

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

NSAR - Dünndarm

40 Gesunde

Stuhl-Calprotectin, Kapselendoskopie Tag 0, 14

Diclofenac 150 mg, Omeprazol 20 mg/d

75 % Calprotectin ↑

68 % neue Dünndarmpathologie

NSAR - Dünndarm

Kapselendoskopie

NSAR+

N=21 ≥ 3 Mte

***Kontrollen**

N=20

Läsionen

71%

10%

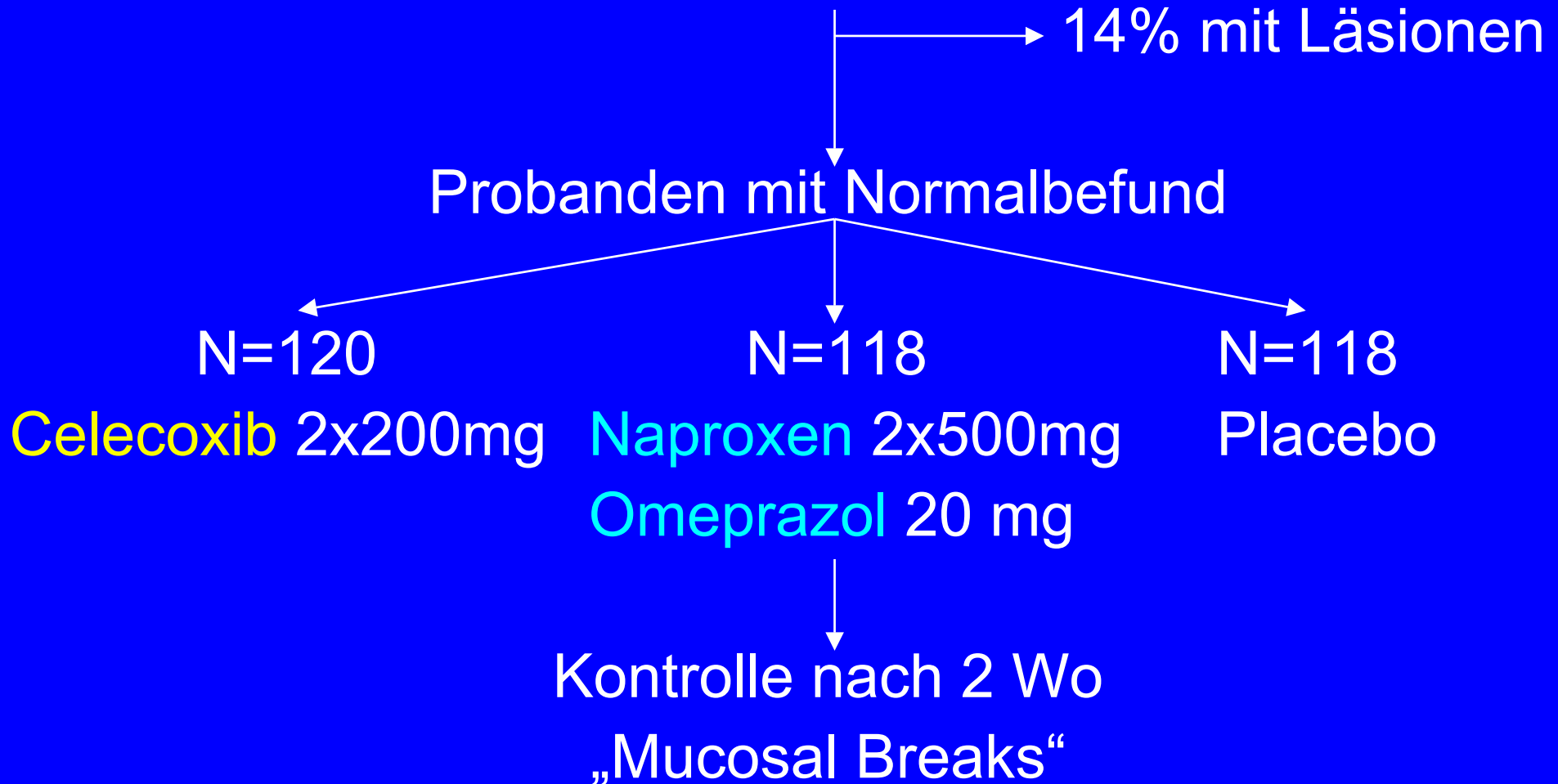
Ulzera

24%

0%

*Acetaminophen erlaubt

NSAR – Dünndarm Kapselvideoendoskopie



NSAR-Dünndarm Kapselvideoendoskopie

	Celecoxib N=115	Naproxen/Ome N=111	Placebo N=113
Mucosal Breaks	0.3±0.1	3.0 ±0.5	0.1 ±0.0
Probanden mit Mucosal Breaks	18 16 %	61 55%	8 7%

Goldstein, Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133-141

NSAR-Dünndarm Kapselvideoendoskopie

...the clinical relevance
of the reported mucosal breaks in this trial
has not been established.

Nichtulzeröser Dyspepsie PPI

Systematischer Review

8 Studien, N=3293

RR_{Dyspepsie} (PPI vs Placebo) :
0.86 (0.78-0.95, $P=0.003$)

NNT=9

Moayyedi, Gastroenterology, 2004;127:1329-1337

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

H. pylori-Therapie PPI-Vorbehandlung

Metaanalyse, 9 Studien, N=773

Eradikationsrate

mit Vorbehandlung

312/384 (81 %)

ohne Vorbehandlung

316/389 (81 %)

PPI in Schwangerschaft

European Network of Teratology Information

Relevante kongenitale Anomalien

Omeprazol	9/249 (3.6%)		
Lansoprazol	2/51 (3.9%)	Kontrollen	30/792 (3.8%)
Pantoprazol	1/48 (2.1%)		

„This study suggests that PPI do not represent a major teratogenic risk in humans“

PPI

C. difficile assoziierte Diarrhoe

Prospektive case-control Studie

Vorgängige PPI-Einnahme erhöht Risiko
OR 2.0 (CI 95% 1.2-3.3, P<0.01)

Yearsley, Gut 2005;54 (Suppl II): A83

Chron. Säurehemmung Frakturrisiko

Adjusted RR (95% CI) Schenkelhalsfraktur

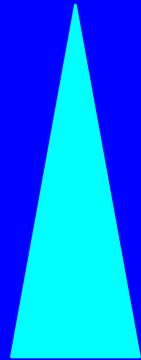
Einnahme-

Dauer

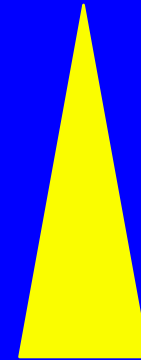
PPI

H2RA

<6 Mt



1.6 (1.3-1.9)



1.3 (1.2-1.5)

>1 J

2.1 (1.8-2.3)

1.5 (1.6-1.7)

>3 J

2.3 (1.9-2.9)

1.6 (1.5-1.8)

Yang, Gastroenterology 2005; 128 (Suppl 2):A-138

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

Juan-Ramon Laorte

Anon. Butlletí Groc 2002;15:13-5 (katalanisches Arzneimittelbulletin)

Anfang 2004

Prozess MSD gegen Laorte

Grund

Laorte vertrat die Ansicht, die sog. Vorteile von Celecoxib und Rofecoxib entsprechen einem **wissenschaftlichen Betrug**.

Juan-Ramon Laorte

Anon. Butlleti Groc 2002;15:13-5 (katalanisches Arzneimittelbulletin)

Anfang 2004

Prozess MSD gegen Laorte

Laorte wird freigesprochen

Grund

Laorte vertrat die Ansicht, die sog. Vorteile von Celecoxib und Rofecoxib entsprächen einem wissenschaftlichen Betrug.

COX-2

APPROVe Trial

Myokardinfarkt : RR 1.9 für Rofecoxib 25 mg/d nach 18 Mten



Rofecoxib (Vioxx®) withdrawn because of cardiovascular side effects Sept 30, 2004 by the manufacturer

COX-2

APPROVe Trial

Myokardinfarkt : RR 1.9 für Rofecoxib 25 mg/d nach 18 Mten

DISAPPROVe Trial



Rofecoxib (Vioxx®) withdrawn because of cardiovascular side effects Sept 30, 2004 by the manufacturer

Rofecoxib

Kardiovaskuläres Risiko

Metaanalyse 18 RCTs

Zeit	RR Myokardinfaktrisiko Rofecoxib	<i>P</i>
Ende *2000	2.3 (1.2-4.3)	0.010
Ende 2001	2.2 (1.2-4.0)	0.007

*VIGOR study

„Our findings indicate that rofecoxib should have been withdrawn several years earlier. ...“

BAZ 17. Februar 2005
Vioxx

„Am **30. September 2004** zog der amerikanische Merck-Konzern sein Arthritis-Schmerzmittel Vioxx vom Markt zurück. ...

das grösste Gesundheitsdebakel seit dem **Thalidomid-Skandal**. ...

Wie viele Todesfälle auf Vioxx zurückzuführen sind, ist schwer zu kalkulieren, aber es dürften tausende oder zehntausende sein, jedenfalls mehr als die Opfer des

11. September.“

FDA: COXibe


Beschlüsse des Beraterausschusses der FDA

Medikament®	Firma	Verbleib im Handel
Celebrex	Pfizer	31: 1
Bextra	Pfizer	17:13
Vioxx	Merck	17:15
Arcoxia	Etoricoxib	umfassendere Testung
Prexige	Lumiracoxib	

1. Für >20 „alte NSAR“ neu Warnhinweis auf Packung (inkl. Ibuprofen)
2. Kein direct-to-consumer advertising

7./8. April 2005

FDA

- Bextra Aufforderung zum freiwilligen Rückzug  Pfizer
(kardiovaskulär inkl. pot. lebensbedrohliche Hautreaktionen)
- Celebrex „boxed warning“
niedrigste Dosis so kurz wie möglich
vergleichende Langzeitstudie u.a. mit Naproxen
- NSAR allg. „boxed warning“
Kontraindikation nach kürzlicher bypass-Operation

COXibe

Kardiovaskuläre Komplikationen

COXib	Indikation	RR	NEJM 2005;352:
Rofecoxib 25 mg	Kolorektale Adenome	1.9	APPROVe trial Bresalier, pp 1092-1102
Celecoxib 400-800 mg	Kolorektale Adenome	2.8	APC study Solomon, pp 1071-80
Valdecoxib/ Parecoxib	AC bypass	3.7	Nussmeier, pp 1081-91

Drazen, NEJM 2005;352:1131-2

„...., had trials designed to test the question of cardiovascular toxicity directly been launched in 1999 ... deaths could have been prevented.“

Sonntagszeitung 28. Nov. 2004
Wirtschaftsteil

Ganzseitiges Inserat von Raymond V. Gilmartin,
Vorsitzender, Präsident und CEO MSD

„...Wir sind der Ueberzeugung, dass unser Vorgehen im Zusammenhang mit VIOXX® im Einklang mit unserer Kultur steht: Die Interessen der Patienten sind das Wichtigste und die Grundsätze einer strengen Wissenschaftlichkeit und der Offenlegung in guten Treuen werden erfüllt.“

Welt ohne selektive COX-2 Hemmer ...?

1. **NSAR+PPI**
2. **Paracetamol**
3. **Präferenzielle COX-2 Hemmer**
4. **LOX/COX-Hemmer**
5. **CINODs (COX-inhibiting NO-donators)**
6. **Selektive COX-1 Hemmer (?)**
7. **...**

Präferenzielle COX-2 Hemmer Etodolac (Lodine®)

Retrospektive Kohortenanalyse, 5596 patient-years
Obere Gastrointestinale Komplikationen

Etodolac vs Naproxen
OR=0.4 (0.2-0.8; $P<0.01$)

mit ASS (≤ 325 mg):
kein Unterschied

Weidman, Gastroenterology 2004;127:1322-1328

LOX/COX-Hemmer Licofelone

Gastroduodenale Ulzera

Endoskopiестудие

Gesunde Probanden

Gastroduodenale Ulzera % nach 4 Wo

Licofelone		Naproxen	Placebo
2 x 200mg	2 x 400mg	2 x 500mg	
n=30	n=30	n=30	n=31
0	0	*20	0

* $P=0.024$

Rezidivulkusblutung unter NSAR Celecoxib vs Diclofenac + PPI

Celecoxib + Placebo
2x200 mg

Diclofenac + Omeprazol
2x75 mg 20 mg

7/144

4.9% (3.1-6.7)

9/143

6.4% (4.3-8.4)

6 Mte, alle HP-

Chan, NEJM 2002;347:2104-10

COX-2 vs NSAR+PPI

(287 Pat nach NSAR-Ulkusblutung, HP-)

→ 222 Pat ohne klin. Rezidiv mit Kontrollendoskopie

Celecoxib 2x200 mg vs Diclofenac 2x75 mg/Ome 20 mg x 6 Mte

Rezidive	Celecoxib	Diclo/Ome	Δ	95%CI	<i>P</i>
Ulkus	18.7%	25.6%	-6.9%	-17.8 - 3.9%	NS
Ulkus + Blutung	24.1%	32.3%	-8.2%	-19.5 - 2.9%	NS

Rezidivprophylaxe Hochrisikopatienten unter NSAR

COX-2-Specific Inhibitor or
Proton Pump Inhibitor plus Traditional NSAID:
Is Either Approach Sufficient for Patients
at Highest Risk of NSAID-Induced Ulcers?

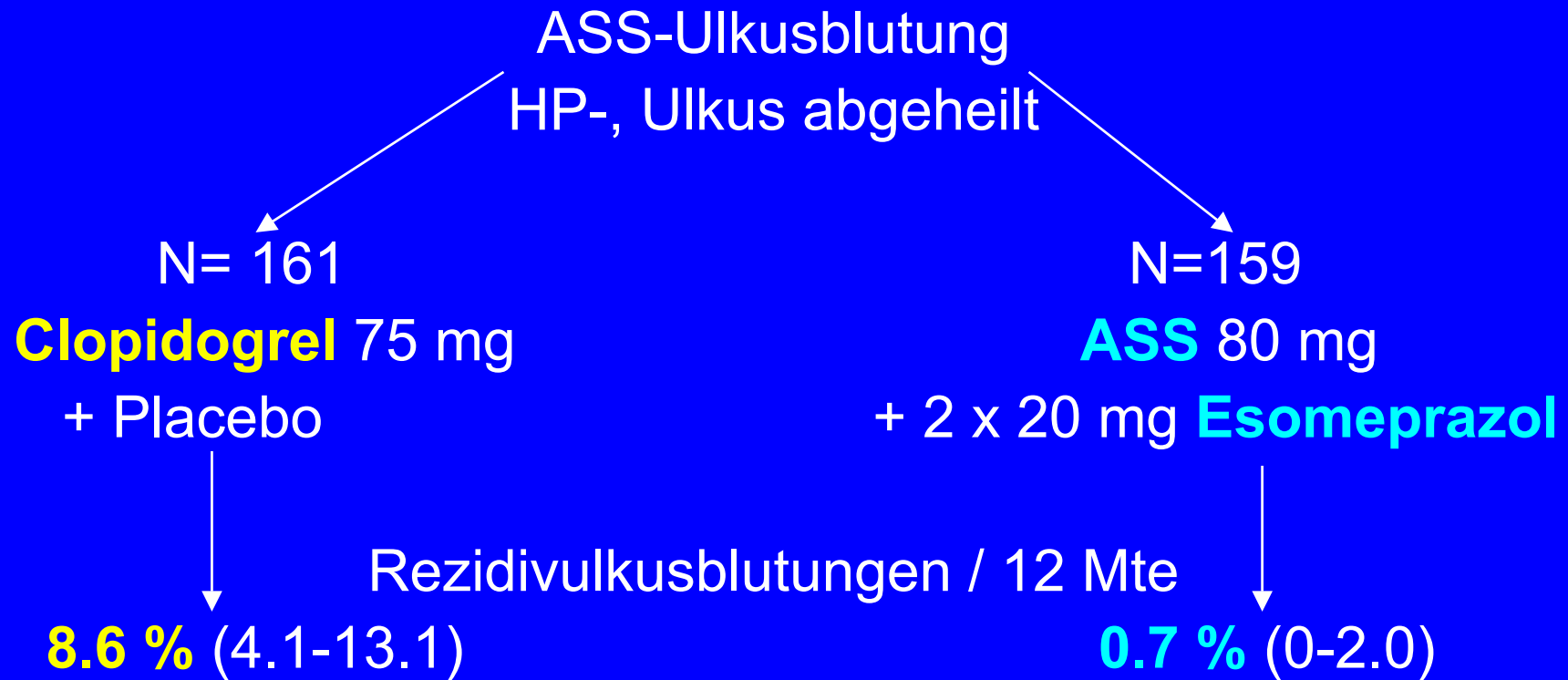
Rezidivulzera/6 Mte:

Overall 19-26%

ASS+ 31% (PPI+NSAR) und **50%** (COX-2)

Cryer, Gastroenterology 2004;127:1256-62

Rezidivprophylaxe nach ASS Ulkusblutung Clopidogrel vs ASS + PPI



Δ 7.9 % (3.4-12.4), *P*=0.001

ASS Obere GI-Blutung

Vergleichende Kohortenstudie

HP+/ASS+ - Blutung	ASS naiv ohne Blutung	HP-/ASS+ - Blutung
ER, 80 mg ASS, Kein PPI! N=250	80 mg ASS N=548	100 mg enteric- coated ASS N=118
Blutungshäufigkeit/48 Mte		
4.5%	2%	*18.4%

*P<0.001

Chan, Gastroenterology 2005;128 (Suppl 2): A-133

COX-2 Hemmung verzögert Ulkusheilung

N=213, Ulcus ventriculi (mit Blutung u/od Dyspepsie)

Celecoxib 2x200 mg vs Paracetamol/Dextropropoxyphen
+ Famotidin 40 mg/d

Heilungsrate

4 Wochen	41%	50%	
8 Wochen	66%	80%	P=0.015

Chan, Gastroenterology 2005;128 (Suppl 2): A-24

NSAR

Kardiovaskuläre Sicherheit

Nested Case-Control Study (N=9218/86349)

Erstdiagnose Myokardinfarkt

Adjusted OR **NSAR**-Gebrauch ≤ 3 Mte vor MI

$P < 0.01$

$P < 0.05$

Rofecoxib	1.32 (1.09-1.61)	*andere Selektive	1.27 (1.00-1.61)
Ibuprofen	1.24 (1.11-1.39)	Naproxen	1.27 (1.01-1.60)
Diclofenac	1.55 (1.39-1.72)	andere Unselektive	1.21 (1.02-1.44)

*ausser Celecoxib

Hippisley-Cox BMJ 2005; 330:1366-73

NSAR

Kardiovaskuläre Sicherheit

„...enough concerns exist
to warrant a reconsideration of the
cardiovascular safety of all NSAIDs.“

Hippisley-Cox BMJ 2005; 330:1366-73

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

„*H pylori* Antibiotic Resistance: Prevalence, Importance, and Advances in Testing“

	Europa	Gen(e)	ER↓
Makrolide	5-24%	23S <i>rrn</i>	-70%
Metronidazol	29-41%	<i>rdxA, frxA</i>	-25%
Chinolone	3(-21%)	<i>gyrA</i>	?
Rifabutin	?	<i>rpoB</i>	?
Amoxicillin	<1%	<i>pbp-1A</i>	?
Tetrazyklin	<1%	16S <i>rrn</i>	?

Mégraud, Gut 2004;53:1374-84

H. pylori Tripeltherapie Amoxicillin±Clavulansäure

Amoxicillin 2x875 mg

Clarithromycin 2x500 mg x 7 d

Omeprazol 2x20 mg

+ 2x125 mg **Clavulanat**

N=30

ER 26/30 (**87%**)

„Placebo“

N=30

ER 20/30 (67%)

H. pylori-Therapie

Esomeprazol 2 x 20mg

Clarithromycin 2 x 500 mg

Tinidazol 2 x 500 mg



+

bovines Laktoferrin

Eradikation (ITT)

ECT x 7d

L x 7d → **ECT** x 7d

ECTL x 7 d

98/128

76%

88/121

72%

110/120

***92%**

* $P < 0.001$

H. pylori
Reinfektion nach Eradikation

N=2676 \leq 13 J nach Eradikation

→ 930 mit neg. Atemtest \geq 1 J nach Therapie

Reinfektionsrate 0.44%/Jahr

H. pylori, Dyspepsie, Ulkus 2005

- NUD/Ulkus
- GERD
- PPI
- NSAR/COX-2/ASA
- Therapie
- Varia

H. pylori
Rapid Urine Antibody Detection Test

Immunchromatographischer Schnelltest
H. pylori-IgG im **Urin**

Sensitivität 89%, Spezifität 100%,
PPV 100%, NPV 91%

H. pylori-Therapie

Magenkarzinomprävention

				Magenkarzinome		
		Zeitintervall	Therapiegruppe	Placebo	<i>P</i>	
Wong	overall	5 J	7	11	NS	
	Pat ohne präkan- zeröse Läsionen	7.5 J	0	6	0.02	
Leung		5 J	4	6	NS	

Wong, JAMA 2004;291:187-194

Leung, Gut 2004;53:1244-49

Is gastric cancer preventable?

Leading article

Targeting **earlier stages** of the premalignant process
in younger individuals
may increase the likelihood of cancer prevention.

Correa, Gut 2004;53:1217-19

H. pylori
Gallensteine

C57L/J-Mäuse, lithogene Diät

Gallenblasensteine nach 8 Wochen

H. bilis

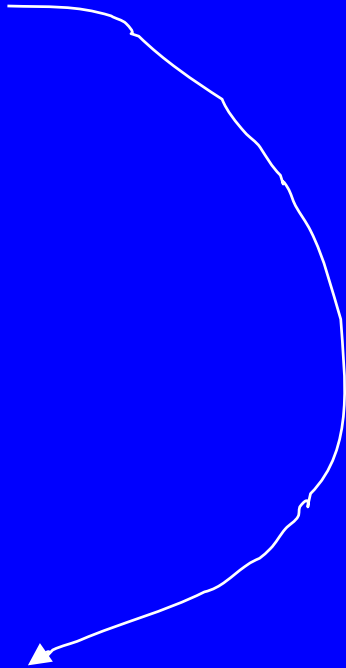
H. hepaticus + *rodentium*

uninfizierte Kontrollen

80%

10%

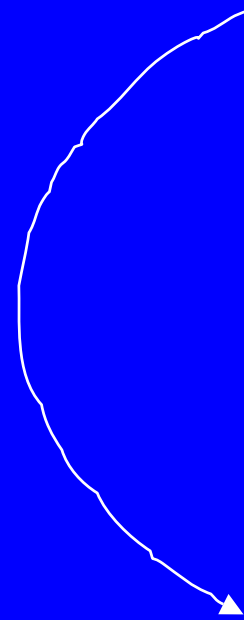
ITP



Tc↑

HP-Eradikation

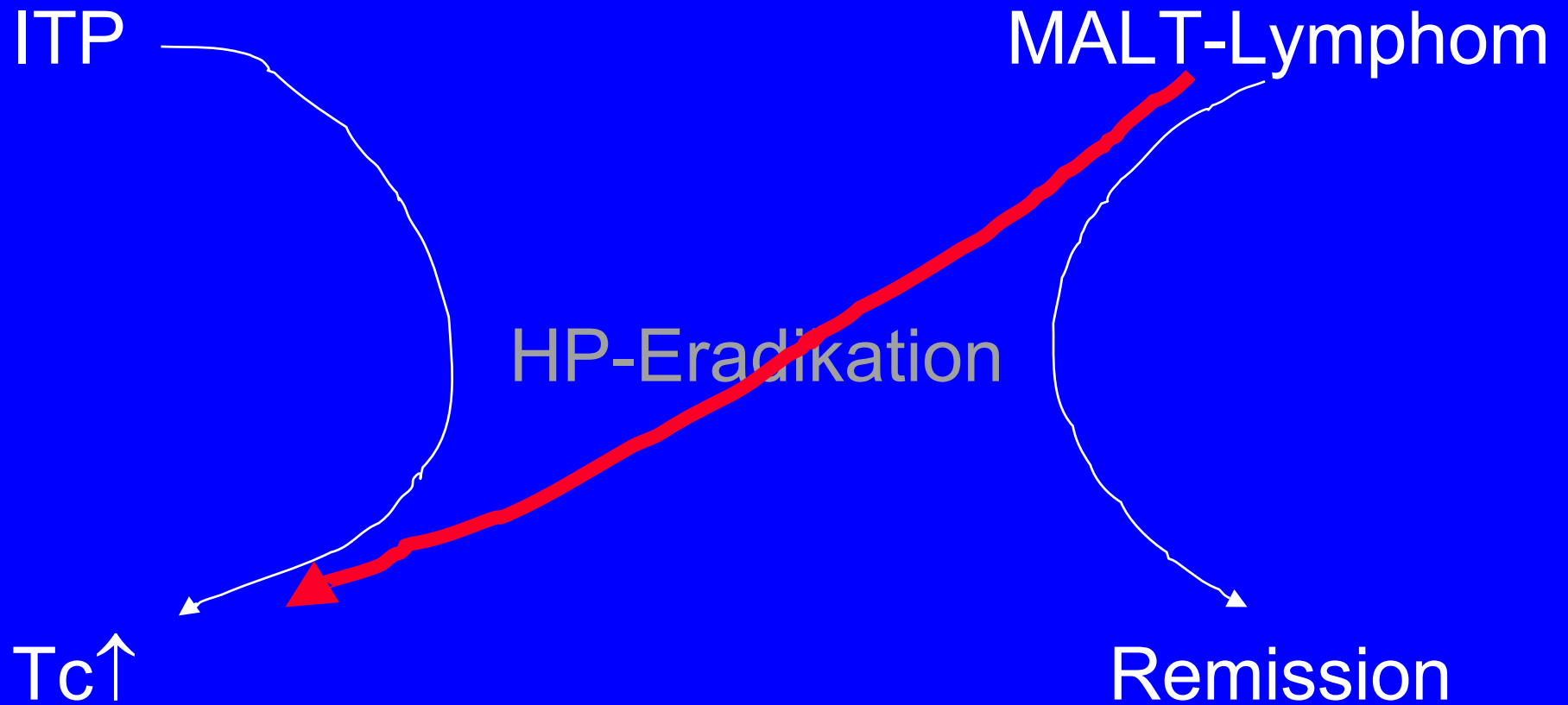
MALT-Lymphom



Remission

Noda, Gut 2004;43:1698-70

Regression of idiopathic thrombocytopenic purpura after endoscopic resection of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma



Lymphozytäre Gastritis

H. pylori-Eradikation

N=51 doppelblind, Placebo-kontrolliert

Vollständige histol. Rückbildung

Zeit

Eradikationsgruppe

Kontrollen

3 Mte

72%

58%

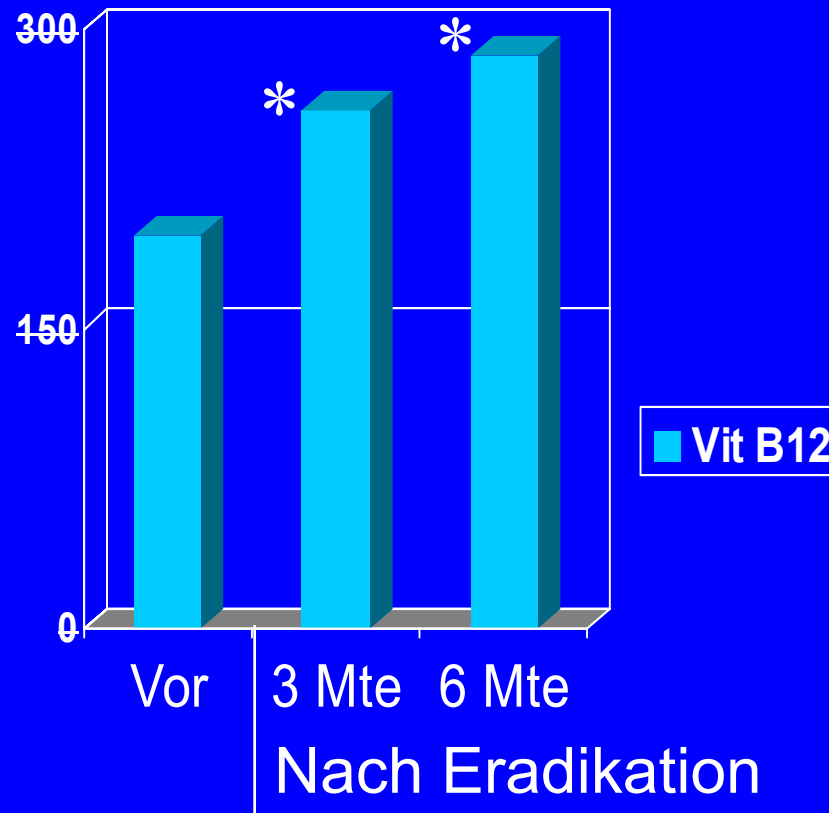
12 Mte

92%

54%

Madisch, Gastroenterology 2005;128 (Suppl 2): A-4

H. pylori und Vitamin B12



Marino, Gastroenterology 2005; 128 (Suppl 2): A-4