DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 78; Ausgabe 10 / 2024

Obere gastrointestinale Blutung: Vonoprazan versus Protonenpumpenhemmer i.v. nach endoskopischer Blutstillung bei Hochrisikopatienten [CME]

Peptische Ulzera (PU) sind eine häufige Quelle oberer gastrointestinaler Blutungen (GIB); die Situation ist mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden [1], [2]. Nach der endoskopischen Blutstillung ist auch eine medikamentöse Therapie notwendig. Experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass durch die Anhebung des pH-Werts im Magen die Gerinnungssituation und Plättchenaggregation verbessert und somit die Häufigkeit erneuter Blutungen vermindert wird [3], [4], [5], [6], [7]. In klinischen Studien reduzierte eine Hochdosis-Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) für 72 Stunden das Risiko einer Nachblutung relevant. Diese Therapie hat Eingang in die Leitlinien und Empfehlungen von Fachgesellschaften gefunden [8], [9], [10]. In einer Studie war eine 72 h dauernde hochdosierte orale Therapie mit dem PPI Esomeprazol (40 mg alle 12 h) gleich wirksam wie eine i.v. Therapie (Bolus mit 80 mg, gefolgt von 8 mg/h) hinsichtlich Nachblutungen innerhalb von 30 Tagen [11]. Allerdings war diese Studie nicht auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt, so dass die orale Therapie nicht von allen Fachgesellschaften in dieser Indikation empfohlen wird [8], [9].

Vonoprazan, ein Kalium-kompetitiver Säureblocker, hat einige Vorteile gegenüber den PPI, wie eine stärkere Säureblockade, Stabilität im sauren Milieu, schnell einsetzende und langanhaltende Wirkung [12]. Die Nicht-Unterlegenheit von Vonoprazan gegenüber PPI wurde bei verschiedenen säurebedingten Erkrankungen gezeigt, wie erosive Ösophagitis oder im Rahmen der Eradikations-Therapie bei Helicobacter pylori (H.p.) und PU [12], [13], [14].

Vonoprazan ist als Kombinationspartner in der H.p.-Eradikations-Therapie, zur Therapie der erosiven Ösophagitis und zur Behandlung der nicht erosiven GERD-Formen (gastroösophageale Refluxkrankheit) in den USA zugelassen. In Japan ist Vonoprazan bereits seit 2015 als Therapieoption verfügbar. In Deutschland ist das Medikament bisher nicht zugelassen. Die Wirksamkeit von Vonoprazan wurde allerdings noch nicht hinsichtlich der Verhinderung erneuter gastrointestinaler Blutungen nach endoskopischer Blutstillung bei Hochrisikopatienten untersucht. In dieser Indikation wurden nun Ergebnisse einer Nicht-Unterlegenheitsstudie publiziert [15].

Methodik: Diese multizentrische, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde in 6 Zentren in Thailand durchgeführt. Die Versorgung der gastrointestinalen Blutungen erfolgte nach internationalem Standard. Nach erfolgreicher endoskopischer Blutstillung wurden die Patienten mit hohem Risiko für eine erneute Blutung (Forrest Grad 1a/Ib und 2a/2b; s. Tab. 1) 1:1 randomisiert. Eine Gruppe erhielt oral zweimal täglich 20 mg Vonoprazan für 3 Tage, gefolgt von einmal 10 mg/d bis Tag 28; die Vergleichsgruppe erhielt hochdosiert PPI: Pantoprazol 8 mg/h i.v. für 3 Tage, danach

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Omeprazol zweimal 20 mg/d bis Tag 28.

Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer erneuten Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der endoskopischen Intervention. Sekundäre Endpunkte waren: erneute Blutungen innerhalb von 3 und 7 Tagen, Todesursachen (insgesamt und blutungsbedingt), erneute endoskopische Interventionen, Notfall-Operationen, Bluttransfusionen, Länge des Krankenhausaufenthalts und Sicherheitsaspekte.

Ergebnisse: Die Basischarakteristika der 194 Patienten (Vonoprazan: n = 98; PPI: n = 96) waren gleich, wie u.a. hinsichtlich der Schwere der Blutung (Forrest-Einteilung), Begleiterkrankungen und Alter.

Innerhalb von 30 Tagen nach endoskopischer Intervention kam es bei 7 von 98 Patienten (7,1%) in der Vonoprazan- und bei 10 von 96 (10,4%) in der PPI-Gruppe zu erneuten Blutungen. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze (10%) wurde nicht überschritten; unter Vonoprazan ereigneten sich sogar weniger Blutungen (prozentuale Risikodifferenz: -3,3; 95%-Konfidenzintervall: -11,2 bis 4,7; $p < 0,001$). Auch innerhalb von 3 und 7 Tagen war Vonoprazan gegenüber PPI nicht unterlegen. Bei allen weiteren sekundären Endpunkten gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Diskussion: Der Kalium-kompetitive Säureblocker Vonoprazan konnte bei dieser Hochrisikogruppe nach endoskopischer Stillung gastrointestinaler Blutungen erneute Blutungen verhindern und ist der standardisierten Therapie mit PPI nicht unterlegen. Als Nachteil der Studie kann die Nicht-Verblindung angesehen werden. Weitere Studien mit unterschiedlichen ethnischen Patientengruppen und Kosten-Nutzen-Berechnungen sind notwendig, um den Stellenwert von Vonoprazan in dieser Indikation besser einordnen zu können.

Tabelle 1

Klassifizierung und Rezidivrisiko gastrointestinaler Blutungen nach Forrest ([16], mod. nach [17])

Typ I: Aktive Blutung Typ Ia: arteriell spritzende Blutung (Rezidivrisiko 85-100%) Typ Ib: Sickerblutung (25-55%)
Typ II: Inaktive Blutung Typ IIa: sichtbarer Gefäßstumpf (20-50%) Typ IIb: Koagelauflagerung auf einer Ulkusläsion (20-40%) Typ IIc: Hämatinauflagerung auf einer Ulkusläsion (5-10%)
Typ III: Läsion ohne Blutungszeichen (5%)

Fazit

Bei Hochrisiko-Patienten, bei denen gastrointestinale Blutungen erfolgreich endoskopisch gestillt worden waren, verhinderte Vonoprazan (oral 3 Tage 20 mg zweimal täglich, gefolgt von 10 mg/d) erneute Blutungen innerhalb von 30 Tagen. Die Wirksamkeit von Vonoprazan war der standardisierten hochdosierten dreitägigen i.v. Therapie mit Pantoprazol (8 mg/h), gefolgt von 20 mg/d Omeprazol oral, nicht unterlegen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Hearnshaw, S.A., et al.: Gut 2011, 60, 1327. (Link zur Quelle)
2. van Leerdam, M.E.: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008, 22, 209. (Link zur Quelle)
3. Chaimoff, C. et al.: Am. J. Surg. 1978, 136, 257. (Link zur Quelle)
4. Green, F.W. Jr., et al.: Gastroenterology 1978, 74, 38 (Link zur Quelle)
5. Patchett, S.E., et al.: Gut 1989, 30, 1704. (Link zur Quelle)
6. Berstad, A.: Scand. J. Gastroenterol. 1997, 32, 396. (Link zur Quelle)
7. Vreeburg, E.M., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, 15, 639. (Link zur Quelle)
8. Laine, L., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2021, 116, 899 (Link zur Quelle)
9. Gralnek, I.M., et al.: Endoscopy 2021, 53, 300. (Link zur Quelle)
10. Barkun, A.N., et al.: Ann. Intern. Med. 2019, 171, 805. (Link zur Quelle)
11. Sung, J.J., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2014, 109, 1005. (Link zur Quelle)
12. Abdel-Aziz, Y., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2021, 53, 794. (Link zur Quelle)
13. Oshima, T., und Miwa, H.: J. Neurogastroenterol. Motil. 2018, 24, 334. (Link zur Quelle)
14. Miwa, H., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2017, 45, 240. (Link zur Quelle)
15. Geeratragool, T., et al.: Gastroenterology 2024, 167, 778. (Link zur Quelle)
16. Forrest, J.A., et al.: Lancet 1974, 2, 394. (Link zur Quelle)
17. https://flexikon.doccheck.com/de/Forrest-Klassifikation (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.