

Antirheumatika, Plättchen- und COX-2-Hemmer

Mit verbesserten Strategien den Magen-Darm-Trakt schützen

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können den Magen-Darm-Trakt ganz unterschiedlich stören. Einerseits können sie unerwünschte Symptome auslösen, andererseits gefährliche Komplikationen provozieren, die meist ohne Warnsymptome auftreten. Über die Prävention von Symptomen und Komplikationen sprach Prof. Christoph Beglinger, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Basel, in einem Referat und an einem Workshop im Rahmen des Symposiums Rheuma Top 2011, organisiert vom Universitätsspital Zürich und vom Inselsspital Bern mit Unterstützung von Mepha Pharma AG.

ALFRED LIENHARD

NSAR lösen in 15 bis 30 Prozent dyspeptische Symptome und bei 20 Prozent der chronischen Benutzer (über vier Wochen) ein Ulkus aus. Ausserdem sind sie pro Jahr bei 1 bis 2 Prozent der chronischen Benutzer für schwerwie-

pepsie, epigastrische Schmerzen oder Krämpfe treten häufig und abhängig vom verwendeten Medikament auf. Nicht ungewöhnlich ist auch die NSAR-induzierte Diarrhö. Zur Symptomverminderung sind einige Tipps und Tricks geläufig wie beispielsweise die Einnahme mit dem Essen, weil dann weniger Säure vorhanden ist und der pH ansteigt, oder Dosisanpassung, Wechsel des Medikaments oder Zugabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) – eine allerdings nicht gut untersuchte Empfehlung. Mit prophylaktischer Verordnung von 20 mg Omeprazol konnte die Häufigkeit dyspeptischer Symptome im Rahmen einer plazebokontrollierten Studie zwar reduziert werden. Säuresekreptionshemmer sind aber bei der Verhinderung von Komplikationen wesentlich effizienter als bei der Vorbeugung von Symptomen. Symptome können nicht als Hinweise auf drohende Komplikationen gewertet werden. Bei der Aufgabe, Komplikationen zu verhindern, kann man sich keineswegs auf Symptome verlassen, denn zwei Drittel der ernsthaften Komplikationen ereignen sich ohne Warnsymptome. Weil Komplikationen in der Regel bei Risikopatienten auftreten, ist die individuelle Identifizierung von Risikofaktoren wichtig. Beim Risiko-

einer Ulkuskrankheit oder einer Ulkuskomplizierung, hohe Dosierung des NSAR, Kombination verschiedener NSAR oder Kombination mit Azetylsalicylsäure (ASS, auch Aspirin® Cardio), gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente (Kortikosteroide, Antikoagulanzen, Clopidogrel, SSRI), schwere Begleiterkrankung (z.B. koronare Herzkrankheit oder Leberkrankheit). In Monotherapie haben Kortikosteroide keinen negativen Einfluss auf den Magen-Darm-Trakt. Aber in Kombination mit einem NSAR verstärkt das Steroid im Sinne einer Interaktion das Risiko, das vom NSAR ausgeht.

Zunehmend mehr Komplikationen im unteren Magen-Darm-Trakt

Im unteren Verdauungstrakt (unterhalb des Treitz-Bands, also distal des vierten Abschnitts des Duodenum) richten NSAR häufiger Schaden an als bisher angenommen wurde. Beispielsweise treten Komplikationen bei Divertikelkrankheit (Blutungen, Perforationen) unter NSAR häufiger auf, oder es kann zu Kolitis mit chronischer Anämie, Kolonulzera, Polypenblutungen oder Rektumläsionen kommen. Prof. Beglinger nannte als Faustregel, dass etwa zwei Drittel der Blutungen unter NSAR aus dem oberen Magen-Darm-Trakt und ein Drittel aus Blutungsquellen weiter unten stammen. Nicht selten bleibt die Blutungsquelle unauffindbar. Vom Magen bis zum Rektum wird der gesamte Verdauungstrakt durch Prostaglandine geschützt. Die COX-1-abhängige Prostaglandinproduktion ist im Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon deutlich stärker ausgeprägt als im Magen. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese macht den ganzen Magen-Darm-Trakt anfälliger für Läsionen, wobei die höher oben gelegenen Läsionen zweifellos gefährlicher

«Bei der Aufgabe, Komplikationen zu verhindern, kann man sich keineswegs auf Symptome verlassen, denn zwei Drittel der ernsthaften Komplikationen ereignen sich ohne Warnsymptome.»

gende Komplikationen verantwortlich, hauptsächlich für Ulkusblutungen oder Ulkuserforationen. Solche Komplikationen sind lebensgefährlich – jeder zehnte Patient mit akuter Ulkusblutung stirbt. Symptome wie Nausea, Dys-

profil ist ein Alter über 60 Jahre der stärkste Faktor. Bei über 65-Jährigen muss mit einem vier- bis fünffach erhöhten gastrointestinalen Komplikationsrisiko gerechnet werden. Weitere Risikofaktoren sind: Vorgeschichte

sind. Anders als im Magen und Duodenum ist die Säure an Läsionen im Dünn- und Dickdarm nicht beteiligt. Hier können vielmehr Gallensalze, die zusammen mit NSAR «super-toxische» Mizellen bilden, bei gehemmter Prostaglandinsynthese zu Schäden und Läsionen in der Schleimhaut führen.



Prof. Dr. med. Christoph Beglinger, Universitäts-spital Basel

Gastrointestinale Probleme mit Plättchenhemmern

Um die Prostaglandinsynthese im Magen-Darm-Trakt zu supprimieren, reichen bereits 10 mg ASS aus. Das Risiko, unter ASS (auch Aspirin® Cardio) ein Ulkus zu entwickeln oder eine Ulkuskomplication zu erleiden, nimmt mit steigender Dosis klar zu. Zur Hemmung der Plättchenaggregation reichen 75 mg täglich aus. In manchen Ländern beträgt deshalb die Standarddosis 75 mg, anders als in der Schweiz (100 mg) oder

Populationsweit betrachtet ist ASS sehr gut verträglich und das Blutungsrisiko nur gering (etwa 3%). Aber im Alter und zusammen mit anderen NSAR sowie bei weiteren Risikofaktoren steigt das individuelle Komplikationsrisiko beträchtlich an. Wenn Kardiologen ASS mit Clopidogrel kombinieren, resultiert ein deutlich höheres Risiko gastrointestinaler Blutungen (8,5%). Neue prospektive Studien haben gezeigt, dass PPI – entgegen früheren retrospektiven Analysen – das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhen, wenn sie zum Schutz von Risikopatienten eingesetzt werden, die ASS zusammen mit Clopidogrel erhalten.

Neue Fixkombinations-Strategie

In vergleichenden Studien zur Gastroprotektion zeigte sich, dass COX-2-Hemmer eine ebenso wirksame Protektionsstrategie des oberen Magen-Darm-Trakts darstellen wie die Kombination eines klassischen NSAR mit einem PPI. Säuresekreptionshemmer können aber nur im Magen und Duodenum schützen. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass im Rahmen der CONDOR-Studie mit dem klassischen NSAR Diclofenac plus PPI im unteren Gastrointestinaltrakt deutlich mehr Läsionen entstanden als mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib (1). Für Hoch-

protektionslücke zu schliessen. Neuerdings ist eine Kombinations-Filmtablette von Naproxen mit Esomeprazol (Vimovo®) erhältlich. Auch bei Patienten, die gleichzeitig niedrig dosiert ASS benötigen, wird die Gastroprotektion nicht beeinträchtigt, und das Ulkusrisiko im Magen und im Duodenum steigt nicht an. Dagegen muss man bei der Wahl einer COX-2-Hemmer-Strategie daran denken, dass die gleichzeitige Verwendung von ASS, die ja von vielen über 65-Jährigen benötigt wird, den protektiven Nutzen des COX-2-Hemmers aufhebt, sodass dasselbe Risiko resultiert wie mit einem klassischen NSAR. Sinnlos ist es, ein NSAR mit einem H₂-Blocker zu kombinieren, so Prof. Beglinger, diese veraltete Strategie bleibt wirkungslos.

Helicobacter bei NSAR-Therapie suchen und eradizieren?

Es besteht kein Anlass, aus Prophylaxegründen Personen, die früher eine Ulkuskrankheit hatten und aktuell ein NSAR benötigen, auf Helicobacter zu testen. Bei Helicobacter-positiven, mit NSAR behandelten Personen stellt die Helicobactereradikation keine ausreichende Prophylaxe von Ulkuskomplicationen dar. Wenn also ohnehin zur Gastroprotektion eine Säuresekreptionshemmung mittels PPI erforderlich ist, braucht man den Helicobacter nicht zu suchen. Die Helicobactereradikation ist aber nicht nur ungenügend als Komplikationsschutz, sondern sie hat auch keinen wesentlichen Einfluss auf dyspeptische Nebenwirkungen von NSAR. Höchstens jeder zehnte Patient könnte bezüglich dyspeptischer Symptome von der Eradikationsbehandlung profitieren.

Alfred Lienhard

Referenz:

1. Chan F, et al.: Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–179.

«Wenn zur Gastroprotektion eine Säuresekreptionshemmung mittels PPI erforderlich ist, braucht man den Helicobacter nicht zu suchen.»

in den USA (325 mg). Aus gastroenterologischer Sicht sollte eine möglichst tiefe Dosierung bevorzugt werden. Mit 300 mg wird das Risiko im Vergleich zu 75 mg vervierfacht. Die von Neurologen empfohlene Dosierung von 300 mg, die aufgrund von Studien abgeleitet wurde, ist im Hinblick auf den Mechanismus der Plättchenaggregationshemmung unnötig hoch, wie der Gastroenterologe anmerkte.

risikopatienten eignet sich die zum Schutz des oberen Gastrointestinaltrakts wirksamste Strategie, die sich am Prinzip «Hosenträger und Gürtel» orientiert und einen COX-2-Hemmer mit einem PPI kombiniert.

In der Praxis nehmen nur 70 Prozent der Patienten den zusätzlich zum NSAR verordneten PPI auch wirklich ein. Deshalb ist eine Fixkombination eine sinnvolle Strategie, um die Gastro-