

Aus der Rheumaklinik Berlin Buch  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität,  
Karower Straße 11, 13125 Berlin

## **DISSERTATION**

Gastroskopische Befunde und Blutungshäufigkeit unter der Therapie mit  
herkömmlichen nichtsteroidalen Antirheumatika, selektiven COX-2  
Inhibitoren und low dose Acetylsalicylsäure

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Diplom Mediziner Regina Neitzel  
aus: Trebus

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INHALTSVERZEICHNIS</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Abkürzungsliste</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1. Entwicklungen im Bereich der NSAR   | 4         |
| 1.2. NSAR-Gastropathie   | 6         |
| 1.3. Therapie und Prävention der NSAR-Gastropathie                               | 7         |
| <b>2. Zielsetzung der Arbeit</b>   | <b>9</b>  |
| <b>3. Methodik</b>   | <b>10</b> |
| 3.1. Studienpopulation   | 10        |
| 3.2. Endoskopische und histologische Befundeinteilung                            | 14        |
| 3.3. Statistische Methoden   | 16        |
| <b>4. Ergebnisse</b>   | <b>17</b> |
| 4.1. Allgemeine Zusammensetzung der Studienpopulation                            | 17        |
| 4.2. Gründe für die Durchführung der gastrokopischen<br>Untersuchung             | 21        |
| 4.2.1. Anhand der Untersuchungsgründe festgestellte Blutungshäufigkeit           | 24        |
| 4.3. Endoskopische Untersuchungsergebnisse                                       | 25        |
| 4.3.1. Gesamtverteilung der endoskopischen Untersuchungsergebnisse nach<br>Lanza | 25        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.3.2.     | Die Abhängigkeit des Lanza-Score von der Medikamenteneinnahme                  | 26        |
| 4.3.3.     | Die Abhängigkeit des Lanza-Score 4 vom Alter                                   | 28        |
| 4.3.4.     | Anteil der Blutungen in den einzelnen Therapiegruppen                          | 29        |
| 4.3.5.     | Blutungshäufigkeit der Ulcera  | 31        |
| 4.3.6.     | Hat die Helicobacter pylori- Infektion Einfluß auf die Blutungshäufigkeit?     | 33        |
| 4.3.7.     | Der Einfluß einer Magenschutztherapie auf den Lanza-Score und die Blutungsrate | 35        |
| 4.3.8.     | Unterschiede im Lanza-Score und Blutungsverhalten im Klinikvergleich           | 37        |
| 4.4.       | Nachuntersuchte Patienten  | 39        |
| 4.4.1.     | Änderung des Lanza-Score im Vergleich zur Voruntersuchung                      | 39        |
| 4.4.2.     | Abheilungsrate von Ulzerationen in den einzelnen Therapiegruppen               | 40        |
| <b>5.</b>  | <b>Diskussion</b>  | <b>41</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>50</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>53</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>                                     | <b>59</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Anlagen</b>   | <b>61</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Eidesstattliche Erklärung</b>   | <b>64</b> |
| <b>10.</b> | <b>Danksagung</b>  | <b>65</b> |

## Abkürzungsliste

|                |   |
|----------------|---|
| ASS            | Acetylsalicylsäure                            |
| CLASS Studie   | Celecoxib longterm arthritis safety study     |
| COX            | Cyclooxygenase                                |
| COX-1          | Cyclooxygenase 1                              |
| COX-2          | Cyclooxygenase 2                              |
| HKBS           | Humaine Klinikum Bad Saarow                   |
| HKFW           | Humaine Klinikum Fürstenwalde                 |
| H.p. Gastritis | Helicobacter pylori Gastritis                 |
| H. pylori      | Helicobacter pylori                           |
| H2-Blocker     | Histamin-H2 Rezeptorenblocker                 |
| ICD10          | Internationale Klassifikation der Krankheiten |
| KV             | Kassenärztliche Vereinigung                   |
| NSAR           | Nichtsteroidale Antirheumatika                |
| PGE-2          | Prostaglandin E2                              |
| PPI            | Protonenpumpeninhibitoren                     |
| RKB            | Rheumaklinik Berlin-Buch                      |
| VIGOR Studie   | VIOXX gastrointestinal outcomes research      |
| ZNS            | Zentralnervensystem                           |

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklungen im Bereich der nichtsteroidalen Antirheumatika

Seit 1898 wird Acetylsalicylsäure (ASS) als erster Vertreter der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Therapie entzündlicher Erkrankungen benutzt (17;59).

Aufgrund einer zunehmenden Anwendungsbreite, insbesondere zur Prävention bei kardiovaskulären Erkrankungen, ist ASS bis heute eines der am häufigsten eingesetzten und zugleich preiswertesten Arzneimittel. Seit 1960 wurden weitere analgetisch und antipyretisch sowie antiphlogistisch wirkende Substanzen in die Therapie eingeführt. Dazu zählen z. B. die Heteroacrylessigsäuren (Indomethazin, Acemetacin, Diclofenac), Oxicame (Piroxicam) und die chiralen 2-Accrylpropionsäurederivate (Ibuprofen, Flurbiprofen) (34;52). Erst 1971 konnte der Wirkungsmechanismus der NSAR durch Vane und Smith aufgeklärt werden. Vane beschrieb in seiner Arbeit, dass ASS und Indometacin durch die Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase (COX) die Bildung der Prostaglandine unterdrücken, welche typische Entzündungszeichen, wie Rötung, lokale Erwärmung und Fieber hervorrufen sowie Nozizeptoren sensibilisieren (60). Mit diesem Wirkmechanismus ließen sich auch die unerwünschten NSAR-Effekte, wie z. B. die gastrointestinale Toxizität, Nierenfunktionstörungen und hypertensive Wirkung sowie Bronchokonstriktion (Analgetika-Asthma) erklären (34).

Zurzeit werden täglich weltweit von etwa 30 Millionen Menschen NSAR eingenommen, davon sind 40% älter als 60 Jahre. 50% aller Patienten entwickeln unter der Einnahme dyspeptische Syndrome. 10-12% der Patienten brechen deshalb die Therapie ab. Zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen verursachen erhebliche Therapiekosten. Diese machen ca. ein Drittel der NSAR Kosten aus (24;53). Der NSAR-Gastropathie kommt als einer der häufigsten unerwünschten Wirkungen eine große volkswirtschaftliche Bedeutung zu (5;25;52;59).

In Deutschland werden in der gesetzlichen Krankenversicherung jährlich ca. 120 Millionen Euro für gastrointestinale NSAR Nebenwirkungen investiert (6). Deshalb

gingen die Bemühungen dahin, neben Präventivmaßnahmen Substanzen zu entwickeln, die keine mukosaschädigenden Eigenschaften aufzeigen.

Seit 1991 ist bekannt, dass die COX in zwei Isoenzymen vorkommt, die sich in der Regulation ihrer Bildung und in der Gewebsverteilung stark unterscheiden. Cyclooxygenase 1 (COX-1) ist konstitutiv in fast allen Zelltypen, unter anderem in Niere, Magen, Thrombozyten und Gefäßendothel. Sie exprimiert und reguliert physiologische Adaptationen. Die Konzentration des Enzyms bleibt während eines entzündlichen Geschehens nahezu konstant. Die Cyclooxygenase 2 (COX-2) wird dagegen erst auf bestimmte Reize hin in großen Mengen gebildet, z. B. im Rahmen von Gewebeschädigungen und Entzündungen durch Cytokine (Tumornekrosefaktor alpha), Interleukin (IL-1), Mitogene und Wachstumsfaktoren. Gehemmt wird die COX-2 Expression durch Glukokortikoide und antiinflammatorische Zytokine (IL-4; IL-11; IL-13). Daraus konnte die Hypothese abgeleitet werden, dass die für den Schmerz, Fieber und Entzündungen zuständigen Prostaglandine durch die COX-2 gebildet werden, während die COX-1 für die Aufrechterhaltung der Konzentration physiologisch notwendiger Prostaglandine sorgt. Dementsprechend ging man davon aus, dass man durch die Entwicklung selektiver COX-2 Inhibitoren die unerwünschten Nebenwirkungen der NSAR vermindern bzw. vermeiden könnte (9;16;31;34;44;52;58). Auf der Suche danach erwiesen sich einige längst bekannte NSAR (Etodolac, Meloxicam, Nabumeton) als scheinbar selektiv. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, dass die COX-1/COX-2 Selektivität einer Substanz je nach Testsystem und Versuchsbedingungen erheblich variiert. Inzwischen sind ca. 500 COX-2 Inhibitoren beschrieben, die größten Erfolge in der Entwicklung wurden bisher in der Substanzgruppe der Carbocyclen und Heterocyclen mit vicinaler Acrylsubstitution erzielt (23;35;48;49;59).

Die ersten Vertreter, Rofecoxib und Celecoxib, sind seit Ende 1999 bzw. Mitte 2000 in Deutschland zugelassen. In der VIGOR (VIOXX gastrointestinal outcomes reseearch) und CLASS-Studie (Celecoxib longterm arthritis safety study) wurden die Risikoprofile beider Medikamente im Vergleich zu den herkömmlichen NSAR untersucht. Die Erwartungen in Hinsicht auf die Reduktion von symptomatischen Ulcera und Ulcerakomplikationen haben sich in diesen beiden Studien erfüllt (7;8;56). Weitere Studien sind in Arbeit und notwendig.

## 1.2 NSAR-Gastropathie

Unter den Nebenwirkungen der NSAR ist an erster Stelle die Gastropathie zu nennen. Das Spektrum der ASS/NSAR-Gastropathie erstreckt sich von der Dyspepsie ohne morphologisches Korrelat bis zum komplikationsträchtigen Ulcus. Der entscheidende Pathomechanismus besteht in der Synthesehemmung des endogenen Prostaglandins E2 (PGE-2) durch die NSAR. Dem PGE-2 kommt eine zentrale Steuerrolle der zytoprotektiven Prozesse in der Magen- und Duodenalschleimhaut zu. Neben der Abnahme der PGE-2 Gewebespiegel in der gastroduodenalen Schleimhaut kommt es zu einer Reduktion der Schleim- und Bicarbonatsekretion und nachgewiesenen Störungen der Microzirkulation. Im Mittelpunkt steht offensichtlich eine ischämische Nekrose der Mukosa. Daraus resultieren die unerwünschten Wirkungen der NSAR: gastrointestinale Schleimhautläsionen bis hin zu lebensbedrohlichen Perforationen, Ulcera und Blutungen (22;52;53). Endoskopisch kann man innerhalb von 24 Stunden petechiale Schleimhautblutungen, die von erosiven Mukosadefekten abgelöst werden, erkennen. Diese heilen bei ca. 50% der Patienten innerhalb von 2-3 Wochen spontan ab. Ein Teil der Patienten entwickelt jedoch solitäre oder multiple Ulcera. 80% befinden sich davon im Magen, häufig atypisch im Bereich der großen Kurvatur lokalisiert. Nicht selten verlaufen diese klinisch stumm und machen erst durch die Komplikationen, wie Blutung oder Perforation, auf sich aufmerksam. In der Regel ist das NSAR-Ulcus nur so lange präsent wie die entsprechende Noxe eingenommen wird. In der ulcerogenen Potenz scheinen sich die einzelnen NSAR zu unterscheiden. Diese Unterschiede verwischen sich jedoch bei höheren Dosierungen (24;40;53).

Neben den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Qualitäten der NSAR wird das Risiko für Perforationen, Ulcera und Blutungen im Wesentlichen bestimmt durch höheres Alter, Komorbidität, Komedikation mit Glukokortikoiden und Ulcusanamnese (1;2;24). Ein weiteres Problem besteht darin, dass beim alten Menschen die NSAR Einnahme und die präexistente H.p. Gastritis häufig zusammentreffen (50). Graham et al wiesen 1996 in einer Arbeit nach, dass nur 8% aller Ulcera ventriculi auf die alleinige Einnahme von NSAR zurückzuführen war. Beim Ulcus duodeni war H. pylori in 99% nachweisbar, auch wenn 30% der Patienten NSAR-Präparate eingenommen haben (27). In einer Studie von Bianchi Porro et al zeigten sich unter Langzeiteinnahme von

NSAR 70% H.p. positive Ulzerationen (4). Treten unter einer ASS/NSAR-Medikation Magenbeschwerden auf, so ist das eine Indikation zur Gastroskopie. Lebensbedrohliche Komplikationen entwickeln sich häufig sogar aus subjektiver Beschwerdefreiheit heraus. Die Probleme der NSAR-Gastropathie lassen sich in einer Zehner-Regel einteilen:

- 10% aller Patienten unter NSAR-Therapie entwickeln ein Ulcus,
- 10% aller Patienten mit NSAR-Ulcera erleiden Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen
- 10% aller Patienten mit einer Komplikation versterben, dem entsprechen in Deutschland ca. 5000 Todesfälle im Jahr (6;52;53).

### **1.3 Therapie und Prävention der NSAR-Gastropathie**

Die langfristige Einnahme von ASS bzw. NSAR zeigt eine Prävalenz gastroduodener Schleimhautschäden von ca. 20-30%. Daher ist es nicht verwunderlich, dass immer wieder nach Wegen zur Verhinderung dieser Läsionen gesucht wird. Nach kritischer Überprüfung der Indikation der NSAR- bzw. ASS-Einnahme bestehen 2 Therapieoptionen:

1. Absetzen der ulcerogenen Noxe und übliche Ulcustherapie, oder
2. Behandlung der Läsion unter Fortführung der NSAR-Medikation (46;53).

Bei Absetzen des Medikamentes stehen H2-Blocker, Misoprostol und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zur Verfügung, bei Fortführung der Medikation erfolgt an erster Stelle die Behandlung mit PPI. Sie sind den H2-Blockern deutlich überlegen in der Abheilungsrate, und Misoprostol in der Lebensqualität, wobei insbesondere die Symptome Reflux, Bauchschmerzen und Diarrhoe signifikante Unterschiede erkennen lassen (2;52). Bei einem NSAR-Ulcus insbesondere im Duodenum und einer zusätzlich bestehenden H. pylori Infektion sollte in jedem Fall eine Eradikationstherapie und nachfolgend eine Sekundärprophylaxe durchgeführt werden. Die Meinungen gehen



hierzu weit auseinander (50). Es besteht jedoch Übereinstimmung in der überragenden Rolle der PPI (4;39,61).

Zu den primär prophylaktischen Maßnahmen gehören neben der strengen Indikationsstellung die geringst mögliche Tagesdosis, wobei klare Dosierungsanweisungen besser als „Bedarfsmedikationen“ sind. Des Weiteren sind bei entsprechender Anamnese und bekannten gastrointestinalen Beschwerden weniger mukosaschädigende Präparaten zu bevorzugen.

Wenn möglich sollten die Kombinationen von NSAR, ASS und Glukokortikoiden vermieden werden. Zur Primärprophylaxe ist Misoprostol, insbesondere da es mit fixen Kombinationen zur Verfügung steht, durchaus empfehlenswert. Aber oftmals sind Kontraindikationen und Nebenwirkungen limitierend, so dass die Gabe eines PPI bei entsprechender Anamnese unumgänglich ist (30;52). H<sub>2</sub>-Blocker sind für diese Indikation nicht geeignet, da die Säuresuppression im Magen nicht ausreichend ist und stark schwankende Wirkspiegel bestehen (2). Antazida oder Sucralfat sind obsolet. Eine generelle Magenschutztherapie - auch für Patienten ohne erhöhtes Ulcuserkrankungsrisiko - wird weiterhin kontrovers diskutiert und ist aufgrund der Kostengründe unrealistisch. Eine Indikation für PPI, Misoprostol oder alternativ für eine Anwendung von COX-2 Inhibitoren besteht definitiv bei Risikopatienten für eine NSAR-Gastropathie. Diese weisen folgende Eigenschaften auf:

- Alter > 65 Jahre
- Anamnese eines Ulcus ventriculi sive duodeni
- Glukokortikoid-Therapie (mindestens ab einer Dosis von 10 mg/d)
- begleitende schwere kardio-vasculäre Erkrankung
- Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Warfarin.

Mit der Einführung der COX-2 Inhibitoren besteht die Hoffnung, dass die Nebenwirkungen in Form der gastrointestinalen Mucosaschädigung in den Hintergrund treten.

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Bestandsaufnahme im 1. Jahr der Einführung der COX-2 Inhibitoren, geprüft an zwei Standorten eines Krankenhauses der erweiterten Regel und Grundversorgung sowie einer rheumatologischen Fachklinik.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

1. Anhand einer Studie, die im klinischen Alltag relevanten Ursachen für Ulcera und Blutungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes darzustellen.
2. Die Unterschiede zwischen den Kliniken einer stationären Grundversorgung, einer Regelversorgung und einer rheumatologischen Fachklinik zu beschreiben. Dabei sollte insbesondere der Einfluss einer medikamentösen Therapie mit ASS, NSAR, Phenprocoumon, Glukokortikoiden und den neu zugelassenen COX-2 Inhibitoren untersucht werden.
3. Welche dieser obengenannten Substanzen führt im klinischen Alltag am häufigsten zur symptomatischen Dyspepsie oder zu Ulzerationen, die eine Gastroduodenoskopie zur Folge haben?
4. Spielen COX-2 Inhibitoren eine relevante Rolle bei gastrointestinalen Blutungen und Ulcera im klinischen Alltag?
5. Besteht ein Zusammenhang zur Helicobacter pylori Infektion?
6. Hat die Magenulcusprophylaxe eine Bedeutung in der Praxis?

Im Rahmen der Einführung der COX-2 Inhibitoren sollten die Behandlungsstrategien verschieden ausgerichteter Krankenhäuser im klinischen Alltag verglichen werden.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studienpopulation**

Es wurde eine offene multizentrische Fall-Kontroll Studie mit einem prospektiven Anteil durchgeführt.

Die teilnehmenden Kliniken setzten sich folgendermaßen zusammen:

1. die rheumatologische Fachklinik Berlin-Buch als Vertreter einer fachspezifischen Akutversorgung,
2. das Humaine Klinikum Bad Saarow, Vertreter der medizinischen Regelversorgung
3. und die Abteilung des Humaine Klinikums in Fürstenwalde als Vertreter der medizinischen Grundversorgung.

Der Untersuchungszeitraum betrug ein Jahr, vom 1.1.2000 bis 31.12.2000.

Eingeschlossen wurden alle gastroduodenoskopierte Patienten, die NSAR, ASS 100 bis 300 mg, selektive COX-2 Inhibitoren, Glukokortikoide oder Phenprocoumon eingenommen haben. Des Weiteren wurden alle Patienten mit einem Ulcus ventriculi sive duodeni mit oder ohne Blutung in die Studie aufgenommen. Ausgenommen waren alle Patienten ohne eines der obengenannten Medikamente und ohne Ulcus sowie Patienten mit einem Karzinom des oberen Gastrointestinaltraktes.

Somit ergaben sich folgende Patienten- bzw. Therapiegruppen:

0. Patienten mit einem Ulcus, mit oder ohne Blutung (Lanza-Score 4) ohne Medikamente
1. Patienten mit NSAR
2. Patienten mit ASS
3. Patienten mit COX-2 Inhibitoren
4. Patienten mit Phenprocoumon
5. Patienten mit Glukokortikoide
6. Patienten mit NSAR und ASS
7. Patienten mit NSAR und Glukokortikoide
8. Patienten mit COX-2 Inhibitoren und ASS
9. Patienten mit Dreifachkombination (NSAR+ASS+Glukokortikoide)

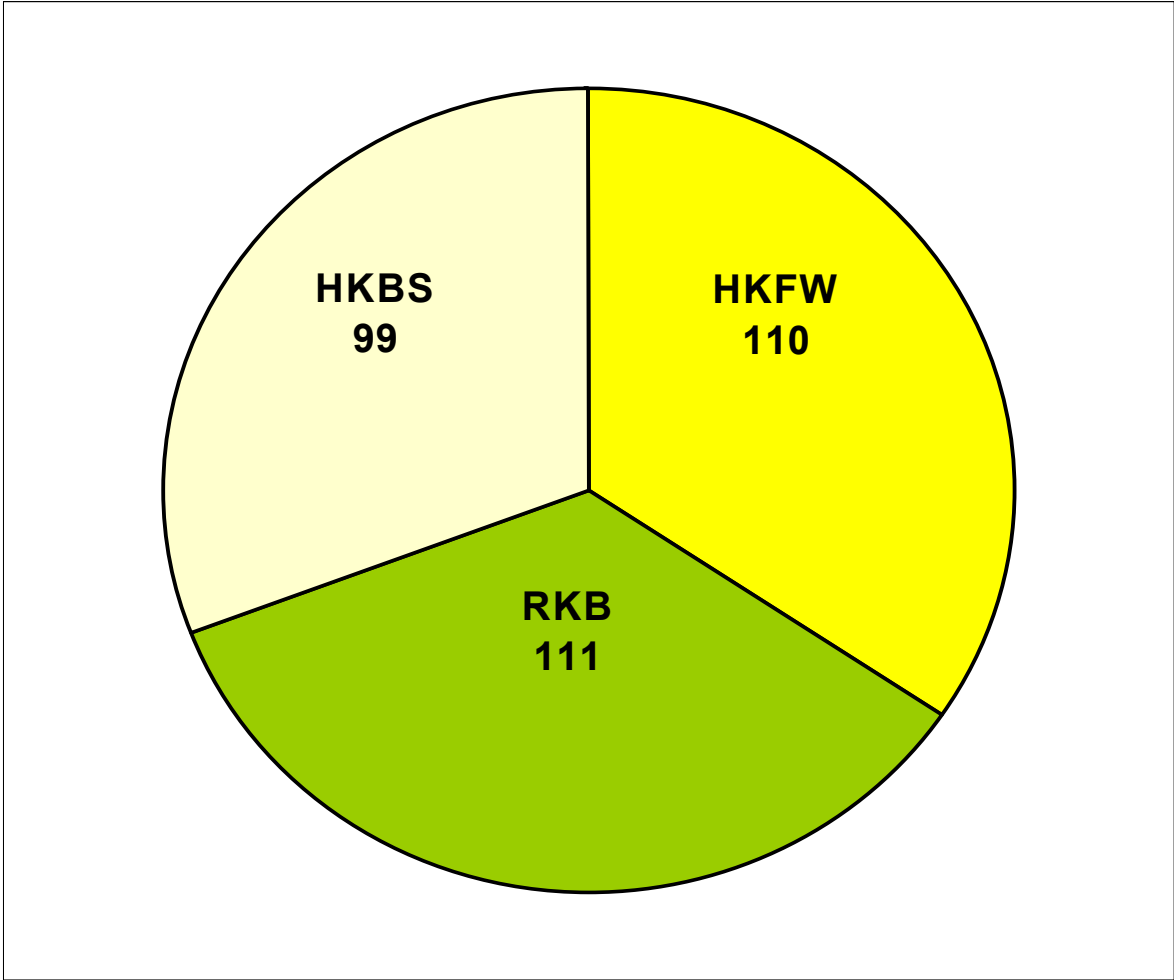
In die Gruppe 1-9 wurden alle Patienten mit oder ohne Ulcus im oberen Gastrointestinaltrakt aufgenommen.

Anhand eines selbst entwickelten Untersuchungsbogens (siehe Anhang) wurden von allen gastroduodenoskopierte Patienten Alter, Geschlecht, Medikation der letzten 3 Wochen vor der Gastroskopie, der Untersuchungsgrund und die Ulcusanamnese erfragt (Anlage1). Mittels ICD 10 wurde die zur obengenannten Medikamenteneinnahme führende Diagnose aufgenommen und verschlüsselt. Insgesamt wurden 270 Patienten in der Rheumaklinik Berlin-Buch (RKB), 864 Patienten im Humaine-Klinikum am Standort Bad Saarow (HKBS) und 569 Patienten am Standort Fürstenwalde (HKFW), entsprechend einer Summe von 1703 Patienten, im Untersuchungszeitraum gastroduodenoskopierte. Die Untersuchungsindikationen der einzelnen endoskopierenden Einrichtungen zeigten aufgrund des vielfältigen Patientengutes folgende Unterschiede. In der RKB wurden ca. 50% der Patienten wegen abdomineller Schmerzen, ca. 20% zum Tumorausschluss und ca. 10% zum Ausschluss eines M. Whipple untersucht. Ca. 5% der Patienten klagten über unklaren Durchfall und 5% über

Schluckstörungen. Im HKBS zeigte sich aufgrund der onkologischen Ausrichtung eine deutliche Verschiebung der Untersuchungsindikationen auf ca. 50% zum Tumorausschluss- bzw. zur Tumornachsorge. Diese Patienten konnten aufgrund der obengenannten Einschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Ca. 30% der Patienten klagten über abdominelle Beschwerden, ca. 10% über unklare Durchfälle, 5% über rezidivierendes Erbrechen und Schluckstörungen. Im HKFW war der Akutanteil der Untersuchungen wegen abdomineller Beschwerden mit 60% am höchsten. Des Weiteren befanden sich im Patientengut des HKFW ca. 10% Alkoholiker, die zum Ausschluss von Ösophagusvarizen oder im Rahmen einer Pancreatitis untersucht wurden. Die übrigen Untersuchungsindikationen gliederten sich in ca. 10% Tumorausschlüsse, 10% unklare Durchfälle und die restlichen Untersuchungen von 5-10% wie in den anderen Einrichtungen in Blutungen, Anämiediagnostik, Fremdkörperentfernungen und Abklärung unklarer Befunde. Aus diesem gemischten Patientengut erfüllten 320 Patienten die obengenannten Einschlusskriterien Ulcus oder Einnahme der entsprechenden Medikation und konnten in die Gruppen 0-9 der Studie aufgenommen werden. Bei einem Patienten mit einem Ulcus wurde eine Kontrollgastroskopie 3-5 Wochen nach der Erstuntersuchung angestrebt.

Die Ulcustherapie wurde mit 20 mg Omeprazol oder 40 mg Pantoprazol durchgeführt. Helicobacter positive Ulcuspatienten wurden mit einer Tripeltherapie (Metronidazol 2x400mg, Clarythromycin 2x250mg, PPI 1x40mg Pantoprazol) über 8 Tage behandelt.

Der Klinikanteil und die Geschlechtsaufteilung setzen sich folgendermaßen zusammen.



56 m. 43 w.

49 m. 61 w.

22 m. 89 w.

Abb. 3.1.1. Verteilung der Patienten auf die Kliniken ( mit geschlechtlicher Unterteilung )

### 3.2 Endoskopische und histologische Befundeinteilung

Die Gastroskopien wurden in der Rheumaklinik Berlin-Buch mit Videoendoskopen der Reihe EG 2901 (Serien Nr. AO 12872, CO 15111) der Firma Pentax (Japan) durchgeführt. In den endoskopischen Abteilungen des Humaine-Klinikums Bad Saarow und Fürstenwalde wurde mit Fibergastroskopen der Reihe FG 29 W (Serien Nr. A 01095) und FG 34 X (Serien Nr. B 02218) der Firma Pentax gearbeitet.

In der Rheumaklinik Berlin-Buch führten Priv.-Doz. Dr. W. Schmidt, Dr. A. Nerenheim und Dr. A. Natusch die Gastroskopien durch. In der endoskopischen Abteilung in Bad Saarow erfolgten die Gastroskopien durch Dr. B. Casper und Dipl. med. R. Neitzel, in der Endoskopie in Fürstenwalde erfolgten sie ebenfalls durch Dipl. med. R. Neitzel.

Der endoskopische Befund ist nach dem Lanza-Score wie folgt eingeteilt worden:

| <b>Grad</b> | <b>Beurteilung</b>                    |
|-------------|---------------------------------------|
| 0           | Normalbefund                          |
| 1           | < 10 Hämorrhagien                     |
| 2           | 10-25 Hämorrhagien oder 1-5 Erosionen |
| 3           | > 25 Hämorrhagien oder 6-10 Erosionen |
| 4           | Ulcus                                 |

Tabelle 3.2.1. Stadieneinteilung der NSAR-Gastropathie nach Lanza (42)

Es wurde bei jedem Studienpatienten eine Biopsie zum Helicobacter Nachweis (HUT-Test Fa. Astra) bzw. bei einem Ulcus ventriculi eine histologische Untersuchung des Ulcus sowie bei einem Ulcus duodeni die histologische Beurteilung des Helicobacter-Status angestrebt. Die histologischen Untersuchungen wurden für die Rheumaklinik Berlin-Buch im Institut für Pathologie der HELIOS Kliniken Berlin am Klinikum Buch bei Prof. Dr. Wolfgang Schneider durchgeführt. Für das Humaine Klinikum Bad Saarow

und Fürstenwalde wurden die Untersuchungen am hauseigenen Institut für Pathologie am Standort Bad Saarow bei Priv. Doz. Dr. med. habil. Stefan Koch vorgenommen. Falls eine Helicobacter pylori Eradikation durchgeführt wurde, erfolgte erneut ein HUT-Test.

Der histologische Befund wurde entsprechend Tabelle 3.2.2. eingeteilt.

| Histomorphologische Graduierung |     |                 |       | Antrum | Fundus |
|---------------------------------|-----|-----------------|-------|--------|--------|
| Normalbefund                    | O   |                 |       |        |        |
| Akute Gastritis                 | I   | geringgradig    | Ia    |        |        |
|                                 |     | mittelgradig    | Ib    |        |        |
|                                 |     | hochgradig      | Ic    |        |        |
| Chron. Gastritis                | II  | minimal         | II a  |        |        |
|                                 |     | geringgradig    | II b  |        |        |
|                                 |     | mittelgradig    | II c  |        |        |
|                                 |     | hochgradig      | II d  |        |        |
| Chron. aktive Gastritis         | III | Aktivitätsgrad1 | III a |        |        |
|                                 |     | Aktivitätsgrad2 | III b |        |        |
|                                 |     | Aktivitätsgrad3 | III c |        |        |
| Erosionen                       | IV  | akut            | IV a  |        |        |
|                                 |     | chronisch       | IV b  |        |        |
| Intestinale Metaplasie          | V   | komplett        | Va    |        |        |
|                                 |     | inkomplett      | Vb    |        |        |

Tabelle 3.2.2. Histomorphologische Graduierung



### 3.3 Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC mit dem Programmsystem SPSS bearbeitet. Die qualitativen Merkmale wurden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien  $\chi^2$ -Test ausgewertet. Die Nullhypothese  $H_0$  geht von der Gleichverteilung der Merkmale in den einzelnen Gruppen aus. Bei Überschreitung des Tafelwertes durch den errechneten  $\chi^2$ -Wert muss die Nullhypothese abgelehnt werden, es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Für alle Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  mit 5% festgelegt. Die Freiheitsgrade berechnen sich zu  $FG=(k-1)(m-1)$ , wobei  $k$  die Anzahl der Spalten und  $m$  die Anzahl der Zeilen der Kontingenztafel sind. Im Falle der Ablehnung der Nullhypothese gibt der Kontingenzkoeffizient Hinweise auf die Stärke des Zusammenhangs.

Zum Vergleich der Mittelwerte von Messwerten für einzelne Gruppen wurde zunächst mit dem F-Test geprüft, ob die Varianzen gleich sind. War dies der Fall, so wurden Mittelwertsvergleiche mit dem t-Test nach Student durchgeführt. Bei Inhomogenität der Varianzen wurden die Mittelwerte mit dem t-Test nach Welch verglichen.

Sind die Voraussetzungen für die obigen Tests nicht erfüllt, müssen parameterfreie Tests angewandt werden. Dazu gehören der u-Test von Mann-Whitney und der Wilcoxon-Test (54).

## **4 Ergebnisse**

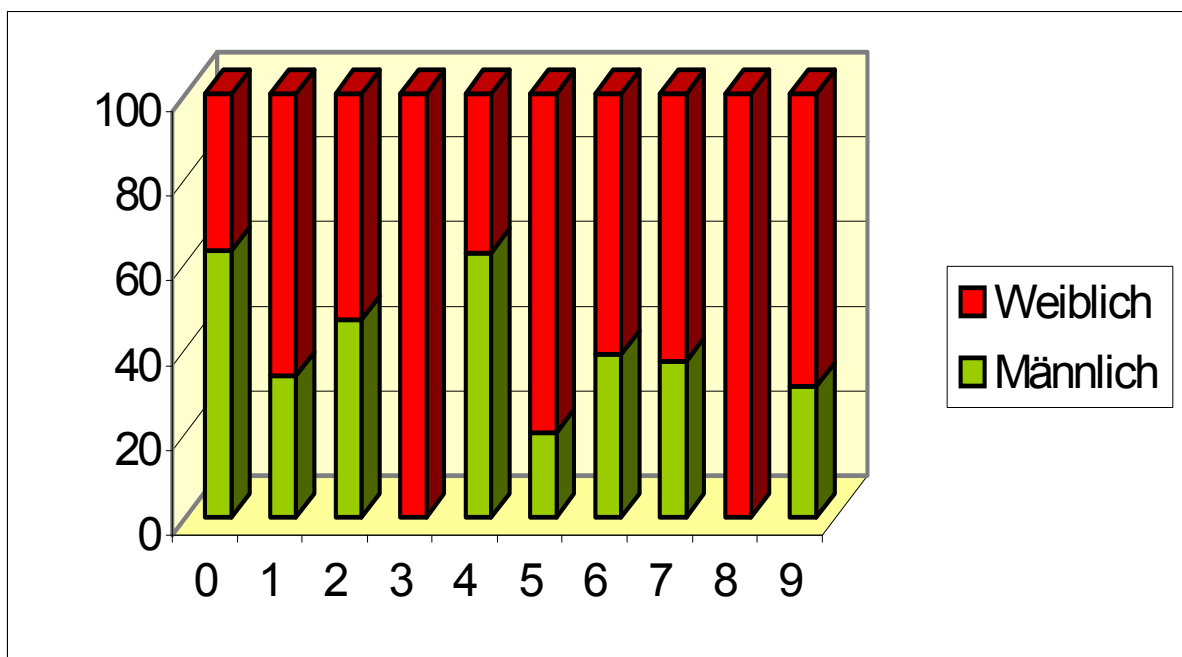
### **4.1 Allgemeine Zusammensetzung der Studienpopulation**

320 Patienten wurden entsprechend den Einschlusskriterien: Ulcus ventriculi- oder duodeni, mit oder ohne NSAR-, ASS-, COX-2 Inhibitoren-, Glukokortikoid-, Phenprocoumon- Einnahme, in die Studie aufgenommen. Die häufigsten Diagnosen, die zum Einschluss in die Studie mit entsprechender Medikation führten, waren die rheumatologischen Erkrankungen (49%), gefolgt von den kardiologischen Erkrankungen wie Rhythmustörungen und der koronaren Herzkrankheit (30%). 7% der Patienten hatten Gefäßerkrankungen im Sinne einer peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit bzw. einer cerebrovasculären Insuffizienz. Die übrigen Diagnosen lagen unter 5% und gliederten sich in Nierenerkrankungen, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und Anämien auf. Aufgrund der Spezialisierung lag der Anteil der Patienten mit der Einnahme von NSAR- oder COX-2 Inhibitoren in der Rheumaklinik Berlin-Buch deutlich höher als in den beiden anderen Einrichtungen. Patienten mit ASS, Phenprocoumon bzw. ohne medikamentöse Therapie überwogen, entsprechend dem gemischten Patientengut einer Inneren Abteilung, in den beiden anderen Kliniken. Die Patienten mit einem Ulcus ohne Therapie werden nachfolgend mit der Therapiegruppe 0 bezeichnet. Insgesamt ergibt sich folgende Aufteilung nach Therapiegruppen (Tabelle 4.1.1.).

|  | Standort             | RKB | HKBS | HKFW | Gesamt |
|--|----------------------|-----|------|------|--------|
| THGR Keine der unten<br>genannten Med.                     |                      | 2   | 18   | 23   | 43     |
|  |                      | 4%  | 42%  | 54%  | 100%   |
|  | NSAR                 | 40  | 15   | 20   | 75     |
|  |                      | 53% | 20%  | 27%  | 100%   |
|  | ASS<br>(100-300mg)   | 8   | 42   | 49   | 99     |
|  |                      | 8%  | 42%  | 50%  | 100%   |
|  | COX-2<br>Inhibitoren | 18  | 1    | 2    | 21     |
|  |                      | 85% | 5%   | 10%  | 100%   |
|  | Phenprocoumon        | 0   | 10   | 6    | 16     |
|  |                      | 0%  | 63%  | 37%  | 100%   |
|  | Glukokortikoide      | 11  | 3    | 1    | 15     |
|  |                      | 73% | 20%  | 7%   | 100%   |
| NSAR / ASS   | 3                    | 6   | 4    | 13   |        |
|  | 23%                  | 46% | 31%  | 100% |        |
| NSAR/<br>Glukokortikoide                                   | 16                   | 2   | 1    | 19   |        |
|  | 84%                  | 11% | 5%   | 100% |        |
| ASS/ COX-2<br>Inhibitoren                                  | 4                    | 0   | 2    | 6    |        |
|  | 67%                  | 0%  | 33%  | 100% |        |
| 3-fach<br>Kombinationen<br>(NSAR, ASS,<br>Glukokortikoide) | 9                    | 2   | 2    | 13   |        |
|  | 70%                  | 15% | 15%  | 100% |        |
| Gesamt   | 111                  | 99  | 110  | 320  |        |
|  | 35%                  | 31% | 34%  | 100% |        |

Tabelle 4.1.1. Zahlenmäßige und prozentuale Aufteilung nach Therapiegruppen in den einzelnen Kliniken

Die Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von den Therapiegruppen wird in der Abbildung 4.1.2. dargestellt. Der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 60%. Innerhalb der Therapiegruppen bestanden deutliche Unterschiede. In der NSAR-Gruppe war die Anzahl der weiblichen Patienten doppelt so hoch. In der Gruppe der COX-2 Inhibitoren sowie in der Kombination COX-2 Inhibitoren plus ASS waren nur weibliche Patienten vertreten. Dagegen war in der Gruppe ohne Medikamenteneinnahme der prozentuale Anteil der männlichen Patienten mit 63% deutlich erhöht.



0. Keine Medikamente

5. Glukokortikoide

1. NSAR

6. NSAR/ ASS

2. ASS

7. NSAR/ Glukokortikoide

3. COX-2 Inhibitoren

8. ASS/ COX-2 Inhibitoren

4. Phenprocoumon

9. NSAR/ ASS/ Glukokortikoide

Abb. 4.1.2. Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der Therapiegruppen

Das Durchschnittsalter der Studienpatienten betrug 64 Jahre. Getrennt nach dem Geschlecht bestand ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ). Die männlichen Patienten waren 21 bis 98 Jahre alt und haben ein Durchschnittsalter von 62 Jahren und die Frauen waren 31 bis 96 Jahre alt und haben ein Durchschnittsalter von 66 Jahren. Die genauere Altersaufteilung, getrennt nach dem Geschlecht, wird in der Abbildung 4.1.3. gezeigt. In der Altersgruppe der unter 30-Jährigen waren nur Männer vertreten, in der folgenden Gruppe der 30- bis 39-Jährigen betrug der Anteil der weiblichen Patienten 84%. Die mittleren Altersgruppen von 40 bis 69 Jahren waren relativ ausgeglichen. Ab 70 Jahre lag der Anteil der weiblichen Patienten generell höher als der Anteil der männlichen Patienten.

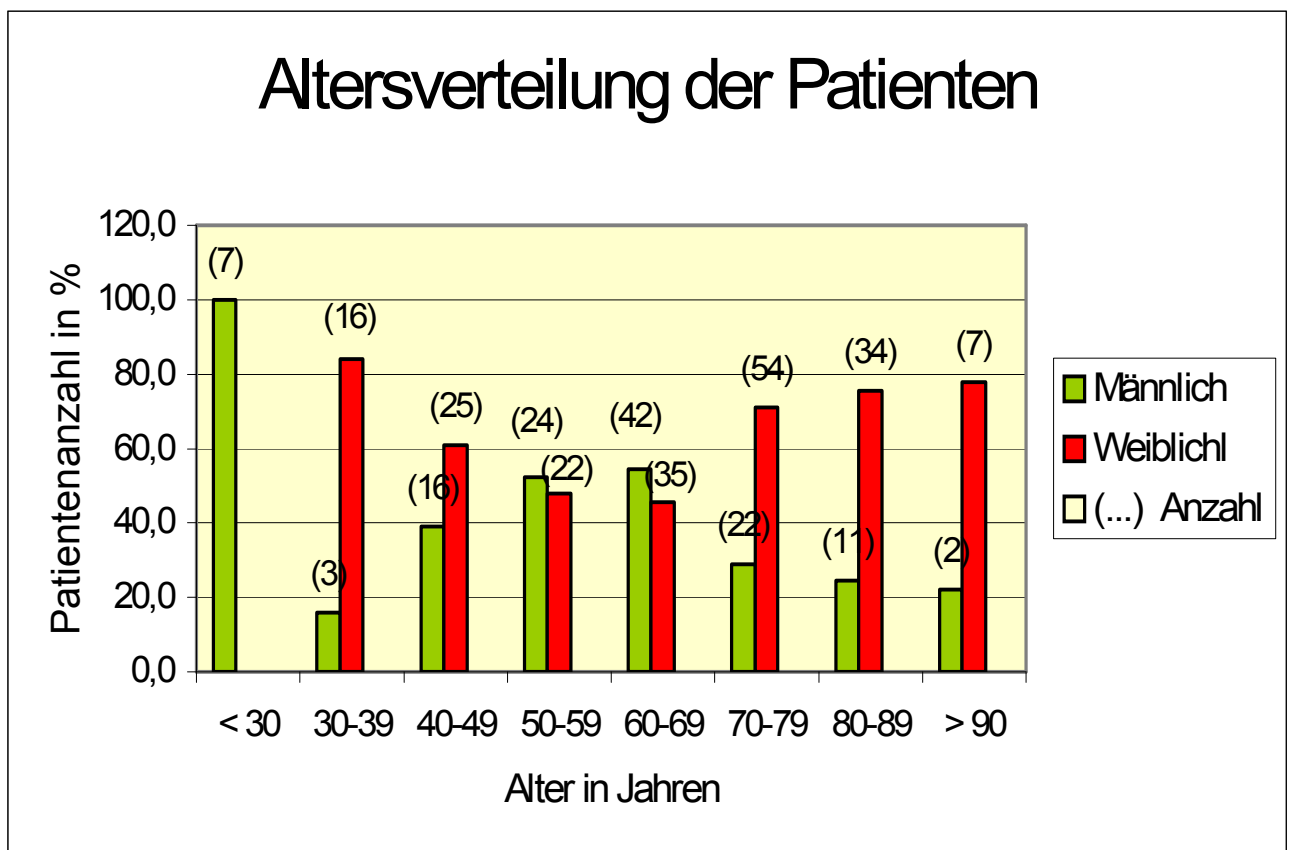


Abb. 4.1.3. Altersverteilung der Patienten

## 4.2 Gründe für die Durchführung der Gastroskopie

Entsprechend dem Aufnahmebogen wurde der Untersuchungsgrund für die Gastroskopie in der Studienpopulation in folgende Gruppen unterteilt:

1. Abdominelle Schmerzen, Dyspepsie
2. Teerstuhl
3. Erbrechen blutig
4. Erbrechen ohne Blutbeimengung
5. Diagnostik (TM-Verdacht, Abklärung erhöhter Entzündungsparameter, Anämie-Diagnostik)

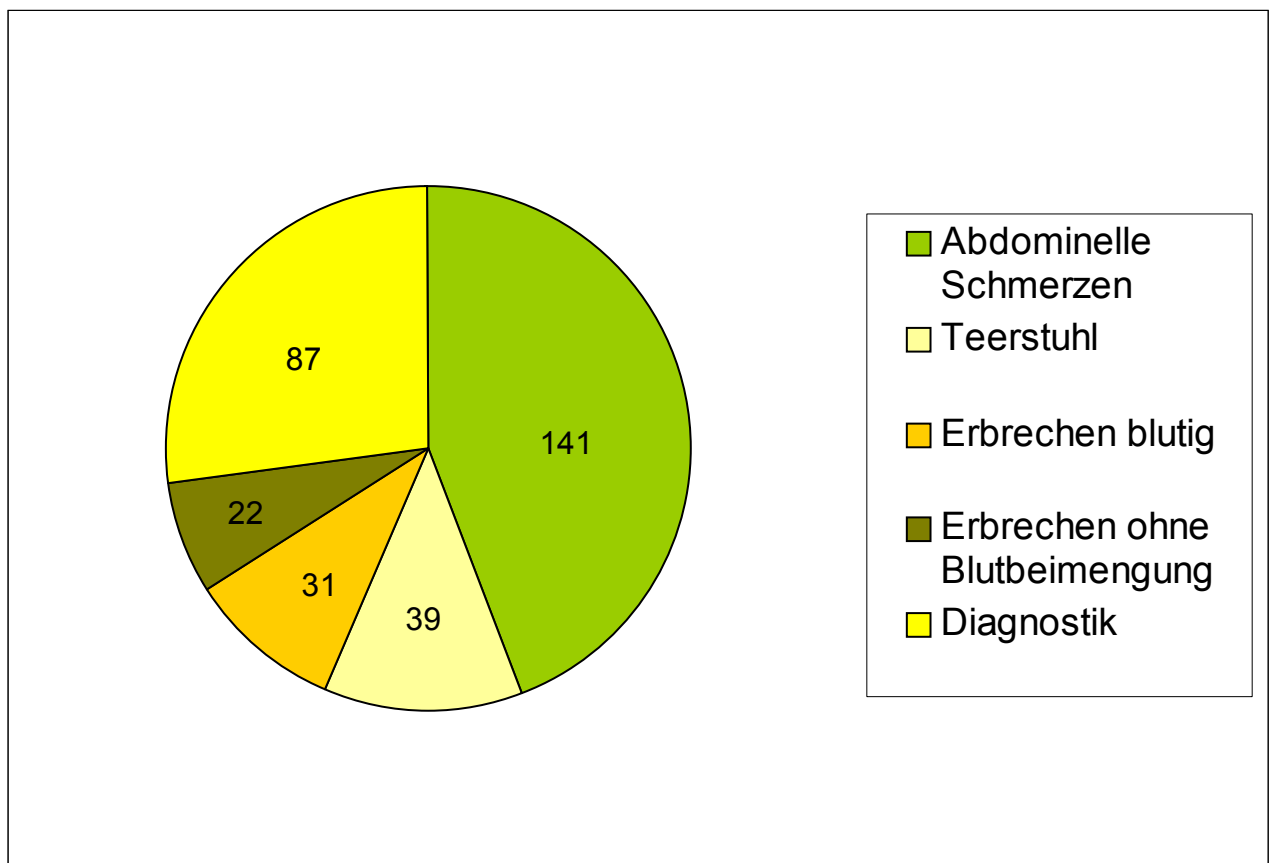


Abb. 4.2.1. Gründe für die Durchführung der Gastroskopie

141 Patienten, das entspricht 44%, wurden wegen abdomineller Schmerzen untersucht. Blutiges Erbrechen und Teerstuhl führten bei 39 (12%) bzw. 31 (10%) Patienten zur Gastroskopie. Bei 22 (7%) Patienten lag ein rezidivierendes Erbrechen ohne Blutbeimengungen vor. Im Punkt 5 (Diagnostik) wurden zum Beispiel die Patienten (27%) mit unspezifischen Beschwerden und erhöhten Entzündungsparametern sowie zur Anämie u.- Tumordiagnostik und die Untersuchung auf eigenen Wunsch aufgenommen. In der Tabelle 4.2.2. wird der Untersuchungsgrund innerhalb der Therapiegruppen dargestellt. Der häufigste Untersuchungsgrund für die NSAR, ASS und COX-2 Inhibitoren war die abdominelle Schmerzsymptomatik.

| Therapiegruppe  | Abdomineller Schmerz | Blutung   | Rez. Erbrechen | Diagnostik  | Gesamt      |
|---|----------------------|-----------|----------------|-------------|-------------|
| Keine Medikamente   | 16<br>37%            | 19<br>45% | 4<br>9%        | 4<br>9%     | 43<br>100%  |
| NSAR  | 44<br>59%            | 8<br>11%  | 3<br>4%        | 20<br>26%   | 75<br>100%  |
| ASS   | 35<br>36%            | 26<br>26% | 7<br>7%        | 31<br>31%   | 99<br>100%  |
| COX-2 Inhibitoren   | 9<br>43%             | 2<br>10%  | 2<br>10%       | 8<br>37%    | 21<br>100%  |
| Phenprocoumon   | 6<br>37%             | 7<br>44%  | 0<br>0%        | 3<br>19%    | 16<br>100%  |
| Glukokortikoide   | 5<br>34%             | 2<br>13%  | 2<br>13%       | 6<br>40,0 % | 15<br>100%  |
| Kombinationen NSAR/ASS,<br>NSAR/Glukokortikoide,<br>ASS/<br>COX-2 Inhibitoren | 26<br>51%            | 6<br>12%  | 4<br>8%        | 15<br>29%   | 51<br>100%  |
| Gesamt  | 141<br>44%           | 70<br>22% | 22<br>7%       | 87<br>27%   | 320<br>100% |

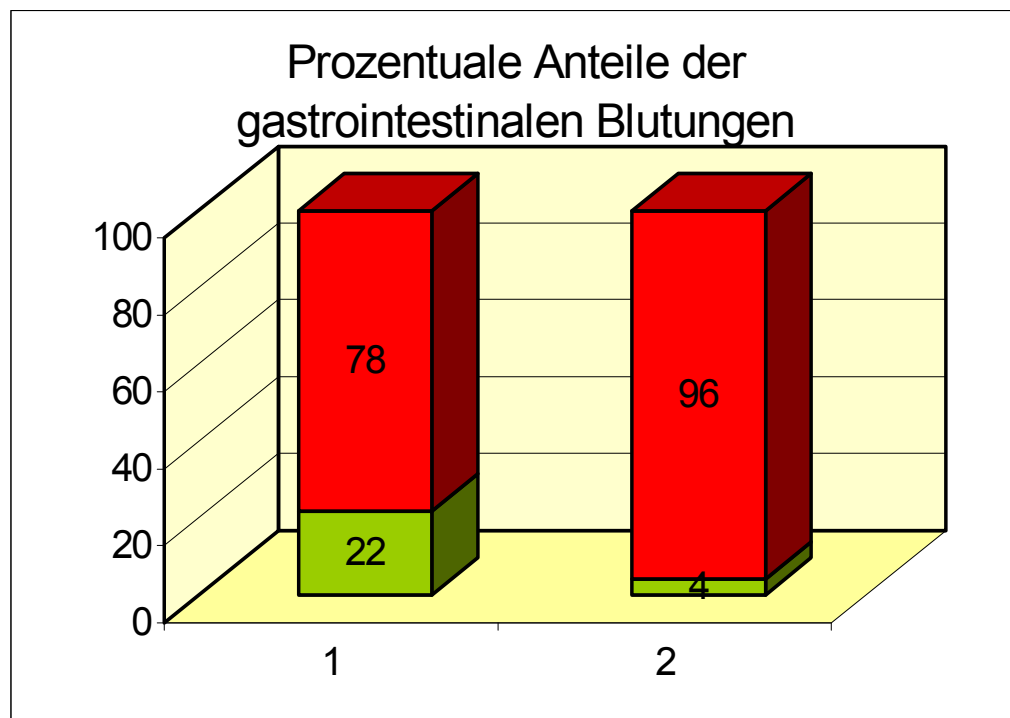
Tabelle 4.2.2. Untersuchungsgründe innerhalb der Therapiegruppen



#### 4.2.1 Anhand der Untersuchungsgründe festgestellte Blutungshäufigkeit

Die akuten gastrointestinalen Blutungen sind in den Gruppen 2-„Teerstuhl“ und 3-„Erbrechen blutig“ enthalten. Die Addition dieser Gruppen ergibt eine Gesamtzahl von 70 Patienten mit einer akuten gastrointestinalen Blutung innerhalb der Studienpopulation. Das entspricht 22% der Studienpopulation. Auf die Gesamtzahl, aller im Jahr 2000 in den drei Abteilungen untersuchter Patienten bezogen, ergibt sich ein Prozentsatz von 4%.

Nochmals im Verhältnis zur Gesamtzahl der untersuchten Patienten gesehen, stellt sich folgendes Bild dar:



1. Studienpopulation in %
2. Gesamtpopulation in %

Abb. 4.2.1.1. Prozentuale Anteile der gastrointestinalen Blutungen

## 4.3 Endoskopische Untersuchungsergebnisse

### 4.3.1 Gesamtverteilung der endoskopischen Untersuchungsergebnisse nach Lanza

Eine Objektivierung der Ergebnisse vom vorhergehenden Abschnitt bringt die endoskopische Untersuchung des Patienten mit nachfolgender Einteilung der Untersuchungsbefunde in Anlehnung an den Lanza-Score. Von den 320 Patienten der Studienpopulation hatten 126 Patienten den Lanza-Score 4, das heißt ein Ulcus. Bei 94 Patienten bestand ein Normalbefund. 29 Patienten hatten weniger als 10 Hämorrhagien im Bereich der Magenschleimhaut, 40 Patienten hatten den Lanza-Score 2 mit 10-25 Hämorrhagien bzw. 1-5 Erosionen. Der Lanza-Score 3 lag 31 Mal vor.

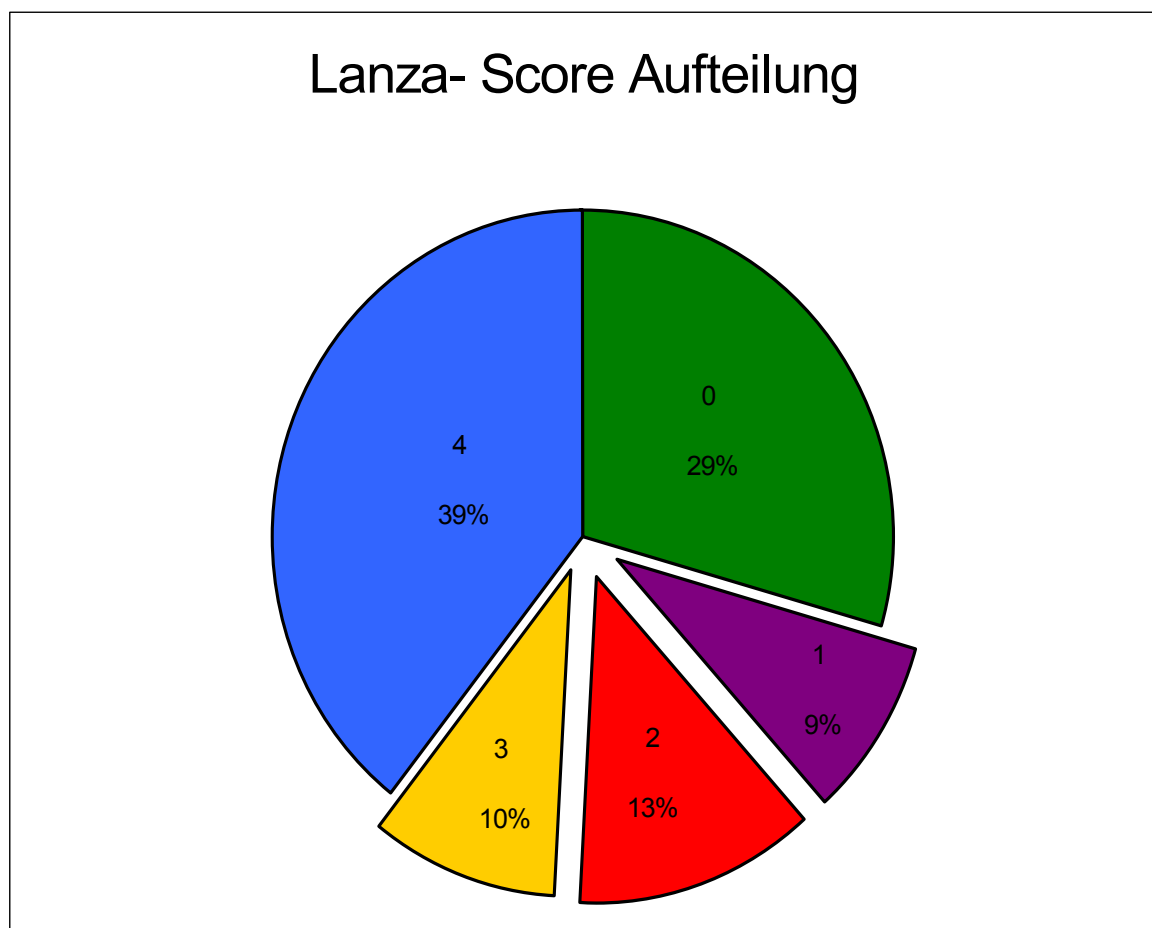


Abb. 4.3.1.1. Lanza-Score Aufteilung innerhalb der Studienpopulation

### **4.3.2 Die Abhängigkeit des Lanza-Score von der Medikamenteneinnahme**

Innerhalb der Therapiegruppen 1-9 ist die Lanza-Score Verteilung sehr unterschiedlich. Es besteht jedoch keine Signifikanz ( $p=0,055$ ). In der Abbildung 4.3.2.1. werden die genauen endoskopischen Untersuchungsbefunde in Anlehnung an den Lanza-Score (Normalbefund= 0; <10 Hämorrhagien= 1; 10-25 Hämorrhagien oder 1-5 Erosionen= 2; >25 Hämorrhagien oder 6-10 Erosionen= 3; Ulcus= 4) dargestellt. Die Ulcus-Wahrscheinlichkeit war am größten bei den Patienten, die sowohl NSAR und ASS einnahmen und am geringsten bei den Patienten, die mit COX-2 Inhibitoren behandelt wurden. Die Therapiegruppe 0 erscheint in dieser Abbildung nicht, da auf Grund der Einschlusskriterien in dieser Gruppe generell der Lanza-Score 4 besteht.

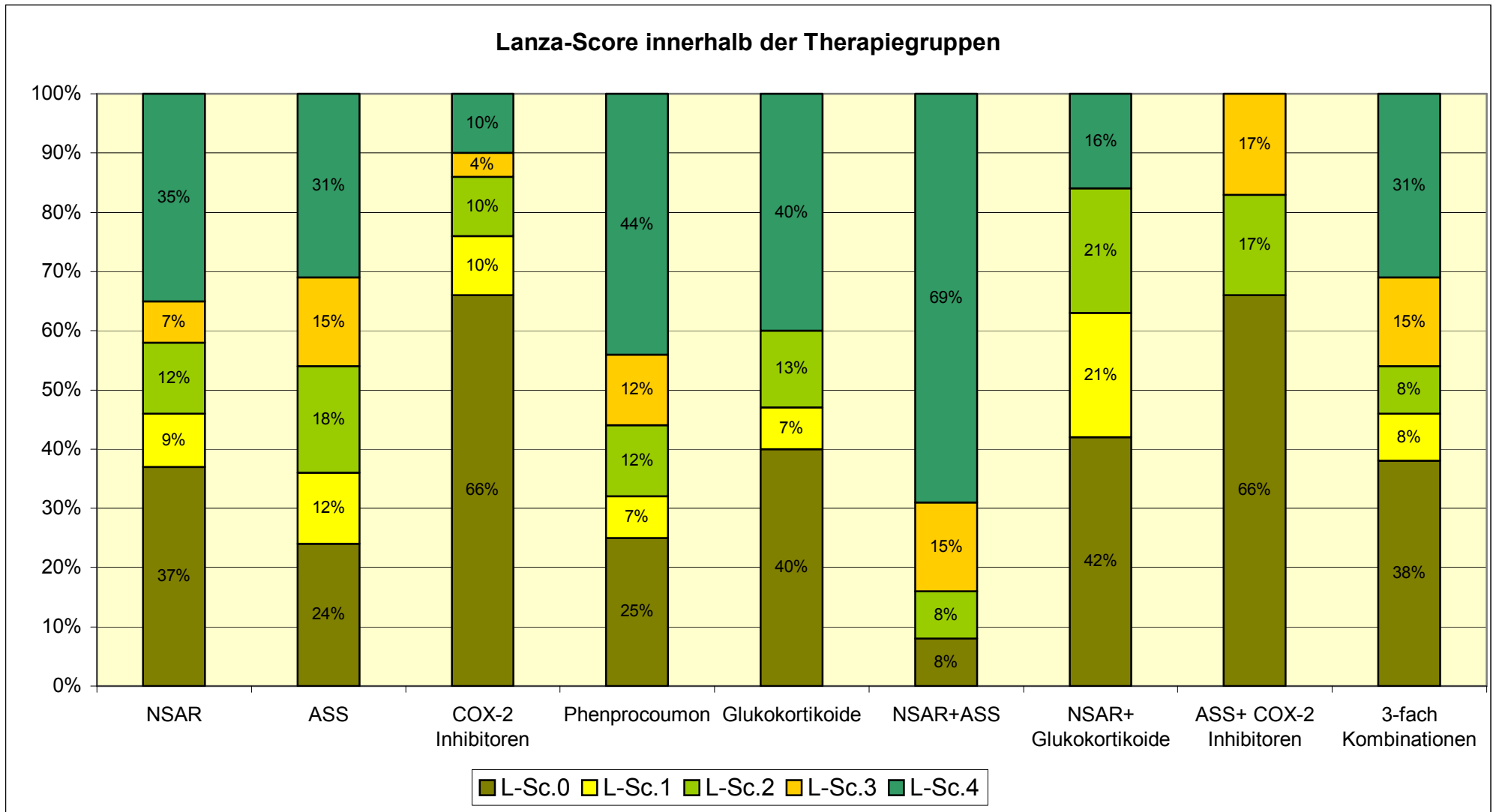
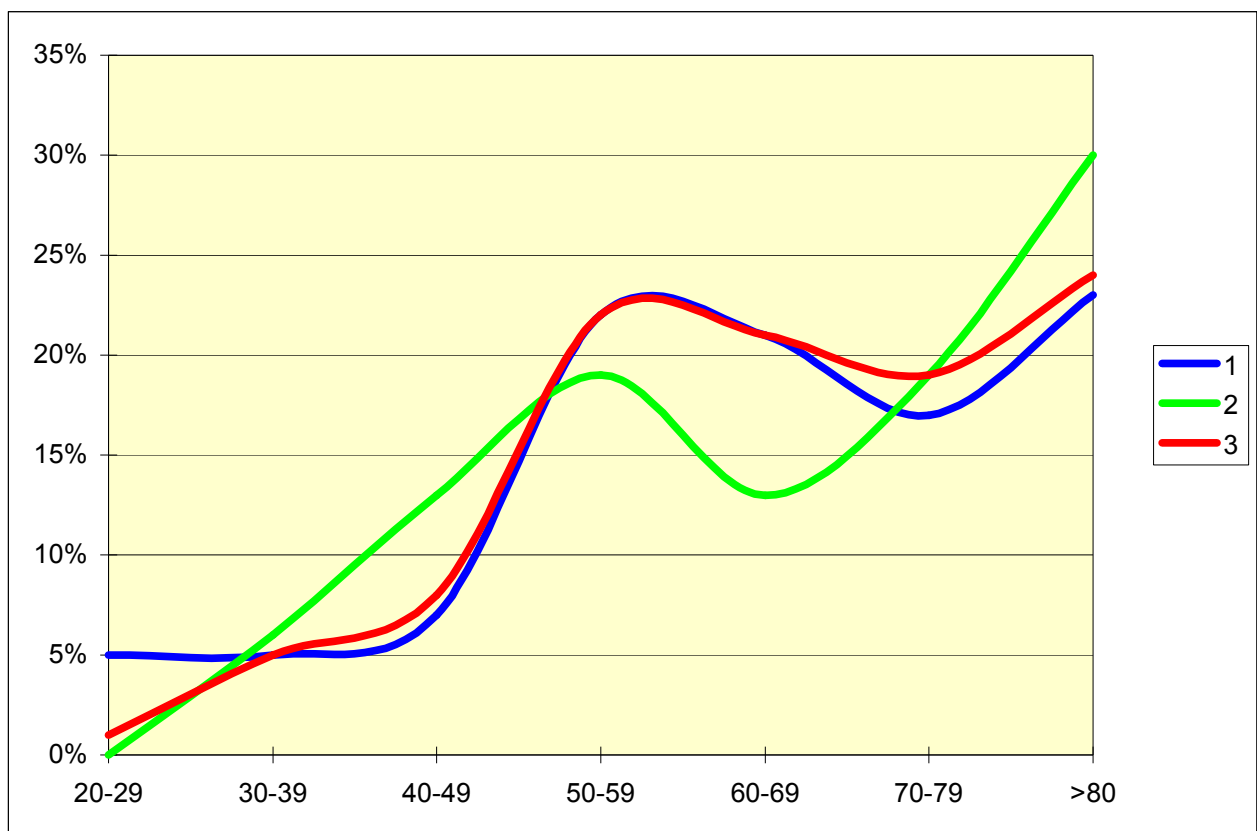


Abb. 4.3.2.1. Lanza-Score innerhalb der Therapiegruppen

### 4.3.3 Die Abhängigkeit des Lanza-Score 4 vom Alter

In dem nachfolgenden Diagramm wird die Altersverteilung innerhalb des Lanza-Score 4 beschrieben. Bis zum 50. Lebensjahr steigt die Anzahl der Patienten mit einem Lanza-Score 4 unabhängig von der Medikamenteneinnahme regelmäßig an. Vom 50. bis zum 70. Lebensjahr ist ein Plateau erreicht und die Anzahl der Ulcuspatienten in allen Therapiegruppen gering rückläufig. Ab dem 70. Lebensjahr kommt es insbesondere unter der Therapie mit NSAR zum deutlichen Anstieg des Ulcusleidens.



- 1 Allgemeine Altersverteilung beim Lanza-Score 4
- 2 Altersverteilung beim Lanza-Score 4 unter der Therapie mit NSAR
- 3 Altersverteilung beim Lanza-Score 4 innerhalb der Therapiegruppen 1-9

Abb. 4.3.3.1. Altersverteilung innerhalb der Lanza-Score-Gruppe 4

#### **4.3.4 Anteil der Blutungen in den einzelnen Therapiegruppen**

Der Anteil der Blutungen in den einzelnen Therapiegruppen war signifikant unterschiedlich ( $p= 0,017$ ). Insgesamt bluteten 11% der Patienten unter der Monotherapie mit NSAR. Das entspricht 16% der gesamten Studienpopulation von 320 Patienten. Deutlich höher lag die Blutungsrate der Patienten mit 26% unter der Monotherapie mit ASS. Diese Gruppe umfasst einen Populationsanteil von 51%. In der Phenprocoumon-Gruppe lag die Blutungsrate bei 44% der Patienten, das entspricht 14% der Studienpopulation. Die Kombinationstherapie von NSAR und ASS führte in 23% zur Blutung und NSAR und Glukokortikoide zeigten eine Blutungsrate von 10%. Unter der Therapie von ASS und COX-2 Inhibitoren in Kombination blutete kein Patient. Die übrigen anderen Kombinationen lagen mit der Blutungsrate bei 8%. Die Blutungshäufigkeit innerhalb der einzelnen Therapiegruppen der Studienpopulation wird zusammenfassend in der Abbildung 4.3.4.1. dargestellt.

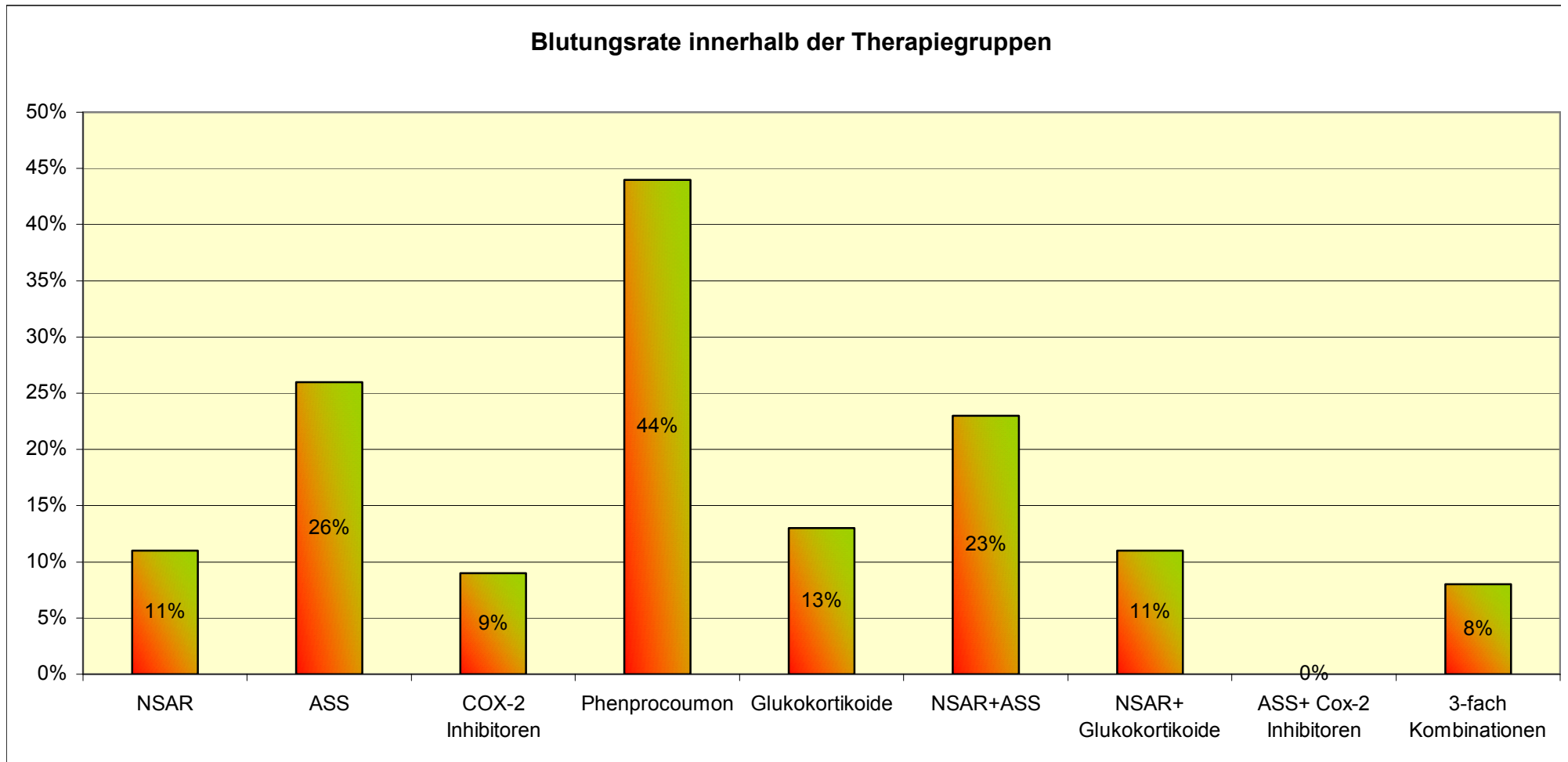


Abb. 4.3.4.1. Die Blutungsrate innerhalb der einzelnen Therapiegruppen

#### 4.3.5 Blutungshäufigkeit der Ulcera

Bezieht man die Blutungshäufigkeit nur auf den Lanza-Score 4, also das Ulcus, besteht keine Signifikanz ( $p= 0,47$ ). Es ergeben sich folgende Ergebnisse: Die Blutungshäufigkeit innerhalb der NSAR-Gruppe lag bei 27%. In der ASS-Gruppe bluteten 43% der Patienten. In der COX-2-Gruppe hatten nur 2 Patienten ein Ulcus, davon hat 1 Patient geblutet. Das würde einer Blutungsrate von 50% entsprechen. Dieser Patient hatte jedoch bis 1 Monat vor der Einnahme von COX-2 Inhibitoren NSAR Präparate eingenommen und war wegen anhaltender Beschwerden, ohne vorhergehende Gastroskopie, auf COX-2 Inhibitoren umgestellt worden. Es ist zu vermuten, dass bereits ein Ulcus unter der NSAR-Einnahme bestand. Unter Phenprocoumon bluteten 57% der Patienten, unter der Glukokortikoidmonotherapie blutete niemand. In der Kombination NSAR und ASS traten 22% Blutungen auf und bei der Einnahme von NSAR und Glukokortikoiden 33%. Unter den 3-fach Kombinationen zeigten sich bei 25% der Patienten Blutungen. In der Gruppe ohne Therapie bluteten 38% der Patienten mit einem Ulcus. Da die Gruppen sehr klein sind, ist es nicht möglich aus den vorhandenen Zahlen relevante Schlussfolgerungen zu ziehen.



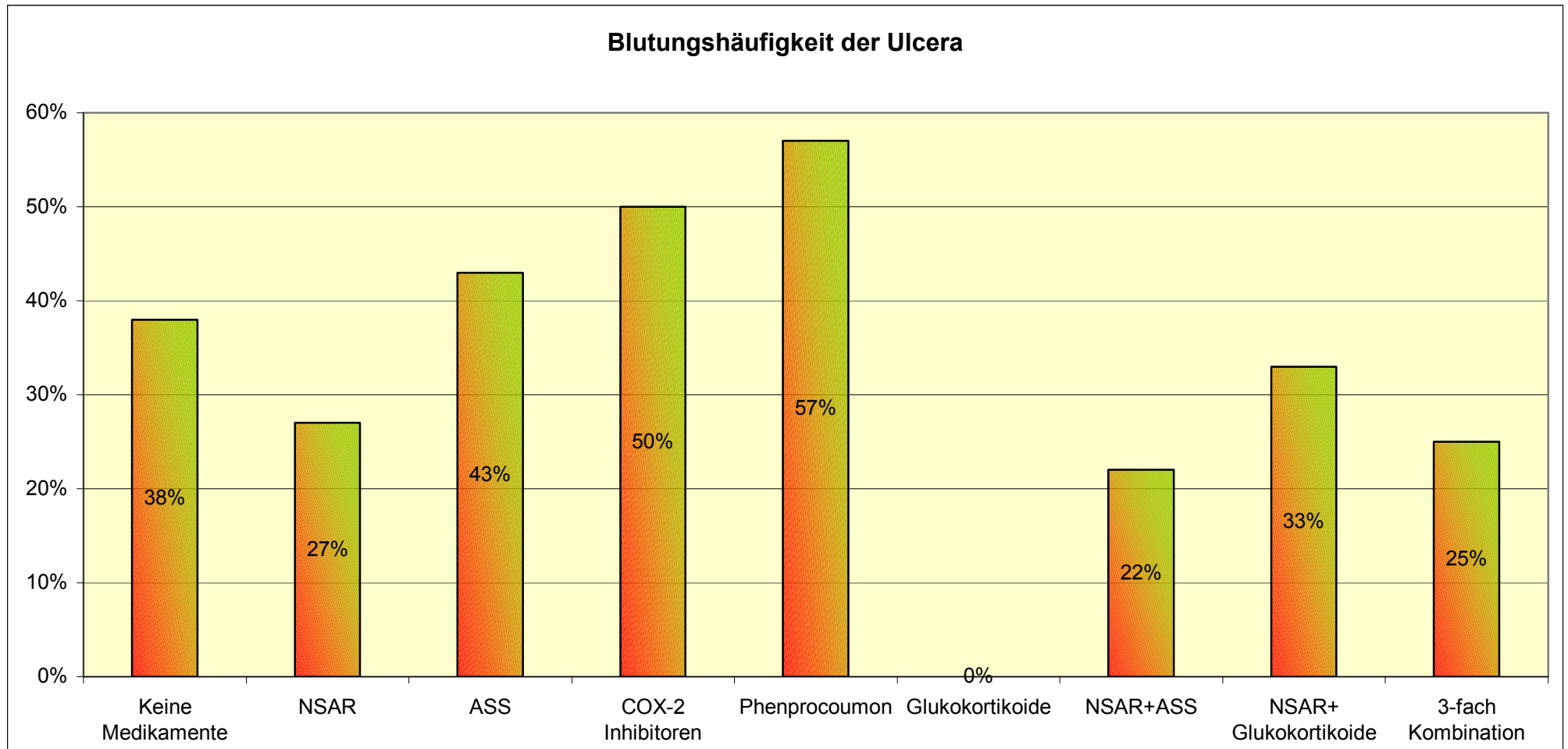


Abb. 4.3.5.1. Die Blutungshäufigkeit der Ulzerationen in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

#### 4.3.6 Hat die Helicobacter pylori-Infektion Einfluss auf das Vorkommen von Ulcera und Blutungshäufigkeit?

Ein Helicobacter test wurde bei 266 Patienten durchgeführt. Bei 54 Patienten musste aufgrund von Gerinnungsstörungen (Phenprocoumon) bzw. fehlender Compliance auf eine Biopsie verzichtet werden. 41% der Patienten waren Helicobacter pylori positiv. In der Tabelle 4.3.6.1. wird der Lanza-Score mit oder ohne Blutung in Abhängigkeit vom Helicobacter-Status dargestellt.

| Blutung und Lanza-Score |                            | Helicobacter- Nachweis |           | Gesamt |
|-------------------------|----------------------------|------------------------|-----------|--------|
|                         |                            | 1 positiv              | 2.negativ |        |
| Lanza-Score < 4         | Anzahl                     | 53                     | 91        | 144    |
| Keine Blutung           | % von Blutung und L.-Score | 37 %                   | 63 %      | 100 %  |
|                         | % von Helicobacter test    | 49 %                   | 58 %      | 54 %   |
| Lanza-Score < 4         | Anzahl                     | 3                      | 13        | 16     |
| Mit Blutungen           | % von Blutung und L.-Score | 19 %                   | 81 %      | 100 %  |
|                         | % von Helicobacter test    | 3 %                    | 8 %       | 6 %    |
| Lanza-Score = 4         | Anzahl                     | 39                     | 36        | 75     |
| Keine Blutungen         | % von Blutung und L.-Score | 52 %                   | 48 %      | 100 %  |
|                         | % von Helicobacter test    | 36 %                   | 23 %      | 28 %   |
| Lanza-Score = 4         | Anzahl                     | 13                     | 18        | 31     |
| Mit Blutungen           | % von Blutung und L.-Score | 42 %                   | 58 %      | 100 %  |
|                         | % von Helicobacter test    | 12 %                   | 11 %      | 12 %   |
| Gesamt                  | Anzahl                     | 108                    | 158       | 266    |
|                         | % von Blutung und L.-Score | 41 %                   | 59 %      | 100 %  |
|                         | % von Helicobacter test    | 100 %                  | 100 %     | 100 %  |

Tabelle 4.3.6.1. Lanza-Score und Blutungsverhalten in Abhängigkeit vom Helicobacter-Status

Die Ulcusrate ist signifikant unterschiedlich ( $p= 0,044$ ). Von den Helicobacter positiven Patienten hatten 48% ein Ulcus. In der Gruppe der Helicobacter negativen Patienten lag die Ulcusrate bei 34%. Die Blutungsrate der Helicobacter positiven Patienten betrug 15% und in der Gruppe der Helicobacter negativen Patienten 20%. Es ergab sich kein Einfluss des Helicobacter-Status auf die Blutungsrate. Auch innerhalb der einzelnen Therapiegruppen zeigten sich in Abhängigkeit vom Helicobacter-Status keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der aufgetretenen Blutungen.

#### 4.3.7 Der Einfluss einer Magenschutztherapie auf den Lanza-Score und die Blutungsrate

Prophylaktisch bekamen ein Magenschutzpräparat in Form von einem Protonenpumpenhemmer 11%, einen H2-Blocker 5%, oder Misoprostol 1% der Patienten. Diese Gruppe der Studienpopulation umfasst 54 Patienten (17%). Es sind Patienten aller Therapiegruppen enthalten. Misoprostol wurde immer mit NSAR verabreicht, 1 Patient hatte zusätzlich ASS. H2-Blocker wurden in gleichen Anteilen mit NSAR, ASS und Glukokortikoiden kombiniert. Ebenfalls nur 1 Patient hatte eine Kombination mit einem H2-Blocker, NSAR und Glukokortikoiden. 50% der Patienten mit PPI erhielten eine Doppelkombination in Form von NSAR plus ASS, NSAR plus Glukokortikoiden und ASS plus COX-2 Inhibitoren. 2 Patienten hatten eine Dreifachkombination von ASS, Glukokortikoiden und COX-2 Inhibitoren. Ein Patient hatte einen COX-2 Inhibitor in Monotherapie plus PPI und ein Patient Marcumar in Monotherapie plus PPI. Die übrigen Patienten hatten in gleichen Teilen ASS oder NSAR als Monotherapie. Bei 266 Patienten der Studienpopulation (83%) erfolgte keine prophylaktische Gabe von obengenannten Präparaten.

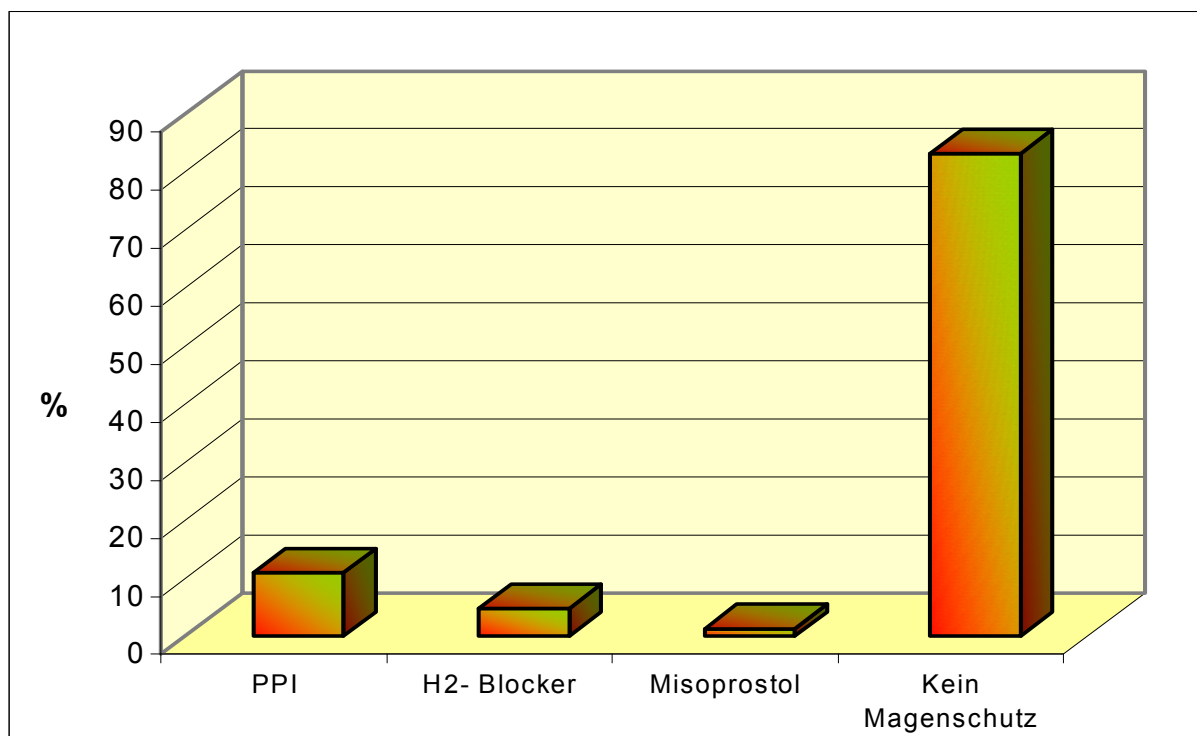


Abb. 4.3.7.1. Anteil der Magenschutztherapie innerhalb der Studiengruppe

Es zeigten sich deutliche, aber nicht signifikante Unterschiede ( $p= 0,24$ ) zwischen diesen Patientengruppen. 110 Patienten (41%) ohne prophylaktische Gabe eines Magenschutzpräparates hatten ein Ulcus. In der Misoprostolgruppe hatte kein Patient ein Ulcus. Unter der Therapie mit PPI hatten 12% der Patienten ein Ulcus. Die Ulcusrate in der Patientengruppe mit H2-Blocker betrug 13%.

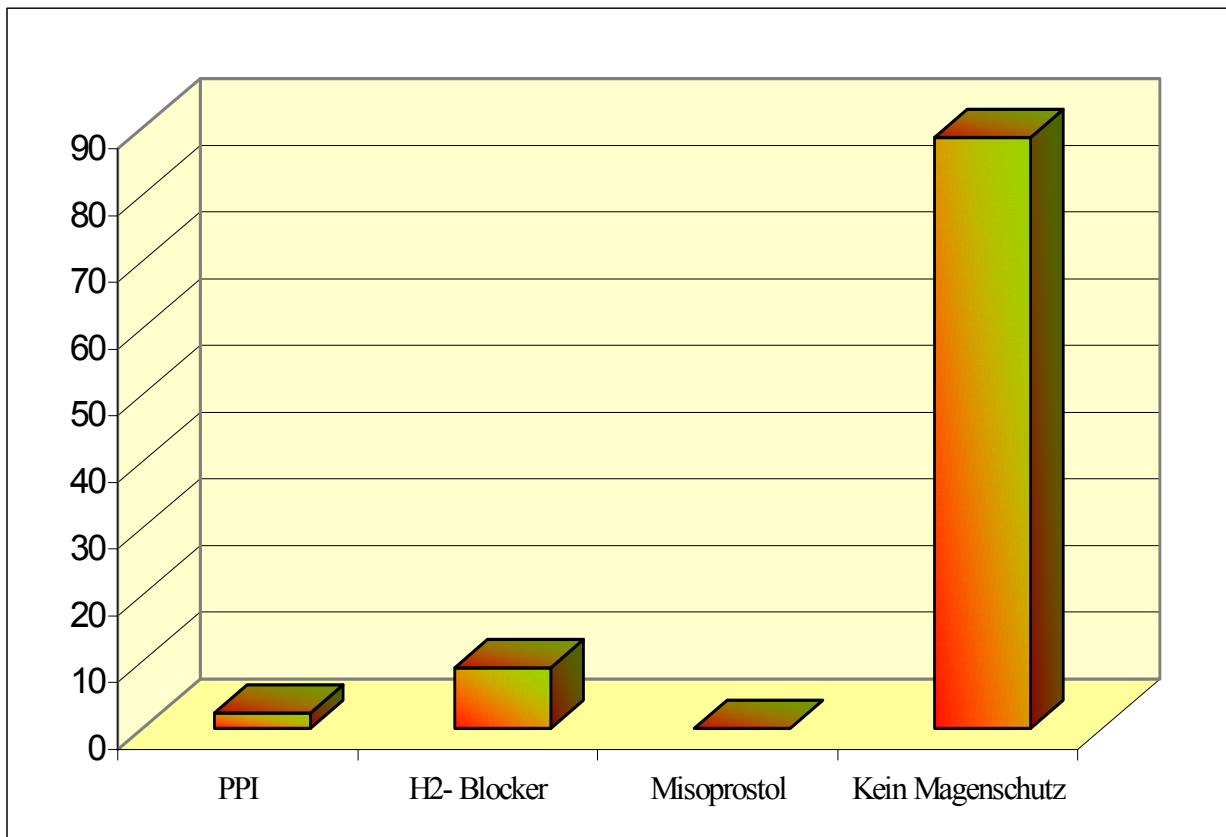


Abb. 4.3.7.2. Anteil der Blutungsrate beim Lanza-Score 4 in Abhängigkeit von einer Magenschutzprophylaxe

Vergleicht man die Blutungsrate beim Lanza-Score 4 in Abhängigkeit von der Magenschutzprophylaxe so zeigt sich, dass 87% der Patienten mit einem Ulcus ohne Magenschutzprophylaxe bluteten gegenüber 9% mit einem H2-Blocker und 2% mit PPI.

Alle Blutungen unter der Magenschutztherapie traten bis auf einen Patienten unter der Monotherapie mit ASS auf. Eine Ausnahme bildete ein Patient mit PPI in Monotherapie mit einem COX-2 Inhibitor.

#### 4.3.8 Unterschiede im Klinikvergleich

Im Vergleich der Kliniken zeigen sich bei einer annähernd gleichen Untersuchungszahl signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in den Untersuchungsbefunden, dargestellt in der Abbildung 4.3.8.1.

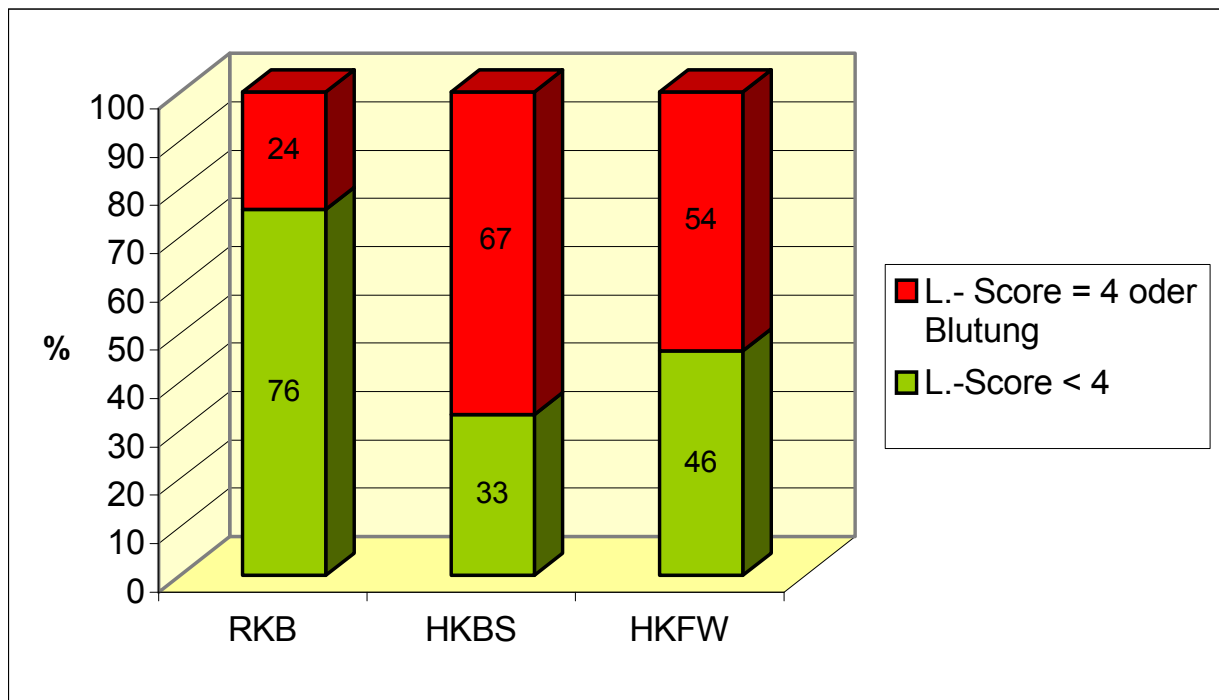


Abb. 4.3.8.1. Lanza-Score im Klinikvergleich

Die Patientengruppen innerhalb der zu vergleichenden Kliniken waren sehr different in Hinsicht auf das Geschlecht, der Alterszusammensetzung und der Medikamenteneinnahme.

In der Rheumaklinik Berlin-Buch waren 80% der Patienten der Studienpopulation weiblich, gegenüber 55% Frauen im Humaine Klinikum Fürstenwalde und 52% im Humaine Klinikum Bad Saarow. Der Anteil der Patienten mit der Einnahme von ASS lag in den beiden Standorten des Humaine Klinikums mit 42% und 44% deutlich höher gegenüber 8% in der rheumatologischen Fachklinik in Berlin-Buch. NSAR wurden zu 53% in der Rheumaklinik verabreicht, gegenüber 20% in der Humaine Klinik Bad Saarow und 27% am Standort Fürstenwalde.

Die Magenschutzprophylaxe wurde, wie in folgender Abbildung gezeigt, sehr different eingesetzt.

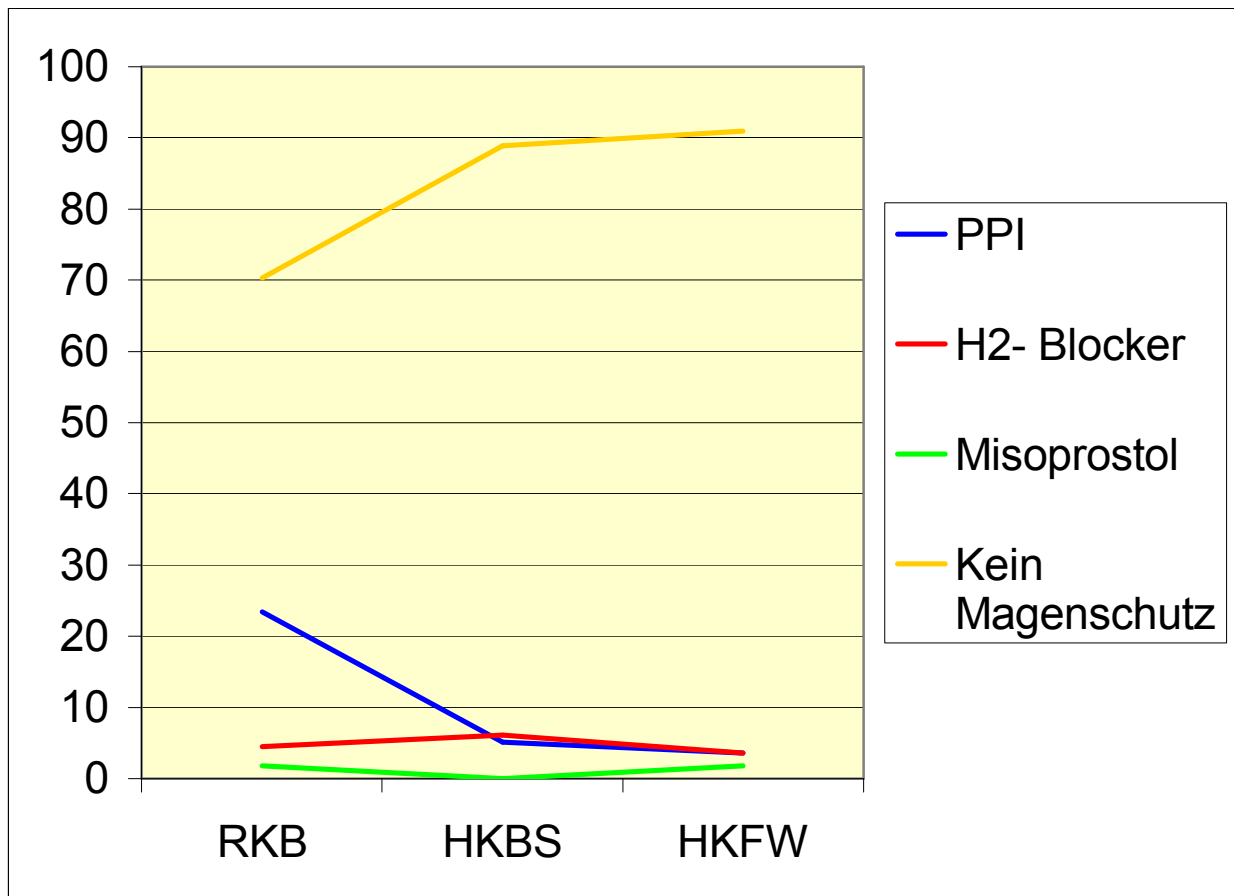


Abb. 4.3.8.2. Magenschutzprophylaxe innerhalb der Kliniken

Des Weiteren bestanden signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in der Altersaufteilung zwischen den Kliniken. In der Rheumaklinik in Berlin-Buch betrug das Durchschnittsalter 58 Jahre gegenüber 66 und 68 Jahre im Humaine Klinikum Bad Saarow und am Standort Fürstenwalde. Der Anteil der unter 60-Jährigen lag an diesen beiden Standorten bei jeweils 26%. In der Rheumaklinik in Berlin-Buch betrug der Anteil der unter 60-Jährigen Patienten 52%.

## 4.4 Nachuntersuchte Patienten

### 4.4.1 Änderung des Lanza-Score im Vergleich zur Voruntersuchung

Es wurden 51 Patienten innerhalb von 3–5 Wochen nachuntersucht. Bei 92% dieser Patienten bestand in der Erstuntersuchung der Lanza-Score 4. Die übrigen 8% der Patienten hatten den Lanza-Score 1-3 und erhielten wegen einer vorübergehenden Blutung eine Kontrollgastroskopie. Bei 11% der nachuntersuchten Patienten wurde zur Zeit der Voruntersuchung eine Magenschutztherapie mit PPI durchgeführt. In der Nachuntersuchungsphase bekamen 92% der Patienten einen PPI. Unter dieser Therapie hat sich der Lanza-Score signifikant verändert ( $p < 0,05$ ).

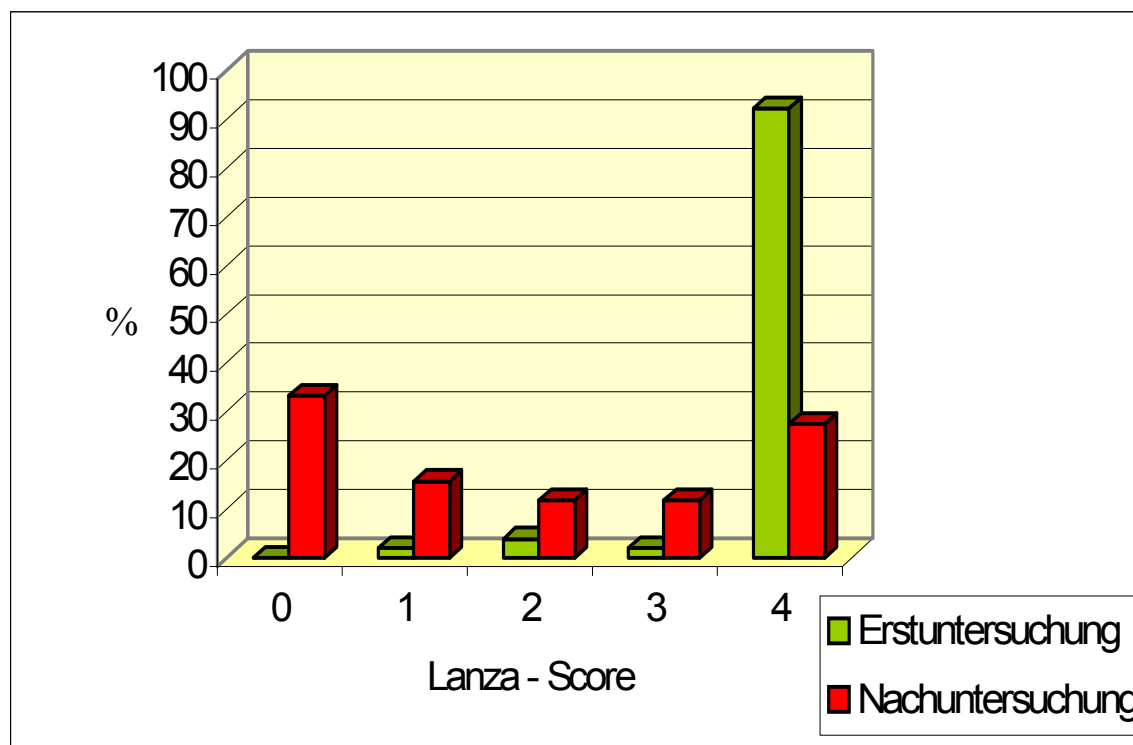


Abb. 4.4.1.1. Änderung des Lanza-Score beim Therapiewechsel

Der Helicobacter test wurde bei 44 Patienten wiederholt und war nach der Eradikationstherapie bei 41 Patienten negativ, das entspricht 93% der Patienten.



#### **4.4.2 Abheilungsrate der Ulzerationen in den einzelnen Therapiegruppen**

In der Gruppe der nachuntersuchten Patienten erhielten 35% in der Vormedikation kein ASS, keine NSAR, Phenprocoumon, Glukokortikoide oder COX-2 Inhibitoren. Bei 50% dieser Patienten bestand in der Nachuntersuchung ein Normalbefund. 30% dieser Patienten hatten weiterhin ein Ulcus, davon war jedoch kein Patient Helicobacter positiv. Eine Ulcusanamnese bestand nur bei einem dieser Patienten.

Bei 31% der nachuntersuchten Patienten (16 Patienten) mit NSAR in Mono- bzw. Kombinationstherapie mit ASS und evt. Glukokortikoiden wurde die NSAR-Medikation 7x ersatzlos gestrichen, 7x wurde stattdessen ein COX-2 Inhibitor verabreicht. Unter der Neueinstellung auf die COX-2 Inhibitoren blieb einmal ein Ulcus bestehen, das entspricht einem Prozentsatz von 14%.

22% der nachuntersuchten Patienten hatten eine ASS Monotherapie. Bei 4 Patienten wurde nach der ersten Gastroskopie darauf verzichtet. Unter Beibehaltung von ASS blieb bei 3 Patienten ein Ulcus bestehen. Das entspricht 42%.

## 5 Diskussion

Der Einsatz von NSAR und von ASS ist auch heute noch ein unentbehrlicher Teil des therapeutischen Repertoires in der Medizin, er wird jedoch limitiert durch ihr gastrointestinales Nebenwirkungsprofil. Seit Ende 1999 sind in Deutschland die COX-2 Inhibitoren auf dem Markt. Große Erwartungen wurden bei Ärzten und Patienten geweckt: Schmerzbefreiung und antientzündliche Wirkung, ohne das gastrointestinale Nebenwirkungsprofil der konventionellen NSAR. In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Bestandsaufnahme im Jahr nach der Einführung dieser Substanzgruppe an drei verschiedenen Klinikstandorten mit unterschiedlicher interner Ausrichtung.

Es wurden seit Einführung der COX-2 Inhibitoren viele Studien zum gegenwärtigen Stellenwert dieser Medikamente in der Arzneimitteltherapie durchgeführt. Simon et al. bestätigten 1999 in ihrer Studie sowohl die Wirksamkeit als auch die gastrointestinale Sicherheit von Celecoxib im Vergleich zu Naproxen und Plazebo (57). Die Arbeitsgruppen von Bensen, Bombadier, Clemett und Emery konnten eine vergleichbare Wirksamkeit der COX-2 Inhibitoren in Bezug auf Schmerz- und Entzündungshemmung mit den konventionellen NSAR nachweisen (3;7;15;20;26;28)

In der vorliegenden Arbeit interessierte vor allem die gastroenterologische Problematik unter der Therapie mit NSAR, wie die potentiell lebensbedrohlichen oberen gastrointestinalen Blutungen, Magen-Darm-Ulcera oder Perforationen ohne vorausgehende Prodromi sowie der Vergleich der Nebenwirkungen unter ASS in Mono- oder Kombinationstherapie mit NSAR oder COX-2 Inhibitoren.

In den drei verschiedenen endoskopischen Abteilungen der Rheumaklinik Berlin-Buch, des Humaine Klinikums Bad Saarow und Fürstenwalde konnten von den insgesamt 1703 gastroskopierte Patienten im Jahr 2000 320 Patienten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ausrichtung der Kliniken zeigte sich ein sehr gemischtes Krankengut, das sich auch in den vorliegenden Ergebnissen reproduzieren ließ.

Als Hauptindikation für die Durchführung der Gastroskopie stellte sich die gastrointestinale Schmerzsymptomatik heraus. Auch unter den COX-2 Inhibitoren gaben 43% der untersuchten Patienten eine abdominelle Schmerzsymptomatik an. Die

Studienlage ist in dieser Hinsicht sehr different. In verschiedenen Arbeiten wurden Abdominalschmerzen und Dyspepsie unter konventionellen NSAR und unter COX-2 Inhibitoren verglichen. Die Ergebnisse reichen von vergleichbaren unspezifischen gastrointestinalen Nebenwirkungen bis zu einer deutlich besseren gastrointestinalen Verträglichkeit der COX-2 Inhibitoren. Man sollte die Patienten insbesondere über mögliche dyspeptische Beschwerden aufklären, um Enttäuschungen zu verhindern. (7;18;20;21;22;26;28).

In der vorliegenden Arbeit, die allerdings eine hochselektive Gruppe von gastroskopierten Patienten untersuchte, lag der Prozentsatz für das Auftreten eines Ulcus unter der konventionellen NSAR- und ASS- Monotherapie bei 35 bzw. 31%. Der höchste Prozentsatz der Patienten mit einem Ulcus zeigte sich mit 69% erwartungsgemäß unter der Kombinationstherapie von ASS und NSAR. Demgegenüber standen 10% der Patienten mit einem Ulcus unter der Therapie mit COX-2 Inhibitoren. In Deckung mit der Literatur zeigt sich, dass unter der Therapie mit COX-2 Inhibitoren dyspeptische Beschwerden auftreten, welche aber selten durch ein Ulcus bedingt sind. Die geringere Ulcusrate wird in verschiedenen Studien bestätigt (55). In einer vierarmigen Studie von Laine wurde 1999 die Überlegenheit der COX-2 Inhibitoren, in Hinsicht auf das Auftreten von gastrointestinalen Ulzerationen, nachgewiesen. Hierbei wurden 742 Patienten mit einer Arthrose über 6 Monate verglichen. Unter der Therapie mit Rofecoxib wurden in der Dosierung von 25 mg/d nach 12 Wochen bei 4,1% der Patienten Ulzerationen gesehen und unter der Dosierung von 50 mg bei 7,0%, versus 27,7% unter Ibuprofen (3x800 mg/d) und 9,9% unter Plazebo (40). Deeks bestätigt in einer Metaanalyse mit 15187 Patienten die Effektivität und die gastrointestinale Sicherheit von Celecoxib (18). Entscheidend ist jedoch nicht nur die Reduktion der Ulcera, sondern die Senkung der lebensbedrohlichen Komplikationen.

Laut Rösch werden in Deutschland jährlich 5000 Todesfälle auf NSAR- Komplikationen, wie Blutung und Perforation, zurückgeführt (53).

Problematisch ist dabei das Fehlen von Prodromi sowohl unter ASS als auch unter NSAR. Ca. 81% der Patienten haben keine Prodromi bis zum Auftreten einer schwerwiegenden gastrointestinalen Komplikation (52). Unter diesem Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit die Blutungshäufigkeit der Patienten mit einem Ulcus in Abhängigkeit von der Therapie überprüft. Die Blutungsrate unter ASS lag um 15% höher als die Blutungsrate unter alleiniger NSAR-Gabe. Im Rahmen einer Metaanalyse

von den englischen Pharmakologen Derry und Loke zeigte sich, dass - unabhängig von der Dosierung von ASS - bei einem von Hundert Patienten, der diese Substanz über 28 Monate einnahm, eine Blutung auftrat (19). Lanas bestätigt in seiner Arbeit aus dem Jahr 2000 die hohe gastrointestinale Komplikationsrate unter der Therapie mit ASS (41). Auch die Verabreichungsform oder die Änderung der Galenik konnte laut der Studienlage keine Senkung der Komplikationsrate erbringen (52;53).

Die Addition der Blutungsraten unter NSAR mit den Kombinationen Glukokortikoide und/oder ASS ergab, dass es bei 82% der Patienten unserer Studienpopulation zu einer Ulcusblutung kam. Das erhöhte Blutungsrisiko unter der Kombination von NSAR und ASS wurde bereits von Henry et al. mit dem Faktor 6,7 beschrieben (33).

Dabei muss beachtet werden, dass die Patienten mit einer Kombinationstherapie von ASS und NSAR in der Regel älter und multimorbide sind, was einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt. Die Eliminationsraten der NSAR sind im Alter hauptsächlich aufgrund einer nachlassenden Nierenfunktion verlangsamt. Ab einem Lebensalter von 70 Jahren zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein Anstieg der Ulcusrate von 11% unter der alleinigen Gabe von NSAR, gegenüber 5% der gesamten Studienpopulation. Bis zum 70. Lebensjahr war die Anstiegsrate der Ulcera nahezu gleichmäßig verteilt. Aufgrund der Kleinheit der Patientengruppen können keine signifikanten Aussagen für die einzelnen Therapiegruppen gemacht werden. In einer Studie von Henry et al. wurde eine Erhöhung der gastrointestinalen Komplikationsrate um den Faktor 4,2 bei über 80-jährigen Patienten nachgewiesen (33). Mandami et al. überprüften in einer Kohortenstudie die Blutungsrate bei über 66-jährigen Patienten unter NSAR, Diclofenac plus Misoprostol und den COX-2 Inhibitoren Rofecoxib und Celecoxib. Dabei stellten sie signifikante Unterschiede zu Gunsten der COX-2 Inhibitoren heraus (45).

Die Glukokortikoidtherapie stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Bei 13% der untersuchten Patienten kam es unter der Monotherapie mit Glukokortikoiden zu einer Erosionsblutung bzw. einer hämorrhagischen Gastritis. Ein Ulcus lag bei 40% der Patienten vor. Eine Ulcusblutung unter der Monotherapie mit Glukokortikoiden war nicht nachweisbar. In der Kombinationstherapie NSAR/Glukokortikoide lag die Blutungsrate der Ulcera mit 33% jedoch sehr hoch und noch über der von NSAR/ASS. Die erhöhte Blutungsrate wird in einer Arbeit von Nielsen et al. bestätigt.

Sie untersuchten in einer großen, retrospektiven, populationsbasierten Studie den Einfluss einer Glukokortikoidtherapie unter Berücksichtigung gleichzeitig eingenommener NSAR oder Antikoagulanzen auf das Blutungsrisiko im oberen Gastrointestinaltrakt. Dabei wurde unter aktueller Glukokortikoidtherapie bei gleichzeitiger Gabe von NSAR ein 9,8-mal höheres relatives Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung beobachtet, als bei Patienten ohne derartige Therapie. Bei der alleinigen Glukokortikoidgabe war das Risiko um den Faktor 2,9 erhöht (51). Fries bestätigte bereits 1991 den negativen Einfluss von Glukokortikoiden auf die gastrointestinale Blutungsrate (25).

In der Gruppe, unserer mit COX-2 Inhibitoren behandelten Patienten, bekam kein Patient ein Glukokortikoid, so dass keine Aussage möglich ist. Insgesamt hatten unter der Therapie mit COX-2 Inhibitoren nur 2 Patienten ein Ulcus. Ein Patient hat unter dieser Therapie geblutet. In der Anamnese des Patienten war aufgrund von Magenbeschwerden, einen Monat vor Einnahme von Rofecoxib, die Medikation von NSAR umgestellt worden. Eine vorhergehende Gastroduodenoskopie war nicht erfolgt, so dass aufgrund dessen und der geringen Fallzahl keine relevante Aussage zur Blutungshäufigkeit getroffen werden kann.

In der VIGOR-Studie wurde das Risikoprofil von Rofecoxib im Vergleich zu dem konventionellen NSAR Naproxen in Bezug auf Perforationen, Obstruktionen, symptomatischen Geschwüren und Blutungen im oberen und auch im unteren Gastrointestinaltrakt überprüft. Es wurden 8076 Patienten mit rheumatoider Arthritis randomisiert. Sie erhielten über 9 Monate entweder 50 mg Rofecoxib oder zweimal 500 mg Naproxen pro Tag. Mit einer Risikoreduktion von 54% bezüglich der Komplikationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und von 57% im Bereich des unteren Gastrointestinaltraktes haben sich die an die COX-2 Inhibitoren gestellten Erwartungen bestätigt (7;8). Auch in der CLASS-Studie wurde bei 7968 Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Risikoreduktion ernster gastrointestinaler Komplikationen, wie Blutung und Perforation, gezeigt. In dieser Studie wurde Celecoxib gegen Diclofenac und Ibuprofen geprüft. Dabei waren zu gleichen Anteilen Patienten mit der kardiovaskulären Prophylaxe mit ASS eingeschlossen. Die Inzidenz der Ulcuskomplika-tionen war signifikant unter der Therapie mit den konventionellen NSAR erhöht. Allerdings hebt sich dieser Effekt unter der gleichzeitigen Einnahme von ASS auf. Kardiovaskuläre Komplikationen traten, unabhängig von einer gleichzeitigen ASS-Einnahme, unter der

Behandlung mit Celecoxib nicht gehäuft auf (56). Nach der Veröffentlichung der VIGOR-Studie kam es zu vielfachen Diskussionen, nachdem unter Rofecoxib signifikant mehr Herzinfarkte aufgetreten sind (0,4 versus 0,1). Allerdings erfüllten 4% der VIGOR-Studienteilnehmer laut Bombadier die Kriterien für eine Behandlung mit ASS zum Schutz vor einem zweiten kardiovaskulärem Ereignis. Unter der übrigen Studiengruppe von 96% war der Unterschied bezüglich der Inzidenz von Herzinfarkten nicht signifikant (7).

In einer weiteren Studie wurden die Interaktionen von ASS und NSAR sowie COX-2 Inhibitoren überprüft, insbesondere die Limitierung des kardioprotektiven Effekts von ASS unter einer Kombinationstherapie. Es wurden die Kombinationen von ASS mit Rofecoxib, ASS mit Diclofenac, ASS mit Paracetamol und ASS mit Ibuprofen verglichen. Nur in der Ibuprofen-Gruppe zeigte sich eine Antagonisierung der ASS-induzierten irreversiblen Plättcheninhibition (10).

In der Metaanalyse von Konstam konnte keine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen unter Rofecoxib nachgewiesen werden. Es wurden mehr als 28000 Patienten eingeschlossen. Das relative Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses war im Vergleich von Rofecoxib mit Placebo und von Rofecoxib mit „nicht-Naproxen NSAR“ nahezu ausgeglichen (0,84 zu 0,79). Die Differenz zwischen Rofecoxib und Naproxen besteht aufgrund der plättcheninhibitorischen Wirkung vom Naproxen (36).

Inzwischen sind nach vielfältigen Überprüfungen und weiteren Studien Rofecoxib vom Markt genommen und die übrigen Coxibe in ihrer Anwendung drastisch eingeschränkt worden. Allerdings kann bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko ASS auch nicht durch die NSAR ersetzt werden.

Bis entsprechende Sicherheitsdaten vorliegen, muss die zusätzliche Magenschutztherapie mit PPI als sicherste Variante angesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei 17% der Patienten ein prophylaktischer Magenschutz durchgeführt. Misoprostol wurde hauptsächlich als zur Verfügung stehendes Kombinationspräparat mit NSAR genutzt. Nur ein Patient hatte eine zusätzliche Kombination mit ASS in der Misoprostol-Gruppe. Es trat unter dieser Medikation kein Ulcus auf. Die H2-Blocker wurden ebenfalls hauptsächlich in der einfachen Kombinationstherapie, entweder mit NSAR, ASS oder Glukokortikoiden,

genutzt. Die Ulcusrate entsprach der der PPI. Es ist jedoch zu beachten, dass die PPI zu über 50% bei Patienten mit einer Doppel- oder Dreifachkombination von NSAR, ASS und Glukokortikoiden eingesetzt wurden. Die Blutungsrate lag unter dieser Therapie bei 2%. Unter der H2-Blocker Therapie bluteten 9% der Patienten. 89% der Patienten mit einer Blutung hatten kein Magenschutzpräparat. Im Klinikvergleich wurde dargestellt, dass die deutlich höhere prophylaktische Gabe von PPI in der rheumatologischen Fachklinik Berlin-Buch mit einer wesentlich niedrigeren Ulcusrate einherging.

Es existiert eine breite Studienlage über die prophylaktische Wirksamkeit der H2-Blocker, der PPI und von Misoprostol. In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit verglichen. Die PPI sind effizienter gegenüber der schwächeren Säureblockade durch die H2-Blocker (53,61). Vergleiche zwischen Omeprazol, als Vertreter der PPI, und Misoprostol wurden 1998 von einer Arbeitsgruppe um Hawkey durchgeführt. Dabei wurde die Wirksamkeit von Omeprazol mit Misoprostol sowohl in der Akutabheilung des unter NSAR aufgetretenen Magen- und Duodenalulcus, als auch in der Prophylaxe, bei fortgesetzter NSAR Therapie, überprüft. Die Abheilungsrate des Magenulcus war zwischen Omeprazol (20 mg/d und 40 mg/d) und Misoprostol vergleichbar. Bei den Duodenalulcera war ein gering signifikanter Vorteil der PPI zu verzeichnen. Unter Fortführung der NSAR-Therapie zeigten sich die PPI mit 61% „Remissionsrate“ gegenüber 48% unter Misoprostol und 27% unter Placebo deutlich überlegen. Des Weiteren wurden die PPI besser toleriert. Unter der Therapie mit Misoprostol treten vermehrt Nebenwirkungen in Form von Durchfall und Bauchschmerzen auf, was oftmals zum Abbruch der Therapie führt (30;52).

Auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie lassen vermuten, dass ein Teil der in der Arbeit eingeschlossenen Patienten unter der prophylaktischen Therapie mit einem PPI oder Misoprostol nicht geblutet hätten. Nur bei 8% der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit gleichzeitiger Gabe von ASS und NSAR bestand ein Normalbefund in der Gastroskopie. 69% der Patienten hatten nachweislich ein Ulcus. In der Gruppe der nachuntersuchten Patienten hat sich unter der Therapie mit PPI der Lanza-Score der Patienten signifikant verbessert. Bei 7 Patienten wurden die herkömmlichen NSAR durch einen COX-2 Inhibitor ersetzt. In Kombination mit einem PPI heilte bei 6 Patienten das Ulcus innerhalb von 3-5 Wochen vollständig ab. Hinweise auf vermehrte Rezidivblutungen unter den COX-2 Inhibitoren ergaben sich nicht, wobei die Patientenzahl für grundsätzliche Aussagen zu klein ist.

In den Studien von Chan et al im Jahr 2002 wurde das Ergebnis bestätigt. Es zeigten sich keine vermehrten Rezidivblutungen unter den COX-2 Inhibitoren (14).

Die histomorphologischen Untersuchungsergebnisse blieben aufgrund der Aufspaltung des Patientengutes und damit entstehender Einzelfallbeobachtungen im Ergebnis ohne Konsequenz, so dass sich in der vorliegenden Arbeit nur auf den Lanza-Score bezogen wurde.

Weiterhin wurde der Einfluss des Helicobacter-Status auf die gastrointestinale Komplikationsrate beurteilt. Es konnte in der vorliegenden Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung und der Helicobacterbesiedlung der Patienten nachgewiesen werden. 42% der Patienten mit einer Ulcuskompliation in Form der Blutung waren H. pylori positiv, die übrigen 58% waren H. pylori negativ.

In der Literatur besteht eine sehr kontroverse Diskussion um den Einfluss dieses Keims und der Eradikationsbehandlung. Die Annahme, dass sich das Ulcusrisiko bei Vorliegen einer NSAR-Einnahme und positivem Helicobacter-Status verdoppelt, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden und scheint sich in verschiedenen Studien nicht zu bestätigen. Eine Studie von Chan zeigt, dass die Eradikation von H. pylori vor Einnahme von NSAR das Ulcusrisiko senkt. 26% der nicht eradizierten Patienten entwickeln ein Ulcus, aber nur 7% in der Eradikationsgruppe (11).

In einer weiteren Studie untersuchte Chan H. pylori positive Patienten, die unter der Therapie mit ASS eine obere gastrointestinale Blutung hatten und nach Ulcusheilung durch PPI nachfolgend eradiziert oder auf Dauer mit Omeprazol behandelt wurden. Im Ergebnis war die Eradikation genau so effektiv wie die Omeprazol-Dauertherapie, um ein Blutungsrezidiv in den nächsten 6 Monaten zu verhindern. Jedoch zeigte sich unter der Therapie mit NSAR bei 18,8% der Patienten mit Zustand nach Eradikation erneut ein Blutungsrezidiv gegenüber 4,4% der Patienten unter Omeprazolschutz. Eine H. pylori Eradikation ist also kein sicherer Schutz vor einer NSAR-Läsion (13).

Chan stellte im Gegensatz zur HELP-Studie keine Verminderung der Ulcusabheilungsraten von Patienten mit NSAR und H. pylori Eradikation fest (12;29). Lai überprüfte in seiner Arbeit von 2003 den Einfluss von H. pylori während der Langzeittherapie mit NSAR. Die Eradikation von H. pylori bot auch in dieser Studie keinen sicheren Schutz vor der Entwicklung eines Ulcus (39). Laheij untersuchte die H.



pylori Infektion als Risikofaktor für gastrointestinale Symptome bei Patienten, die ASS vorbeugend bei einer koronaren Herzkrankheit einnahmen. Die Prävalenz von gastrointestinalen Symptomen unter ASS Einnahme betrug bei H. pylori positiven Patienten 48% und bei H. pylori negativen Patienten 52%, es traten also bei seropositiven Patienten nicht mehr gastrointestinale Beschwerden auf, als bei nicht-infizierten Patienten (37). Hawkey griff dieses Thema im European Journal of Gastroenterology u. Hepatology auf, verglich im Jahr 2000 mehrere Studien miteinander und gab letztendlich die Empfehlung, Patienten unter NSAR Therapie nicht universell zu eradizieren (32). In einer weiteren Studie überprüfte Lai die Kombination von PPI und einer Eradikationstherapie unter der Langzeit-Einnahme von ASS. Es wurden Patienten randomisiert, die unter der Therapie mit ASS ein Ulcus ausgebildet hatten. Nach der Ulcusabheilung und nachfolgender Eradikation wurden sie über 12 Monate entweder mit 30 mg Lansoprazol oder mit Placebo behandelt. Das Ergebnis war signifikant besser in der Lansoprazol-Gruppe in Bezug auf das Wiederauftreten von Ulcuskomplika-tionen (38). Daraus ist zu schlussfolgern, dass derzeit eine begleitende Dauertherapie mit PPI bei Hochrisikopatienten zu empfehlen ist.

Neue Kosten-Nutzen-Analysen und Langzeitstudien mit den weiter entwickelten COX-2 Inhibitoren bei der zunehmenden Problematik ökonomischer Zwänge sind notwendig. Layton et al wiesen in ihrer Sicherheitsstudie für Rofecoxib aus dem Jahr 2000 nochmals die vielfältigen Nebenwirkungen der NSAR, einschließlich der COX-2 Inhibitoren nach und empfahlen dringende Vorsicht bei der Verordnung dieser Medikamente (43).

Andererseits werden effektive Schmerzmittel, insbesondere für die vielfältigen rheumatologischen Erkrankungen, benötigt und in einer Arbeit von McMurray und Hardy wurden die COX-2 Inhibitoren als das Mittel der ersten Wahl für die Zukunft beschrieben (47).

Die individuelle Indikationsüberprüfung und ein zentrales Medikamentenmanagement durch den Hausarzt, insbesondere bei einer zunehmenden Überalterung unserer Bevölkerung und ansteigender Multimorbidität der Patienten, erscheinen immer wichtiger. Hier zeigt sich auch eine Schwäche der vorliegenden Studie. Viele Aussagen sind grundsätzlich eingeschränkt, da in dieser Dissertation nur die Subgruppe von an Krankenhäusern gastroduodenoskopierten Patienten untersucht wurde. Somit sind allgemeine Schlussfolgerungen für die Populationen aller Menschen, die NSAR, ASS,

COX-2 Inhibitoren und Glukokortikoide einnehmen, allenfalls sehr eingeschränkt möglich. Andererseits war dies auch nicht primäres Ziel der Studie. Es handelt sich um eine Bestandsaufnahme über die Situation an einer rheumatologischen Fachklinik in Bezug auf gastrointestinale Vorkommnisse im Vergleich zu einem Krankenhaus der Regel- und der Grundversorgung. Untersucht wurde, was für Medikamente, mit welchen Folgen, gastroduodenoskopierte Patienten eingenommen haben.

## 6 Zusammenfassung

Täglich werden weltweit von etwa 30 Millionen Menschen NSAR eingenommen. Wegen erheblicher Nebenwirkungen, mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen, wird ständig nach neuen Alternativen gesucht. Seit Ende 1999 bzw. Anfang 2000 sind die COX-2 Inhibitoren neu auf dem Markt. In der vorliegenden Arbeit wurde unter dem Aspekt der Neueinführung der COX-2 Inhibitoren das Auftreten von endoskopisch sichtbaren Schleimhautläsionen und von gastrointestinalen Blutungen am oberen Gastrointestinaltrakt untersucht. Erfasst wurde das gastrointestinale Blutungsverhalten von Patienten ohne Therapie und unter der Therapie mit NSAR, ASS, Glukokortikoiden, Phenprocoumon und den COX-2 Inhibitoren.

Es handelt sich um eine multizentrische Studie mit teilprospektivem Charakter.

Im Zeitraum vom 1.1. bis 31.12.2000, dem ersten Jahr nach Einführung der selektiven COX-2 Inhibitoren, wurden 1703 Patienten in den endoskopischen Abteilungen der Rheumaklinik Berlin-Buch, des Humaine Klinikums am Standort Bad Saarow und am Standort Fürstenwalde gastroduodenoskopiert. Davon wurden 320 Patienten in die Studie aufgenommen. Als Einschlusskriterien galten:

ein Ulcus ventriculi bzw. duodeni mit oder ohne Blutung, ausgenommen ein Carzinom im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes, oder

die Einnahme von NSAR, ASS 100 bis 300 mg, selektive COX-2 Inhibitoren, Glukokortikoide oder Phenprocoumon seit mindestens 3 Wochen.

Die Untersuchungen wurden mit Fiber- und Videoendoskopen der Firmen Pentax und Olympus (Japan) durchgeführt. Die Befundeinteilung erfolgte in Anlehnung an den Lanza-Score. Es wurde bei jedem Studienpatienten, soweit nicht kontraindiziert, eine Biopsie zum Ureaseschnelltest durchgeführt und bei einem Ulcus ventriculi eine histologische Untersuchung durchgeführt. Verlaufskontrollen wurden 3-5 Wochen nach der Erstuntersuchung bei jedem Ulcuspatienten angestrebt. Aufgenommen und untersucht wurden von jedem Patienten: Alter, Geschlecht, Dauermedikation der letzten 3 Wochen vor der Gastroskopie mit Erfassung eines Magenschutzpräparates, der Untersuchungsgrund, die Ulcusanamnese und die zur obengenannten Medikamenteneinnahme führende Hauptdiagnose (ICD-10).

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64 Jahre. Getrennt nach dem Geschlecht zeigte sich folgender Unterschied im Lebensalter: Männer 21-98 Jahre (Durchschnittsalter 62 Jahre), Frauen 31-96 Jahre (Durchschnittsalter 66 Jahre).

Im Ergebnis zeigt sich, dass 44% der Patienten auf Grund einer abdominalen Schmerzsymptomatik untersucht wurden. 22% der Patienten hatten eine gastrointestinale Blutung. 7% klagten über rezidivierendes Erbrechen. Bei 27% der Patienten bestanden andere Gründe (unspezifische Beschwerden, latente Anämie, Gewichtsabnahme).

Die Medikamenteneinnahme gliederte sich wie folgt auf:

31% der Patienten nahmen ASS ein, 23% NSAR, 7% COX-2 Inhibitoren, 5% Phenprocoumon, 5% Glukokortikoide, 4% die Kombination von NSAR und ASS, 6% die Kombination von NSAR und Glukokortikoiden, 2% die Kombination von ASS und COX-2 Inhibitoren sowie 4% eine Dreierkombination von ASS, NSAR und Glukokortikoiden. 13% der eingeschlossenen Patienten nahmen keine Medikamente dieser Substanzgruppen ein.

Die Ulcusrate und die allgemeinen Blutungsraten innerhalb der Therapiegruppen zeigten folgende Häufigkeiten.

| Medikament                 | Ulcusrate | allg. Blutungsrate |
|----------------------------|-----------|--------------------|
| NSAR                       | 35%       | 11%                |
| ASS                        | 31%       | 26%                |
| COX-2 Inhibitoren          | 10%       | 9%                 |
| Phenprocoumon              | 44%       | 44%                |
| Glukokortikoide            | 40%       | 13%                |
| NSAR u. ASS                | 69%       | 23%                |
| NSAR u. Glukokortikoide    | 16%       | 11%                |
| ASS/ COX-2 Inh.            | 0%        | 0%                 |
| ASS/ Glukokortikoide/ NSAR | 31%       | 8%                 |

Die Kombinationstherapie von NSAR und ASS zeigte erwartungsgemäß die höchste Ulcusrate. Die COX-2 Inhibitoren schnitten mit einer Ulcusrate von 10% deutlich besser ab. Im Vergleich zwischen NSAR und ASS zeigte sich eine um 15% höhere Blutungsrate unter ASS-Monotherapie als unter NSAR-Monotherapie.

Der H. pylori Status war bei 41% der Patienten positiv. Ulcuspatienten waren zu 52% H. pylori positiv. Die Patienten mit einer Ulcusblutung waren zu 42% H. pylori positiv.

Die Blutungsrate zeigte keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit zum Helicobacter-Status, die Ulcusrate der H. pylori positiven Patienten war signifikant erhöht gegenüber den H. pylori negativen Patienten (48% zu 34%).

Eine Magenschutzprophylaxe in Form von PPI, H2-Blockern oder Misoprostol erhielten 17% der Patienten. 41% der Patienten ohne Magenschutzprophylaxe hatten ein Ulcus. Die Blutungsrate dieser Patienten lag bei 87%. In der Rheumaklinik Berlin-Buch wurde bei 29% der Patienten eine Magenschutzprophylaxe durchgeführt. 16% der Patienten dieser Klinik erhielten COX-2 Inhibitoren. Das trägt im Klinikvergleich zu deutlich besseren endoskopischen Untersuchungsergebnissen bei. Eine endoskopische Therapieüberprüfung erfolgte bei 51 Patienten mit einem Ulcus oder einer Blutung. Unter der Gabe von PPI und einer Eradikationstherapie bei positivem H. pylori bestand in der Nachuntersuchung bei 50% der Patienten ein Normalbefund und 93% der Patienten waren danach H. pylori negativ. Bei weiterer Behandlung mit ASS blieb bei 42% dieser Patienten ein Ulcus bestehen. Unter der Therapie mit COX-2 Inhibitoren zeigte sich bei einem Patienten in der Nachuntersuchung weiterhin ein Ulcus.

Schlussfolgernd kann bemerkt werden, dass im klinischen Alltag einer rheumatologischen Fachklinik Patienten mit Ulcera und/oder gastrointestinalen Blutungen gehäuft NSAR und Glukokortikoide eingenommen haben. Im Unterschied dazu standen in den Krankenhäusern der Regel- und Grundversorgung an erster Stelle die Einnahme von ASS, gefolgt von NSAR in Mono- u. Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden. Eine Magenschutzprophylaxe wurde konsequent in der rheumatologischen Fachklinik Berlin-Buch durchgeführt. Damit verbindet sich ein deutlich niedrigeres Blutungsrisiko. Momentan gibt es noch keine bessere Alternative.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ballinger A, Smith G. COX-2 inhibitors vs. NSAIDs in gastrointestinal damage and prevention. *Expert Opin Pharmacother* [2001;2:31-40](#)
2. Barkun AN, Cockram AW, Plourde V, Fedorak RN. Acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* [1999;13:1565-1584](#)
3. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* [1999;74:1095-1105](#)
4. Bianchi Porro G, Parente F, Imbevi V, Montrone F, Caruso J. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazol dual therapy. *Gut* [1996;39:22-26](#)
5. Bolten WW. Meine Meinung zum Thema: „NSAR- induzierte Ulcera: Therapie und Prävention“. *Z Rheumatol* [1995;54:9-11](#)
6. Bolten WW, Lang B, Wagner AV, Krobot KJ. Konsequenzen und Kosten der NSAR- Gastropathie in Deutschland. *Akt Rheumatologie* 24; [1999:127-134](#)
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* [2000;343:1520-1528](#)
8. Bombardier C. An evidence- based evaluation of gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol* [2002;89:3-9](#)
9. Brune K, Kalden J, Zacher J, Zeilhofer HU. Selektive Inhibitoren der Zyclooxygenase- 2. *Dt Arztebl* 2000; [97: A-1815-1817](#)
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* [2001;345:1809-1817](#)
11. Chan FK, Sung JY, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti- inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* [1997;350:975-979](#)

12. Chan FKL, Sung JJY, Suen R, Lee YT, WU CY, Leung WK, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* [1998;12:1201-1205](#)
13. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee JT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* [2001;344:967-973](#)
14. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Lee KC, Wu JC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in Patients with arthritis. *N Engl Med* [2002;347:2104-2110](#)
15. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* [2000;59:957-980](#)
16. Crofford LJ. COX- 1 and COX- 2 Tissue Expression: Implications and Predictions. *J Rheumatology* [1997;24;\(Suppl 49\):15-19](#)
17. Dannhardt G, Hahn L. COX- 2- Inhibitoren: Aktueller Stand und Ausblick. *Pharm Unserer Zeit* [2000;29:100-106](#)
18. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* [2002;325:607-608](#)
19. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta- analysis, *BMJ* [2000;321:1183-1187](#)
20. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long- term management of rheumatoid arthritis: randomised double- blind comparison; *Lancet* [1999;354:2106-2111](#)
21. Fendrick AM. Developing an economic rationale for the use of selective COX- 2 inhibitors for patients at risk for NSAID gastropathy. *Cleve Clin J Med* [2002;69;\(Suppl 1\):159-64](#)
22. Fiegel G. Unterschiede in der Verträglichkeit und Interaktion von klassischen Antirheumatika und COX- 2- Hemmern. *Der Kassenarzt* [2000;45:37-38](#)

23. Fisch UW, Brauer H-G, Mahr G, Vergin H. Cyclooxygenase- 2- spezifische Inhibitoren: Grundlegende Aspekte des Wirkmechanismus. Akt Rheumatologie [1999;24:63-68](#)
24. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Gastroenterology [1989;96:647-655](#)
25. Fries JF. NSAID Gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol [1991;18;\(Suppl 28\):6-10](#)
26. Fux R, Mörike K, Gleiter C. Celecoxib- Gegenwärtiger Stellenwert in der Arzneimitteltherapie; Arzneimitteltherapie [2001;19:307-317](#)
27. Graham DY, Al-Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ. Ulcer site and complications: relation to Helicobacter pylori infection and NSAID use. Endoscopy [1996;28:229-233](#)
28. Gross WL. Neue Formen der Rheumatherapie. Dt Ärztebl [2000;97:A-1818-1825](#)
29. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non- steroidal anti- inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet [1998;352:1016-1021](#)
30. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski I, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti- inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (Omnium) Study Group. N Engl J Med [1998;338:727-734](#)
31. Hawkey CJ. COX-2 Inhibitors. Lancet [1999;353:307-314](#)
32. Hawkey CJ. What consideration should be given to Helicobacter pylori in treating nonsteroidal anti- inflammatory drug ulcers? Eur J Gastroenterol Hepatol [2000;12;\(Suppl 1\):17-20](#)
33. Hawkey CJ. NSAIDs and COX-2 Inhibitors: what can we learn from large outcomes trials? The gastroenterologist's perspective. Clin Exp Rheumatol [2001;19;\(Suppl 25\):23-30](#)



34. Hinz B, Brune K. COX- 1 und COX- 2: Funktionen und pharmakologische Beeinflussung. Pharm Unserer Zeit [1999;28:21-29](#)
35. Klebl FH, Schölmerich J, Lock G. Prophylaxe und Therapie NSAR- induzierter gastroduodenaler Schleimhautschäden. Internistische Praxis [2001;41:137-140](#)
36. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. Circulation [2001;104:2280-2288](#)
37. Laheij RJ, Jansen JB, Verbeek AL, Verheugt FW. Helicobacter pylori infection as a risk factor for gastrointestinal symptoms in patients using aspirin to prevent ischaemic heart disease. Aliment Pharmacol Ther [2001;15:1055-1059](#)
38. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med [2002;346:2033-2038](#)
39. Lai KC, Lau Cs, Ip WY, Hui WM, Wong CY, Hu W, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther [2003;17:799-805](#)
40. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology [1999;117:776-783](#)
41. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low- dose aspirin, other non- steroidal anti- inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med [2000;343:834-839](#)
42. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS, Chen TT, Seckmann CE, Rack MF. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. Am J Gastroenterol [1981;75:17-21](#)

43. Layton D, Rilay J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in England: results of a prescription- event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol* [2003;55:166-174](#)
44. Lipsky PE. Defining COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* [2000;27;\(Suppl. 60\):13-16](#)
45. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Andreson GM, Nagalie G, et al. A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase- 2 inhibitors or conventional non- steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* [2002;325:624-630](#)
46. McCarthy DM. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAID. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [2001;15:755-773](#)
47. McMurray RW, Hardy KJ. COX- 2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* [2002;323:181-189](#)
48. Miehle W. Nichtsteroidale Antiphlogistika und Cyclooxygenase- 2- spezifische Hemmsubstanzen. *Dtsch Med Wochenschr* [1999;149:541-545](#)
49. Neeck G. Neue Strategien in der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *Med Welt* [2000;51:237-241](#)
50. Ng TM, Fock KM, Khor JL, Teo EK, Sim CS, Tan AL, et al. Non- steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* [2000;14:203-209](#)
51. Nielsen GL, Sorensen HAT, Mellemkjoer L, Blot WJ, McLaughin JK, Tage-Jensen U, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* [2001;111:541-545](#)
52. Peterson KU, Bolten WW, Darius H, Forst R, Hollenz M, Ihme N, et al. Spectrum NSAR. *Arzneimitteltherapie heute*, Aesopus-Verlag Stuttgart, [1998](#)
53. Rösch W. NSAR- induzierte Ulcera- Therapie und Prävention. *Z Rheumatol* [1995;54:2-9](#)
54. Sachs L. *Angewandte Statistik. 7. Auflage*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York, [1992](#)

55. Scheiman JM. Outcomes studies of the gastrointestinal safety of cyclooxygenase- 2 inhibitors. *Cleve Clin J Med* [2002;69;\(Suppl 1\):140-146](#)
56. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS- study: A randomized controlled trial. Celecoxib longterm arthritis safety study, *JAMA* [2000;284:1247-1255](#)
57. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial, *JAMA* [1999,282:1921-1928](#)
58. Stichtenoth DO, Frölich JC. Antiphlogistische Pharmakotherapie. *Kliniker* [2000;29:219-223](#)
59. Stichtenoth DO, Frölich JC. Therapie mit präferentiellen und spezifischen COX-2- Inhibitoren. *Internist* [2001;42:421-426](#)
60. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* [1971;231:232-235](#)
61. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial. Ranitidin versus omeprazole for NSAID- associated ulcer treatment (Astronaut) Study Group. *N Engl J Med* [1998;338:719-726](#)

## **8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

### **8.1 Tabellenverzeichnis**

|                  |   |
|------------------|---|
| Tabelle 3.2.1.   | Stadieneinteilung der NSAR-Gastropathie nach Lanza                        |
| Tabelle 3.2.2.   | Histomorphologische Graduierung   |
| Tabelle 4.1.1.   | Zahlenmäßige und prozentuale Aufteilung nach Therapiegruppen              |
| Tabelle 4.2.2.   | Untersuchungsgründe innerhalb der Therapiegruppen                         |
| Tabelle 4.3.6.1. | Lanza-Score und Blutungsverhalten in Abhängigkeit vom Helicobacter-Status |

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 3.1.1. Verteilung der Patienten auf die Kliniken.
- Abb. 4.1.2. Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der Therapiegruppen
- Abb. 4.1.3. Altersverteilung der Patienten
- Abb. 4.2.1. Gründe für die Durchführung der Gastroskopie
- Abb. 4.2.1.1. Prozentuale Anteile der gastrointestinalen Blutungen
- Abb. 4.3.1.1. Lanza-Score Aufteilung innerhalb der Studienpopulation
- Abb. 4.3.2.1. Lanza-Score innerhalb der Therapiegruppen
- Abb. 4.3.3.1. Altersverteilung innerhalb der Lanza-Score-Gruppe 4
- Abb. 4.3.4.1. Die Blutungsrate innerhalb der einzelnen Therapiegruppen
- Abb. 4.3.5.1. Die Blutungshäufigkeit der Ulzerationen in Abhängigkeit von der Therapiegruppe
- Abb. 4.3.7.1. Anteil der Magenschutztherapie innerhalb der Studiengruppe
- Abb. 4.3.7.2. Anteil der Blutungsrate beim Lanza-Score 4 in Abhängigkeit von einer Magenschutzprophylaxe
- Abb. 4.3.8.1. Lanza-Score im Klinikvergleich
- Abb. 4.3.8.2. Magenschutzprophylaxe innerhalb der Kliniken
- Abb. 4.4.1.1. Änderung des Lanza-Score beim Therapiewechsel

**9 I Allgemeiner Bogen**

Rheumaklinik Bln. Buch   
 HKBS   
 HKBS- FW

Datum  
 Untersuchungs-Nr.

Name  
 Geburtsdatum

Beschwerden/ Grund der Untersuchung

abdominelle Schmerzen   
 Teerstuhl   
 Erbrechen blutig   
 Erbrechen ohne Blutbeimengung   
 Andere

Medikamente der letzten 3 Wochen

|                      | Art | Dosis | Häufigkeit |
|----------------------|-----|-------|------------|
| NSAR                 |     |       |            |
| ASS                  |     |       |            |
| COX 2                |     |       |            |
| Marcumar / Falithrom |     |       |            |
| Corticosteroide      |     |       |            |

Diagnosen

|               | ja | nein |  |
|---------------|----|------|--|
| Ulcusanamnese |    |      |  |

## II Untersuchungsbogen A

Prämedikation

*Wörtlicher Befund*

Ösophagus

Magen

Duodenum

Zusammenfassung

Untersuchungsbefund nach LANZA -Score

|                                       |     |  |
|---------------------------------------|-----|--|
| Normalbefund                          | 0   |  |
| < 10 Hämorrhagien                     | I   |  |
| 10 - 25 Hämorrhagien o. 1-5 Erosionen | II  |  |
| > 25 Hämorrhagien o. 6-10 Erosionen   | III |  |
| Ulcus o. > 10 Erosionen               | IV  |  |

|             |     |  |
|-------------|-----|--|
| Urease Test | pos |  |
|             | neg |  |

| Biopsie            |     | Antrum | Fundus | Ulcusbereich |
|--------------------|-----|--------|--------|--------------|
| Magen              |     |        |        |              |
| H.- pylori- Status | pos |        |        |              |
|                    | neg |        |        |              |

| <i>Histomorphologische Graduierung</i> |     |                 |       | Antrum | Fundus |
|--|-----|-----------------|-------|--------|--------|
| Normalbefund                           | O   |                 |       |        |        |
| Akute Gastritis                        | I   | geringgradig    | Ia    |        |        |
|  |     | Mittelgradig    | Ib    |        |        |
|  |     | Hochgradig      | Ic    |        |        |
| Chron. Gastritis                       | II  | minimal         | II a  |        |        |
|  |     | geringgradig    | II b  |        |        |
|  |     | Mittelgradig    | II c  |        |        |
|  |     | Hochgradig      | II d  |        |        |
| Chron. aktive Gastritis                | III | Aktivitätsgrad1 | III a |        |        |
|  |     | Aktivitätsgrad2 | III b |        |        |
|  |     | Aktivitätsgrad3 | III c |        |        |
| Erosionen                              | IV  | Akut            | IV a  |        |        |
|  |     | Chronisch       | IV b  |        |        |
| Intestinale Metaplasie                 | V   | Komplett        | Va    |        |        |
|  |     | Inkomplett      | Vb    |        |        |

### III Untersuchungsbogen B

(Alle Patienten mit einem Ulcus)

Rheumaklinik Bln. Buch

HKBS

HKBS- FW

Datum

Untersuchungs-Nr.

Name

Geburtsdatum

Beschwerdefreiheit

|      |                      |
|------|----------------------|
| ja   | <input type="text"/> |
| nein | <input type="text"/> |

Untersuchungsbefund nach LANZA -Score

|                                       |     |                      |
|---------------------------------------|-----|----------------------|
| Normalbefund                          | 0   | <input type="text"/> |
| < 10 Hämorrhagien                     | I   | <input type="text"/> |
| 10 - 25 Hämorrhagien o. 1-5 Erosionen | II  | <input type="text"/> |
| > 25 Hämorrhagien o. 6-10 Erosionen   | III | <input type="text"/> |
| Ulcus o. > 10 Erosionen               | IV  | <input type="text"/> |

|             |     |                      |
|-------------|-----|----------------------|
| Urease Test | pos | <input type="text"/> |
|             | neg | <input type="text"/> |

Intermittierende Medikation

Tripeltherapie

|      |                      |
|------|----------------------|
| ja   | <input type="text"/> |
| nein | <input type="text"/> |

|                      | Art                  | Dosis                | Häufigkeit           |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| NSAR                 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| ASS                  | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| COX 2                | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Marcumar / Falithrom | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Corticosteroide      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Biopsie              | Antrum               | Fundus               | Ulcusbereich         |
| Magen                | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Magen                | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Magen                | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| H.- pylori- Status   | pos                  | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|                      | neg                  | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Wörtlicher Befund



## 10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die verwendeten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Fürstenwalde, den 20.07.2005 .....

(Regina Neitzel)

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Frau Prof. Gromnica-Ihle für die Überlassung des Themas der vorliegenden Promotion.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Schmidt von der Rheumaklinik Berlin-Buch, der mir nach der Übernahme der Betreuung als Doktorvater stets hilfreich und freundlich zur Seite stand und viele produktive Hinweise gab.

Ein freundlichen Dank ebenso an Herrn Schicke für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erstellung von Tabellen und Diagrammen.

Regina Neitzel