

Strategien gegen die gastrointestinale Toxizität von NSAR

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Die Auswirkungen der nicht-steroidalen Antirheumatika auf den Magen-Darm-Trakt beschäftigen die Gemüter. Die Datenlage aber ist schlecht.

Für ihren systematischen Review (1) unterscheiden die Autoren von der Universität Manchester folgende fünf Strategien zur Verhütung der gastrointestinalen Toxizität durch nichtsteroidale Antirheumatika:

- Kombination eines H₂-Rezeptorantagonisten mit nichtselektiven NSAR
- Protonenpumpenhemmer (PPI) plus nichtselektive NSAR
- Misoprostol plus nichtselektive NSAR
- COX-2-selektive NSAR (z.B. Etodolac [Lodine®], Meloxicam [Mobicox®], Nabumeton [Balmox®], Nimesulid [Aulin®, Nisulid®])
- COX-2-spezifische NSAR (z.B. Celecoxib [Celebrex®]).

Methodik

Die Sammlung der für diesen Review berücksichtigten Studien erfolgte aus den üblichen Quellen wie Cochrane Library, Medline, Embase und andere bis Mai 2002, ausserdem wurden Autoren direkt kontaktiert. Studien wurden nur ausgeschlossen, wenn sie nicht randomisiert waren, keine der fünf Präventionsstrategien im Vergleich mit nichtselektiven NSAR untersuchten, sich nur mit Kindern oder gesunden Freiwilligen befassten, weniger als

drei Wochen dauerten oder keine objektive Messung der Outcomes erfolgte.

Primäre Endpunkte waren:

- schwere gastrointestinale Komplikationen (Blutung, hämorrhagische Erosionen, rezidivierende obere gastrointestinale Blutungen, Perforation, Pylorusobstruktion, Meläna)
- symptomatische Ulzera
- schwer wiegende kardiovaskuläre oder renale Erkrankung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität.

Sekundäre Endpunkte umfassten:

- gastrointestinale Symptome insgesamt
- endoskopische Ulzera
- Anämie
- okkulte Blutung
- Gesamtzahl der Drop-outs
- Drop-outs wegen gastrointestinaler Symptome.

Ergebnisse

H₂-Rezeptorantagonisten

15 randomisierte kontrollierte Studien mit total 2621 Teilnehmenden verglichen die Kombination nichtselektiver NSAR mit entweder Plazebo oder H₂-Rezeptorantagonisten.

Hinsichtlich der primären Endpunkte erlaubten die wenigen mitgeteilten Ereignisse keine Schlüsse. Mehr Daten betrafen endoskopische Ulzera, die unter H₂-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu Plazebo signifikant reduziert wurden (relatives Risiko [RR] 0,55, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,4–0,7).

Protonenpumpenhemmer

Sechs Studien mit 1358 Teilnehmenden verglichen die präventive Wirkung von PPI mit Plazebo, aber nur wenige berichteten über die hier interessierenden primären

Merkmale

- Gegen die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen (von leichter Dyspepsie bis zur tödlichen Magenperforation) der NSAR werden häufig «Gastroprotektiva» verschrieben.
- Ein britischer systematischer Review findet, dass Misoprostol, spezifische COX-2-Hemmer und selektive NSAR sowie wahrscheinlich die Protonenpumpenhemmer das Risiko symptomatischer Ulzera reduzieren.
- Ausserdem verringern Misoprostol und wahrscheinlich die COX-2-spezifischen NSAR das Risiko schwer wiegender gastrointestinaler Komplikationen, aber die Qualität der Daten ist bemerkenswert schlecht.

Endpunkte. So war es nicht möglich, die Auswirkungen einer PPI-Prophylaxe auf schwere gastrointestinale Komplikationen, schwer wiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebensqualität oder Todesfälle zu untersuchen. Die anscheinend signifikante Reduktion symptomatischer Ulzera unter PPI (RR 0,09, 95%-KI 0,0–0,5) ging in der Sensitivitätsanalyse verloren, nicht jedoch die signifikante Reduktion endoskopischer Ulzera (RR 0,37, 95%-KI 0,3–0,5).

Misoprostol

23 Studien verglichen Misoprostol (Cytotec®, auch im Kombinationspräparat

Strategien gegen die gastrointestinale Toxizität von NSAR

Arthrotec®) mit Placebo an fast 17 000 Teilnehmenden.

Die Misoprostol-Prophylaxe führte zu einer signifikant erniedrigten Zahl schwerer gastrointestinaler Komplikationen (RR 0,57, 95%-KI 0,4–0,9), symptomatischer Ulzera (RR 0,36, 95%-KI 0,2–0,7) und endoskopischer Ulzera (0,33, 95%-KI 0,3–0,4). Alle Ergebnisse verhielten sich in der Sensitivitätsanalyse stabil. Auf schwere kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen, Anämie oder okkulte Blutungen schien Misoprostol keinen signifikanten Einfluss zu haben; allerdings wurden nur wenige derartige Ereignisse rapportiert.

COX-2-selektive NSAR im Vergleich mit nichtselektiven NSAR

51 Studien verglichen COX-2-selektive mit nichtselektiven NSAR bei mehr als 28 000 Teilnehmenden. Symptomatische Ulzera waren unter den selektiven NSAR seltener (RR 0,41, 95%-KI 0,3–0,7). Über die anderen primären Endpunkte wurde weniger als 50 Mal berichtet, und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch endoskopische Ulzera traten selten auf, und die Unterschiede zu nichtselektiven NSAR waren nicht signifikant.

COX-2-spezifische NSAR im Vergleich mit nichtselektiven NSAR

17 randomisierte kontrollierte Studien verglichen Coxibe mit nichtselektiven NSAR bei über 25 000 Teilnehmenden. Unter Coxiben schienen schwere gastrointestinale Komplikationen (RR 0,55, 95%-KI 0,4–0,8) und symptomatische Ulzera (RR 0,49, 95%-KI 0,4–0,6) signifikant seltener aufzutreten als unter nichtselektiven NSAR. Nur die Zahlen für symptomatische Ulzera erwiesen sich in der Sensitivitätsanalyse als robust.

Die Raten für schwer wiegende kardiovaskuläre und renale Erkrankungen und die Gesamtmortalität waren in den berücksichtigten Studien nicht signifikant unterschiedlich. Auch erlaubten die ungenügenden Daten keine Rückschlüsse auf allfällige Unterschiede in der Lebensqualität. Endoskopische Ulzera waren unter spezifischen COX-2-Hemmern signifikant seltener.

Diskussion

Die Autoren fassen ihre Ergebnisse zu den fünf untersuchten gastroprotektiven Strategien im Vergleich mit Placebo wie folgt zusammen:

- «Wir fanden keine Evidenz für eine Effektivität der H₂-Rezeptorantagonisten.
- Protonenpumpenhemmer können das Risiko für symptomatische Ulzera reduzieren.
- Misoprostol reduziert das Risiko schwerer gastrointestinaler Komplikationen und symptomatischer Ulzera.
- COX-2-selektive NSAR reduzieren das Risiko symptomatischer Ulzera.
- COX-2-spezifische NSAR reduzieren das Risiko symptomatischer Ulzera und möglicherweise dasjenige schwerer gastrointestinaler Komplikationen.
- Alle Strategien ausser die COX-2-selektiven NSAR verringern das Risiko endoskopischer Ulzera.»

Als Einschränkung ihrer Analyse und als Vorwurf an die untersuchten Publikationen erwähnen die Autoren, dass die interessierenden klinischen Endpunkte sehr oft nicht oder bloss summarisch erwähnt wurden. Sie hätten durch direktes Nachfragen bei den Studienautoren mehr Klarheit zu erhalten versucht, aber nur sehr wenige Antworten bekommen, da die relevanten Daten von den Sponsorfirmer gehalten wurden. Die Autoren kommen daher zur nahe liegenden Forderung, dass Gastroprotektiva Gegenstand industrieunabhängiger Forschung sein müssten, idealerweise in einer längerfristig (über 1 Jahr) angelegten Studie mit mehreren Behandlungsarmen.

Dasselbe Problem aus kanadischer Sicht

Ein halbes Jahr zuvor hatte das Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) einen sehr ähnlich gelagerten systematischen Review veröffentlicht (2), der sich auf das Update einer Cochrane-Metaanalyse und eine Literatursuche stützte. Dieses Gremium fasste seine Ergebnisse so zusammen:

- «Misoprostol, PPI und H₂-Antagonisten in doppelter Dosis sind zur Reduktion des Risikos von endoskopisch identifizierten NSAR-bedingten Ulzera effektiv.
- Standarddosen von H₂-Antagonisten sind ineffektiv.
- Misoprostol ist die einzige Substanz, für die gezeigt wurde, dass sie klinisch wichtige Ulzerakomplikationen verhütet; gewichtige Nebenwirkungen, vor allem bei höherer Dosierung, schränken den Einsatz jedoch ein.
- COX-2-selektive NSAR sind mit weniger endoskopischen Ulzera und klinisch wichtigen Ulkuskomplikationen assoziiert als die nichtselektiven NSAR.
- COX-2-selektive NSAR erscheinen sicherer als Naproxen und Ibuprofen in hoher Dosis, aber nicht als Diclofenac.
- Meloxicam scheint nicht sicherer zu sein als die traditionellen nichtselektiven NSAR.
- Es ist unklar, ob die gleichzeitige Verabreichung eines COX-2-selektiven NSAR mit einem Gastroprotektivum die Sicherheit gegenüber der Monotherapie mit einem COX-2-selektiven NSAR oder gegenüber einem nichtselektiven NSAR plus Magenschutz signifikant verbessert.»

1. Lee Hooper et al. (Cochrane Oral Health Group, University of Manchester): *The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2005; 329: 948–952.*

2. Im Internet als pdf-Datei frei zugänglich unter www.ccohta.ca

Halid Bas

Interessenlage: Die britische Studie wurde durch öffentliche Gelder des National Health Service finanziert. Eine der Koautorinnen deklariert eine Zuwendung der Firma Pharmacia für einen Kongressbesuch. CCOHTA ist eine mit öffentlichen kanadischen Geldern finanzierte Non-Profit-Organisation.