

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Transatlantic Dialogues, Orlando

22.-23. Mai 2003: Schleimhautschutz

bei NSAR: COX I, COX II, ASS und H.

pylori

Tatschl C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2003; 1 (2), 43-45

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

TRANSATLANTIC DIALOGUES, ORLANDO, 22.–23. MAI 2003: SCHLEIMHAUTSCHUTZ BEI NSAR: COX I, COX II, ASS UND H. PYLORI

Der erwünschten schmerzlindernden und entzündungshemmenden Wirkung nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) steht das Spektrum gastrointestinaler Nebenwirkungen gegenüber, das nicht nur für den Patienten, sondern auch für das Gesundheitssystem eine bedeutende Belastung darstellt. Auch die Einführung der selektiven COX-2-Hemmer (Coxibe) hat nicht zu einer völlig risikofreien, anti-inflammatorischen Therapie geführt. Eine stetig wachsende Zahl an Publikationen belegt nun das lange unterschätzte, gastrointestinale Risiko der zur kardiovaskulären Prophylaxe eingesetzten niedrig-dosierten Acetylsalicylsäure (ASS) alleine und besonders in Kombination mit NSAR. Die Kontroverse um den Einfluß von *H. pylori* auf die Entstehung von NSAR-induzierten Ulcera scheint zumindest im Hinblick auf die Ulcusprophylaxe geklärt.

Professor Richard Hunt, McMaster University, Hamilton, Kanada, Professor Michael Kimmey, Washington School of Medicine, Seattle, USA, Professor Angel Lanas, Universität Saragossa, Spanien, und Prof. Franco Bazzoli, Universität Bologna, Italien, analysierten bei den von Takeda-Europa und Takeda-Abbott-Partnership USA im Anschluß an die „Digestive Disease Week“ veranstalteten „transatlantischen Dialogen“ die aktuellen Daten zur effektiven Reduktion des gastrointestinalen Risikos einer NSAR-Therapie.

H. PYLORI UND NSAR

Das Zusammenspiel von *H. pylori* und NSAR in der Pathogenese gastroduodenaler Schleimhautläsionen ist komplex. NSAR entfalten ihre schleimhautschädigende Wirkung sowohl topisch (schwach saure NSAR) als auch systemisch über die Hemmung der Synthese der für die

Schleimhautresistenz essentiellen Prostaglandine. Zusätzlich beeinflussen NSAR auch die Freisetzung des Vasodilatators NO (Stickstoff-Monoxid) sowie die Expression vaskulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) für neutrophile Granulozyten. Die Infektion mit *H. pylori* induziert eine inflammatorische Reaktion, in deren Folge es zur Freisetzung diverser Zytokine, und ebenfalls zur Akkumulation von Granulozyten in der Schleimhaut kommt. Insgesamt resultiert daraus eine Reduktion der lokalen Durchblutung, als deren Folge die Resistenz der Mucosa gegenüber Säure und Pepsin abnimmt.

ERADIKATION VORTEILHAFT

Trotz biologischer Plausibilität, daß sich *H. pylori* und NSAR in ihrer schädigenden Wirkung ergänzen, bestand während der letzten Jahre eine Kontroverse um einen potentiell protektiven Einfluß von *H. pylori* bei NSAR-Einnahme. Zur Klärung dieses wissenschaftlichen Disputes analysierten Hunt et al. die Daten von fünf Fall-Kontroll-Studien, bei denen es möglich war, das Ulcusrisiko durch NSAR und *H. pylori* jeweils allein oder in Kombination mit dem Risiko einer adäquaten Kontrollgruppe – nämlich Personen, die weder NSAR einnahmen noch mit *H. pylori* infiziert waren – zu vergleichen. NSAR und *H. pylori* erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren für die Ulcuserstehung. Waren beide Risikofaktoren vorhanden, potenzierte sich das Risiko. Ähnliche Befunde ergaben sich auch, wenn der Einfluß von *H. pylori* und NSAR im Hinblick auf das Auftreten von Ulcusblutungen untersucht wurde.

Es konnte bereits gezeigt werden, daß sich bei Patienten, die erstmalig NSAR einnehmen, sowohl das Risiko der Ulcuserstehung als auch des Auftretens von Ulcuskomplika­tionen durch eine vorangehende Eradikation reduzieren läßt. Bei Patienten, die bereits NSAR-bedingte Probleme in der

Anamnese aufweisen, ist die alleinige Eradikation jedoch nicht ausreichend und einer PPI-Begleittherapie unterlegen.

H. PYLORI UND NIEDRIG DOSIERTE ASS

Untersuchungen an Gesunden

Untersuchungen an gesunden Freiwilligen ergaben, daß der H.p.-Status die Schleimhaut-Toxizität von niedrig dosierter ASS signifikant beeinflusst. Sowohl im Antrum als auch im Corpus war der Grad der ASS-induzierten Schleimhautschädigung bei infizierten Personen signifikant höher als bei Individuen ohne Infektion. Es dürfte sich dabei um eine *H. pylori*-bedingte Hemmung der mucosalen Anpassungsreaktion auf ASS handeln: Konturek et al. konnten bei allen Probanden innerhalb der ersten drei Tage eine Zunahme der ASS-bedingten Schleimhautschäden beobachten. Bei weiterer Einnahme von ASS nahm bei H.p.-negativen Personen der Schweregrad der Mucosaläsionen ab dem dritten Tag wieder ab, nicht jedoch bei den Infizierten (Abb. 1).

Klinische Daten

Der Synergismus zwischen *H. pylori* und ASS ist mittlerweile auch klinisch gut belegt. Die relative Bedeutung von *H. pylori* für die Entstehung von Rezidivblutungen scheint bei ASS sogar stärker ausgeprägt als bei der Einnahme von NSAR. So zeigten Chan et al., daß bei Patienten nach abgelaufener Blutung das Risiko eines Rezidivs bei Patienten, die aus kardioprophylaktischen Gründen ASS einnahmen, durch die Eradikation stärker reduziert wird als bei jenen, die unter NSAR-Therapie stehen. Neuere Daten zeigen jedoch, daß bei Hochrisikopatienten die Eradikation alleine auch bei den ASS-Patienten nicht ausreichend ist. Lai et al. verabreichten Patienten, die unter niedrig-dosierter ASS eine Ulcuskomplika­tion (Blutung,

Abbildung 1: Während sich die Schleimhaut bei H.p-negativen Personen an die Belastung durch ASS adaptiert, wird durch H. pylori diese Schutzreaktion gehemmt.

H. pylori und die Adaptation der Mucosa bei ASS

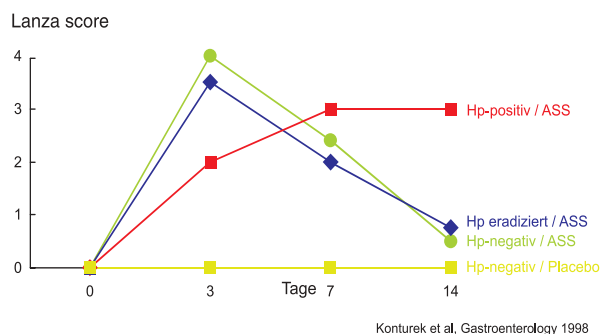
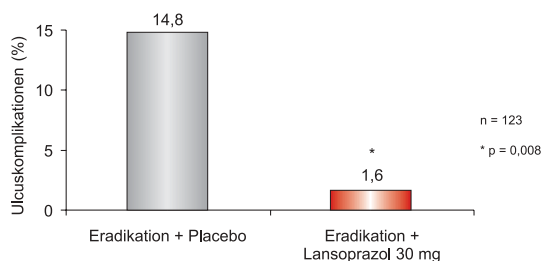


Abbildung 2: Bei Hochrisikopatienten kann durch eine Begleittherapie mit Lansoprazol im Anschluß an die Eradikation das Komplikationsrisiko weiter minimiert werden.

Sekundärprophylaxe ASS-induzierter Ulcuskomplifikationen mit Lansoprazol nach Eradikation von H. pylori

Ulcuskomplifikationen nach 12 Monaten unter 100 mg ASS:



Perforation) erlitten hatten, nach Eradikation und Ulcusheilung in randomisierter Weise 100 mg ASS mit Placebo oder 100 mg ASS mit Lansoprazol als Begleittherapie. Die Begleittherapie mit Lansoprazol konnte das Risiko eines Komplikationsrezidivs fast eliminieren, während bei rund 15 % in der Placebogruppe wiederum eine Komplikation zu verzeichnen war (Abb. 2).

NSAR UND COXIBE IN KOMBINATION MIT NIEDRIG DOSIERTER ASS

Patienten, die unter NSAR-Medikation stehen und gleichzeitig aus kardiovaskulärer Indikation ASS einnehmen müssen, sind einer besonders hohen

gastrointestinalen Gefährdung ausgesetzt. Niedrig-dosierte ASS ist bereits, wenn sie alleine verabreicht wird, mit einem signifikanten Risiko zur Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen verbunden. Als besonders bedeutend wird jedoch erachtet, daß die Einnahme niedrig-dosierter ASS die GI-Toxizität einer NSAR-Therapie potenziert. In einer rezenten Untersuchung erhöhte die Gabe von niedrig-dosierter ASS das Risiko einer NSAR-bedingten Blutung beinahe um den Faktor 4. Dabei scheint es unerheblich, ob niedrig-dosierte ASS mit einem traditionellen, unselektiven NSAR oder mit einem Coxibe kombiniert wird. Bereits die post-hoc-Daten der CLASS-Studie deuteten darauf

Abbildung 3: Lansoprazol 15 mg führte auch bei Patienten unter ASS/NSAR-Kombination zu einer signifikanten Reduktion der Ulcusrezidive.

Magenschutz bei gleichzeitiger Einnahme von niedrig dosierter ASS und NSAR

Rezidivfreie Patienten nach 3 Monaten (%):

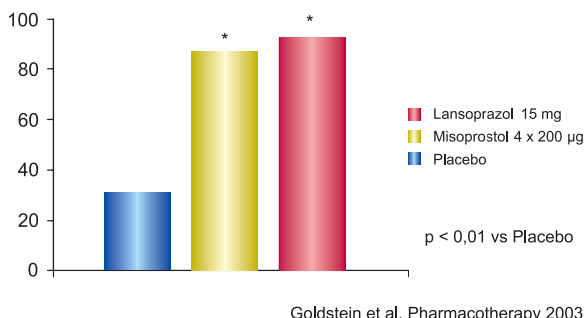


Tabelle 1: ASS potenziert das gastrointestinale Risiko von traditionellen NSAR und Coxiben in vergleichbarem Ausmaß (nach Lanas & Garcia Rodriguez, DDW 2003, mit Genehmigung).

Risiko einer oberen GI-Blutung bei niedrig-dosierter ASS (Zwischenergebnisse einer laufenden Untersuchung)

NSAR	Relatives Risiko	95 % CI
Nur ASS	5,3	4,1–6,1
Nur NSAR	5,4	4,1–7,1
Kombination	14,6	7,9–26,9
Nur ASS	4,8	3,8–6,1
Nur Coxib	1,3	0,6–2,8
Kombination	15,8	3,1–80,1

hin, daß der Vorteil der Coxibe gegenüber herkömmlichen NSAR verloren geht, wenn die Patienten zusätzlich niedrig-dosierte ASS einnehmen. Nun dürften vorläufige Daten einer von Lanas und Garcia-Rodriguez durchgeführten, spanischen Untersuchung diese Befunde bestätigen: Die Kombination von niedrig-dosierter ASS mit einem NSAR führte zu einer drastischen Erhöhung des Blutungsrisikos, unabhängig davon, ob es sich beim Kombinationspartner um ein unselektives NSAR oder einen Cox-II-Hemmer handelte (Tab. 1). Ein Begleitschutz ist daher bei Patienten mit der NSAR/ASS-Kombination besonders indiziert. Die Subgruppenanalyse einer Multicenterstudie, in der Patienten nach Ulcusheilung Lansoprazol 15 mg, Lansoprazol 30 mg, Misoprostol 4 x 200 µg oder Placebo zur Rezidivprophylaxe erhielten, belegt die Wirksamkeit eines PPI in dieser Situation: Nach 3 Monaten fanden sich endoskopisch bei rund 70 % der Patienten ohne Magenschutz Rezidive gastroduodenaler Ulcera, während 87 % der Patienten, die Misoprostol erhielten, und über 90 % der Patienten unter Lansoprazol rezidivfrei blieben (Abb. 3).

Unabhängig von Überlegungen bezüglich der gastrointestinalen Sicherheit (und den Kosten) könnte ein weiterer Aspekt für die Entscheidung relevant werden, ob ein Patient, der zur Prophylaxe thromboembolischer

Komplikationen bereits unter niedrig-dosierter ASS steht, mit einem Coxib oder einem herkömmlichen NSAR behandelt werden sollte, wenn eine antiphlogistisch-analgetische Medikation notwendig wird: Der durch COX-1-Hemmung in den Blutplättchen vermittelte antithrombozytäre Effekt von ASS könnte durch unselektive NSAR (nachgewiesen bislang für Ibuprofen) vermindert werden, während die thrombozytäre COX-1 durch ein Coxib unbeeinflusst bleibt.

COXIBE VS. NSAR / PPI

Die großen Studien VIGOR und CLASS haben gezeigt, daß die selektiven COX-2-Hemmer insgesamt ein geringeres Risiko gastrointestinaler Schädigungen mit sich bringen als herkömmliche NSAR ohne Begleittherapie. Bei Hochrisikopatienten, die bereits eine Blutung erlitten hatten, erwiesen sich Coxibe und die Kombination NSAR/PPI als gleichwertig. Beide Strategien waren jedoch unzureichend, da bei 5–7 % der Patienten Blutungsrezidive auftraten. In dieser Situation würde sich (bislang jedoch nicht in Studien nachgewiesen) die Kombination von PPI und Coxib empfehlen. Zudem führt der PPI zu einer Reduktion der NSAR-assoziierten Dyspepsie, die auch bei Coxiben die häufigste Therapie Nebenwirkung darstellt.

Zusammenfassung

- H. pylori und NSAR sind synergistische Risikofaktoren für das Entstehen von Ulcera und das Auftreten von Ulcusblutungen.
- Niedrig dosierte ASS erhöht das Risiko von Ulcera und Ulcusblutungen, wobei H. pylori diese Wirkung verstärkt.
- Patienten, die eine NSAR-Therapie beginnen, sollten auf H. pylori getestet und gegebenenfalls eradiziert werden.
- PPI führen zu einer signifikanten Reduktion der NSAR-assoziierten Dyspepsie.
- Hochrisikopatienten (z.B. nach Blutung) sollten ein Coxib in Kombination mit einem PPI erhalten.
- Ein Patient, der eine ASS/NSAR-Kombination einnimmt, sollte eine Begleittherapie mit einem PPI erhalten, unabhängig davon, ob es sich bei dem NSAR um eine unselektive Substanz oder ein Coxib handelt.

Weitere Information:

Dr. med. Christian Tatschl
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
A-1070 Wien, Seidengasse 33–35
Tel. 01/524 40 64-28
E-mail: christian.tatschl@takeda.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)