

Die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika in der Post-Rofecoxib-Ära

Ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung mit nichtselektiven Antirheumatika ist die Risikoreduktion für gastrointestinale Komplikationen. Dieser hat nach dem Rückzug der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Hemmer) Rofecoxib und Valdecoxib infolge ihres erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils noch an Wichtigkeit gewonnen. Die Abwägung des individuellen Nutzen/Risikoprofils bei der Therapie mit COX-2-Hemmern und NSAR gehört daher zu den aktuellen und grossen klinischen Herausforderungen.

MEDSCAPE

Mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) assoziierte gastrointestinale Komplikationen sind die häufigste Ursache für Hospitalisationen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ursächlich dafür ist die systemische Wirkung der Prostaglandininhibition, die häufig bereits bei einer niedrigen NSAR-Dosierung auftritt. Sie führt zu einer verminderten Thrombozytenaggregation und erhöht das Risiko für eine gastrointestinale Blutung. Endoskopische Studien haben gezeigt, dass zwischen 15 und 30 Prozent der Patienten mit NSAR-Therapie ein Magen- oder Duodenalulkus entwickeln, 4 bis 12 Prozent leiden an dyspeptischen Beschwerden. Zwar ist die Dyspepsie kein zuverlässiger Prädiktor für das Auftreten ernster gastrointestinaler Komplikationen, sie führt aber in vielen Fällen zum Behandlungsabbruch.

Merksätze

- Die systemische Wirkung der Prostaglandininhibition tritt häufig bereits bei einer niedrigen NSAR-Dosierung auf.
- Die Unsicherheit gegenüber den selektiven COX-2-Hemmern hat zu einem vermehrten Einsatz nichtselektiver NSAR geführt. Um das gastrointestinale Risiko einer solchen Therapie zu reduzieren, empfiehlt sich die Kombination mit einem entsprechenden Magenschutz.
- Für die wirksame Behandlung der häufig auftretenden NSAR-assoziierten Refluxkrankheit (GERD) und zur Ulkusprophylaxe eignet sich in erster Linie der Einsatz von Protonenpumpenhemmern.

Die weite Verbreitung und steigende Einnahme, insbesondere auch nicht verschreibungspflichtiger NSAR, vergrössert das Risiko für schwere gastrointestinale Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen. Das individuelle Risiko wird durch verschiedene Faktoren wie Lebensalter, Komedikationen und Begleiterkrankungen bestimmt (*Tabelle 1*). Nach wie vor kontrovers diskutiert wird indes die Rolle der *Helicobacter pylori*-Infektion. Das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* bei gleichzeitiger NSAR-Therapie scheint aber das Risiko für eine gastrointestinale Komplikation zusätzlich zu erhöhen. Bei Risikopatienten wird aus diesem Grunde eine Eradikationstherapie empfohlen.

Vergleichbare Wirkung von traditionellen NSAR und Coxiben

Eine klinisch relevante Reduktion von Komplikationen im oberen Magen-Darm-Trakt konnte durch die Therapie mit COX-2-Hemmern erreicht werden, weshalb diese Substanzen gerne bei Risikopatienten eingesetzt wurden. Die erste grosse Studie, die diesen Vorteil gegenüber nichtselektiven NSAR bestätigte, war

Tabelle 1: Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen

- Lebensalter > 75 Jahre
- NSAR-Kombinationen (inkl. ASS)
- Hohe NSAR-Dosierungen
- Antikoagulanzen-therapie
- Kortikosteroidtherapie
- Ulkusvorgeschichte
- Begleiterkrankungen

die VIGOR-Studie, bei der die beiden Substanzen Rofecoxib (Vioxx®) und Naproxen (z.B. Proxen® u. Generika) miteinander verglichen wurden. Das Ergebnis wurde durch die CLASS-Studie mit Celecoxib (Celebrex®) und durch Untersuchungen zu den neueren Coxiben Valdecoxib (Bextra®) sowie den bisher in der Schweiz nicht zugelassenen Lumiracoxib und Etoricoxib bestätigt.

In allen Vergleichsstudien war die Wirkung der COX-2-Hemmer und der nichtselektiven NSAR äquivalent, was bedeutet, dass die COX-2-Hemmer diesbezüglich eine vergleichbare Alternative darstellen. Um den gastroprotektiven Effekt zu erhalten, muss eine gleichzeitige Anwendung von COX-2-Hemmern und nichtselektiven NSAR vermieden werden. Kombinationen, wie sie im Rahmen einer kardiovaskulären Sekundärprophylaxe mit Aspirin vorkommen, führen zu einem substanzialen, wenn nicht kompletten Verlust des Magenschutzes.

Das erhöhte Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen, in deren Folge es schliesslich zum Rückzug von zwei von drei Coxiben kam, hat zu der Hypothese geführt, dass es durch die selektive COX-2-Inhibition zu einer Störung des Prostazyklin/Thromboxan-Gleichgewichts kommt, die zu einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft des Blutes führt. Erste Hinweise auf ein erhöhtes Risiko fanden sich ebenfalls in der VIGOR-Studie, bei der im Rofecoxib-Arm signifikant mehr Myokardinfarkte auftraten als im Naproxen-Arm. Hier muss hinzugefügt werden, dass der Grossteil dieser Komplikationen bei Patienten auftrat, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Demgegenüber war die Ereignisrate bei Patienten ohne diese Risikofaktoren in beiden Gruppen vergleichbar.

Verlässlicher Säureschutz mit Protonenpumpenhemmern

Die Unsicherheit gegenüber den selektiven COX-2-Hemmern hat zu einem vermehrten Einsatz nichtselektiver NSAR geführt. Um das gastrointestinale Risiko einer solchen Therapie zu reduzieren, empfiehlt sich die Kombination mit einem entsprechenden Magenschutz. Für die wirksame Behandlung der unter NSAR-Therapie häufig auftretenden gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) wird die Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI) empfohlen. Diese garantieren eine adäquate Kontrolle des Magen-pH und sind auch sicher im Hinblick auf eine Langzeittherapie.

Für die Heilung von gastrointestinalen Ulzerationen oder auch zur Rückfallprophylaxe eignet sich neben der Therapie mit PPI auch der Einsatz des Prostaglandin-Analogums Misoprostol (Cytotec®). Die mehrmalige tägliche Einnahme und die unerwünschten Wirkungen wie Diarrhö haben sich aber als Nachteil dieser Behandlung erwiesen, die zu häufigen Therapie-

Tabelle 2: Richtlinien für die NSAR-Therapie und Ulkusprophylaxe

	Kein/niedriges NSAR-assoziiertes gastrointestinales Risiko	Bekanntes NSAR-assoziiertes gastrointestinales Risiko
Kein kardiovaskuläres Risiko bekannt (keine ASS)	Traditionelles NSAR	Coxib oder traditionelles NSAR plus PPI oder alternative Schmerztherapie
Bekanntes kardiovaskuläres Risiko (ASS erwägen)	Traditionelles NSAR* plus gastroprotektive Therapie bei erhöhtem gastrointestinentalem Risiko oder alternative Schmerztherapie	Traditionelles NSAR* plus gastroprotektive Therapie (zwingend!) oder alternative Schmerztherapie

*Ibuprofen sollte nur unter Vorsicht mit ASS kombiniert werden

(Adaptiert nach Fendrick. Am J Manag Care. 2004; 10: 740-741)

abbrüchen führt. Im Fall von Hochrisikopatienten empfehlen Experten auch den kombinierten Einsatz von COX-2-Hemmern und PPI. Zwischen den einzelnen PPI scheinen keine grossen klinischen Unterschiede zu bestehen.

Magenschutz grosszügiger einsetzen

Im «American Journal of Managed Care» wurden Richtlinien zur NSAR-Behandlung in der Post-Rofecoxib-Ära unter Berücksichtigung von gastrointestinalem und kardiovaskulärem Risiko vorgeschlagen. Diese sind zwar nicht mit Empfehlung einer grösseren medizinischen Organisation publiziert worden, sie beinhalten aber eine sinnvolle Strategie zur Auswahl der richtigen Behandlung für Patienten, die einer NSAR-Therapie bedürfen (*Tabelle 2*).

Die Guidelines empfehlen, den Einsatz von COX-2-Hemmern bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu vermeiden. Demgegenüber können bei einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Komplikationen entweder traditionelle NSAR

kombiniert mit einem PPI oder Coxibe verwendet werden (*Tabelle 2*).

Die Autoren beschliessen ihre Ausführungen mit der Feststellung, dass gastroprotektive Substanzen im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie zu zurückhaltend eingesetzt werden. ■

Regina Scharf

E-Mail: regina.scharf@comcast.net

Quelle:

Mark Fendrick (School of Medicine, Professor of Health Management & Policy, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor/USA) et al.: Gastrointestinal Mucosal Protection and Cardiovascular Risk - Contemporary Approach to Acid Reflux and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy. Das Fortbildungsmodul ist im Internet einsehbar unter: www.medscape.com/viewarticle/511721_1 (Zugriff am 27.2.2006)

Interessenlage: Die Autoren deklarieren vielfältige Verbindungen zu pharmazeutischen Firmen mit Interessen auf dem in der Originalpublikation diskutierten Gebiet.