie von Ulcera, die unter NSAR-Therapie auftreten, zeigen sich Protonenpumpen-Hemmer den meisten Ulkustherapeutika anderer Substanzgruppen deutlich überlegen.

Vergleich Omeprazol/Sucralfat: Während unter Fortführung der NSAR-Therapie unter Omeprazol 20mg/die nach vier Wochen alle Ulcera abgeheilt waren, ließen auch nach achtwöchiger Therapiedauer mit 4g/die Sucralfat mehr als 20% aller Patienten keinen Therapieeffekt erkennen.

Vergleich Omeprazol/Ranitidin: Nach vierwöchiger Omeprazoltherapie an mehr als 500 Patienten mit Ulcera unter fortlaufender NSAR-Therapie waren die Heilungsraten gleich hoch wie unter achtwöchiger Behandlung mit Ranitidin [6]

Vergleich Omeprazol/Misoprostol: Der Vergleich der Wirksamkeit von Omeprazol und Misoprostol fällt ebenfalls zugunsten von Omeprazol aus, die Überlegenheit ist allerdings nur mehr beim Ulcus duodeni und nicht mehr beim Ulcus ventriculi zu beobachten [2].

Zusammenfassend lässt sich für die Therapie von Ulcera unter fortgeführter NSAR-Medikation sagen, dass sich PPI in Vergleichsstudien anderen Ulkustherapeutika als überlegen erwiesen haben. Zugelassen für diese Indikation sind Omeprazol (20mg) und Lansoprazol (30mg). Andere PPI wie Pantoprazol, Rabeprazol oder Esomeprazol haben wahrscheinlich denselben therapeutischen Effekt, sind zur Zeit aber noch ohne entsprechende Zulassung.

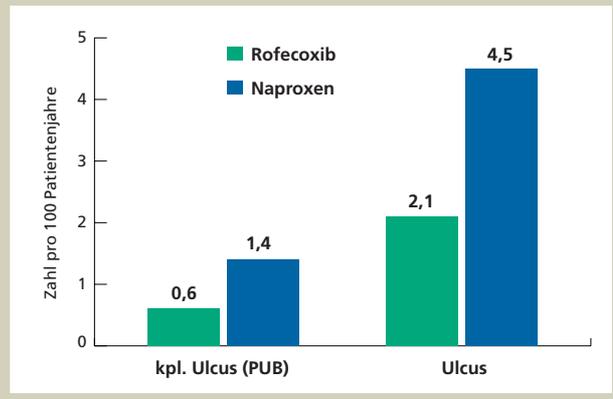
3.5 Die Rolle des H. pylori

Die europäische H.-pylori-Studiengruppe stellte in ihrem Maastricht-2-2000-Konsensus-Report fest, dass eine Eradikation des H. pylori:

- das Vorkommen von peptischen Ulcera reduziert, wenn sie vor Beginn einer NSAR-Therapie stattfindet,
- allein aber nicht ausreicht, um eine NSAR-assoziierte Ulkusblutung bei Risikopatienten zu verhindern,
- die Heilung von peptischen Ulcera während fortgesetzter antisekretorischer und NSAR-Therapie nicht beschleunigen kann.

Gestützt auf kontrollierte Studien, werden eine H.-pylori-Infektion, eine NSAR- oder ASS-Therapie als unabhängige Risikofaktoren für eine Ulkuserstehung angesehen. Bei Vorliegen einer Ulkusanamnese sollte eine Langzeitgabe von NSARs nur dann begonnen werden, wenn vorher eine Eradikation des H. pylori erfolgt ist. Dadurch kann eine Reduktion der Ulkusinzidenz und der sich daraus ergebenden Komplikationen erreicht werden. Eine Eradikati-

Abbildung 5:
Anzahl der Ulzerationen und Blutungen –
56% gleichzeitige Gabe von Kortison



onstherapie kann die Heilung von NSAR-Ulcera allerdings nicht beschleunigen und sollte erst nach Abheilung durchgeführt werden.

Es erscheint sinnvoll, Patienten vor einer Acetylsalicylsäure-Langzeitgabe (meist auf Grund einer kardiologischen Indikation) zu untersuchen und bei Vorliegen einer H.-pylori-Infektion eine Eradikationstherapie durchzuführen, bevor die Acetylsalicylsäure-Gabe begonnen wird [1]. Nach erfolgter Eradikation des Keimes ist die Gabe eines Magenschutzes dann nicht mehr notwendig. Allerdings gibt es zu dieser Frage aus anderen Studien auch widersprüchliche Ergebnisse, sodass in Österreich zu dieser Frage bisher kein eindeutiger Konsens erzielt werden konnte.

Für höhere Dosierungen von Acetylsalicylsäure, wie sie üblicherweise in der Rheumatologie verwendet werden, liegen keine Daten vor.

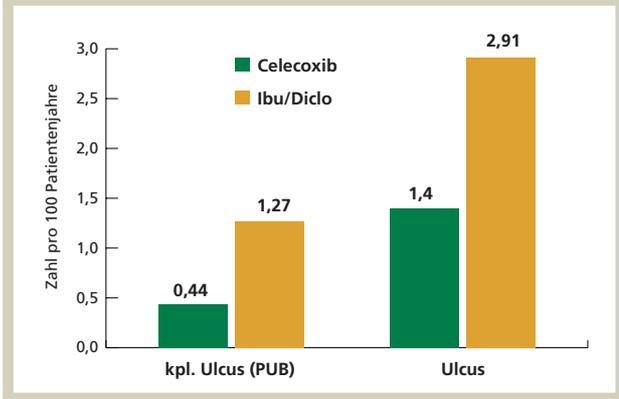
4. Stellenwert der COX-2-Hemmer

COX-2 ist jene Isoform des Enzyms Cyclooxygenase, die im Rahmen des Entzündungsgeschehens gebildet wird, und man nimmt an, dass es primär für die Synthese jener Prostaglandine verantwortlich ist, die als Schmerz-, Entzündungs- und Fiebermediatoren wirken. Alle NSAR hemmen in unterschiedlichem Ausmaß COX-1 und COX-2. Der hypothetische Vorteil selektiver COX-2-Hemmer liegt in der fehlenden Hemmung der für die gastroduodenalen Schutzmechanismen wesentlichen COX-1.

Alle NSAR hemmen COX-2. Die Zahl und das Spektrum der Nebenwirkungen, die durch eine Hemmung dieses Enzyms bewirkt werden, sind daher bei den spezifischen und den dualen COX-2-Hemmern als gleich zu erwarten. Dies bezieht sich auf alle COX-2-vermittelten Nebenwirkungen wie Blutdruckerhöhung verzögerte Wundheilung und die renalen Nebenwirkungen.

Das Neue an den selektiven COX-2-Hemmern ist, dass sie COX-1 nicht klinisch relevant hemmen. Daraus wird eine bessere Durchblutung der Magenschleimhaut abgeleitet, was die Entstehung von Ulcera verhindern kann. Weiters wird die Funktion der Thrombozyten nicht beeinflusst, die

Abbildung 6:
Inzidenz der Ulzerationen und Blutungen
– ohne zusätzliche ASS-Therapie



Plättchen können aggregieren, was die Zahl der Blutungen verringert.

In der VIGOR-Studie [5] konnte an mehr als 8.000 Patienten mit chronischer Polyarthrit, von denen 56% gleichzeitig mit Kortison behandelt wurden, gezeigt werden, dass in der Rofecoxib-Gruppe im Vergleich zur Naproxen-Gruppe signifikant weniger Ulzerationen und Blutungen auftraten (Abb. 5), während die analgetische Wirkung äquivalent war.

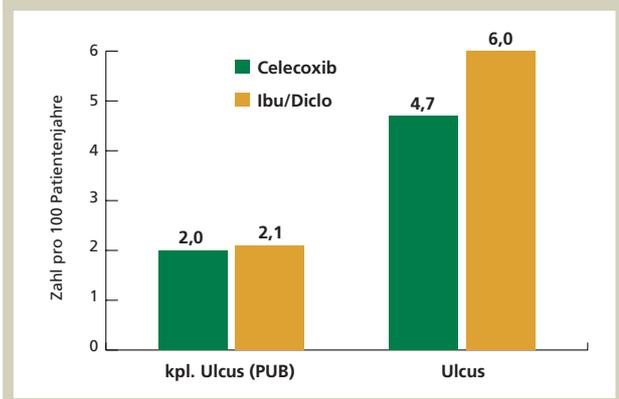
Die Ergebnisse der gemeinsam publizierten CLASS-Studien, in denen Celecoxib mit Ibuprofen bzw. Diclofenac verglichen wurde, zeigen, dass die Häufigkeit von Blutungen und nichtblutenden Ulzerationen bei der Gesamtpopulation nicht signifikant unterschiedlich ist [10].

Durch eine Subgruppenanalyse der Patienten, die keine zusätzliche Acetylsalicylsäure-Therapie (in niedriger Dosierung) erhalten hatten, konnte gezeigt werden, dass die Zahl der Blutungen und der nichtblutenden Ulcera in der Celecoxib-Gruppe nur etwa halb so hoch war wie in den Ibuprofen/Diclofenac-Gruppen (Abb. 6). Dies beruht allerdings auf extrapolierten 6-Monats-Daten, die nach zwölf Monaten nicht bestätigt werden konnten [8].

Bei den Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung eingenommen haben, ist kein signifikanter Unterschied in der Zahl der Blutungen und Ulzerationen mehr zu beobachten (Abb 7).

Inzidenz der Ulzerationen und Blutungen bei Patienten

Abbildung 7:
Inzidenz der Ulzerationen und Blutungen
– mit zusätzlicher ASS-Therapie



mit chronischer Polyarthrit. Zur Problematik der kardialen Nebenwirkungen der COX-2-Hemmer ist Folgendes festzuhalten:

Es gibt weder für Rofecoxib noch für Celecoxib Analysen, die belegen, dass ein erkennbares thrombogenes Risiko mit der Gabe dieser Substanzen verbunden ist. Das auf Grund theoretischer Überlegungen postulierte Risiko erscheint derzeit nur für Patienten mit pulmonaler Hypertonie und vielleicht auch noch bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz relevant. Wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure notwendig ist, so kann diese erfolgen, wenn die Einnahme der Acetylsalicylsäure vor der des NSAR erfolgt [9]. Bei schwer herzkranken Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Gabe von NSAR inklusive der Coxibe nur mit großer Zurückhaltung erfolgen. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sollte keine Gabe von NSARs inklusive der Coxibe erfolgen. Coxib bedeutet die Zugehörigkeit zu einer chemischen Gruppe und ist nicht notwendigerweise mit einem selektiven COX-2-Antagonismus gleichzusetzen.

5. Muss man auch bei COX-2-selektiven NSARs an Magenschutz denken?

Aus plazebokontrollierten Studien ist ersichtlich, dass die Häufigkeit von Perforation, Ulkus oder Blutung (PUB) unter Therapie mit NSAR höher liegt als unter Therapie mit Coxiben oder Plazebo. Es ist jedoch wichtig festzuhalten, dass auch bei Verwendung selektiver COX-2-Hemmer schwere gastrointestinale Ereignisse (PUB etc.) beobachtet werden. Das trifft insbesondere auf die so genannten „Hochrisikopatienten“ zu.

In klinischen Studien entwickelten einige der mit Rofecoxib behandelten Patienten PUB. Patienten mit PUB in der Anamnese sowie Patienten



O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Univ.-Klinik für Orthopädie, Wien



Prim. Dr. Burkhard Leeb
Departement für Rheumatologie, KH-Stockerau, Stockerau



Prim. Dr. Franz Mayrhofer
Sonderkrankenanstalt der PV Arbeiter, Bad Schallerbach



Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Rainer
Med. Abt., KH der Barmh. Brüder, Graz-Eggenberg



O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz
Pharmakologisches Institut der Universität Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer
Sonderkrankenanstalt Laab im Walde, Laab im Walde



Univ.-Prof. Dr. Hugo Axel Wanivenhaus
Univ.-Klinik für Orthopädie, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss
4. Med. Abteilung, KH Rudolfstiftung, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager
Univ.-Klinik für Orthopädie, Graz

über 65 Jahre scheinen ein höheres Risiko für das Auftreten von PUB zu haben. Die derzeit verfügbaren Informationen legen nahe, dass bei diesen Hochrisikopatienten zusätzlich zu COX-2-selektiven NSAR ein Magenschutz indiziert ist. Allerdings liegt bislang noch keine Studie ausschließlich an Hochrisikopatienten vor. Bei bekannten „Magen-Hochrisikopatienten“ kann die Sicherheit durch eine Komedikation mit Omeprazol 20mg, Lansoprazol 15mg, Famotidin 2 x 40mg oder mit Misoprostol 2 x 200µg erhöht werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Coxibe eine niedrige PUB-Rate im Vergleich zu den klassischen NSARs zeigen. Wenn gleichzeitig Acetylsalicylsäure verabreicht wird, geht dieser Vorteil verloren. Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten ist die Verschreibbarkeit der Coxibe auf Basis der Empfehlung des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger angezeigt, wenn die Patienten nicht unter einer begleitenden Magenschutztherapie stehen und nicht gleichzeitig eine niedrig dosierte ASS-Medikation erhalten. Bei Risikopatienten bleibt es im Ermessen des Arztes, die für den Patienten beste Vorgangsweise festzulegen und die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen sowohl von NSAR als auch von Coxiben ins Kalkül zu ziehen.

Aus gastroenterologischer Sicht ist derzeit gerade für Risikopatienten das Fortführen einer erprobten konventionellen NSAR-Therapie mit begleitendem Magenschutz sicher und ökonomisch. ■

[1] Chan FKL et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973

[2] Hawkey CJ et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 727–734

[3] Raskin JB et al. *Ann Int Med* 1995

[4] Silverstein FE et al. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–249

[5] Bombardier C et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528

[6] Yeomans ND et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 719–726

[7] Taha AS et al. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435–1439

[8] Berg Hrachvec et al. *JAMA* 2001; 286:2398

[9] Catella-Lawson et al. *NEJM* 2001; 345: 1809–1817

[10] Silverstein FE et al. *JAMA* 2000 ; 284 ; 1247–1255