



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Evidenzbasierter Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin: Katharina Schwarz
Studienrichtung /Studienzweig A 449 Diplomstudium Pharmazie
(lt. Studienblatt):
Betreuerin: Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Wien, im Oktober 2010

1	EINLEITUNG	3
1.1	Chemie und Wirkmechanismus	4
1.2	Pharmakokinetik/-dynamik.....	6
1.3	Indikationen	8
1.4	Dosierungen	9
1.5	Nebenwirkungen.....	9
1.6	Interaktionen	11
1.7	Kontraindikationen	13
1.8	Applikationsart/-form.....	13
2	ZIEL.....	16
3	GUIDELINES.....	16
3.1	„Nicht untersuchte“ Dyspepsie.....	16
3.1.1	Definition für Dyspepsie.....	17
3.1.2	Endoskopie	17
3.1.3	Testung auf H. pylori versus säuresuppressive Therapie mit PPIs	17
3.2	GERD (gastroösophageale Refluxkrankheit)/Ösophagitis.....	21
3.2.1	Therapie der GERD	22
3.2.2	NERD.....	23
3.2.2.1	Akuttherapie	24
3.2.2.2	Langzeittherapie	24
3.2.3	ERD	24
3.2.3.1	Akuttherapie	25
3.2.3.2	Langzeittherapie	26
3.2.4	Barrett-Ösophagus	27
3.2.5	Extraösophageale Manifestationen	28
3.3	Peptische Ulcuserkrankungen (Ulcus doudeni, Ulcus ventriculi).....	30
3.3.1	H. pylori assoziierter Ulcus	30
3.3.1.1	Diagnose H. pylori	31
3.3.1.2	Indikation einer H. pylori-Eradikation	32
3.3.1.3	Eradikation.....	33
3.3.2	NSAID/ASS-induzierte Läsion	40
3.3.2.1	Prävention NSAID/ASS-induzierter Ulcera	42
3.3.2.2	Einfluss H. pylori Infektion auf NSAID-induzierte Läsionen.....	48
3.3.3	Nicht mit H. pylori und nicht mit NSAID-assoziierte Ulcera	48
3.3.4	Refraktäres Ulcus	49
3.3.5	Stressulcusprophylaxe.....	49
3.4	Peptische Ulcusblutung (PUB)	51

3.5	Zollinger Ellison Syndrom (ZES).....	54
4	CHECKLISTE	57
5	ERGEBNIS und DISKUSSION.....	60
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	63
7	ABKÜRZUNGEN	65
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67
9	TABELLENVERZEICHNIS	67
10	LITERATURLISTE.....	68
11	APPENDIX	77

1 EINLEITUNG

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) sind Mittel der Wahl bei säurebedingten intestinalen Erkrankungen.

Sie gelten als sehr sicher und effektiv.

In den letzten Jahren sind die Verschreibungsraten der PPIs angestiegen, obwohl die Inzidenz säurebedingter Erkrankungen nicht in dem gleichen Maße zugenommen hat. In Österreich zählen PPIs mit über 169 Millionen Euro im Jahr 2008 zur Gruppe der meistverordneten Medikamente (WGKK 2009).

Es gibt klare Indikationen für den Einsatz der PPIs, die in zahlreichen evidenzbasierten Guidelines und Studien zusammengefasst sind und einen gerechtfertigten Gebrauch ermöglichen.

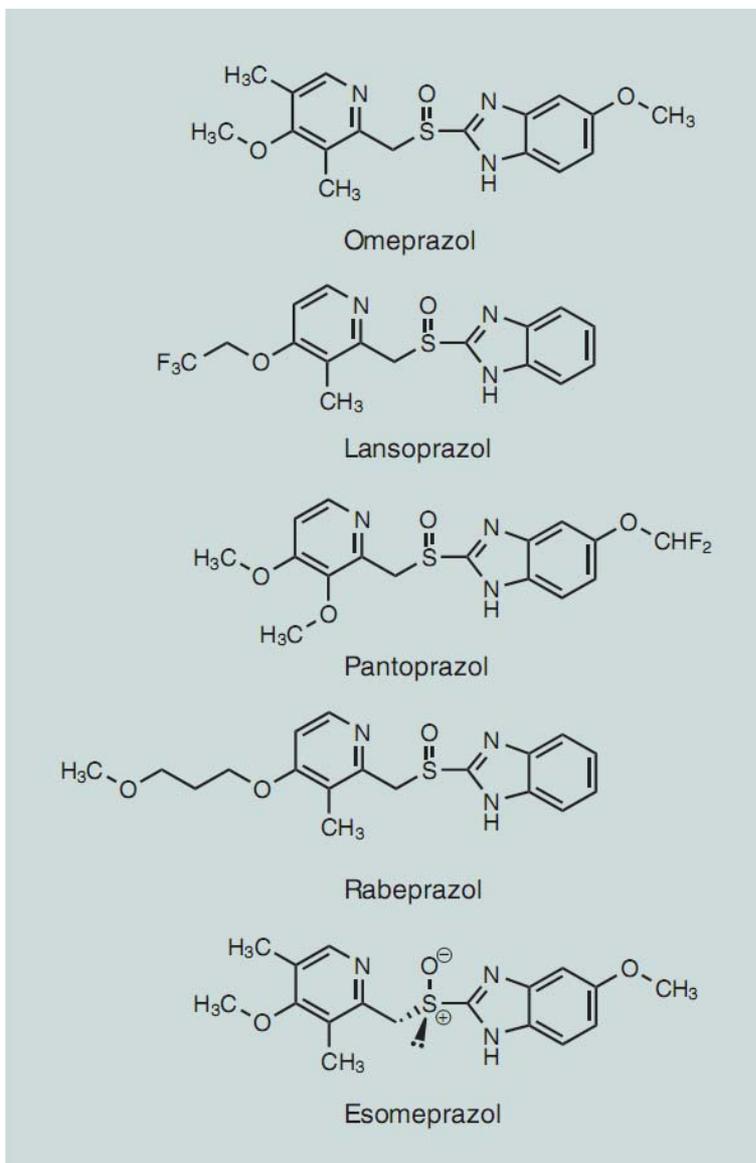


Abbildung 1 Chemische Struktur der PPIs (Schubert-Zsilavec und Stark, 2005)

1.1 Chemie und Wirkmechanismus

Durch Blockade der H^+/K^+ -ATPase (Protonenpumpe) kann eine vollständige Unterdrückung der Salzsäure-Sekretion erreicht werden.

Alle fünf verfügbaren schwach basischen Benzimidazol-Derivate - Omeprazol, sein S-Enantiomer Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol - sind Prodrugs, die erst im sauren Milieu in die entsprechenden aktiven Sulfenamide umgewandelt werden. Nach der Magenpassage, die durch einen magensaftresistenten Überzug gewährleistet wird, werden die Substanzen im Dünndarm resorbiert und gelangen über den Blutweg in die Canaliculi der Belegzelle. Dort kommt es im sauren Milieu über eine als Zwischenstufe entstehende Spiroverbindung zur Umlagerung in die entsprechende Sulfensäure. Diese geht unter Wasserabspaltung in den eigentlichen wirksamen Metaboliten, das zyklische Sulfenamid, über. Letzteres reagiert mit der α -Einheit der Protonenpumpe unter Ausbildung einer Disulfidbrücke. Durch diese kovalente Bindung werden die Anlagerung von ATP an das Enzym sowie die K^+ -abhängige Dephosphorylierung unterbunden und das Enzym wird irreversibel blockiert. Deshalb hält die Wirkung trotz der kurzen Halbwertszeiten über 1-3 Tage an. Da die Bildung des Spiroderivats durch Protonierung nur im sauren Milieu erfolgt, reichern sich die PPIs (pKa 4-5) am Wirkort an (Mutschler et al. 2001).

PPIs sollten vor dem Frühstück eingenommen werden, da die Menge der H^+/K^+ -ATPase in den Parietalzellen nach einer längeren Phase der Nahrungsabstinenz am größten ist und die Nahrungsaufnahme die Protonenpumpe aktiv und empfindlich für die Arzneimittelwirkung macht (Meija und Kraft, 2009).

Falls eine zweite Dosis notwendig ist, sollte diese vor dem Abendessen erfolgen (Savarino et al. 2008).

Der Effekt der PPIs steigt mit wiederholter Einnahme und am 3. Tag entsteht ein Gleichgewichtszustand (steady state), wenn die Menge der Pumpen, die über 2 Stunden hinweg inhibiert bleiben, ungefähr 70% entspricht.

Folglich ist anzunehmen, dass die PPI-Gabe bei Bedarf (on demand) keine verlässliche und adäquate Säuresuppression bewirkt und keine beständige oder zufriedenstellende klinische Antwort mit sich bringt (Meija und Kraft, 2009).

Nach aktueller Datenlage wird angenommen, dass innerhalb der Substanzklasse der PPIs die Wirksamkeit aller Wirkstoffe gleich ist und es keine klinisch relevanten Unterschiede gibt (Vakil und Fennerty, 2003).

Die Überlegenheit der PPIs gegenüber den H2-Blockern ist heute eindeutig bewiesen.

Der bessere pharmakodynamische Effekt der PPIs beruht darauf, dass sie - unabhängig vom sekretorischen Stimulus - das Enzym blockieren, das den letzten Schritt der Säuresekretion bewerkstelligt.

H2-Blocker verfügen über eine kürzere Wirkungsdauer von 4-8 Stunden, somit werden mehrere Dosen täglich benötigt. Weiters hemmen H2-Blocker nicht vollständig die postprandiale Säuresekretion.

PPIs kontrollieren im Gegensatz zu H2-Blockern die basale und die durch Nahrungsaufnahme stimulierte Säuresekretion und erreichen eine effektivere und länger andauernde Säuresuppression als H2-Blocker, zusätzlich kommt es bei Einnahme von PPIs nicht zu einer Toleranzentwicklung, die sich bei H2-Blockern schon nach 2 Wochen mehrmaliger Gaben entwickeln kann (Savarino et al. 2008).

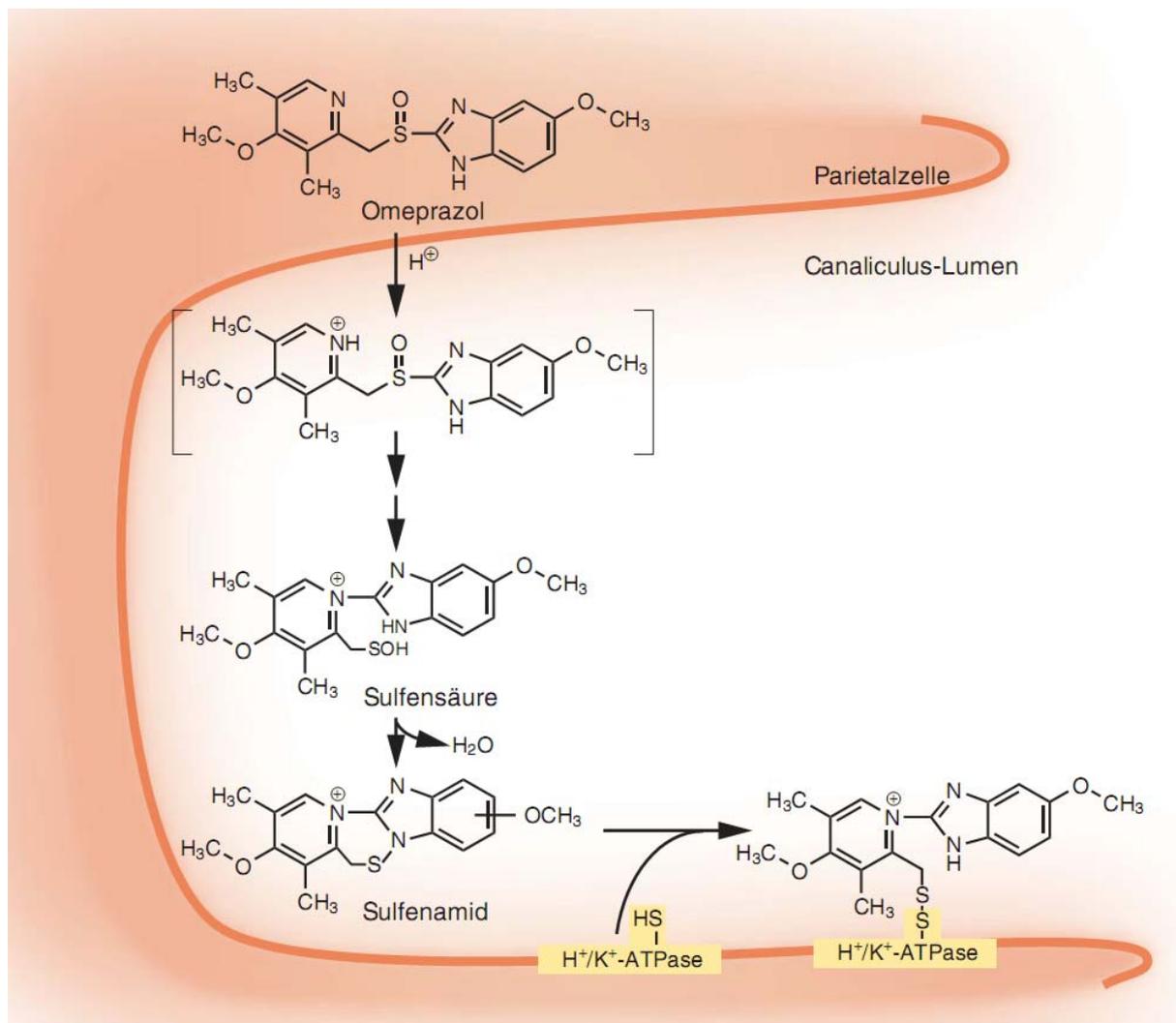


Abbildung 2 Wirkmechanismus der PPIs (Schubert-Zsilavec und Stark, 2005)

1.2 Pharmakokinetik/-dynamik

Nach oraler Applikation zeigen PPIs eine etwas unterschiedliche Bioverfügbarkeit.

Aufgrund eines verminderten First-Pass Effekts und einer verminderten Clearance steigen c_{\max} und AUC bei Dosiserhöhung und nach wiederholter Gabe von Omeprazol oder Esomeprazol nach einer nichtlinearen Kinetik an. Die restlichen drei PPIs (Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol) folgen einer linearen Kinetik.

Alle PPIs werden rasch hepatisch eliminiert ($t_{1/2} = 0,5$ bis 2 h) und für die Biotransformation ist hauptsächlich das polymorph exprimierte Cytochrom-P450-Enzym CYP2C19 verantwortlich. Ein kleiner Teil wird auch über CYP3A4 metabolisiert.

Der CYP2C19-Polymorphismus hat Einfluss auf die Pharmakokinetik, die Pharmakodynamik und den klinischen Outcome der PPIs.

Beim Menschen gibt es für CYP2C19 verschiedene genetische Mutanten mit unterschiedlicher Aktivität. Die Mehrheit der kaukasischen Bevölkerung besitzt den normalen Wildtyp und wird als homozygoter „extensive metabolizer“ (EM) bezeichnet. Weniger besitzen nur ein Wildtyp-Allel und bilden die Gruppe der heterozygoten „extensive metabolizer“ (hetEM). Bei 2-6% der Kaukasier und bei 15-20% der asiatischen Bevölkerung liegen nur mutierte Allele mit fehlender Enzymaktivität vor, die deshalb als „poor metabolizer“ (PM) bezeichnet werden (Shi und Klotz, 2008).

Das hat zur Folge, dass bei hetEM und insbesondere bei PM bei normaler Dosierung wesentlich höhere Plasmakonzentrationen als bei EM vorliegen, weil genetisch bedingt die Clearance der PPIs abgenommen hat. Deshalb werden bei EM unter Standarddosierungen ca. 20% geringere Abheilungsquoten bei peptischen Ulcera und Refluxerkrankung sowie Helicobacter pylori-Eradikationsraten beobachtet (Shi und Klotz, 2008; Meija und Kraft, 2009).

Vergleicht man die über die Zeit integrierten Plasmakonzentrationen der PPIs an Hand des pharmakokinetischen Parameters AUC, welcher ein Maß der Wirkstoffbelastung des Körpers darstellt, so liegen die AUC-Werte bei PM und hetEM in den einzelnen Studien etwa um den Faktor 3 bis 10 bzw. 2 bis 3 höher als bei EM. Dadurch erklärt sich auch die erhöhte Rate von Non-Respondern bei EM (Shi und Klotz, 2008).

Zwischen AUC und der Messgröße „Hemmung der Säuresekretion“ besteht ein signifikanter Zusammenhang. Folglich ist es verständlich, dass der Median des über 24 Stunden gemessenen intragastralen pH-Wertes bei PM deutlich höher liegt als bei EM.

Die AUC bestimmt, wie schnell und für wie lange der pH-Wert auf dem Zielwert >3 (bei peptischen Ulcuserkrankungen) bzw. >4 (bei gastroösophagealer Refluxerkrankung) gehalten werden kann (Shi und Klotz, 2008).

Der Einfluss des CYP2C19-Genotyps auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol und Rabeprazol ist geringer. Das liegt daran, dass Esomeprazol hauptsächlich über CYP3A4 und Rabeprazol über einen nicht-enzymatischen, CYP-unabhängigen Weg abgebaut wird. In der Praxis wird der CYP2C19-Genotyp nicht routinemäßig erfasst. Ratsam ist es aber, vor allem bei Non-Respondern ein PPI auszuwählen, das nur gering vom CYP2C19-Polymorphismus beeinflusst wird wie Esomeprazol oder Rabeprazol (Klotz, 2009).

Eine Metaanalyse aktueller Studien ergab, dass Esomeprazol und Rabeprazol schneller eine Säuresuppression und somit schneller eine Symptombesserung erreichen als die anderen Vertreter. Esomeprazol inhibiert seinen eigenen Katabolismus und macht alle Patienten zu PMs, was auch im Zusammenhang mit stärkeren Interaktionen gesehen werden kann (Savarino et al. 2008), während Rabeprazol ein geringeres Interaktionspotential vorweisen soll (Shi und Klotz, 2008). Laut der amerikanischen FDA handelt es sich jedoch bei den seltenen Interaktionen von Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol um einen Klasseneffekt ohne relevante Unterschiede (Labenz et al. 2003).

Trotz einiger Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften und im Interaktionspotenzial ist nicht immer klar, ob diese Unterschiede klinisch relevant sind. Zusammenfassend weisen PPIs deutlich mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede auf (Savarino et al. 2008).

Parameter	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
t_{max} [h]	1-6	1-3,5	1,2-2,1	2-4	3-5
F [%]	25-40 (nach wiederholter Applikation)	50 (nach initialer Dosis) 70-80 (nach wiederholter Applikation)	80-90	77	52
Lineare Pharmakokinetik	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
f_u [%]	0,05	0,05	0,03	0,02	0,04
V [l/kg]	0,13-0,35	0,22-0,26	0,4	0,15	-
$t_{1/2}$ [h]	0,5-1,2	0,8-1,3	0,9-2,1	0,8-2,0	0,6-1,4
CL [ml/min]	400-620	330 (nach initialer Dosis) 160-250 (nach wiederholter Applikation)	400-650	90-225	-
CL/F [ml/min]	320	-	310	125	600
f_e [%]	unbedeutend	unbedeutend	unbedeutend	unbedeutend	unbedeutend
Effekt des Alters	CL↓, F↑, $t_{1/2}$ ↑	CL, $t_{1/2}$ ↔	CL ↓, $t_{1/2}$ ↑	CL, $t_{1/2}$ ↔	CL ↓, $t_{1/2}$ ↑
Renale Insuffizienz	CL, F, $t_{1/2}$ ↔	-	CL ↓↔, $t_{1/2}$ ↑↔	CL, $t_{1/2}$ ↔	CL↑, $t_{1/2}$ ↔
Hepatische Dysfunktion	CL↓, F ↑, $t_{1/2}$ ↔	CL ↓, $t_{1/2}$ ↑	CL ↓, $t_{1/2}$ ↑	CL↓, $t_{1/2}$ ↑, F↔	CL ↓, $t_{1/2}$ ↑

Tabelle 1 Pharmakokinetische Eigenschaften der PPIs (Shi et al. 2008)

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration, F Bioverfügbarkeit, f_u Fraktion ungebunden im Plasma, V scheinbares Verteilungsvolumen, $t_{1/2}$ Halbwertszeit, Cl systemische Clearance, CL/F scheinbare orale Clearance, f_e Fraktion unverändert mit Urin ausgeschieden

1.3 Indikationen

PPIs sind Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung säurebedingter Erkrankungen, die den Ösophagus, den Magen und den Duodenum betreffen.

Dazu zählen die Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und die Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis, die Eradikation des *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung, die Heilung von peptischen Ulcera, die *Helicobacter pylori*-assoziiert sind bzw. durch Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika verursacht werden, die Prophylaxe bei Patienten, die NSAIDs oder ASS einnehmen müssen, die Therapie des Zollinger Ellison Syndroms, die Stressulcusprophylaxe und nach heutiger Studienlage senken PPIs auch die Re-Blutungsrate bei peptischen Ulcusblutungen nach erfolgter endoskopischer Intervention.

PPIs besitzen, obwohl dies das Marketing teils suggeriert, keine Zulassung zur Behandlung funktioneller Dyspepsien (NUD, Reizmagen), denen keine organischen Ursachen zugrunde liegen.

1.4 Dosierungen

Wirkstoff	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
DDD*	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
ERD Therapie/Prophylaxe	20-40 mg/ 10-20 mg	30 mg/15 mg	20 mg/20 mg	20 mg/ 10-20 mg	40 mg/20 mg
NERD Therapie/Prophylaxe	10- 20 mg	15- 30 mg	20 mg	10 mg	20 mg
Eradikation H. pylori	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Ulcus duodeni Ulcus ventriculi	20-40 mg	30 mg	-	20 mg	-
NSAID-assoziiertes Ulcus Therapie/Prophylaxe	20 mg/ 20 mg	30 mg/ 15-30 mg	-/20 mg	-	20 mg/20 mg
Zollinger Ellison Syndrom	60-120 mg	60-180 mg	80-160 mg	60-120 mg	80-160 mg

Tabelle 2 Dosierungen (Fachinformation, Stand 2009)

*DDD (defined daily dose) = angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikationen eines Arzneimittels bei Erwachsenen laut WHO

1.5 Nebenwirkungen

PPIs besitzen ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, auch was Kinder und schwangere Frauen betrifft. Alle PPIs sind sehr gut verträglich und Nebenwirkungen treten nur selten mit einer Inzidenz von 1-3% auf. Dazu zählen Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe, Hautausschlag und Obstipation. Ernste Nebenwirkungen sind sehr selten.

Über vereinzelte Fälle von toxischer Hepatitis, Sehstörungen und akuter intestinaler Nephritis (AIN) wurde berichtet (Shi und Klotz, 2008).

Mögliche Risiken einer Langzeitbehandlung:

Die dauerhafte Anhebung des pH-Wertes bei Langzeitanwendung könnte möglicherweise durch Beeinflussung der Resorption von Calcium das Osteoporose-Risiko und das Hüft-Fraktur-Risiko erhöhen. Das gilt vor allem für Patienten, die über Jahre hinweg mehr als eine PPI-Dosis täglich erhalten (Shi und Klotz, 2008).

Der primäre Outcome der retrospektiven Kohortenstudie (15.792 Patienten) von Targownik et al. (2008) war der Zusammenhang zwischen der Dauer einer PPI-Einnahme und Osteoporose-assoziierten Frakturen. Dabei wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PPI-Dauertherapie von 1-5 Jahren und Osteoporose-assoziierten Frakturen festgestellt.

Nach 7 Jahren einer PPI-Dauertherapie wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang aufgefunden (OR 1,92; 95% CI 1,16–3,18).

Weiters führte die Einnahme von PPIs über 5 Jahre hinweg zu einem erhöhten Risiko für Hüft-Frakturen (OR 1,62; 95% CI 1,02–2,58) und das Ausmaß des Risikos für Hüft-Frakturen stieg mit zunehmender Einnahmedauer (OR nach ≥ 6 Jahren 2,49; 95% CI 1,33–4,67; OR nach ≥ 7 Jahren 4,55; 95% CI 1,68–12,29).

Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Ergebnissen der Fall-Kontrollstudie von Yang et al. (2006) überein. Hier zeigte sich bei Einnahme von PPIs über 4 Jahre in hoher Dosierung eine Odds Ratio von 1,59 (95% CI, 1,39-1,80) für Hüft-Frakturen (Targownik et al. 2008).

Ein geeigneter Therapieansatz wäre die zusätzliche Gabe von Calciumcitrat zur PPI-Dauertherapie. Die Absorption von Calciumcitrat ist um 22-27% besser als die Absorption von Calciumcarbonat, da sie unabhängiger vom Magen-pH-Wert ist (Sakhaee et al. 1999).

Langzeiteinnahme von PPIs führt möglicherweise zu Hypergastrinämie, was eine Hyperplasie enterochromaffiner Zellen zur Folge haben könnte, jedoch resultiert daraus kein erhöhtes Risiko für Magenkrebs. Langzeittherapie mit PPIs wird allerdings mit einer 4-fach höheren Inzidenz für Drüsenkörperzystenpolypen in Zusammenhang gebracht (Shi und Klotz, 2008).

Weiters wird Langzeitanwendung mit PPIs mit einem erhöhten Risiko enteraler Infektionen assoziiert. Leonard et al. (2007) untersuchte im Rahmen eines systematischen Reviews insgesamt 27 Studien bezüglich des Risikos enteraler Infektionen (*Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*) bei PPI-Einnahme. Ergebnis war eine Odds Ratio von 3,33 (95% CI 1,84-6,02) für enterale Infektionen bei PPI-Einnahme. Anzumerken ist, dass auch die Einnahme von H₂-Blockern das Risiko erhöhte (OR 2,03; 95%CI 1,05-3,92). Weitere prospektive Studien sind unbedingt erforderlich (Leonard et al. 2007).

Es wird auch ein Zusammenhang der PPI-Langzeitanwendung mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien (CAP) vermutet. Eine Studie analysierte die Daten von 364.683 Patienten, die schon seit mindestens einem Jahr eine säuresuppressive Therapie erhalten haben, auf das Auftreten von CAP und zeigte bei Therapie mit PPIs eine Odds Ratio von 1,73 (95% CI 1,33-2,25) und mit H₂-Blockern eine Odds Ratio von 1,59 (95% CI 1,14-2,23). Das Risiko an CAP zu erkranken ist sehr gering und häufiger bei Patienten mit Asthma, COPD, bei immunsupprimierten Patienten, Kindern und älteren Personen. Diese Risikogruppen sollten nur dann eine säuresuppressive Therapie erhalten, wenn diese absolut notwendig ist und dann in der niedrigsten effektiven Dosis (Laheij et al. 2004).

1.6 Interaktionen

Interaktionen der PPIs mit anderen Arzneimitteln sind sehr selten.

Sie entstehen durch Hemmung von Cytochrom P-450 Enzymen (CYP3A4 und CYP2C19), dazu zählen z.B. Wirkverstärkung von Warfarin, Phenytoin, Digitalis, Benzodiazepinen oder Makroliden.

Nach *in-vitro* Untersuchungen soll das Interaktions-Potenzial vor allem von Pantoprazol geringer sein, klinisch relevante Unterschiede im Interaktionspotential der PPIs gelten jedoch als nicht ausreichend belegt (Labenz et al. 2003).

Weiters wird aufgrund der Hemmung der Säuresekretion und der daraus resultierenden Erhöhung des pH-Wertes im Magen die Löslichkeit, Absorption und Verfügbarkeit einiger Arzneimittel wie Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Digoxin, Atazanavir, Ketoconazol, Itraconazol, Vitamin B12, Eisensalzen und Calcium verändert (Shi und Klotz, 2008).

Über eine mögliche Beeinflussung der plättchenfunktionshemmenden Wirkung von Clopidogrel durch PPIs wird diskutiert. Clopidogrel ist ein Prodrug und muss zuerst über CYP-abhängige Schritte (CYP2C19, CYP3A4) in den aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C19-Inhibitoren wie Omeprazol kann folglich die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten vermindern (Austriacodex, Stand 2009).

In der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie von Gilard et al. (2008) erhielten alle Patienten (124) nach einer Stent-Implantation ASS (75 mg) und Clopidogrel (loading dose, danach 75 mg/d) und für weitere 7 Tage entweder Omeprazol 20 mg/d oder Placebo. Der Effekt von Clopidogrel wurde jeweils am 1. und 7.Tag über Phosphorylierung von VASP (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein) gemessen und die Ergebnisse als Plättchen-Reaktivitäts-Index (PRI) ausgedrückt. Am Tag 1 betrug der mittlere PRI 83,2% (SD 5,6) in der Placebo-Gruppe und 83,9% (SD 4,6) in der Omeprazol-Gruppe und am Tag 7 39,8% (SD 15,4) und 51,4% (SD 16,4). Diese Ergebnisse zeigten, dass Omeprazol signifikant den Effekt des Clopidogrel auf die Plättchenaktivierung reduziert.

Ob es sich dabei um einen Klasseneffekt handelt, ist noch nicht geklärt (Austriacodex, Stand 2009).

Da nicht alle PPIs im gleichen Grad von CYP2C19 metabolisiert werden, stellten Siller-Matula et al. (2009) die Hypothese auf, dass die berichtete Clopidogrel-Omeprazol-Interaktion kein Klasseneffekt sein kann.

300 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CAD), die eine perkutane Intervention (PCI) erfahren haben, wurden auf die Ansprechbarkeit auf Clopidogrel mit oder ohne begleitende

PPI-Therapie untersucht. Der Plättchen-Reaktivitäts-Index (PRI) wurde auch hier mit der VASP Methode bestimmt, zusätzlich wurde eine Impedanz-Aggregometrie (misst die durch die Aggregation der Thrombozyten ausgelöste Änderung des elektrischen Widerstandes nach Stimulierung der Thrombozyten mit ADP) durchgeführt. Ein PRI > 69 % definiert ein niedriges Ansprechen der Patienten auf Clopidogrel.

Es wurden zwei verschiedene PPIs verwendet: Pantoprazol und Esomeprazol.

Der Plättchen-Reaktivitäts-Index war ähnlich bei Patienten mit PPI (n=226; Mittlerer PRI: 51%; 95% CI 48-54%), sowie bei Patienten ohne PPI (n=74; Mittlerer PRI: 49%; 95% CI 43-55%; P=0,724). Gleichermäßen ergab sich kein signifikanter Unterschied der ADP-induzierten Plättchenaggregation bei Patienten mit PPI (im Mittel 45U; 95% CI 41-50U) und Patienten ohne PPI (im Mittel 41U; 95% CI 33-48U; P=0,619). Auch beim Vergleich einer Esomeprazol- mit einer Pantoprazol-Therapie konnten keine Unterschiede im PRI und der ADP-induzierten Aggregation festgestellt werden (Pantoprazol: n=152; PRI: 50%, Aggregation: 47U; Esomeprazol: n=74; PRI: 54%, Aggregation: 42U).

Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei der berichteten Clopidogrel-Omeprazol-Interaktion nicht um einen Klasseneffekt handeln kann, da laut diesen Daten die Gabe von Pantoprazol und Esomeprazol nicht mit einer verminderten Antwort auf Clopidogrel assoziiert werden kann (Siller-Matula et al. 2009).

Nach dem Austriacodex sollten CYP2C19-Inhibitoren während einer Therapie mit Clopidogrel nicht eingenommen werden. Alternativen stellen H₂-Blocker und Antazida dar. Ist jedoch ein PPI notwendig, sollte Pantoprazol eingesetzt werden (Austriacodex, Stand 2009).

Auch die EMA rät von einer Kombination von Clopidogrel und PPIs ab, außer es gibt keine andere Therapie-Option (EMA Public Statement, 2009).

Laut FDA ist noch nicht geklärt, ob diese mögliche Interaktion allerdings zu klinisch relevanten Problemen wie vermehrten kardiovaskulären Ereignissen führt und deshalb wird Patienten, die Clopidogrel kombiniert mit PPIs erhalten, zu keinem Medikationswechsel geraten. Die FDA empfiehlt jedoch, eine Überprüfung der Notwendigkeit einer PPI-Therapie durchzuführen (FDA 2007).

Die AWMF-Guideline (2008) sowie die ACCF/ACG/AHA-Guideline (2008) empfehlen aufgrund fehlender Evidenz bei einer Therapie mit Clopidogrel und ASS eine gastroprotektive PPI-Komedikation.

Laut Laine und Hennekens (2009) kann nach aktueller Studienlage nicht versichert werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel und einem PPI mit kardiovaskulären Ereignissen in Zusammenhang gebracht werden kann. Theoretisch sollte ein Intervall von 12-20 Stunden zwischen der Einnahme von Clopidogrel und PPIs eingehalten werden, um eine mögliche Interaktion zu verhindern. Folglich sollten PPIs zum Frühstück und Clopidogrel zur Bettzeit eingenommen werden bzw. PPIs vor dem Abendessen und Clopidogrel zum Mittagessen (Laine und Hennekens, 2009).

PPIs sollten nicht gleichzeitig mit H₂-Blockern, Prostaglandinen oder anderen antisekretorisch wirkenden Arzneimitteln eingenommen werden, da bei simultaner Gabe der Säure-inhibierende Effekt reduziert wird. Wird zusätzlich zu einem PPI ein H₂-Blocker benötigt, sollte ein ausreichendes Zeit-Intervall zwischen den Gaben eingehalten werden (Meija und Kraft, 2009).

1.7 Kontraindikationen

Kontraindiziert sind PPIs bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile, bei schweren Leberfunktionsstörungen und eingeschränkter Nierenfunktion. Als Alternative stehen H₂-Blocker zur Verfügung (Fachinformation, Stand 2009).

1.8 Applikationsart/-form

Generell werden PPIs oral eingenommen. Aufgrund ihres magensaftresistenten Überzugs ist die Resorption des Wirkstoffs im Dünndarm gesichert.

Bei der Gabe über eine Magen- oder Gastralsonde dürfen die entsprechenden Tabletten nicht zermörsert werden, da dann der magensaftresistente Schutz des Wirkstoffes zerstört wird.

Einige Hersteller verwenden als Arzneiform magensaftresistente Pellets (MUPS-Galenik) in Kapseln abgefüllt oder in Tablettenform verpresst. Bei Sondengabe sind die Größe der Pellets und die der Sondenöffnung zu beachten. Das Suspendieren der Pellets sollte in Wasser oder in leicht saurem Milieu erfolgen (Apfelsaft, Apfelmus, Tomatensaft, Joghurt, Pudding etc.).

Die Suspension ist frisch herzustellen.

Liegen die Sondenendungen im Dünndarm, so kann der Arzneistoff zermörsert werden. Einige Hersteller geben auch an, dass ihre Pellets im basischen Bereich einer Natriumhydrogencarbonatlösung zerfallen, wo sich auch der magensaftresistente Überzug

aflöst. Hier muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Pellets nicht verkleben und die Sonde verstopfen (Fachinformation, Stand 2009).

Eine retrospektive Pilotstudie überprüfte mithilfe evidenzbasierter Guidelines, ob die Abgabe intravenöser PPIs nur bei Vorliegen einer Indikation für intravenöse PPIs erfolgte. Nur bei 29% (95% CI 21-38%) der Patienten wurden die Kriterien eines gerechtfertigten PPI-Gebrauchs erfüllt. 71% (95% CI 62-79%) der Patienten, die eine intravenöse PPI-Therapie erhielten, erfüllten nicht die Kriterien eines gerechtfertigten PPI-Gebrauchs. 93% (95% CI 86-96%) erhielten eine gerechtfertigte Dosierung. In 52% (95% CI 43-62%) der Fälle lagen keine ersichtlichen Indikationen vor. Intravenös verabreichte PPIs sind effektiv zur Reduktion der Re-Blutungsrate nach erfolgter endoskopischer Therapie, bei PUB, beim Zollinger Ellison Syndrom und bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben (Hoover et al. 2009).

PERORAL	INTRAVENÖS
<p><u>GERD Therapie und Prophylaxe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie NERD: Standarddosen für 4 Wochen ● Langzeittherapie NERD: halbe Standarddosen on demand ● Akuttherapie ERD: 4-8 Wochen Standarddosen ● Langzeittherapie ERD: niedrigste effektive Dosis täglich über Jahre 	<p><u>UGIB (upper gastrointestinal bleeding)</u> (80 mg Bolusinjektion, dann 8 mg/h für 72h)</p>
<p><u>PUD (peptic ulcer disease) Therapie und Prophylaxe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie Ulcus duodeni: 2-4 Wochen Standarddosen einmal täglich ● Therapie Ulcus ventriculi: 4-8 Wochen Standarddosen einmal täglich 	<p>Nach erfolgter endoskopischer Hämostase bei PUB (peptic ulcer bleeding) → nachgewiesene Reduktion der Re-Blutungsrate</p>
<p><u>Eradikation Helicobacter pylori</u> First line Tripeltherapie für 7 Tage: PPI (Standarddosen), Clarithromycin (250-500 mg), Metronidazol (400-500 mg) bzw. Amoxicillin (1000 mg) jeweils 1-0-1 vor einer Mahlzeit</p>	<p>Bei Verdacht auf UGIB vor dringend notwendiger Endoskopie; bei negativen endoskopischen Befund Abbruch der Therapie innerhalb von 12h</p>
<p><u>NSAID-assoziierte Ulcuserkrankung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Heilung: 4-8 Wochen Standarddosen ● Prophylaxe: JA bei gastrointestinaler Vorgeschichte unabhängig vom Alter NEIN bei keiner gastrointestinalen Vorgeschichte und <65 Jahren UNSICHER bei >65 Jahren JA bei >65 Jahren und bei zusätzlicher Einnahme von ASS, Kortikoide oder Warfarin 	<p>Bei endoskopisch bestätigter PUD mit Hoch-Risiko-Symptomen (aktive Blutung, nicht-blutendes sichtbares Gefäß), Einstellung der Therapie innerhalb von 72h</p>
<p><u>Zollinger Ellison Syndrom</u> Dosis individuell anpassen: 60-120 mg; ab einer Dosis von 80 mg zweimal tägliche Gabe</p>	<p>Empirische intravenöse PPI-Therapie für 72h nach erfolgter Konsultation eines Gastroenterologen bei Patienten mit Komorbidität</p>
<p><u>Stressulcera</u> (ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-, Nierenversagen oder andauernde mechanische Beatmung) Prophylaxe: 40 mg peroral/d</p>	<p><u>Non UGIB</u> (40 mg iv Bolusinjektion)</p>
	<p><u>Stressulcusprophylaxe und keine Möglichkeit zur oralen Gabe:</u></p>
	<p>Mechanische Beatmung ≥48h</p>
	<p>Koagulopathie (INR >1,5 oder Plättchenzahl <50 K)</p>
	<p>Verschiedene Dysmotilitäten</p>
	<p>Zollinger Ellison Syndrom</p>
	<p>Vorgeschichte von Ösophagitis und orale Gabe nicht möglich</p>

Tabelle 3 intravenöse vs perorale PPI-Indikation

2 ZIEL

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Erstellung einer Checkliste um abzuklären, ob in der Praxis die Gabe von PPIs nach evidenzbasierten Empfehlungen erfolgt und gerechtfertigt ist. Weiters folgt eine Überprüfung der Anwendbarkeit dieser Liste zur Evaluierung des Ist-Zustandes im SMZOst.

3 GUIDELINES

Zur Erstellung der Checkliste wurden die Datenbank „PubMed“ und verschiedene medizinische Fachgesellschaften nach aktuellen Studien und evidenzbasierten Guidelines durchsucht.

Diese wurden miteinander verglichen und zusammengefasst. Alle Guidelines (AWMF 2008; NICE 2004; SIGN 2003; SIGN 2008; GESA 2008; CanDys 2005; ACCF/ACG/AHA 2008; ACG 2005; AGA 2005) bieten ähnliche bzw. idente Strategien für das Management säurebedingter intestinaler Erkrankungen an und es liegen nur kleine Unterschiede vor.

In diesem Kapitel werden die Indikationen der Protonenpumpenhemmer einzeln abgehandelt und vor allem auf die Therapiestrategie, die Dosierung und die Therapiedauer eingegangen. Im Anschluss befinden sich Vergleichstabellen der Guidelines und evidenzbasierte Therapiepfade zu den jeweiligen Indikationen.

Vorab ist anzumerken, dass Studien aus dem asiatischen Raum kritisch zu betrachten sind, da die Ergebnisse nicht auf Europa übertragbar sind. Das liegt an einem gesteigerten Effekt der PPIs bei asiatischen Patienten. Gründe hierfür könnten neben der höheren Prävalenz für den PM-Typ, eine geringere Parietalzellmasse oder eine höhere Prävalenz für *H. pylori* sein (Leontiadis et al. 2005).

3.1 „Nicht untersuchte“ Dyspepsie

In einer Studie (Ford und Moayyedi, 2008) wurden Guidelines zum Thema „nicht untersuchte“ Dyspepsie aus fünf verschiedenen Regionen miteinander verglichen (Canadian Dyspepsie Working Group: CanDys 2005, England and Wales National Institute of Clinical Excellence: NICE 2004, Scottish Intercollegiate guidelines Network: SIGN 2003, American College of Gastroenterology: ACG 2005, American Gastroenterological Association: AGA 2005, Asia Pacific Working Party 1998).

3.1.1 Definition für Dyspepsie

Der erste Unterschied zwischen den Guidelines liegt in der Definition für Dyspepsie.

Die Mehrheit der Guidelines definiert Dyspepsie nach Rom-2-Konsensus-Kriterien, bei der GERD nicht in die Definition für Dyspepsie mit einbezogen wird:

“Dyspepsia is defined as chronic or recurrent pain or discomfort centered in the upper abdomen. Discomfort is defined as a subjective negative feeling that is nonpainful, and can incorporate a variety of symptoms including early satiety or upper abdominal fullness. Patients presenting with predominant or frequent (more than once a week) heartburn or acid regurgitation should be considered to have gastroesophageal reflux disease (GERD) until proven otherwise” [ACG 2005].

Die NICE-Guideline (2004) zählt alle Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts zur Dyspepsie.

„Dyspepsia is any symptom of the upper gastrointestinal tract, present for four weeks or more, including upper abdominal pain or discomfort, heartburn, acid reflux, nausea or vomiting” [NICE 2004].

Die CanDys-Guideline (2005) schließt nur Patienten mit Sodbrennen als prädominantes Symptom aus der Definition für Dyspepsie aus.

3.1.2 Endoskopie

Alle fünf Guidelines empfehlen bei Vorliegen von Alarmsymptomen (Erbrechen, Blutung, Anämie, unerklärbarer Gewichtsverlust, Dysphagie, peptische Ulcera oder gastrointestinale Tumoren in der Vorgeschichte), unabhängig vom Alter, umgehend eine Endoskopie.

Die meisten Guidelines empfehlen weiters ab einem Alter von 50-55 Jahren eine Endoskopie als initiale Management-Strategie.

Es ist nicht möglich, bei allen Patienten mit dyspeptischen Beschwerden eine Endoskopie durchzuführen, da diese sehr teuer und invasiv ist und, wenn auch nur selten, Komplikationen auftreten können.

3.1.3 Testung auf H. pylori versus säuresuppressive Therapie mit PPIs

Jungen Patienten ohne Alarmfaktoren stehen zwei verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die Testung auf Helicobacter pylori mit anschließender Eradikation („test and treat“) oder eine säuresuppressive Therapie mit PPIs in Standarddosen für 4-8 Wochen.

Die SIGN- und CanDys-Guidelines empfehlen first line die „test and treat“ Strategie mit anschließender Eradikation bei positivem Ergebnis und bei negativem Ergebnis den Versuch einer empirischen säuresuppressiven Therapie.

Die ACG- und AGA-Guidelines empfehlen die „test and treat“ Strategie First-line nur, wenn die Prävalenz für *H. pylori* >10% liegt. Bei negativem Ergebnis soll der Versuch einer empirischen medikamentösen Therapie gestartet werden. Bei einer Prävalenz <10% sollte umgehend eine Säuresuppression erfolgen.

Die NICE-Guideline (2004) favorisiert keine der beiden Optionen, beides sollte angeboten werden. Die NICE-Guideline empfiehlt weiters bei Abwesenheit von Alarmfaktoren den Patienten vor Beginn der Therapie nach seiner Medikamentengeschichte hin zu befragen. Medikamente wie Calciumantagonisten, Nitrate, Theophyllin, Biphosphonate, Steroide und NSAIDs können eine Dyspepsie verursachen. Auch Empfehlungen zu bestimmten Lebensstilmodifikationen wie Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, gesunde Ernährung und höhere Lagerung des Kopfes sollten besprochen werden.

In Deutschland wird, laut der AWMF-Guideline (2008) entgegen anderslautenden Empfehlungen, eine alleinige nichtinvasive Testung auf *H. pylori* mit anschließender Eradikationsbehandlung nicht empfohlen. Das beruht darauf, dass in Deutschland die *H. pylori* Prävalenz niedrig ist und weiter abnimmt und damit die Wahrscheinlichkeit für assoziierte Läsionen gering ist. Weiters ist die Endoskopie verfügbar und nicht so teuer und eine diagnostische Abklärung erfolgt ohnehin bei allen Patienten >55 Jahre sowie bei Vorliegen von Alarmsymptomen (AWMF 2008).

Der Maastricht 2-2000 Consensus Report empfiehlt Patienten <45 Jahren mit länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden das „test and treat“ Verfahren. Leidet der Patient unter prädominanten GERD-Symptomen (Sodbrennen, Regurgitation), erhält er eine PPI-Langzeittherapie. Bei Alarmsymptomen sollte eine Endoskopie erfolgen (Malfertheiner et al. 2002).

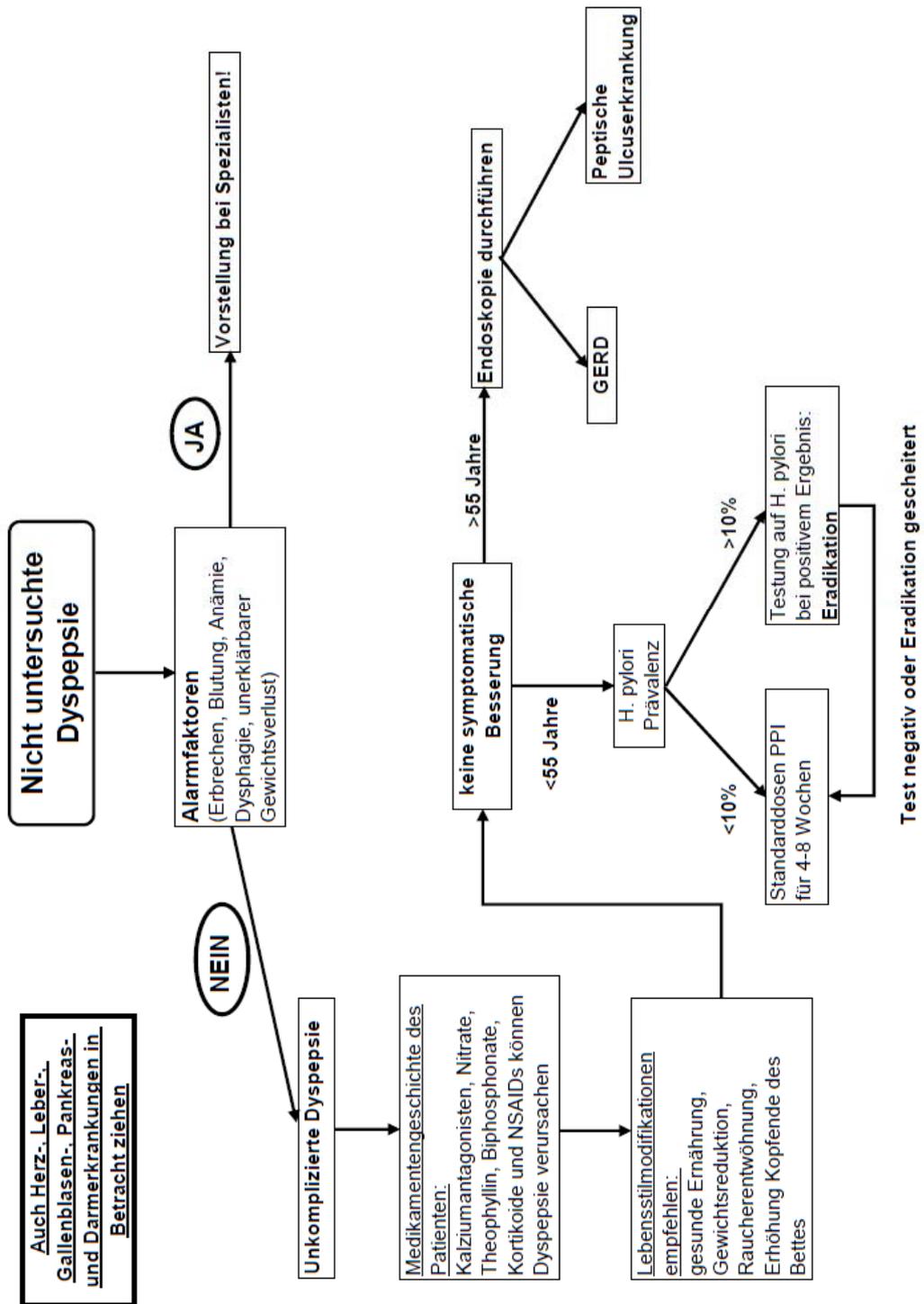


Abbildung 3 Therapie "nicht untersuchte" Dyspepsie

Guideline „nicht untersuchte“ Dyspepsie	Definition Dyspepsie	Durchführung Endoskopie	Helicobacter pylori “Test and treat”	PPI-Therapie
ACG 2005 (USA)	Rom-2-Konsensus	<ul style="list-style-type: none"> •>55 Jahre oder Alarmsymptome (jedes Alter) •<55 Jahre falls Eradikation u./od. PPI-Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> •Prävalenz >10%: Test and treat •Prävalenz <10%: PPI-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> •PPI-Therapie first line in Ländern mit niedriger Prävalenz •Bei negativem H.pylori Testergebnis oder Versagen der Eradikation in Ländern mit hoher Prävalenz •Standarddosen PPI bzw. bei Persistieren der Symptome Dosis verdoppeln
AGA 2005 (USA)	Rom-2-Konsensus	<ul style="list-style-type: none"> •>55 Jahre oder Alarmsymptome (jedes Alter) •<55 Jahre falls Eradikation u./od. PPI-Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> •Prävalenz >10%: Test and treat •Prävalenz <5%: PPI-Therapie •Prävalenz 5-10%: Strategie unsicher 	<ul style="list-style-type: none"> •PPI-Therapie first line in Ländern mit niedriger Prävalenz •Bei negativem H.pylori Testergebnis oder Versagen der Eradikation in Ländern mit hoher Prävalenz
NICE 2004 (England und Wales)	Alle Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> •>55 Jahre oder Alarmsymptome (jedes Alter) •<55 Jahre falls Eradikation u./od. PPI-Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> •Test and treat oder PPI-Therapie; individuelle Entscheidung, bei Versagen zweite Option wählen 	<ul style="list-style-type: none"> •Initiale Therapie: Standarddosen für 1 Monat; darauf on demand Therapie in der niedrigsten effektiven Dosis
SIGN 2003 (Schottland)	Rom-2-Konsensus	<ul style="list-style-type: none"> •Alarmsymptome (jedes Alter) •Falls Symptome persistieren und Patient >55 Jahre: Vorstellung bei Spezialisten (secondary care) 	<ul style="list-style-type: none"> •Test and treat first line bei Patienten mit Dyspepsie ohne Alarmsymptome in jedem Alter 	<ul style="list-style-type: none"> •Empirische PPI-Therapie falls Eradikation versagt; keine expliziten Angaben zur Dosis
CanDys 2005 (Kanada)	Alle Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts außer isoliertes Sodbrennen	<ul style="list-style-type: none"> •>50 Jahre oder Alarmsymptome (jedes Alter) •<50 Jahre falls Eradikation u./od. PPI-Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> •Test and treat bei dominierenden epigastrischen Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> •Empirische säure-suppressive Therapie bei Sodbrennen als prädominantes Problem; Standarddosen PPI für 4-8 Wochen; darauf: on demand Therapie oder Step- down zu H2- Blocker
Asia Pacific Working Party 1998 (Asien)	Rom-1-Konsensus	<ul style="list-style-type: none"> •35-55 Jahre (abhängig vom Risiko für Magenkrebs in der jeweiligen Region) oder Alarmfaktoren (jedes Alter) 	<ul style="list-style-type: none"> •Test and treat bei Versagen der empirischen säuresuppressiven Therapie und/oder prokinetischer Therapie •In Hoch-Risiko-Ländern test and treat 	<ul style="list-style-type: none"> •PPI-Therapie first line bei jungen Patienten ohne Alarmsymptome; entweder PPI oder H2-Blocker in Standard-dosen

Tabelle 4 Vergleich Guidelines: „nicht untersuchte“ Dyspepsie

3.2 GERD (gastroösophageale Refluxkrankheit)/Ösophagitis

“Gastrooesophageal reflux disease is a chronic condition, which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome and recurrent symptoms, which could be typical (i.e. oesophageal) and atypical (i.e. extra-oesophageal), and/or complications. Possible complications include oesophagitis, ulcer, stricture and Barrett’s oesophagus“ [AGA 2008].

“GERD is defined as symptoms or mucosal damage produced by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus” [ACG 2005].

Das Krankheitsbild der Ösophagitis wird unter GERD zusammengefasst. Es beinhaltet die erosive Refluxösophagitis (ERD), die nicht-erosive Refluxösophagitis (NERD), das Barrett-Syndrom sowie extraösophageale Manifestationen (DGVS 2005).

Patienten mit nicht untersuchten Reflux-ähnlichen Beschwerden sollten wie Patienten mit „nicht untersuchter“ Dyspepsie behandelt werden (NICE 2004).

In der westlichen Welt liegt die Prävalenz bei 10% der Bevölkerung (DGVS 2005).

Häufige Ursachen sind Störungen der Verschlussfunktion des unteren Ösophagusphinkters (Tonusminderung, häufige Relaxationen), der Ösophagusclearance (verminderte Peristaltik, verminderte Speichelproduktion) oder der Magenentleerung (Füllgraf et al. 2006).

Leitsymptome sind retrosternales Brennen (Sodbrennen) oder Schmerzen (vor allem postprandial und/oder nachts), Regurgitation und Dysphagie. Daneben treten auch Beschwerden wie Odynophagie, Reizhusten, belegte Stimme, Heiserkeit und Asthmaanfälle auf.

Eine Refluxkrankheit wird als wahrscheinlich angesehen, wenn Refluxsymptome mindestens 1-2mal/Woche auftreten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Tritt Sodbrennen als dominierendes klinisches Symptom auf, liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von >75% eine Refluxkrankheit vor.

Fettes und süßes Essen, längerer Nüchternzustand, Alkohol, gebückte Körperhaltung und Liegen können diese Beschwerden verstärken.

Auch einige Medikamente können die Symptomatik von GERD verstärken. Dazu zählen Calciumantagonisten, Nitropräparate, Theophylline (Verstärkung refluxbedingtes Asthma), Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva und pfefferminzölhaltige Präparate (DGVS 2005).

Die Endoskopie ermöglicht die primäre Diagnose und die Festlegung des Schweregrades und kann frühzeitig den Barrett-Ösophagus und Komplikationen (Ulcus, Striktur) aufzeigen.

Bei negativer Endoskopie und Symptomen, die verdächtig auf Refluxkrankheit sind, ist die Probertherapie, die sogenannte Ex-juvantibus-Diagnose zu nennen. Nur Refluxbeschwerden sprechen auf diese 14-tägige, säuresuppressive Therapie mit PPIs in 2 bis 3-fachen

Standarddosen an. Bei Patienten, die trotz einer PPI-Therapie Refluxbeschwerden vorweisen, sollte zur Sicherung der Diagnose eine pH-Metrie der Speiseröhre durchgeführt werden. Mit dieser Methode kann zwischen einer ungenügenden Säureblockade und einer inkorrekten NERD-Diagnose differenziert werden.

Eine Unterscheidung zwischen ERD und NERD über das Ausmaß der Beschwerden und der Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie über das Ansprechen auf eine Therapie mit PPIs ist nicht möglich. Das Stadium der NERD/ERD ist bei >95% der Patienten über viele Jahre nicht progredient und regelmäßige endoskopische Kontrollen sind daher nicht nötig. Eine spontane langfristige Rückbildung der GERD ist selten (DGVS 2005). Jedoch kommen Rezidive nach Absetzen der Therapie bei 70-80% der ERD- bzw. NERD-Patienten vor (Meija und Kraft, 2009).

3.2.1 Therapie der GERD

Als Mittel der Wahl werden zur Akut- und Langzeittherapie der GERD PPIs eingesetzt.

PPIs sind effektiver als H₂-Blocker in der Heilung der Ösophagitis. Die Heilungsraten mit PPIs liegen bei 76% (NNT=2), mit H₂-Blockern bei 39% (NNT=6) und mit Placebo bei 22% (NICE 2004). Für eine adäquate Therapie von ERD und NERD werden vergleichbare PPI-Dosen benötigt (DGVS 2005). PPI-Standarddosen sind effektiver als niedrige Dosen bei der Akuttherapie der GERD (ERD/NERD), während niedrigdosierte PPIs wahrscheinlich gleich effektiv sind als Standarddosen bei der Langzeitbehandlung von GERD und peptischen Ulcuserkrankungen (Vakil und Fennerty, 2003).

Bei der Akuttherapie unterscheidet man drei verschiedene Therapieschemata:

Bei der Step-up Therapie wird erst mit H₂-Blockern, Antazida oder Alginat therapiert und bei ausstehender symptomatischer Besserung folgt der Wechsel auf PPIs.

Die Step-down Therapie startet mit einem PPI, worauf eine Dosisreduktion oder ein Wechsel zu H₂-Blockern folgt.

Als effektiver gilt die Step-in Therapie, bei der durchgehend mit einem PPI in gleichbleibender Dosierung therapiert wird.

Was die Langzeittherapie betrifft, unterscheidet man zwischen einer täglichen Gabe, einer intermittierenden Gabe (in Intervallen bis Symptombesserung eingetreten) und der Gabe bei Bedarf (on demand). Wird bei der „on demand“ Therapie >3mal die Woche ein PPI benötigt, sollte eine Dauertherapie mit täglicher Gabe vorgezogen werden (Tonini et al. 2007). Vorteile der „on demand“ Therapie sind die hohe Compliance und die Kosten-Effizienz von 30% gegenüber einer täglichen Gabe (Cibor et al. 2006).

Die NICE-Guideline (2004) erklärt diejenige Dosis zur Heilungsdosis, bei der alle Symptome kontrolliert werden. Ist diese Dosis gefunden wird sie nach und nach reduziert, bis die niedrigste effektive Dosis ermittelt wurde (Step-down).

Tytgat et al. (2008) empfehlen zur Therapie der GERD halbe PPI-Standarddosen täglich, die auf volle Dosen bzw. auf volle Dosen zweimal täglich erhöht werden können, bis das Ziel der Symptomkontrolle erreicht wurde. Sind die Symptome refraktär, kann sich die zusätzliche Gabe von Antazida oder H₂-Blockern und Lebensstilmodifikationen günstig auf die Symptombesserung auswirken. Viele Patienten, die volle Dosen oder sogar zweimal täglich volle Dosen erhalten, sprechen nur ungenügend auf die Therapie an. Spezialisten sind intensiv mit dem Problem der Non-Responder beschäftigt.

Die Überprüfung der Diagnose und das Auffinden einer individuell angepassten Strategie zur Langzeittherapie sind hier notwendig. Auch die Durchführung einer pH-Metrie sowie die Möglichkeit einer Antirefluxoperation sollten in Betracht gezogen werden (Tytgat et al. 2008).

Laut der DGVS-Guideline (2005) werden prinzipiell Kombinationen von PPIs mit anderen Antireflux-Medikamenten nicht empfohlen und bei Non-Respondern sollte zuerst die Dosis verdoppelt bzw. verdreifacht werden und bei weiterem Nichtansprechen sollte eine Langzeit-pH-Metrie durchgeführt und die Diagnose überprüft werden. Zeigen sich nächtliche erhöhte Säure-Werte kann eine abendliche Dosis verabreicht werden.

3.2.2 NERD

„NERD is a subcategory of GERD characterized by troublesome reflux-related symptoms in the absence of esophageal mucosal erosions/breaks at conventional endoscopy and without recent acid-suppressive therapy“ [Modlin et al. 2009].

Die NERD ist charakterisiert durch typische Refluxsymptome und eine dadurch bedingte eingeschränkte Lebensqualität, aber durch Fehlen entzündlicher Veränderungen in der ösophagealen Mukosa. Das Ansprechen auf eine Säurehemmung ist weniger konsistent als bei einer Refluxösophagitis. Nach erfolgreicher Akuttherapie der NERD besteht eine wie bei der Refluxösophagitis hohe Rezidivrate.

Sporadische Beschwerden, die gut auf Antazida ansprechen können derart behandelt werden. Wenn aber mehrmals täglich über einen längeren Zeitraum Antazida benötigt werden, ist davon abzuraten. Zur Wirksamkeit von Prokinetika stehen keine aussagekräftigen Studien zur Verfügung. Nur in Ausnahmefällen sollte bei NERD eine Antirefluxoperation erfolgen (DGVS 2005).

3.2.2.1 Akuttherapie

Die Primärtherapie sollte mit PPIs durchgeführt werden, wobei laut Fachinformation (Stand 2009) initial niedrige Dosen verabreicht werden sollen.

Die DGVS- und NICE-Guideline empfehlen Standarddosen zur Akuttherapie. Ein Behandlungsintervall von 4 Wochen sollte zunächst ausreichen und nach Erreichen einer stabilen Beschwerdefreiheit sollte die Therapie beendet werden (DGVS 2005; NICE 2004).

3.2.2.2 Langzeittherapie

Die Langzeitbehandlung, die bei einer Mehrzahl der Patienten benötigt wird, kann als „on demand“ Therapie erfolgen. Im Mittel ist eine PPI-Dosis alle 2-3 Tage zur Symptombefreiheit erforderlich (DGVS 2005).

Was die Dauer der Langzeittherapie betrifft, empfiehlt eine Studie entweder eine „on demand“ Therapie oder eine tägliche Gabe für 3-6 Monate (Tytgat et al. 2008).

Zur Rezidivprophylaxe der NERD liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. PPIs sind besser als Placebo und eine kontinuierliche Rezidivprophylaxe scheint einer „on demand“ Therapie nicht überlegen zu sein, während eine intermittierende Therapie wahrscheinlich weniger effektiv ist. Generell ist die Compliance bei jeder dieser Therapieoptionen hoch und die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (Cibor et al. 2006).

Es liegen keine Vergleichsuntersuchungen zwischen PPI und H2-Blocker vor (DGVS 2005).

Die NICE-Guideline (2004) empfiehlt aus Kosten-Gründen und aufgrund der hohen Compliance eine „on demand“ oder intermittierende Therapie für einen Monat.

3.2.3 ERD

Therapeutische Ziele sind die Beschwerdefreiheit und die Abheilung der Läsionen, wobei die Abheilungsraten innerhalb von 4-8 Wochen 70-100% betragen.

Zur Akutbehandlung und Langzeittherapie werden PPIs eingesetzt. Nicht empfohlen bei ERD werden H2-Blocker, da sie in der Standarddosierung nur 50% der ERD-Patienten beschwerdefrei machen. Auch von Antazida und Prokinetika sowie von Kombinationstherapien wird abgeraten.

Eine endoskopische Kontrolle der Abheilung der Erosion ist nicht erforderlich, außer es treten Komplikationen auf oder es liegt ein Barrett-Ösophagus vor (DGVS 2005).

3.2.3.1 Akuttherapie

Zur Akuttherapie werden PPIs in Standarddosen für 4-8 Wochen benötigt.

Eine Step-down Therapie führt hierbei schneller zur Beschwerdefreiheit. Bei anhaltender Beschwerdefreiheit kann die Akuttherapie beendet werden und ein Auslassversuch erfolgen (DGVS 2005).

Studien belegen, dass in der Akuttherapie Standarddosen deutlich effektiver sind als niedrigere Dosen (CanDys 2005; Vakil und Fennerty, 2003; NICE 2004).

Kommt es nach 4 Wochen zu keiner Besserung der Symptome, kann die Dosis verdoppelt oder verdreifacht und für einen weiteren Monat gegeben werden (NICE 2004; DGVS 2005). Bei weiterem Nichtansprechen, sollte eine Langzeit-pH-Metrie erfolgen und die Diagnose überprüft werden (DGVS 2005).

Häufig tritt ein nächtlicher pH-Wert <4 auf, sogar bei beschwerdefreien Patienten und auch bei Patienten, die zweimal täglich PPIs erhalten. Dieses Phänomen wird als NAB (nocturnal acid breakthrough) bezeichnet und bedeutet das Vorliegen eines nächtlichen intragastrischen pH-Wertes <4 über mehr als eine Stunde hinweg (NICE 2004). Eine Aufteilung der PPI-Dosis auf zwei Gaben oder eine abendliche additive Gabe eines H₂-Blockers in hoher Dosis können Abhilfe schaffen (DGVS 2005; Savarino et al. 2008).

Bei gesunden Probanden konnte bereits gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe eines H₂-Blockers den intragastrischen pH-Wert kontrollieren und das Auftreten von NAB verringern kann (Xue et al. 2001). Zu beachten ist jedoch die Toleranz-Entwicklung gegenüber H₂-Blockern. Schon nach einer Woche kann eine Tachyphylaxie auftreten und somit kann die zusätzliche Gabe eines H₂-Blockers nur kurzzeitig effektiv sein (NICE 2004).

Eine Studie untersuchte insgesamt 39 GERD-Patienten, die seit mindestens einem Monat additiv zu einer PPI-Therapie (2mal täglich) einen nächtlichen H₂-Blocker eingenommen haben. Diese additive Gabe eines H₂-Blockers führte bei 72% der Patienten zu einer Besserung der allgemeinen Symptome, bei 74% zur Besserung nächtlicher Symptome und bei 67% zur Besserung GERD-bedingter Schlafstörungen. 13% der Patienten setzten den H₂-Blocker nach einem Monat ab, aufgrund einer Abnahme der Wirksamkeit.

Die Mehrheit der GERD-Patienten profitiert demnach von der zusätzlichen Gabe eines H₂-Blockers und nur bei einer geringen Anzahl kommt es zu einer Toleranz-Entwicklung gegenüber H₂-Blockern. Weitere, vor allem Placebo-kontrollierte Studien sollten zur Sicherung der Ergebnisse folgen (Rackoff et al. 2005).

Eine Studie aus dem Jahr 2001 beurteilte den Effekt einer PPI-Therapie (2mal täglich) mit oder ohne zusätzliche Gabe eines nächtlichen H₂-Blockers auf den intragastrischen pH-Wert

und auf das Auftreten von NAB bei GERD-Patienten. Der mittlere Prozentanteil der liegenden Zeit (nächtlich), in der der gastrische pH-Wert >4 betrug lag bei 51% (IQR 38-88%) in der Gruppe A (PPI 2mal täglich) und bei 96% (IQR 66-100%; $P=0,0001$) in der Gruppe B (PPI 2mal täglich plus H2-Blocker). Die mittleren Prozentanteile der stehenden Zeiten (tagsüber), in welcher der gastrische pH-Wert >4 betrug, lagen bei 73,4% (IQR 53-94%) und 79,8% (IQR 65-96%; $P=0,14$). Folglich verbesserte die additive Gabe eines H2-Blockers signifikant die Kontrolle des gastrischen pH-Wertes in der liegenden Phase ohne den Effekt der morgendlichen PPI-Dosis zu verschlechtern. Die mittlere nächtliche Zeit, in welcher der pH-Wert >4 betrug, stieg bei Gruppe C (beide Therapie-Schemata) von 54,6% ohne H2-Blocker auf bis zu 96,5% mit H2-Blocker an ($P=0,0013$). NAB trat bei 82% der Gruppe A und bei 40% der Gruppe B auf ($P<0,0001$). Die mittlere Dauer der Säure-Aussetzung war signifikant kürzer bei der Gruppe B (18 ± 6 Minuten) im Vergleich zur Gruppe A ($42\pm$ Minuten; $P=0,04$). Diese Ergebnisse sprechen eindeutig für eine zusätzliche abendliche Gabe eines H2-Blockers zur Kontrolle des nächtlichen intragastralen pH-Wertes sowie zur Verminderung des Auftretens von NAB, vor allem für GERD-Patienten, die einer kontinuierlichen Säure-Kontrolle bedürfen (Xue et al. 2001).

Meija und Kraft stellen fest, dass bei Patienten, die eine einmalige Dosis vor dem Frühstück erhalten, NAB in den frühen Abendstunden auftritt, während es bei Patienten, die ihre PPI-Dosis vor dem Abendessen einnehmen nach 6-7 Stunden zu einer Absenkung des pH-Wertes kommt. Laut Meija und Kraft fehlt allen vorgeschlagenen Therapieoptionen (nächtliche PPI-Einnahme, zwei PPI-Dosen täglich, zusätzliche Gabe eines H2-Blockers) die Evidenz (Meija und Kraft, 2009).

3.2.3.2 Langzeittherapie

Die Langzeittherapie sollte mit der niedrigsten effektiven Dosis der Akuttherapie beginnen und ist meist über viele Jahre notwendig. Sie wird symptomabhängig individuell angepasst (Step-down, on demand). Es sollte in ein- bis zweijährigen Abständen ein Auslassversuch erfolgen.

Keine Studie konnte den positiven Effekt von Lebensstilmodifikationen auf die Symptomatik von GERD belegen (NICE 2004).

Oft reichen zur Rezidivprophylaxe niedrige PPI-Dosen aus (Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 15 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 20 mg, Rabeprazol 10 mg) (DGVS 2005). Höhere Dosen zeigen, was Rezidivraten betrifft, keinen signifikanten Unterschied gegenüber Standarddosen (Vakil et al. 2003).

Die NICE-Guideline (2004) bezeichnet Standarddosen gegenüber niedrigen Dosen als effektiver. In Studien, die einen Zeitraum von 6-12 Monate erfassten, kam es bei 28%

Patienten der niedrigdosierten Therapie und bei 15% (NNT=8) der standarddosierten Therapie zu Rezidivien.

Die NICE-Guideline untersuchte weiters 7 RCTs (randomized controlled trials), die Standarddosen von PPIs mit H2-Blockern verglichen (Follow-up: 6-12 Monate). Es zeigte sich, dass PPIs effektiver als H2-Blocker sind. Die Risk Ratio für einen Rückfall betrug 0,35 (95% CI 0,26-0,48; P=0,015). Die Rückfall-Quote in der H2-Blocker-Gruppe betrug 95%.

In der Regel bietet sich die „on demand“ Therapie bei leichteren symptomatischen und endoskopischen Schweregraden der ERD an und ist sinnvoll, wenn nach Absetzen der PPI-Medikation längere beschwerdefreie Intervalle vorliegen. Von einer Step-down Therapie ist abzuraten, da es bei einer Mehrheit der Patienten dadurch zu einer Verschlechterung der Symptome kommen kann (CanDys 2005).

3.2.4 Barrett-Ösophagus

Der Barrett-Ösophagus wird von der British Society of Gastroenterology folgend definiert:

“an oesophagus in which any portion of the normal squamous lining has been replaced by a metaplastic columnar epithelium which is visible macroscopically. In order to make a positive diagnosis of “Barrett’s oesophagus”, a segment of columnar metaplasia of any length must be visible endoscopically above the oesophago-gastric junction and confirmed or corroborated histologically”.

Der Barrett-Ösophagus tritt als Komplikation bei 15% der GERD-Patienten auf und kann zu Adenokarzinomen des Ösophagus führen (Meija und Kraft, 2009).

Als Therapie stehen zwei Optionen zur Verfügung, eine lebenslange PPI-Medikation oder eine Antirefluxoperation, wobei keine der beiden Optionen das Karzinomrisiko zu reduzieren vermag. Die PPI-Medikation sollte individuell angepasst und so lange erhöht werden, bis eine symptomatische Besserung eintritt. Auch wenn der Patient asymptomatisch ist, sollte eine PPI-Therapie erfolgen. Eine endoskopische Kontrolle sollte nach 1-2 Jahren der ersten Endoskopie und falls keine Dysplasie festgestellt wurde alle 3 Jahre wiederholt werden (CanDys 2005).

Es existiert keine Evidenz, dass die säuresuppressive Therapie zu einer Regression des Barrett-Ösophagus und einer Krebs-Prävention führt (Meija und Kraft, 2009).

3.2.5 Extraösophageale Manifestationen

Extraösophageale Manifestationen wie chronischer Husten, Asthma bronchiale und Laryngitis treten nur bei einem kleinen Anteil von GERD-Patienten auf. Bei allen drei Erkrankungen soll eine Probetherapie durchgeführt werden.

Unklar bleibt, ob eine PPI-Therapie bei extraösophagealen Manifestationen effektiv ist (DGVS 2005).

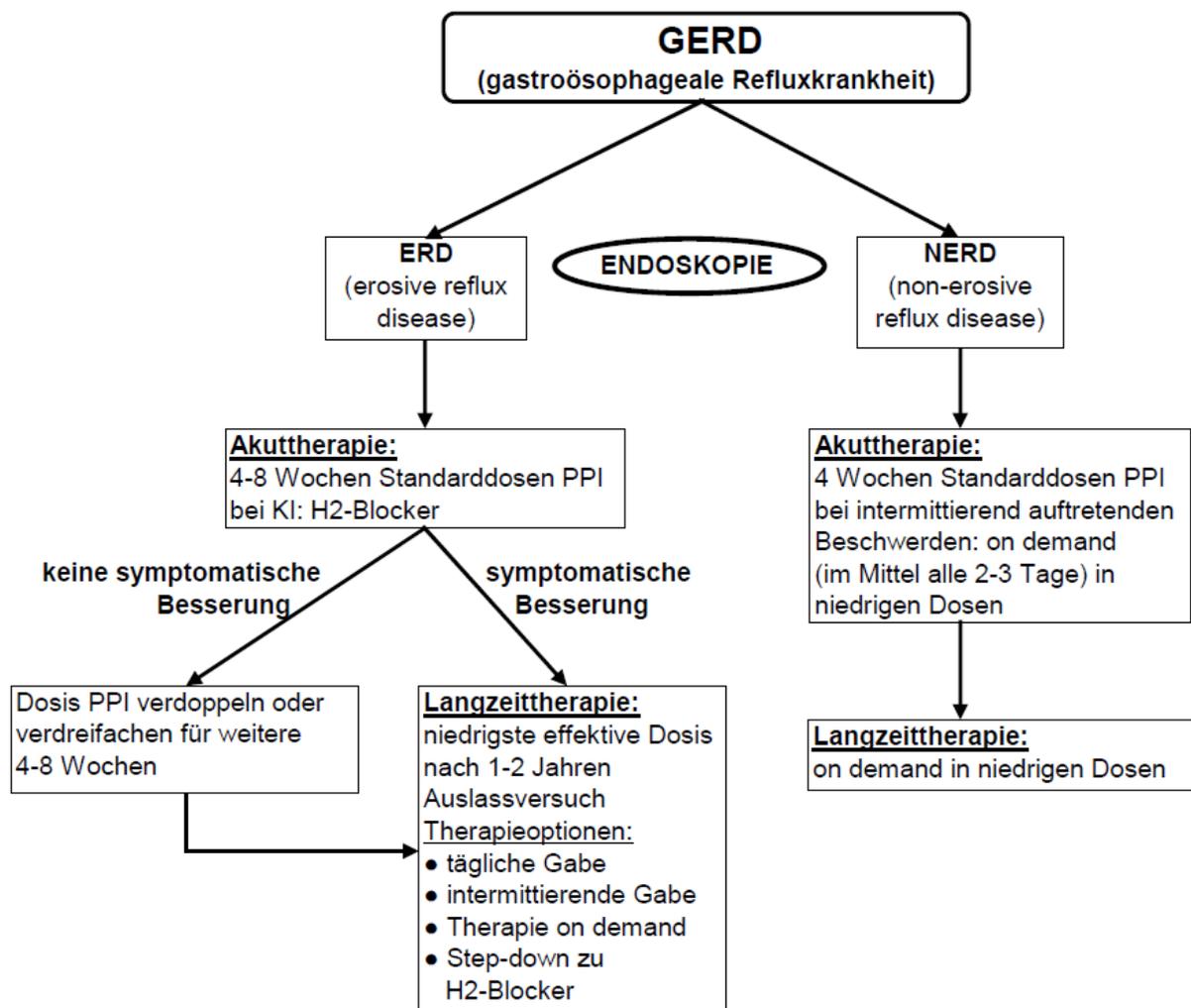


Abbildung 4 Therapie GERD

Guideline GERD	Therapie und Rezidivprophylaxe NERD	Therapie und Rezidivprophylaxe ERD	Therapie Barrett-Ösophagus
DGVS 2005 (Deutschland)	<ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie: 4 Wochen Standarddosen PPI ● Rezidivprophylaxe: on demand 	<ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie: 4-8 Wochen Standarddosen PPI; nach 4 Wochen keine Besserung: Dosis verdoppeln bzw. verdreifachen ● Langzeittherapie: Niedrigste effektive Dosis der Akuttherapie; individuelle Anpassung (on demand, Step down); nach 1-2 Jahren Auslassversuch 	<ul style="list-style-type: none"> ● PPI-Therapie oder Antirefluxoperation
CanDys 2005 (Kanada)	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie: 4-8 Wochen Standarddosen ● Langzeittherapie: intermittierend oder on demand 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lebenslange PPI-Medikation, auch wenn Patient asymptomatisch; Dosis individuell anpassen
ACG 2005 (USA)	PPIs	PPIs	<ul style="list-style-type: none"> ● Zweimal täglich hohe Dosen, auch wenn Patient asymptomatisch
AGA 2008 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> ● kurzzeitige Therapie od. on demand Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Langzeittherapie: niedrigste effektive Dosis 	k.A.
NICE 2004 (England und Wales)	<ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie: 4 Wochen Standarddosen ● Langzeittherapie: on demand oder 4 Wochen intermittierend ● Bei Nichtansprechen auf PPIs: H2-Blocker, Prokinetika 	<ul style="list-style-type: none"> ● Akuttherapie: 4-8 Wochen Standarddosen; bei Nicht-Ansprechen doppelte Dosis für weitere 4 Wochen ● Langzeittherapie: niedrigste effektive Dosis und Reduktion der Verschreibungen ● Bei Nichtansprechen: H2-Blocker, Prokinetika 	<ul style="list-style-type: none"> ● PPI-Dosis individuell anpassen und solange erhöhen bis symptomatische Besserung erreicht

Tabelle 5 Vergleich Guidelines GERD

3.3 Peptische Ulcuserkrankungen (*Ulcus doudeni*, *Ulcus ventriculi*)

Der peptische Ulcus ist ein Mukosadefekt ≥ 3 mm Durchmesser, der über die Lamina muscularis mucosae hinaus die Magen- bzw. Duodenalwand penetriert.

Voraussetzung für die Ulcuserkrankung ist ein Missverhältnis zwischen aggressiven Faktoren (Salzsäure, Pepsin, Gallensäure) und defensiven Faktoren (Mukosabarriere, Durchblutung, Bicarbonatsekretion, Prostaglandine).

Häufigste Ursache ist eine Infektion mit *H. pylori*. Bei mehr als 90% der Patienten mit Duodenalulcus und bei etwa 70% der Patienten mit Magenulcus wird *H. pylori* nachgewiesen. 20-50% der Bevölkerung in Industrieländern und 80% in Entwicklungsländern sind mit *H. pylori* infiziert. Nur 10-20% der Infizierten entwickeln Ulcera.

Zweithäufigste Ursache ist die Einnahme von NSAIDs mit einer Prävalenz von 15-30%.

Seltenere Ursachen sind schwerer physiologischer Stress wie Verbrennungen, Schädeltrauma, Sepsis, Schock, chirurgische Eingriffe (Stressulcus) und hypersekretorische Zustände wie Zollinger Ellison Syndrom, antrale G-Zell-Hyperplasie und systemische Mastozytose (Füllgraf et al. 2006).

Leitsymptome sind epigastrische, postprandiale und nocturnale Schmerzen, die 1-3 Stunden nach den Mahlzeiten oder auf leeren Magen auftreten und durch Nahrungsaufnahme oder durch Einnahme von Antazida gebessert werden können.

Auch Anämien durch gastrointestinale Blutverluste, Gewichtsabnahme und Erbrechen aufgrund eines peptischen Ulcus oder einer Stenose des Pylorus können auftreten.

Bis zu 40% der Ulcuspatienten sind asymptomatisch.

Die Endoskopie (zum Ausschluss der Malignität, zur Entnahme einer Gewebeprobe für eine *H. pylori*-Diagnose) ist der Gold-Standard zur Evaluierung und Therapie peptischer Ulcera.

Es kann nicht zwischen *H. pylori*-assoziierten und NSAID-assoziierten Ulcera unterschieden werden, nur die Testung auf *H. pylori* und eine sorgfältige Überprüfung der Krankheitsgeschichte des Patienten kann Aufschluss geben (Yuan et al. 2006).

3.3.1 *H. pylori* assoziierter Ulcus

1983 wurde das gramnegative, begeißelte Bakterium *Helicobacter pylori*, damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, von den beiden Australiern Robin Warren und Barry Marshall wiederentdeckt.

Bei ihren Untersuchungen stellten sie fest, dass die spiralförmigen Bakterien stets in den Proben jener Patienten auftraten, deren Magenschleimhaut entzündet war und die unter Ulcera litten.

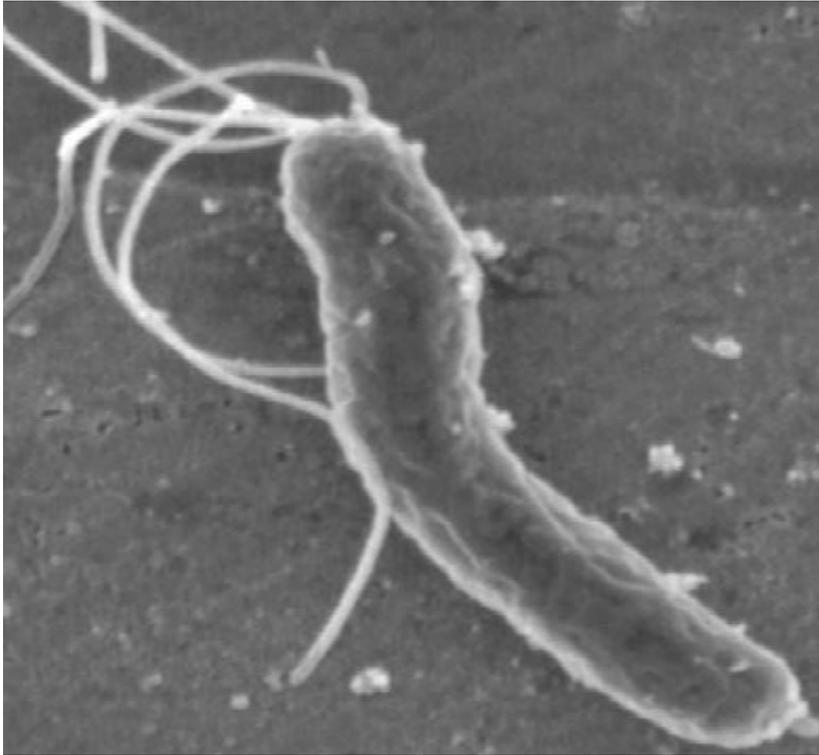


Abbildung 5 Helicobacter pylori (accessed via: www.cab.unimelb.edu.au/images/helico.jpg)

Zu den mit *H. pylori* assoziierten Erkrankungen zählen die gastroduodenale Ulcuserkrankung, das Magenkarzinom, das MALT-Lymphom, Extragastrale Erkrankungen wie idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und Eisenmangelanämie, die Dyspepsie, die Lymphozytäre Gastritis und das Ménétrier-Syndrom.

Der Übertragungsmodus bleibt bis heute unklar und es stehen keine Präventionsstrategien zur Verhinderung einer Infektion zur Verfügung (AWMF 2008).

3.3.1.1 Diagnose *H. pylori*

Für die Diagnose einer *H. pylori*-Infektion stehen invasive (Kultur, Histologie, Urease-Schnelltest, PCR zum Erregernachweis) und nichtinvasive (¹³C-Harnstoff-Atemtest, Stuhlantigentest, IgG-Antikörper im Serum) Testverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität (80-98%) zur Verfügung.

Falsch positive Ergebnisse können durch bakterielle Überwucherung des Magens und falsch negative Ergebnisse durch geringe Kolonisationsdichte des Bakteriums und durch akute obere gastrointestinale Blutungen verursacht sein.

Der serologische Nachweis von IgG-Antikörper ist nicht für die klinische Diagnostik geeignet, da nicht zwischen einer früheren oder aktuellen Infektion differenziert werden kann.

Der beste Test zur Ermittlung einer aktiven Infektion ist der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest (Sensitivität 95%, Spezifität 96%), deshalb wird dieser Test neben dem Stuhlantigentest (Sensitivität 95%, Spezifität 95%) von allen Guidelines empfohlen (AWMF 2008; CanDys 2005; NICE 2004; ACG 2005; SIGN 2003; ACCF/ACG/AHA, 2008).

Vor dem Durchführen der Tests sind Mindestzeitintervalle einzuhalten. Zwischen einer PPI-Therapie und einem Test sollten 2 Wochen, zwischen einer Antibiotikatherapie einschließlich einer Eradikationstherapie sollten 4 Wochen liegen (AWMF 2008; CanDys 2005; SIGN 2003).

3.3.1.2 Indikation einer H. pylori-Eradikation

Eine obligate Indikation stellt eine peptische Ulcuserkrankung dar (Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi). Dies gilt auch für ein abgeheiltes oder anamnestisches Ulcus (AWMF 2008).

Bei Patienten mit länger bestehenden dyspeptischen Beschwerden und negativem Endoskopiebefund kann eine Eradikation durchgeführt werden. Sie führt bei 5-10% zu einer anhaltenden Besserung der dyspeptischen Beschwerden (AWMF 2008).

Eine Metaanalyse untersuchte 12 RCTs zum Thema funktionelle Dyspepsie. Es konnte ein geringer aber signifikanter Vorteil der Eradikation im Vergleich zu Placebo nach 12 Monaten aufgezeigt werden (RRR 9%; 95% CI 4-14%; NNT=15; 95% CI 10-31) (Moayyedi et al. 2000).

Die AWMF-Guideline (2008) gibt keine Empfehlung für eine Testung und Eradikation bei Patienten mit nicht untersuchter Dyspepsie.

Die CADET-Hp-Studie untersuchte, ob die Durchführung eines nichtinvasiven H. pylori Tests mit anschließender 7-tägiger Eradikationstherapie (Französische bzw. Italienische Tripeltherapie) bei Patienten mit „nicht untersuchter“ Dyspepsie eine Besserung bzw. Heilung der Dyspepsie innerhalb eines Jahres erzielen kann. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Alarmfaktoren, Patienten, die NSAIDs oder ASS einnehmen, Patienten, die als prädominante Symptome Regurgitation und/oder Sodbrennen (hier wahrscheinlich Diagnose GERD) aufwiesen und Patienten mit einer gastrointestinalen Vorgeschichte. Die Ergebnisse der 296 Studienteilnehmer zeigten, dass der Therapieerfolg nach einer Eradikation signifikant effektiver war als nach Placebo-Gabe (50% vs. 36%; $P=0,02$; ARR: 14%; NNT=7; 95% CI 4-63). Die Eradikationsrate lag bei 80% und der Therapieerfolg nach einem Jahr war bei H. pylori negativen Patienten höher als bei H. pylori positiven Patienten (54% vs. 39%; $P=0,02$) (Chiba et al. 2002).

H. pylori ist der ätiopathogenetische Faktor für das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZBZL) des Magens vom MALT(Mucosa-associated-lymphoid tissue)-Typ. In etwa 80% der Fälle führt eine Eradikation zu einer kompletten und langanhaltenden Lymphomremission (AWMF 2008).

Schon 1994 wurde H. pylori von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft.

Eine allgemeine Empfehlung zur H. pylori-Eradikation kann allein unter dem Aspekt der Karzinomprävention nicht ausgesprochen werden. Sie kann aber bei Risikopatienten erfolgen. Dazu zählen Verwandte 1. Grades von Patienten mit Magenkarzinom, Patienten mit einer Pangastritis oder korpusdominanten H. pylori-Gastritis, Patienten mit gastralen Adenomen sowie Patienten, bei denen eine endoskopische Magenresektion eines Magenfrühkarzinoms durchgeführt worden ist (AWMF 2008).

Mögliche Indikationen für eine Eradikation stellen die ITP, die Eisenmangelanämie, das Ménétrier-Syndrom und die Lymphozytäre Gastritis dar (AWMF 2009).

Laut der AWMF-Guideline hat eine koexistente oder anamnestiche Refluxerkrankung keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine H. pylori-Eradikation aus anderer Indikation (AWMF 2008).

Die Annahme, dass eine Eradikation den Zustand von GERD-Patienten verschlechtern könnte, wurde widerlegt. GERD-Patienten, die eine Langzeittherapie mit säuresuppressiven Substanzen erhalten, sollten auf H. pylori getestet werden (Malfertheiner et al. 2002).

3.3.1.3 Eradikation

Für die Erstbehandlung einer H. pylori-Infektion sollte eine mindestens einwöchige Tripeltherapie (TT), bestehend aus einem PPI (Standarddosen, 1-0-1) plus Clarithromycin (250-500 mg, 1-0-1) plus Metronidazol (400-500 mg, 1-0-1) bzw. Amoxicillin (1000 mg, 1-0-1) eingesetzt werden.

Alternativ können eine sequenzielle Therapie (PPI plus Amoxicillin Tag 1-5 gefolgt von PPI plus Clarithromycin plus Imidazolderivat Tag 6-10) oder eine Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau durchgeführt werden (AWMF 2008).

(siehe Tabelle: Empfohlene Erstlinientherapie)

Eradikationsraten der einwöchigen Tripeltherapie liegen bei 80-85% (NICE 2004).

Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt, dass eine Tripeltherapie mit hochdosierten PPIs (mean intention-to-treat cure rate: 82%) effektiver ist als eine Tripeltherapie mit standarddosierten

PPIs (mean intention-to-treat rate: 74%). Die RR betrug 1,09 (95% CI 1,07-1,17) (Villoria et al. 2008).

Eine andere Metaanalyse (13 RCTs) verglich die Heilungsraten einer 7-tägigen mit einer 10-tägigen und einer 14-tägigen Tripeltherapie, sowie einer 10-tägigen mit einer 14-tägigen Tripeltherapie.

Nur die 14-tägige Tripeltherapie war signifikant um 7-9% effektiver als eine 7-tägige Tripeltherapie (NNT 6-23). Die Vergleiche zwischen einer 7-tägigen mit einer 10-tägigen bzw. einer 10-tägigen mit einer 14-tägigen Tripeltherapie zeigten keine statistische Relevanz. Kontrovers bleibt, ob eine Ausdehnung auf 14 Tage angesichts der ohnehin hohen Heilungsraten der einwöchigen Tripeltherapie und der höheren Kosten sinnvoll ist (Calvet et al. 2000).

Laut AWMF-Guideline (2008) können sowohl eine Therapieverkürzung als auch eine Therapieverlängerung nicht empfohlen werden.

Der Maastricht Consensus Report (Malfertheiner et al. 2002), die CanDys-Guideline (2005) und die NICE-Guideline (2004) empfehlen als Erstoption die Französische Tripeltherapie (PAC: PPI plus Amoxicillin plus Clarithromycin) aufgrund des hohen Risikos einer Doppelresistenzinduktion gegen Clarithromycin und Metronidazol bei Therapieversagern. Amoxicillin sollte Metronidazol wegen der größeren bakteriellen Resistenz gegenüber Metronidazol und der nahezu nicht vorhandenen Resistenz gegenüber Amoxicillin vorgezogen werden (Yuan et al. 2006).

Diese Annahme wird jedoch laut der AWMF-Guideline (2008) durch die Option einer Empfindlichkeitstestung vor der Zweitlinientherapie und durch wirksame Reservetherapieschemata relativiert. Die AWMF-Guideline empfiehlt aufgrund besserer Verträglichkeit die Italienische Tripeltherapie (PMC: PPI plus Metronidazol plus Clarithromycin), solange die Metronidazol-Resistenz von *H. pylori* <40% liegt. Liegt die Clarithromycin-Resistenz <15-20% kann die Französische Tripeltherapie empfohlen werden (Shi und Klotz, 2008). Weiters sollte Amoxicillin nicht bei einer vorliegenden Penicillin-Allergie eingenommen werden (Malfertheiner et al. 2002). Während der Einnahme von Metronidazol darf wegen der Gefahr einer Antabus-Alkohol-Reaktion kein Alkohol konsumiert werden (NICE 2004).

Vorbehandlungen mit Antibiotika sollten vor Beginn des Therapieregimes berücksichtigt werden. Eine Resistenz gegenüber Metronidazol senkt den Therapieerfolg signifikant, eine Resistenz gegenüber Clarithromycin führt zum vollständigen Wirkungsverlust. Eine

prätherapeutische Resistenz gegen Amoxicillin ist sehr selten. Bei Resistenz gegen Reserveantibiotika (Tetracyclin, Rifabutin, Moxifloxacin, Levofloxacin) ist ebenfalls mit einem Wirkungsverlust zu rechnen (AWMF 2008).

Bei Erwachsenen muss, sowohl vor der Erstlinientherapie als auch vor der Zweitlinientherapie, wegen wirksamer Reserveantibiotika keine Endoskopie zur Resistenzbestimmung durchgeführt werden. Ist allerdings aus anderen Gründen eine Kontrollendoskopie erforderlich, sollte diese auch zur Anlage einer Kultur und Resistenztestung genutzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen jedoch sollte bei Verdacht auf *H. pylori* auch vor der Erstlinientherapie eine Resistenztestung erfolgen (AWMF 2008; Malfertheiner et al. 2002).

Aus Gründen der Compliance und wegen der besseren Wirkung sollten PPIs vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Eine vorangegangene PPI-Therapie beeinflusst den Eradikationserfolg nicht.

Probiotika alleine bewirken keine Eradikation, können jedoch Nebenwirkungen der Eradikationstherapie senken.

Bei Versagen der Erstlinientherapie steht eine Reihe von Zweitlinientherapien (siehe Tabelle: Empfohlene Zweitlinientherapie) mit einer ausgedehnten Dauer von 10-14 Tagen zur Verfügung. Zu berücksichtigen sind die in der Erstlinientherapie eingesetzten Antibiotika, die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung und individuelle Intoleranzen (AWMF 2008).

Mehrere Guidelines (CanDys 2005; ACG 2005; ACCF/ACG/AHA, 2008; Maastricht Consensus Report 2002) empfehlen eine Wismut-haltige Quadrupeltherapie für 10-14 Tage (PPI 2mal tgl, Wismut-Subcitrat oder -Subsalicylat 2 Tabletten 4mal tgl, Metronidazol 250-500 mg 4mal tgl, Tetracyclin 500 mg 4mal tgl) als Reserveoption oder sogar als Erstlinientherapie. Jedoch ist diese Form der Eradikation mit Nebenwirkungen behaftet und in der Durchführung aufgrund der hohen Tablettenanzahl (18) verteilt auf 4 Einnahmezeiten kompliziert. Dazu kommt, dass in Österreich keine Wismutpräparate zugelassen sind.

Eine Kontrollendoskopie sollte beim MALT-Lymphom, beim Ulcus duodeni mit Komplikationen und beim Ulcus ventriculi durchgeführt werden und der Erfolg der Eradikation sollte durch eine Kombination aus Urease-Schnelltest und Histologie überprüft werden (AWMF 2008). Ist keine Kontrollendoskopie notwendig, sollte die Eradikationskontrolle durch einen ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder einen Stuhlantigentest 4-8 Wochen nach der Eradikation erfolgen (Yuan et al. 2008). Eine routinemäßige Suche nach einer Reinfektion ist nicht erforderlich (AWMF 2008).

Bei Patienten mit unkompliziertem *Ulcus duodeni* muss nach erfolgreicher Eradikation keine weitere Behandlung mit PPIs erfolgen (Malferttheiner et al. 2002).

Eine groß angelegte randomisierte kontrollierte Studie unterteilte 446 Patienten mit aktiven *Ulcus duodeni* in zwei Gruppen, wobei eine Gruppe eine einwöchige Tripeltherapie mit Esomeprazol, gefolgt von Placebo und die andere Gruppe eine einwöchige Tripeltherapie mit Omeprazol, gefolgt von einer dreiwöchigen Monotherapie mit Omeprazol erhielt. Die Heilungsraten lagen bei der ersten Gruppe bei 91% (95% CI 87-95%) und bei der zweiten Gruppe bei 92% (95% CI 88-95%). Die entsprechenden Eradikationsraten lagen bei 86% (95% CI 81-90%) und bei 88% (95% CI 83-92%). Beide Schemata wurden gut vertragen und die Compliance war auch sehr hoch. Eine einwöchige Tripeltherapie ist demnach ausreichend zur Heilung eines aktiven Duodenalulcus und zur Eradikation des *H. pylori* (Tulassay et al. 2001).

Auch eine weitere Metaanalyse, die 24 RCTs umfasste, konnte zeigen, dass nach einer einwöchigen Tripeltherapie keine weitere Behandlung mit PPIs für die Heilung eines *Ulcus* notwendig ist. Die mittleren *Ulcus*-Heilungsraten betragen nach einer 7-tägigen Tripeltherapie 91% (95% CI 87–95%) versus 92% (95% CI 89–96%) bei der Patientengruppe, die nach der Eradikationstherapie für 2-4 Wochen zusätzlich PPIs erhalten hat (OR=1,11; 95% CI 0,71–1,74). Anzumerken ist, dass dasselbe nicht mit Sicherheit auch für gastrale *Ulcera* gilt (Gisbert und Pajares, 2005).

Laut der AWMF-Guideline (2008) sollte nach erfolgreicher Eradikation nur bei weiterem Bestehen der Symptome eine PPI-Langzeittherapie erfolgen.

Eine Cochrane Metaanalyse (56 RCTs) verglich bei *H. pylori* positiven PUD-Patienten den Effekt einer Eradikationstherapie im Vergleich zu Placebo oder einer pharmakologischen Therapie. Die Kombination einer Eradikationstherapie mit einer Therapie mit *Ulcus*-heilenden Arzneimitteln erhöhte signifikant die Duodenalulcus-Heilungsraten um 83%. Bei der Heilung duodенaler *Ulcera* war eine Eradikation effektiver im Vergleich zu einer Therapie mit *Ulcus*-heilenden Arzneimitteln (RR ulcer persisting = 0,66; 95% CI 0,58-0,76) und zu Placebo (RR = 0,37; 95% CI 0,26-0,53). Bei der Heilung gastraler *Ulcera* war eine Eradikation einer Therapie mit *Ulcus*-heilenden Arzneimitteln nicht signifikant überlegen (RR = 1,25; 95% CI 0,88-1,76).

In der Prävention wieder auftretender duodенaler *Ulcera* zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Eradikationstherapie und der Therapie mit *Ulcus*-heilenden Arzneimitteln (RR ulcer recurring = 0,73; 95% CI = 0,42-1,25), jedoch zwischen einer

Eradikationstherapie und Placebo (RR = 0,20; 95% CI 0,15-0,26). In der Prävention gastraler Ulcera war es besser eine Eradikationstherapie als keine Therapie durchzuführen (RR = 0,29; 95% CI 0,20-0,42) (Ford et al. 2006).

First line	Tag	Schema	Dosierung
Italienische TT	1-7	PPI*	1-0-1
	1-7	Clarithromycin 250-500 mg	1-0-1
	1-7	Metronidazol 400-500 mg	1-0-1
Französische TT	1-7	PPI*	1-0-1
	1-7	Clarithromycin 500 mg	1-0-1
	1-7	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
Sequentialtherapie	1-5	PPI*	1-0-1
	1-5	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
	6-10	PPI*	1-0-1
	6-10	Clarithromycin 500 mg	1-0-1
	6-10	Metronidazol 500 mg	1-0-1
Vierfachtherapie	1-7	PPI*	1-0-1
	1-7	Clarithromycin 250-500 mg	1-0-1
	1-7	Metronidazol 400 mg	1-0-1
	1-7	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1

Tabelle 6 Empfohlene Erstlinientherapie (AWMF 2008)

Second line	Tag	Schema	Dosierung
Italienische TT / Sequentialtherapie	1-10	PPI*	1-0-1
	1-10	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
	1-10	Levofloxacin 500 mg (Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)	1-0-0
	1-10	PPI*	1-0-1
	1-10	Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
	1-10	Rifabutin 150 mg	1-0-1
	Französische TT	1-10	PPI*
1-10		Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
1-10		Levofloxacin 500 mg (Penicillinallergie: Rifabutin statt Amoxicillin)	1-0-0
1-10		PPI*	1-0-1
1-10		Amoxicillin 1000 mg	1-0-1
1-10		Rifabutin 150 mg	1-0-1
1-10		PPI*	1-0-1
1-10		Amoxicillin 750-1000 mg	1-1-1
1-10		Metronidazol 400-500 mg	1-1-1
Hochdosierte Dualtherapie	1-14	PPI** 40 mg	1-1-1
	1-14	Amoxicillin 750-1000 mg	1-1-1
*Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Rabeprazol 20mg			
** es liegen nur Studien mit Esomeprazol und Omeprazol vor			

Tabelle 7 Empfohlene Zweitlinientherapie (AWMF 2008)

Guideline Helicobacter pylori-Infektion	Diagnose	Eradikationstherapie	Follow-up
AWMF 2008 (Deutschland)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	<ul style="list-style-type: none"> ● 7 Tage Italienische TT oder ● Französische TT oder ● Sequenzielle Therapie oder ● Vierfachtherapie ohne Sequenzaufbau ● Bei Versagen: Zweitlinientherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Überprüfung Eradikationserfolg: ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest; ● Bei persistierenden Beschwerden: Langzeittherapie mit PPIs
CanDys 2005 (Kanada)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder serologische Tests	<ul style="list-style-type: none"> ● 7-10 Tage Französische TT ● Bei Penicillinallergie: Italienische TT ● Alternativ: 10-14 Tage Wismuthältige Quadrupeltherapie (PPI 2mal tgl, Wismutsubsallylat 2 Tbl 4mal tgl, Tetracyclin 500 mg 4mal tgl, Metronidazol 250-500 mg 4mal tgl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Keine Routinetestung außer bei wiederkehrenden Symptomen ● Überprüfung Eradikationserfolg: ¹³C-Harnstoff-Atemtest nur bei Patienten mit vorangegangenen blutendem Ulcus, die darauf eine PPI-Dauertherapie erhalten ● Bei persistierenden Symptomen: PPI-Langzeittherapie
NICE 2004 (England und Wales)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	<ul style="list-style-type: none"> ● 7 Tage Französische oder Italienische TT ● Bei Versagen: Zweitlinientherapie, wobei keines der Antibiotika der Erstlinientherapie enthalten sein soll 	<ul style="list-style-type: none"> ● Überprüfung Eradikationserfolg: ¹³C-Harnstoff-Atemtest
ACG 2005 (USA)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	<ul style="list-style-type: none"> ● 7-10 Tage Französische TT ● Bei Penicillinallergie: Italienische TT ● Alternativ: 14 Tage Wismuthältige Quadrupeltherapie (Wismutsubsallylat 525 mg + Metronidazol 250 mg + Tetracyclin 500 mg + PPI) 	k.A.
Maastricht Consensus Report 2-2000 (Deutschland)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	<ul style="list-style-type: none"> ● 7 Tage Tripeltherapie mit PPI (Standarddosis 2mal tgl) oder ● Ranitidinbismuthcitrat (400 mg 2mal tgl) + Clarithromycin (500 mg 2mal tgl) + Amoxicillin (1000 mg 2mal tgl) bzw. Metronidazol (500 mg 2mal tgl) ● Alternativ: 7 Tage Quadrupeltherapie: PPI (Standarddosis 2mal tgl) + Bismuth-Subsallylat/-Subcitrat (120 mg 4mal tgl) + Metronidazol (500 mg 3mal tgl) + Tetracyclin (500 mg 4mal tgl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Überprüfung Eradikationserfolg: ¹³C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest; endoskopische Testung, wenn klinisch indiziert ● Bei unkomplizierten Duodenalulcera keine PPI-Dauertherapie notwendig, PPI-Dauertherapie nach Eradikation bei persistierenden Beschwerden und bei NSAID/ASS-Therapie
SIGN 2003 (Schottland)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	k.A.	Überprüfung Eradikationserfolg: ¹³ C-Harnstoff-Atemtest
ACCF/ACG/AHA 2008 (USA)	¹³ C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest	<ul style="list-style-type: none"> ● 10-14 Tage: Französische (bei vorangegangener Metronidazol-Therapie) und Italienische (bei Penicillin-Allergie) TT ● Kostengünstigere Alternative: 14 Tage Wismuthältige Tripeltherapie (Bismuth-Subsallylat 2Tbl tgl, Metronidazol 250 mg 4mal tgl, Tetracyclin 500 mg 4mal tgl) 	k.A.

Tabelle 8 Vergleich Guidelines: H. pylori-Infektion

3.3.2 NSAID/ASS-induzierte Läsion

NSAIDs inklusive ASS wirken über eine Hemmung der Cyclooxygenase analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Zusätzlich wird niedrigdosierte ASS (75-325 mg) zur Prophylaxe kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Ereignisse eingesetzt.

NSAIDs und ASS (=primärer COX-1-Inhibitor) erhöhen signifikant das Risiko gastrointestinaler Ereignisse (Erosionen, Ulcus, Ulcus-Komplikationen wie Blutung, Obstruktion, Perforation). Diese Ereignisse resultieren aus der Hemmung des COX-1-Enzyms und dessen mukosalen Schutzmechanismen (Sekretion von Schleim und Bicarbonat, Schleimhautdurchblutung, Epithelproliferation), weiters aus der Inhibition von TXA₂, was die Plättchenfunktion beeinträchtigt und zu gastrointestinalen Blutungen führen kann (Yuan et al. 2006).

ASS und NSAIDs stellen unabhängige Risikofaktoren für gastrointestinale Ereignisse dar und müssen daher getrennt voneinander behandelt werden.

NSAIDs erhöhen das Risiko ernster gastrointestinaler Komplikationen ums 2,5 bis 5-fache im Vergleich zu Patienten, die keine NSAIDs erhalten. ASS in niedriger Dosierung erhöht das Risiko ums 1,5 bis 3-fache. Bei Patienten, die niedrigdosierte ASS und gleichzeitig NSAIDs einnehmen, steigt das Risiko ums 2 bis 4-fache im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie.

Weitere Risikofaktoren sind das Alter (>65 Jahre: erhöht Risiko ums 2-3 bis 5-fache) und eine gastrointestinale Vorgeschichte (erhöht Risiko ums 2,5 bis 4-fache).

Bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDs und Warfarin erhöht sich das Risiko ums 3-fache, bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDs und Corticosteroiden erhöht sich das Risiko ums 2-fache (Dubois et al. 2004).

Risikofaktoren

- Alter >65 Jahre
 - gastroduodenale Ulcera oder gastrointestinale Blutungen in der Anamnese
 - simultane Einnahme von oralen Antikoagulantien, Glucocorticoiden oder ASS
 - hochdosierte NSAID-Therapie und Dauer der NSAID-Therapie (WHO: ab 84 Tagen signifikant erhöhtes Risiko)
 - Infektion mit H. pylori
 - Komorbiditäten (kardiovaskuläre, renale, hepatische Erkrankungen, Diabetes, Hypertension)
 - Lifestyle-Faktoren (Alkoholkonsum, Rauchen)
 - männliches Geschlecht
-

Tabelle 9 Risikofaktoren für NSAID-induzierte Komplikationen (GESA 2008)

Selektive COX-2-Inhibitoren weisen eine geringere gastrointestinale Komplikationsrate auf, doch die gleichzeitige Gabe von ASS hebt diesen Vorteil wieder auf (Yuan et al. 2006). Zu beachten ist auch, dass nach aktueller Studienlage die COX-2-Inhibitoren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht werden. Sie erhöhen das kardiovaskuläre Risiko wahrscheinlich durch Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Thromboxan und Prostacyclin. Thromboxan_{A2}, das von der COX-1 der Thrombozyten produziert wird, induziert eine Thrombozytenaggregation und eine Vasokonstriktion. Sein Gegenspieler Prostacyclin, gebildet in den Endothelzellen, hemmt die Thrombozytenaggregation und die Vasokonstriktion. Folglich wirkt Prostacyclin als Vasodilator. COX-2-Inhibitoren verschieben nach dieser These das Gleichgewicht Richtung Thromboxan_{A2} (Cheng et al. 2002).

Die Metaanalyse von Kearney et al. (2006) befasste sich mit dem kardiovaskulären Risiko traditioneller NSAIDs und COX-2-Inhibitoren. Für alle COX-2-Inhibitoren zusammen (Rofecoxib, Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Valdecoxib) ergab sich eine Rate Ratio (RR) von 1,86 (95% CI 1,33-2,59; P=0,0003), also ein um 86% erhöhtes Herzinfarkttrisiko verglichen mit Placebo. Die RR für vaskuläre Ereignisse betrug 1,42 (95% CI 1,13-1,78; P=0,0003). Die hochdosierte Gabe einiger traditioneller NSAIDs wie Diclofenac und Ibuprofen (gilt nicht für hochdosiertes Naproxen) konnte mit einem ähnlich hohen Risiko für vaskuläre Ereignisse assoziiert werden (Kearny et al. 2006).

Die American Heart Association und die EMEA warnen vor dem Einsatz von COX-2-Inhibitoren bei kardial vorgeschädigten Patienten. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte, die Schmerzmittel benötigen, sind ASS und Paracetamol Medikamente der ersten Wahl. Wenn die Patienten diese Mittel nicht vertragen, könnten auch Opioide verordnet werden - wegen des Abhängigkeitspotenzials allerdings nur kurzfristig.

Nicht-selektive NSAIDs und COX-2-selektive NSAIDs sind zwei nicht klar abzugrenzende Wirkstoffgruppen.

Die Abbildung 3 zeigt die Auswirkung des Grades der COX-Selektivität auf das kardiovaskuläre bzw. gastrointestinale Risiko. Steigende COX-2-Selektivität erhöht das kardiovaskuläre Risiko, während steigende COX-1-Selektivität das gastrointestinale Risiko erhöht (Antman et al. 2007).

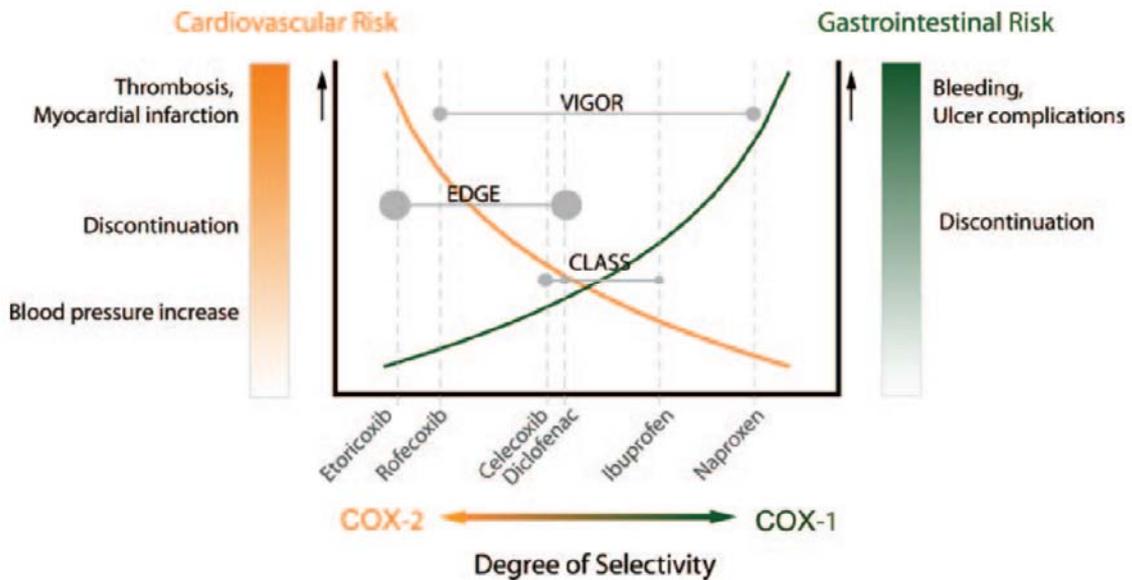


Abbildung 6 CV/GI Risiko nicht-selektiver NSAIDs und COX-2-Inhibitoren (Antman et al. 2007)

VIGOR- Studie (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study; 2000):

Rofecoxib versus Naproxen

CLASS-Studie (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study; 2000):

Celecoxib versus Diclofenac und Ibuprofen

EDGE-Studie (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation; 2006):

Etoricoxib versus Diclofenac

Es stehen zwei Strategien zur Senkung des gastrointestinalen Risikos zur Verfügung: Ein Wechsel des Medikaments oder eine protektive Komedikation mit PPIs.

3.3.2.1 Prävention NSAID/ASS-induzierter Ulcera

Für Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit NSAIDs benötigen, gelten laut Dubois et al. (2004) folgende in der Tabelle angeführten Empfehlungen:

	NSAID alleine	NSAID plus PPI	COX-2-Inhibitor	COX-2-Inhibitor plus PPI
GEEIGNET	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre, keine ASS-Einnahme, keine gastrointestinale Vorgeschichte 	<ul style="list-style-type: none"> • ASS-Einnahme • Gastrointestinale Vorgeschichte 	<ul style="list-style-type: none"> • ASS-Einnahme und keine gastrointestinale Vorgeschichte • Keine ASS-Einnahme aber gastrointestinale Vorgeschichte 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Vorgeschichte und ASS-Einnahme • ASS-Einnahme und Steroid-, Warfarin-Einnahme
UNGEEIGNET	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Vorgeschichte • ASS-, Steroid- oder Warfarin-Einnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre und keine ASS-Einnahme und keine gastrointestinale Vorgeschichte 		<ul style="list-style-type: none"> • Keine ASS-Einnahme und keine gastrointestinale Vorgeschichte • <65 Jahre, ASS-Einnahme aber keine gastrointestinale Vorgeschichte • <65 Jahre, unkomplizierte gastrointestinale Vorgeschichte und keine ASS-, Steroid- od. Warfarin-Einnahme

Tabelle 10 Empfehlungen bei chronischer NSAID-Einnahme (Dubois et al. 2004)

Auch die Studie von Pilotto et al. (2004) an PUD-Patienten zeigte, dass eine PPI-Komedikation das Risiko peptischer Ulcera bei chronischer und akuter Einnahme von NSAIDs oder ASS reduziert. Die gleichzeitige Gabe eines PPIs reduzierte sowohl bei akuter NSAID/ASS-Therapie (OR = 0,70; 95% CI 0,24–2,04; ARR: 36,6%; NNT=3) als auch bei chronischer NSAID/ASS-Therapie (OR = 0,32; 95% CI 0,15–0,67; ARR: 34,6%; NNT=3) das Risiko peptischer Ulcera. Anzumerken ist, dass ausschließlich ältere Patienten (Mittleres Alter: 82 Jahre) in die Studie aufgenommen wurden (Pilotto et al. 2004).

Laut der AWMF-Guideline (2008) sollte bei Beginn einer NSAID-Therapie eine gleichzeitige Behandlung mit einem PPI nur dann erfolgen, wenn mindestens ein weiterer Risikofaktor (siehe Tabelle 9) für gastroduodenale Ulcera vorliegt.

Weiters sollte auf *H. pylori* getestet werden und bei positivem Ergebnis eine Eradikation durchgeführt werden. Im Falle einer schon laufenden NSAID-Therapie profitieren die Patienten nicht von einer *H. pylori*-Eradikation.

Eine Alternative zur Kombination NSAID plus PPI stellt die Gabe eines selektiven COX-2-Inhibitors dar. Wird allerdings eine Dauertherapie mit einem COX-2-Inhibitor plus ASS

durchgeführt, sollte bei Vorliegen eines weiteren Risikofaktors eine gleichzeitige Therapie mit PPIs erfolgen.

Vor einer geplanten ASS-Medikation kann eine Testung auf *H. pylori* nicht empfohlen werden, da das Risiko durch eine ASS-Monotherapie eine UGIB zu entwickeln, eher gering ist.

Im Falle einer Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS, die nach einer Stent-Implantation üblich ist, sollte auf alle Fälle eine PPI-Komedikation erfolgen.

Tritt eine UGIB unter einer laufenden NSAID- oder ASS-Therapie auf, sollte im Falle einer Fortsetzung der Therapie stets eine Komedikation mit PPIs erfolgen. Eine Testung auf *H. pylori* erscheint hier sinnvoll.

Tritt unter einer ASS-Therapie eine gastroduodenale Blutung auf, sollte nicht auf eine Clopidogrel-Monotherapie, sondern auf eine PPI-Dauertherapie umgestellt werden.

Die NICE-Guideline (2004) empfiehlt eine Dosisreduktion, sofern NSAIDs nicht abgesetzt werden können. Weiters kann ein Versuch mit Paracetamol (4 g/d) oder alternativen Analgetika wie Opioiden gestartet werden. Zeigen diese Optionen keine ausreichende Schmerzlinderung, wird das NSAID mit dem geringsten gastrointestinalen Risiko in der niedrigsten effektiven Dosis empfohlen (Ibuprofen 1,2 g/d). Wird Ibuprofen jedoch in hoher Dosis verabreicht (2,4 g/d), ist sein gastrointestinales Risiko vergleichbar mit dem von Diclofenac oder Naproxen.

Die GESA-Guideline (2008) stellt fest, dass sich keine ASS-Dosis als sicher für den Gastrointestinaltrakt erweist und deshalb auch niedrigdosierte ASS, die zur Kardioprotektion eingesetzt wird, ein Risiko darstellt.

Generell besteht bei Ibuprofen das geringste Risiko, Diclofenac und Naproxen haben ein mittleres, Piroxicam hat das größte Risiko (siehe Abbildung 7). Der Vorteil des geringen Risikos geht bei Dosiserhöhung verloren. Das relative Risiko steigt ums 2-fache bei niedrigdosierten versus hochdosierten NSAIDs.

Besteht zusätzlich zur chronischen NSAID/ASS-Einnahme nur ein einziger Risikofaktor, sollte eine PPI-Prophylaxe erfolgen. Bei Hoch-Risiko-Patienten ist ein COX-2-Inhibitor plus ein PPI indiziert. Patienten mit sehr hohem gastrointestinalem Risiko, bei denen trotz COX-2-Inhibitor plus PPI gastrointestinale Ereignisse auftreten, können von der zusätzlichen Gabe einer zweiten gastroprotektiven Medikation profitieren.

Bei Patienten, bei denen neben einem hohen gastrointestinalen Risiko auch ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, sollte die Therapie individuell angepasst werden. Wenn das gastrointestinale Risiko überwiegt, sollte ein COX-2-Inhibitor plus ASS plus PPI verschrieben

werden. Bei überwiegendem kardiovaskulärem Risiko sollte mit Naproxen plus ASS plus PPI therapiert werden.

Eine Testung auf *H. pylori* ist sinnvoll vor Beginn einer Therapie mit NSAIDs oder ASS.

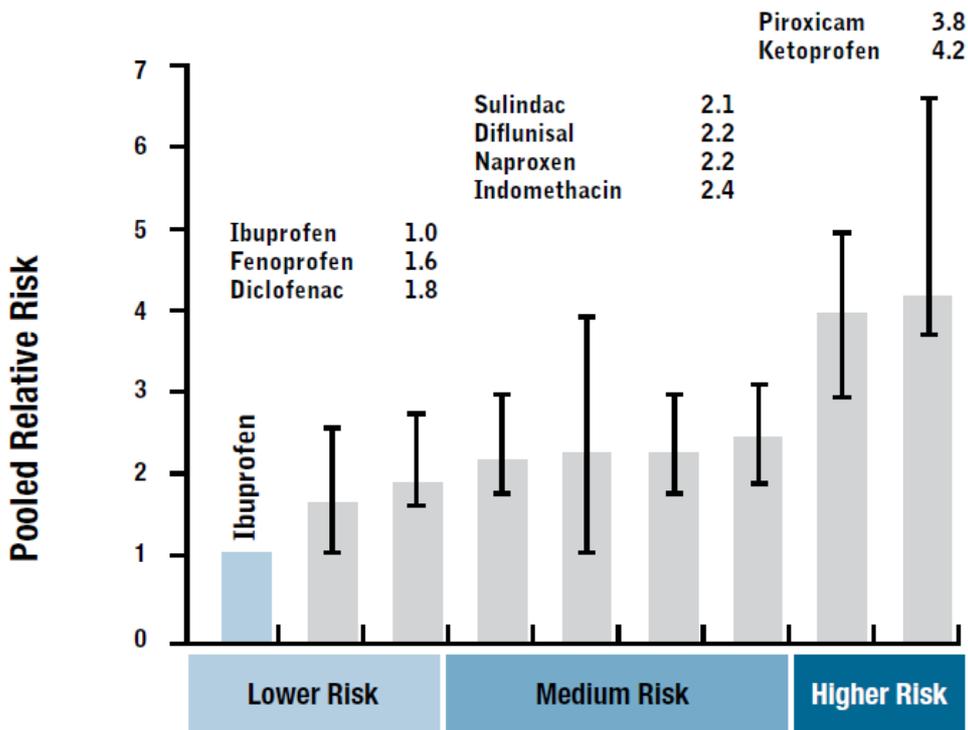


Abbildung 7 Gastrointestinales Risiko der NSAIDs (RR 95% CI) (GESA 2008)

Auch die [ACCF/ACG/AHA-Guideline](#) (2009) hält fest, dass sowohl eine kardioprotektive Dosis von ASS als auch ein COX-2-Inhibitor zu einem gastrointestinalen Risiko führen.

Bei simultaner Gabe von NSAIDs und ASS sollte auf jeden Fall eine gastroprotektive Therapie erfolgen. Die Kombination eines COX-2-Inhibitors plus ASS hat ein ähnliches Risiko wie die Kombination NSAID plus ASS.

Bei der Einnahme von ASS steigt das Risiko mit steigender Dosis. Eine Dosis >81 mg sollte nicht routinemäßig verschrieben werden. Die ACC- und AHA-Guideline empfehlen eine Dosisreduktion von 325 mg auf 81 mg bei Patienten mit hohem Risiko für UGIE. Dies erscheint sehr sinnvoll, da noch keine Daten versichern, dass höhere ASS-Dosen einen zusätzlichen kardioprotektiven Effekt bewirken. Außerdem senken niedrige Dosen das gastrointestinale Risiko. Bei Hoch-Risiko-Patienten ist diese Dosisreduktion jedoch nicht ausreichend und es werden weitere gastroprotektive Strategien benötigt.

Auch bei Kombination ASS plus Antikoagulantien sollte eine PPI-Komedikation erfolgen.

Weshalb Clopidogrel (ADP-Rezeptor-Antagonist) zu gastrointestinalen Läsionen führt, ist noch nicht genau geklärt. Die Verschlechterung der Angiogenese ist wahrscheinlich nicht der Hauptgrund gastroduodenaler Ulcera, aber vielleicht wird dadurch die Heilung von Ulcera, die aufgrund einer anderen Medikation oder einer H. pylori-Infektion entstanden sind, verschlechtert. Die Substitution der ASS durch Clopidogrel wird Hoch-Risiko-Patienten nicht empfohlen. Die Kombination ASS plus PPI wird bevorzugt (ACCF/ACG/AHA-Guideline 2009).

Die ACC- und AHA-Guideline empfehlen Clopidogrel denjenigen Patienten, die unter dem Akuten Koronarsyndrom (ACS) leiden und keine ASS vertragen. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der CAPRIE-Studie (1996). Es wurde eine Therapie mit Clopidogrel 75 mg/d mit einer relativ hohen kardioprotektiven Dosis von ASS (325 mg/d) in der Prävention ischämischer Ereignisse verglichen. Nach einem Follow-up von 1,91 Jahren war die Inzidenz-Rate gastrointestinaler Blutungen in der Clopidogrel-Gruppe (0,52%) niedriger als in der ASS-Gruppe (0,72%; $P < 0,05$). Der Unterschied von 0,2% ist jedoch sehr gering. Clopidogrel plus ASS wird Patienten nach einer Stent-Implantation für mindestens 12 Monate empfohlen und für mindestens einen Monat bei Patienten mit ACS ohne ST-Strecken-Erhöhung (ACCF/ACG/AHA-Guideline 2009).

Mehrere Studien (CURE 2001, MATCH 2004, CHARISMA 2006) bestätigten, dass die kombinierte Gabe von ASS plus Clopidogrel signifikant das gastrointestinale Risiko erhöht im Vergleich zu der jeweiligen Monotherapie. Die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel plus NSAIDs (inkl ASS) verschlechtert die Heilung asymptomatischer Ulcera und erhöht das Risiko UGIE. Die Einnahme von Clopidogrel anstatt ASS plus PPI ist daher keine sichere Strategie und wird nicht empfohlen (ACCF/ACG/AHA 2009).

Eine prospektive doppelblinde RCT verglich die Therapie von ASS plus Esomeprazol (20 mg 2mal täglich) mit einer Clopidogrel-Monotherapie bei H. pylori negativen Patienten mit kürzlichem UGIE nach einer Therapie mit ASS (low dose) mit einem Follow-up von 12 Monaten. Bei der Clopidogrel-Gruppe war die Anzahl wiederkehrender UGIE signifikant höher (8,6%; 95% CI 4,1-13,1 versus 0,7%; 95% CI 0-2,0). Der Unterschied betrug 7,9% (95% CI 3,4-12,4%; $P = 0,001$) (Chan et al. 2005).

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine aktuelle Studie (13,6% UGIE in der Clopidogrel-Gruppe versus 0% in der ASS plus Esomeprazol-Gruppe 95% CI Unterschied: 6,3-20,9%). Eine Kombination von Clopidogrel plus Antikoagulantien hat nur dann einen Vorteil, wenn das kardiovaskuläre Risiko überwiegt (Lai et al. 2006).

Antikoagulantien selbst wirken nicht ulcerogen, sie werden jedoch mit einem erhöhten Risiko für UGIE assoziiert, da sie bestehende Ulcerationen verschlechtern können. Die gleichzeitige Gabe eines PPIs erscheint hier sinnvoll (ACCF/ACG/AHA 2009).

Vor Beginn einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollten bei Patienten mit einer Ulcus-Vorgeschichte eine Testung und gegebenenfalls eine Eradikation erfolgen. Wie bei den vorher erwähnten Guidelines sind laut der ACCF/ACG/AHA-Guideline (2009) auch PPIs Mittel der Wahl zur Gastroprotektion. PPI-Standarddosen sind dabei ausreichend. Ob die Wirksamkeit durch Einnahme der PPIs 30 Minuten vor einer Mahlzeit wie bei GERD-Patienten gesteigert werden kann, ist bei der Ulcus-Präventionstherapie nicht bekannt. Bezüglich der Kombination Clopidogrel plus PPIs gibt es *in vitro* Daten, die eine Interaktion im Metabolismus über den Cytochrom-P450-Weg bestätigen. Die ACCF/ACG/AHA-Guideline zweifelt jedoch an der klinischen Relevanz dieser Daten. Es folgt ein hilfreiches Schema zur Reduktion gastrointestinaler Blutungen für Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern benötigen.

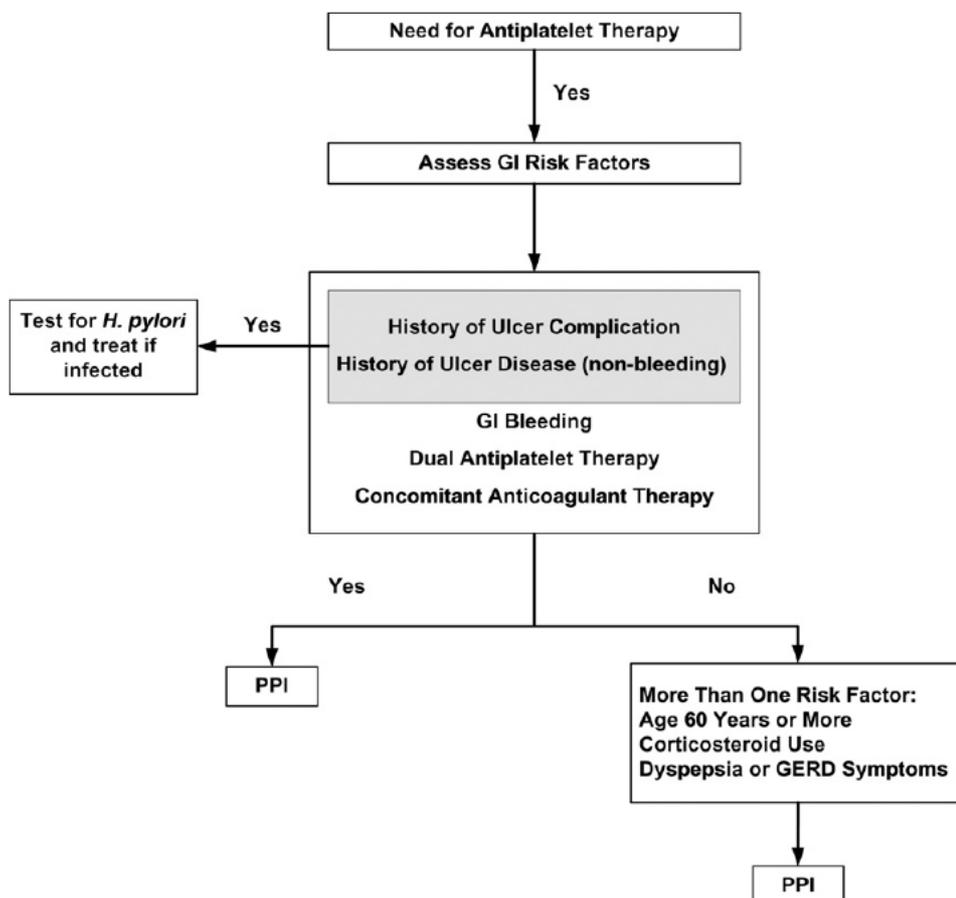


Abbildung 8 Schema zur Reduktion GI Blutungen (ACCF/ACG/AHA 2009)

3.3.2.2 Einfluss H. pylori Infektion auf NSAID-induzierte Läsionen

Eine H. pylori-Infektion und die Einnahme von NSAIDs wirken sich synergistisch auf die Entwicklung gastroduodенaler Ulcera aus. Das konnte eine Metaanalyse zeigen:

Bei NSAID-Einnahme und bei positivem Testergebnis auf H. pylori ist eine unkomplizierte peptische Ulcuserkrankung häufiger aufgetreten, als bei NSAID-Einnahme und negativem H. pylori Testergebnis (41,7% vs 25,9%; OR 2,12; 95% CI 1,68-2,67).

Im Vergleich zu keiner NSAID-Einnahme und H. pylori negativem Testergebnis betrug das Risiko einer Ulcuserkrankung bei NSAID-Einnahme und H. pylori positivem Ergebnis 61,1%. H. pylori negative Menschen, die keine NSAIDs einnehmen, leiden folglich selten an einer peptischen Ulcuserkrankung.

Eine Infektion mit H. pylori erhöht das Risiko peptischer Ulcuserkrankungen ums 3,5-fache zusätzlich zu der Risikoerhöhung, die durch NSAIDs verursacht wird (OR 19,4). Liegen beide Risikofaktoren vor, erhöht sich das Risiko peptischer Ulcusblutungen ums 6,13-fache (Huang et al. 2002).

Patienten, die erst mit einer NSAID/ASS-Therapie beginnen oder vor weniger als 6 Monaten damit begonnen haben, sollten auf H. pylori getestet werden und bei positivem Ergebnis behandelt werden. Eine routinemäßige Testung wird nicht empfohlen bei Patienten, die schon >12 Monate NSAIDs oder ASS einnehmen und keine dyspeptischen Beschwerden aufweisen, denn das Risiko für Ulcera, Blutungen und andere Komplikationen ist niedrig für diejenigen Patienten, die innerhalb des ersten Jahres der NSAID/ASS-Einnahme keine Beschwerden erfahren haben. Sehr empfohlen wird eine Testung auf H. pylori bei Patienten mit gastrointestinaler Vorgeschichte (CanDys 2005; Malfertheiner et al. 2002; Meija und Kraft, 2009).

3.3.3 Nicht mit H. pylori und nicht mit NSAID-assoziierte Ulcera

H. pylori-Infektion und NSAID-Einnahme sind für etwa 90% der peptischen Ulcera verantwortlich (Yuan et al. 2006).

Ist der PUD-Patient H. pylori negativ und nimmt keine NSAIDs ein, sollte folgendes berücksichtigt werden:

Non-Compliance, Malignität, Fehler bei der Testung auf H. pylori (PPI-, Antibiotikatherapie vor Testung, nicht adäquater Test ausgesucht), Ausschluss NSAID/ASS-Einnahme, Ulcusentstehung aufgrund anderer Arzneimittel wie Kaliumchlorid, Biphosphonate, Immunsuppressiva oder SSRIs, Zollinger Ellison Syndrom (in Verbindung mit multiplen Ulcera, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Hypercalcämie) oder andere systemische Erkrankungen wie Mastozytose (NICE 2004).

Allgemein heilen Ulcus duodeni nach 4 Wochen und Ulcus ventriculi nach 6-8 Wochen PPI-Therapie ab (Fachinformation, Stand 2009).

3.3.4 Refraktäres Ulcus

Als refraktäres Ulcus gilt ein selten auftretendes, symptomatisches, endoskopisch nachgewiesenes Ulcus >5 mm, das mit einer Standard-PPI-Therapie von 4-8 Wochen nicht geheilt werden kann.

Patienten mit refraktären Ulcera sollten für weitere 6-8 Wochen mit der doppelten PPI-Dosis behandelt und sorgfältig auf H. pylori, auf eine NSAID-Einnahme oder andere hypersekretorische Zustände wie das Zollinger Ellison Syndrom geprüft werden.

PUD-Patienten mit einer Vorgeschichte von Ulcusblutungen oder immer wiederkehrenden Ulcera sollten eine PPI-Langzeittherapie erhalten und auf H. pylori getestet werden und bei positivem Ergebnis sollte eine Eradikation erfolgen (Yuan et al. 2006).

3.3.5 Stressulcusprophylaxe

Die prophylaktische Gabe von PPIs (40 mg p.o/d oder i.v/d) reduziert das Auftreten von Stressulcera und damit assoziierte Blutungen im Gastrointestinaltrakt.

Das gilt nur für schwere Erkrankungen wie ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber- und Nierenversagen oder andauernde mechanische Beatmung.

Alternativ kann auch Ranitidin (3mal 50 mg i.v. oder 2mal 150 mg/d p.o.) oder Sucralfat (4mal 1 g/d) gegeben werden (AWMF 2008).

Guideline Ulcerprophylaxe bei NSAID/ASS-Dauertherapie	PPI-Komedikation	H. pylori-Testung und Eradikation bei positivem Ergebnis
AWMF 2008 (Deutschland)	<ul style="list-style-type: none"> •NSAID/ASS-Einnahme plus ein weiterer Risikofaktor •ASS plus Clopidogrel •COX-2-Inhibitor plus ASS plus ein weiterer Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> •Vor Beginn einer NSAID-Dauertherapie empfohlen, sonst optional •Vor Beginn einer ASS-Therapie nicht empfohlen
CanDys 2005 (England und Wales)	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> •Patienten mit gastrointestinaler Vorgeschichte •Patienten, die mit einer NSAID- oder ASS-Therapie beginnen oder vor <6 Monaten damit begonnen haben
NICE 2004 (England und Wales)	<p><u>Können NSAIDs nicht abgesetzt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Dosisreduktion •Versuch mit Paracetamol (4 g/d) oder alternativen Analgetika wie Opioiden; •NSAID mit geringstem GI Risiko verschreiben: Ibuprofen (1,2 g/d) •Sonst Komedikation mit PPI <p><u>Bei Hoch-Risiko-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •COX-2-Inhibitor; •keine Empfehlung für COX-2-Inhibitor plus PPI 	optional
GESA 2008 (Australien)	<ul style="list-style-type: none"> •NSAID/ASS-Einnahme plus ein weiterer Risikofaktor •COX-2-Inhibitor plus PPI bei Hoch-Risiko-Patienten (Vorgeschichte Ulcusblutung) 	<ul style="list-style-type: none"> •Bei Patienten mit gastrointestinaler Vorgeschichte ratsam •Vor Beginn einer NSAID/ASS-Therapie sinnvoll
ACCF/ACG/AHA 2008 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> •ASS- plus NSAID-Einnahme •ASS plus Clopidogrel •ASS-Einnahme und hohes Risiko •ASS plus Antikoagulantien (Heparin, Warfarin) •Clopidogrel plus Antikoagulantien 	<ul style="list-style-type: none"> •Vor Beginn einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit einer Ulcus-Vorgeschichte

Tabelle 11 Vergleich Guidelines: Ulcerprophylaxe bei NSAID/ASS-Dauertherapie

3.4 Peptische Ulcusblutung (PUB)

Als obere gastrointestinale Blutungen bezeichnet man Blutungen proximal des Treitz'schen Bandes.

Die häufigsten Ursachen sind zu 35% peptische Ulcera (davon 60% Ulcus duodeni und 40% Ulcus ventriculi), Ösophagusentzündungen, medikamenteninduzierte Schleimhautschäden, Folgen der portalen Hypertension (Ösophagusvarizen, Magenfundusvarizen), Gefäßanomalien, traumatische oder postoperative Läsionen und Tumoren (Biecker et al. 2008).

Ulcera >1-2 cm, Ulcera mit aktiver Blutung oder solche, die mit einem nichtblutenden sichtbaren Gefäß assoziiert sind, haben das größte Risiko für erneute Blutungen und Mortalität (Holtmann und Howden, 2004).

Klassische klinische Symptome sind Regurgitation von Blut oder Bluterbrechen (Hämatemesis) und Teerstuhl (Meläna). Bei einer starken Blutung kann es auch zum Absetzen von hellrotem Blut kommen (Hämatochezie). Bei schleichenden Verlaufsformen kommen unspezifische Symptome vor wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Atemnot oder auch Angina pectoris.

Wichtigste diagnostische und therapeutische Maßnahme ist die Endoskopie (Biecker et al. 2008). Eine Kombination endoskopischer Therapien (Injektionstherapie: mindestens 13 ml Adrenalin, Thermokoagulation, Mechanische Therapie z.B. Endoclips) wird der Monotherapie vorgezogen (SIGN 2008; Bardou et al. 2003) und erhöht nicht das Risiko für Komplikationen (SIGN 2008). Eine routinemäßige zweite Endoskopie nach der endoskopischen Intervention wird nicht empfohlen (Bardou et al. 2003). Die endoskopische Therapie sollte innerhalb von 24h wiederholt werden, wenn die initiale endoskopische Therapie suboptimal verlaufen ist oder bei Patienten, bei denen eine Re-Blutung lebensbedrohlich zu sein scheint (SIGN 2008).

Kontrollierte Studien zeigen, dass die Gabe von PPIs direkt nach der endoskopischen Intervention das Risiko neuerlicher Blutungen deutlich reduziert. Es werden dabei initial 80 mg Omeprazol verabreicht und anschließend eine Dauerinfusion von 8 mg/h für 72h angelegt. Es handelt sich dabei um einen Klasseneffekt. Unklar bleibt jedoch die minimale effektive Dosis (Bardou et al. 2003).

Eine Metaanalyse zeigte, dass sowohl die intravenöse als auch die perorale Gabe von PPIs mit einer reduzierten Re-Blutungsrate assoziiert sind. Die orale Therapie wird in Ländern, in denen eine intravenöse Therapie nicht erhältlich oder zu teuer ist, empfohlen (Leontiadis et al. 2005).

In der kontrollierten Studie von Lau et al. (2000) wurden 240 Patienten mit UGIB nach erfolgter endoskopischer Intervention initial 80 mg Omeprazol verabreicht gefolgt von 8 mg/h Omeprazol für 72h oder gefolgt von intravenösem Placebo. Beide Gruppen wurden darauf

die nächsten 8 Wochen mit 20 mg Omeprazol behandelt. Die Re-Blutungsrate betrug 6,7% in der PPI-Gruppe im Vergleich zu 22,5% in der Placebo-Gruppe (hazard ratio 3,9; 95% CI 1,7-9,0). Auch die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und die Dauer der Krankenhausaufenthalte wurden reduziert. Eine Reduktion der Letalität konnte nicht bestätigt werden (Lau et al. 2000).

Die Metaanalyse von Bardou et al. (2005) die insgesamt 18 Studien (RCT) erfasst, lieferte folgende Ergebnisse: Hochdosierte intravenös applizierte PPIs (Bolusinjektion gefolgt von einer Dauerinfusion von mindestens 6 mg/h) reduzierten verglichen zu Placebo signifikant die Re-Blutungsrate (14,6%; 95% CI 12,9-16,2), den Bedarf chirurgischer Maßnahmen (5,4%; 95% CI 2,4-8,4) und die Mortalität (2,7%; 95% CI 3,8-9,2). Verglichen mit H₂-Blockern wurde die Re-Blutungsrate um 20,6% (95% CI 16,6-24,7) reduziert, jedoch nicht der Bedarf chirurgischer Maßnahmen und auch nicht die Mortalität. Verglichen mit Placebo reduzierten hochdosierte oral applizierte PPIs (mindestens die doppelte Standarddosis) signifikant nur die Re-Blutungsrate um 15,3% (95% CI 14,0-16,5). Verglichen mit H₂-Blockern konnte bei keiner der drei Outcomes eine Reduktion erreicht werden. Nicht hochdosierte PPI-Therapie reduzierte signifikant alle drei Outcomes verglichen mit Placebo (Re-Blutungsrate: 25,0%; 95% CI 20,7-29,3, Bedarf chirurgischer Maßnahmen: 16,2%, 95% CI 14,2-18,1, Mortalität: 3,5%; 95% CI 2,4-4,6). Im Vergleich zu H₂-Blockern konnten nur die Re-Blutungsraten (14,4%; 95% CI 7,7-21,2) signifikant reduziert werden. Keine Studie bzw. Metaanalyse davor, konnte eine Reduktion der Mortalität im Vergleich zu Placebo bestätigen (Bardou et al. 2005).

Die Metaanalyse von Leontiadis et al. (2007), die 24 RCTs erfasst, zeigte keine Reduktion der Mortalität (OR 1,01; 95% CI 0,74-1,40; NNT nicht kalkulierbar), verglichen zu Placebo oder H₂-Blocker. Die Re-Blutungsrate (OR 0,49; 95% CI 0,37-0,65; NNT 13), der Bedarf chirurgischer Interventionen (OR 0,61; 95% CI 0,48-0,78; NNT 34) und der Bedarf weiterer endoskopischer Therapie (OR 0,32; 95% CI 0,20-0,51; NNT 10) wurden signifikant reduziert. Von Bedeutung ist, dass PPIs signifikant die Mortalität bei Patienten aus dem asiatischem Raum reduzierten (OR 0,35; 95% CI 0,16-0,74; NNT 34) und auch bei Hochrisikopatienten mit aktiver Blutung oder einem nichtblutenden aktiven Gefäß (OR 0,53; 95% CI 0,31-0,91; NNT 50) (Leontiadis et al. 2007).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Metaanalysen beruhen wahrscheinlich auf der unterschiedlich strengen Auswahl der Studienteilnehmer. Die Metaanalyse von Bardou et al. nahm nur PUB-Patienten ohne Hochrisiko-Stigmata in ihre Studie auf (Bardou et al. 2005).

Zusammenfassend sollte jeder Patient mit aktiver Blutung oder Blutungsstigmata endoskopisch therapiert werden und anschließend mit hochdosierten PPIs behandelt

werden, wobei eine intravenöse Applikation favorisiert wird (Leontiadis et al. 2004, Bardou et al. 2005).

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie (Lau et al. 2007) stellte die Hypothese auf, dass die frühe intravenöse Gabe hochdosierter PPIs vor der durchzuführenden Endoskopie einen therapeutischen Effekt auf blutende Ulcera hat und möglicherweise auch den Bedarf endoskopischer Interventionen reduzieren kann. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der PPI- und der Placebo-Gruppe was den klinischen Outcome betrifft. Patienten, die auf eine Endoskopie warten, wird trotzdem eine frühe intravenöse, hochdosierte PPI-Therapie empfohlen.

Die PPI-Therapie stellt keinen Ersatz zur endoskopischen Intervention dar (Bardou et al. 2003). Eine alleinige Therapie mit hochdosiertem Omeprazol ist assoziiert mit einer erhöhten Re-Blutungsrate und einer verlängerten Dauer der Krankenhausaufenthalte (Leontiadis et al. 2005).

Wichtig ist es, nach erfolgreicher initialer Therapie das Rezidivblutungsrisiko dauerhaft zu reduzieren. Dazu gehören die Testung auf *H. pylori* und die Bestätigung bzw. der Ausschluss eines Medikamenten-assoziierten (NSAID, ASS) Ulcus.

Empfehlungen der SIGN-Guideline (2008):

Bei Patienten mit PUB, die positiv auf *H. pylori* getestet wurden, sollte eine einwöchige Tripeltherapie und anschließend eine dreiwöchige Ulcustherapie durchgeführt werden. Bei Patienten, die keine NSAIDs einnehmen, ist keine PPI-Dauertherapie nach erfolgreicher Ulcus-Therapie und Eradikation notwendig.

Eine hochdosierte intravenöse PPI-Therapie sollten Patienten mit aktiver Blutung oder mit nicht blutenden sichtbarem Gefäß nach erfolgter endoskopischer, hämostatischer Therapie erhalten.

Medikamente, die das Risiko oberer gastrointestinaler Komplikationen erhöhen (zB. NSAID, ASS, COX-2-Inhibitoren) sollten nur in der niedrigsten effektiven Dosis als Monotherapie verabreicht werden.

Patienten mit geheiltem blutendem Ulcus, die *H. pylori* positiv sind und täglich NSAIDs, COX-2-Inhibitoren oder ASS einnehmen müssen, benötigen eine Komedikation mit PPIs. Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ist die Gabe von Naproxen plus PPI zu empfehlen, vorausgesetzt alternative Analgetika haben versagt. Besteht ein kardiovaskuläres Risiko, sollten keine COX-2-Inhibitoren verabreicht werden. Aspirin und NSAIDs sollten bei PUB nicht weiter eingenommen werden. Wenn der Ulcus geheilt wurde und die Eradikation erfolgreich war, können Aspirin und NSAIDs wieder eingesetzt werden, vorausgesetzt es besteht eine klare Indikation.

SSRI sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Blutungsrisiko, vor allem bei denjenigen, die Aspirin oder NSAIDs einnehmen, eingenommen werden. Alternativ kann die Gabe von Nicht-SSRI-Antidepressiva erfolgen. Orale Antikoagulantien oder Kortikosteroide sollten bei Blutungsrisiko (NSAID-, ASS-Therapie) ebenso mit Vorsicht eingenommen werden.

Eine Metaanalyse von 10 RCTs bestätigt den positiven Effekt der H. pylori-Eradikation in der Prävention wiederkehrender Ulcusblutungen. Eine Eradikation verminderte signifikant das Risiko rezidivierender Blutungen um 17% (95% CI 9-25%) mit einer NNT von 6 (95% CI 4-11%), verglichen mit einer alleinigen akuten Therapie des Ulcus. Verglichen zu einer akuten Ulcus-Therapie und anschließender Langzeittherapie reduzierte eine Eradikation rezidivierende Blutungen um 4,1% (95% CI 0,6-7,5%) mit einer NNT von 25 (95% CI 13-167). Hier ist der positive Effekt einer Eradikation zwar geringer, aber eine Eradikation ist auf jeden Fall Kosten-effektiver als eine Langzeitbehandlung mit PPIs (Sharma et al. 2001).

3.5 Zollinger Ellison Syndrom (ZES)

Pathophysiologisch ist das Zollinger Ellison Syndrom durch eine Hypergastrinämie charakterisiert, die von einem Gastrin-sezernierenden, neuroendokrinen Tumor mit Primärlokalisierung im Duodenum oder Pankreas resultiert.

Die chronische Hypergastrinämie führt zu einer Säurehypersekretion und konsekutiv zu rezidivierenden oder refraktären Ulcera im oberen Gastrointestinaltrakt oder zu einer chronischen Diarrhoe. Die Hälfte aller Patienten mit ZES hat Fernmetastasen in der Leber zum Zeitpunkt der Diagnose und ebenfalls die Hälfte aller Patienten mit ZES hat als Leitsymptom eine chronische Durchfallerkrankung, jedoch kein peptisches Ulcusleiden.

Zu den Symptomen zählen epigastrische Schmerzen (Häufigkeit 75%), chronische Diarrhoe (75%), GERD (45%) und peptische Ulcuserkrankungen in Zusammenhang mit Diarrhoe (>50%), wiederkehrende PUD, hartnäckige PUD und Ulcera mit atypischer Lokalisation.

Die Diagnose basiert im Wesentlichen auf der Anamnese, die Aufschluss gibt über rezidivierende Ulcusepisoden oder schwere Refluxösophagitiden, die auf Standardtherapieregime keine Besserung erfahren und/oder über eine chronische Diarrhoe.

Die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes sichert die Diagnose des peptischen Ulcusleidens. Ulcerationen, die gruppiert auftreten und selbst nach einer Resektion zurückkehren, sind häufig zu beobachten und somit verdächtig auf eine substantielle Hypersekretion von Säure.

Der biochemische Tumornachweis gelingt über erhöhte Serumgastrinspiegel. Der Serumgastrinspiegel kann im Nüchternzustand oder nach Stimulation mit Calcium oder Sekretin bestimmt werden. Zu beobachten ist, dass auch PPIs oder H2-Blocker erhöhte

Gastrinspiegel induzieren können (Banasch und Schmitz, 2007). Bei einem pH-Wert des Magensekretes von <2 und einem Serumgastrinspiegel >1000 pg/ml kann mit Sicherheit ZES diagnostiziert werden. Bei einem pH-Wert <2 und einem Serumgastrinspiegel zwischen 100-1000 pg/ml ist ein Secretin-Test durchzuführen (Tomassetti et al. 2005).

Die einzige Chance auf dauerhafte Heilung stellt die vollständige chirurgische Resektion dar und bei vorangeschrittenen Tumorstadien wird eine cytotoxische Therapie durchgeführt. Ist eine chirurgische Intervention nicht möglich, werden hochpotente PPIs in 2 bis 3-fach höheren Dosen, verglichen zu den Standarddosen, eingesetzt. Therapeutisches Ziel ist eine Erhöhung des Magensekrets auf pH >4 , um die Mucosa des oberen Gastrointestinaltraktes zu schützen. Dies geschieht mit einer Startdosis von täglich 60 mg Omeprazol (Banasch und Schmitz, 2007) und kann individuell auf bis zu 120 mg täglich erhöht werden. Zu beachten ist, dass ab einer Dosierung von 80 mg, die Gabe auf zweimal täglich aufgeteilt werden soll (Fachinformation, Stand 2009).

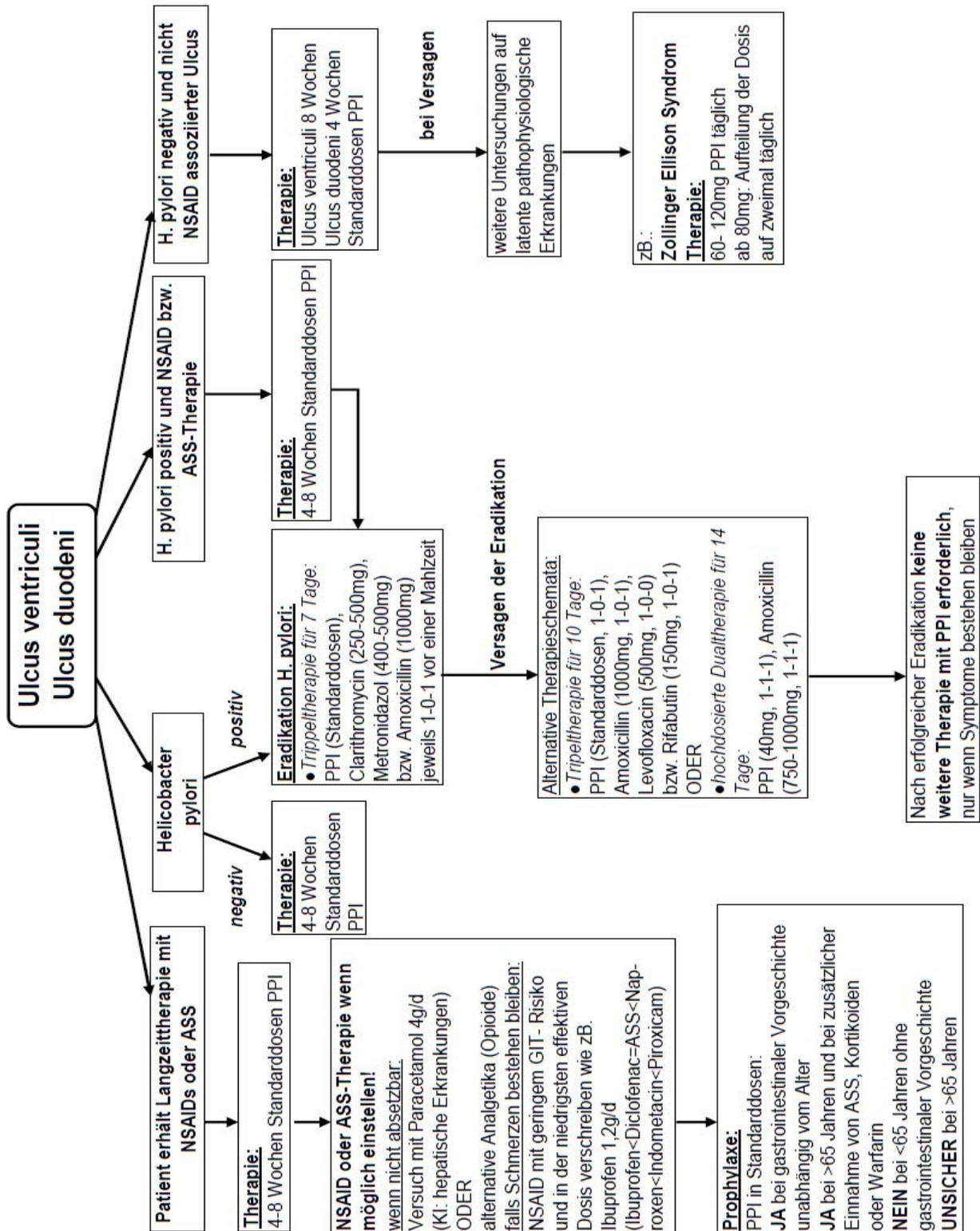


Abbildung 9 Therapie Peptische Ulcuserkrankung

4 CHECKLISTE

Indikationen der Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)					
Patient mit nicht untersuchter Dyspepsieweiter zu Punkt 1					
Patient leidet unter GERD/Ösophagitisweiter zu Punkt 5					
Patient erhält Eradikation des Helicobacter pyloriweiter zu Punkt 11					
Patient leidet unter einer peptischen Ulcuserkrankungweiter zu Punkt 15					
Patient erhält Langzeittherapie mit NSAIDs oder ASSweiter zu Punkt 22					
Patient leidet unter dem Zollinger Ellison Syndromweiter zu Punkt 26					
Patient benötigt eine Stressulcusprophylaxeweiter zu Punkt 29					
Patient hatte eine peptische Ulcusblutung und wurde bereits endoskopisch therapiertweiter zu Punkt 30					
	N/A	JA	NEIN	Falls NEIN G oder U	unzureichende Daten
Patient mit nicht untersuchter Dyspepsie					
1 Patient ohne KI/ Unverträglichkeit ¹ für PPI: PPI in Standarddosen ² für 4-8 Wochen ist verordnet bei Alter <55, kein Vorhandensein von Alarmfaktoren ³ und bei H. pylori Prävalenz <10% (Europa) 2 Patient mit H. pylori Prävalenz >10%: erhält zuerst kein PPI, sondern wird erst auf H. pylori getestet und bei positivem Ergebnis erfolgt Eradikation siehe Punkt 11 3 Patient mit H. pylori Prävalenz >10% bei dem H. pylori Test negativ oder Eradikationsversuch gescheitert ist: erhält PPI in Standarddosen ² für 4-8 Wochen 4 Patienten >55 Jahre oder bei Vorhandensein von Alarmfaktoren ³ : Endoskopie wird durchgeführt bei Diagnose GERD weiter zu Punkt 5 ; bei Diagnose Peptische Ulcuserkrankung weiter zu Punkt 15					
Patient mit Diagnose GERD/Ösophagitis					
Patient leidet an ERD (erosive reflux disease): 5 Patient ohne KI/ Unverträglichkeit ¹ für PPI: PPI ist verordnet 6 Patient erhält zur Akuttherapie 4-8 Wochen Standarddosen ² PPI 7 Patient erhält zur Rezidivprophylaxe Standarddosen bzw. niedrige Dosen PPI ⁴ Patient leidet an NERD (non erosive reflux disease): 8 Patient ohne KI/ Unverträglichkeit ¹ für PPI: PPI ist verordnet 9 Patient erhält zur Akuttherapie 4 Wochen Standarddosen ² PPI 10 Patient erhält zur Rezidivprophylaxe PPI in niedrigen Dosen on demand (=Bedarfstherapie <3mal pro Woche) ⁵					
Eradikation Helicobacter pylori					
11 Patient ist H. pylori positiv und erhält eine Kombinationstherapie von PPI in Standarddosen ² mit Antibiotika für insgesamt 7 Tage nach empfohlener Erstlinientherapie ⁶					

<p>12 Patient ist nach erfolgter Eradikation weiterhin positiv auf H. pylori: erhält eine weitere Eradikation für 10 Tage nach empfohlener Zweitlinientherapie⁶</p> <p>13 Patient bekommt nach erfolgreicher Eradikation keine weitere Behandlung mit PPI</p> <p>14 Patient bekommt nach erfolgreicher Eradikation PPI, wenn Symptome bestehen bleiben</p>					
Patient mit Diagnose Peptische Ulcus-erkrankung (Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni)					
<p>15 Patient ohne KI/ Unverträglichkeit¹ für PPI: PPI ist verordnet</p> <p>16 Patient hat einen Ulcus ventriculi und erhält 8 Wochen Standarddosen² PPI</p> <p>17 Patient hat einen Ulcus duodeni und erhält 4 Wochen Standarddosen² PPI</p> <p>18 Patient erhält nach erfolgreicher Heilung kein PPI zur Dauertherapie, außer Patient nimmt zusätzlich NSAIDs oder ASS zu sich siehe Punkt 22</p> <p>19 Patient ist H. pylori negativ und nimmt kein NSAID oder ASS zu sich: erhält Standarddosen² PPI für 4-8 Wochen</p> <p>20 Patient ist H. pylori positiv und nimmt kein NSAID oder ASS zu sich: erhält PPI in Kombination mit Antibiotika zur Eradikation⁶ zurück zu Punkt 11</p> <p>21 Patient ist H. positiv und nimmt NSAIDs oder ASS zu sich: erhält zuerst PPI in Standarddosen² für 4-8 Wochen zur Heilung und darauffolgend eine Eradikation⁶ mit PPI und Antibiotika siehe Punkt 11, falls Langzeittherapie mit NSAIDs fortgesetzt werden muss siehe Punkt 22</p> <p>22 Patient nimmt NSAIDs oder ASS ein und ist <65 Jahre und hat keine gastrointestinale Vorgeschichte: erhält <u>keinen</u> PPI zur Prophylaxe⁷</p> <p>23 Patient nimmt NSAIDs oder ASS ein und hat eine gastrointestinale Vorgeschichte: erhält PPI in Standarddosen² als Prophylaxe⁷</p> <p>24 Patient nimmt NSAIDs oder ASS ein und ist >65 und nimmt zusätzlich zu NSAIDs ASS, Kortikoide oder Warfarin ein: erhält PPI in Standarddosen² als Prophylaxe⁷</p> <p>25 Patient nimmt ASS und Clopidogrel ein: erhält PPI in Standarddosen² als Prophylaxe⁷</p>					
Patient mit Diagnose Zollinger Ellison Syndrom					
<p>26 Patient ohne KI/ Unverträglichkeit¹ für PPI: PPI ist verordnet</p> <p>27 Patient erhält 60-120 mg täglich</p> <p>28 Patient erhält PPI Dosis von >80 mg und diese Dosis wird auf zweimal täglich aufgeteilt</p>					
Stressulcusprophylaxe					
<p>29 Patient leidet an einer schweren Erkrankung wie ARDS, Schock mit Hypotension, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, Schädelhirntraumata mit neurochirurgischen Eingriffen, Leber-, Nierenversagen oder steht unter andauernder mechanischer Beatmung: erhält PPI 40 mg peroral/d bzw. iv/d</p>					
Obere Gastrointestinale Blutungen					
<p>30 Patient erhält nach erfolgter endoskopischer Intervention eine</p>					

Bolusinjektion von 80 mg und darauffolgend 8 mg/h für 72h einen PPI ⁸ , darauffolgend 40 mg/d peroral					
N/A- Nicht anwendbar, G- Gerechtfertigt, U- Ungerechtfertigt					

¹ bei KI/Unverträglichkeit (schwere Leberfunktionsstörungen, eingeschränkte Nierenfunktion) H2- Blocker anwenden

² Standarddosen laut Fachinformation (Stand 2009):

Wirkstoff	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
DDD	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
ERD Therapie/Prophylaxe	20-40 mg/ 10-20 mg	30 mg/15 mg	20 mg/20 mg	20 mg/ 10-20 mg	40 mg/20 mg
NERD Therapie/Prophylaxe	10- 20 mg	15- 30 mg	20 mg	10 mg	20 mg
Eradikation H. pylori	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Ulcus duodeni/ventriculi	20-40 mg	30 mg	-	20 mg	-
NSAID-assoziierter Ulcus Therapie/Prophylaxe	20 mg/ 20 mg	30 mg/ 15-30 mg	-/20 mg	-	20 mg/20 mg
Zollinger Ellison Syndrom	60-120 mg	60-180 mg	80-160 mg	60-120 mg	80-160 mg

*DDD (defined daily dose) = angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikationen eines Arzneimittels bei Erwachsenen laut WHO

³ Alarmfaktoren: Erbrechen, Blutung, Anämie, Dysphagie, unerklärbarer Gewichtsverlust

⁴ nach 1-2 Jahren soll Auslassversuch erfolgen laut AWMF 2008

⁵ nach 3-6 Monaten soll Auslassversuch erfolgen (Tytgat et al. 2007)

⁶ Eradikation:

Erstlinientherapie

Tripeltherapie für 7 Tage: PPI (Standarddosen, 1-0-1), Clarithromycin (250-500 mg, 1-0-1), Metronidazol (400-500 mg, 1-0-1) bzw. Amoxicillin (1000 mg, 1-0-1);

alternativ: Sequentialtherapie für 10 Tage: PPI (Standarddosen, Tag 1-10, 1-0-1), Amoxicillin (1000 mg, Tag 1-5, 1-0-1), Clarithromycin (500 mg, Tag 6-12, 1-0-1), Metronidazol (500 mg, Tag 6-10, 1-0-1) oder

Vierfachtherapie für 7 Tage: PPI (Standarddosen, 1-0-1), Clarithromycin (250-500 mg, 1-0-1), Metronidazol (400 mg, 1-0-1), Amoxicillin (1000 mg, 1-0-1)

Zweitlinientherapie:

Tripeltherapie für 10 Tage: PPI (Standarddosen, 1-0-1), Amoxicillin (1000 mg, 1-0-1), Levofloxacin (500 mg, 1-0-0) bzw. Rifabutin (150 mg, 1-0-1) oder PPI (Standarddosen, 1-0-1), Amoxicillin (750-1000 mg, 1-1-1), Metronidazol (400-500 mg, 1-1-1);

alternativ: Hochdosierte Dualtherapie für 14 Tage: PPI (40 mg, 1-1-1), Amoxicillin (750-1000 mg, 1-1-1)

(AWMF 2008)

⁷ Falls NSAIDs nicht abgesetzt werden können:

Versuch mit Paracetamol (KI: hepatische Erkrankungen) 4 g/d oder alternative Analgetika (Opioide), bei Versagen: NSAID mit geringstem GIT-Risiko und in der niedrigsten effektiven Dosis verschreiben wie Ibuprofen 1,2 g/d

(Ibuprofen<Diclofenac=ASS<Naproxen<Indometacin<Piroxicam)

(GESA 2008)

⁸ laut Studien kommt es dadurch zu einer Reduktion der Rezidiv-Blutungsraten (Lau et al. 2000; Barkun et al. 2003; Leontiadis et al. 2005; SIGN 2008)

Quellenangabe:

SIGN 2008; NICE 2004; AWMF 2008; Maastricht 2-2000 Consensus Report 2002; ACCF/ACG/AHA 2008; SIGN 2003; CanDys 2005; The Vevey NERD Consensus Group 2009; AGA 2005; AGA 2008; ACG 2005; DGVS 2005

5 ERGEBNIS und DISKUSSION

Die erstellte Checkliste wurde bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf 3 Kardiologie-Stationen in einem Zeitraum von 2 Wochen im SMZO Wien getestet. Es konnte auf diesen Stationen lediglich der Bereich der Ulcus-Prophylaxe untersucht werden.

Insgesamt wurden 109 Patienten erfasst. Davon erhielten 38 Patienten einen PPI. Bei 10 Patienten war die PPI-Gabe gerechtfertigt und bei 28 Patienten nicht gerechtfertigt.

Hauptgrund (17 Patienten) der nicht gerechtfertigten Gabe war der Einsatz von PPIs als Gastroprotektion bei Multimedikation. Weder aktuelle Studien und Guidelines noch die Fachinformation sehen eine Multimedikation als eine Indikation für PPIs an.

Bei 11 Patienten erfolgte eine von der empfohlenen Dosis abweichende Dosierung bei der Ulcus-Prophylaxe. Jeder dieser 11 Patienten erhielt zur Prophylaxe eine tägliche Dosis von 40 mg Pantoprazol. Vorgeschrieben wird jedoch eine tägliche Dosis von 20 mg Pantoprazol zur Prophylaxe (Fachinformation, Stand 2009).

Bei keinem der Patienten wurden Generika eingesetzt. Aufgrund der belegten Bioäquivalenz sind durch Verordnung von Generika im Vergleich zu Originalpräparaten keine Qualitätseinbußen zu befürchten und Kosten könnten gesenkt werden.

7 Patienten, die mit ASS und Clopidogrel behandelt wurden, erhielten keinerlei Gastroprotektion. Clopidogrel in der Kombination mit ASS ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, bei Patienten nach einer Stent-Implantation und bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung indiziert (Fachinformation, Stand 2008). Mehrere Studien (CURE, MATCH, CHARISMA) bestätigten, dass die kombinierte Gabe von ASS plus Clopidogrel signifikant das gastrointestinale Risiko im Vergleich zu der jeweiligen Monotherapie erhöht (ACCF/ACG/AHA 2009). Durch die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel und ASS erhöht sich das gastrointestinale Risiko von Faktor 1,8 auf Faktor 7,1 (AWMF 2009).

Ein umstrittener Punkt ist die Auswahl der gastroprotektiven Begleittherapie bei der gleichzeitigen Einnahme von ASS und Clopidogrel. Wie schon im Kapitel „Interaktionen“ angeführt, existieren widersprüchliche Empfehlungen in Bezug auf die Kombination von Clopidogrel und PPIs. Evidenzbasierte Guidelines (AWMF 2008; ACCF/ACG/AHA 2008) und die FDA (2007) empfehlen aufgrund fehlender Evidenz PPIs, während laut Austriacodex (Stand 2009) und der EMEA (2009) die zusätzliche Gabe von CYP2C19-Enzyminhibitoren wie Omeprazol die antiaggregatorische bzw. die kardioprotektive Wirksamkeit von Clopidogrel vermindern kann und daher während einer Behandlung mit Clopidogrel alternativ H2-Blocker eingesetzt werden sollten. Bei Notwendigkeit eines PPIs sollte Pantoprazol den Vorzug gegeben werden. Laine und Hennekens (2009) empfehlen die Einhaltung eines Intervalls von 12-20 Stunden zwischen der PPI- und der Clopidogrel-Einnahme. Auch bei der Anwendung der Checkliste konnte festgestellt werden, dass in der Praxis bei der Mehrzahl dieser Patienten H2-Blocker verschrieben wurden.

Die Erstellung dieser Checkliste erfolgte nach evidenzbasierten Guidelines (AWMF 2008; ACCF/ACG/AHA 2008), die aufgrund der derzeitigen Datenlage PPIs als protektive Strategie empfehlen.

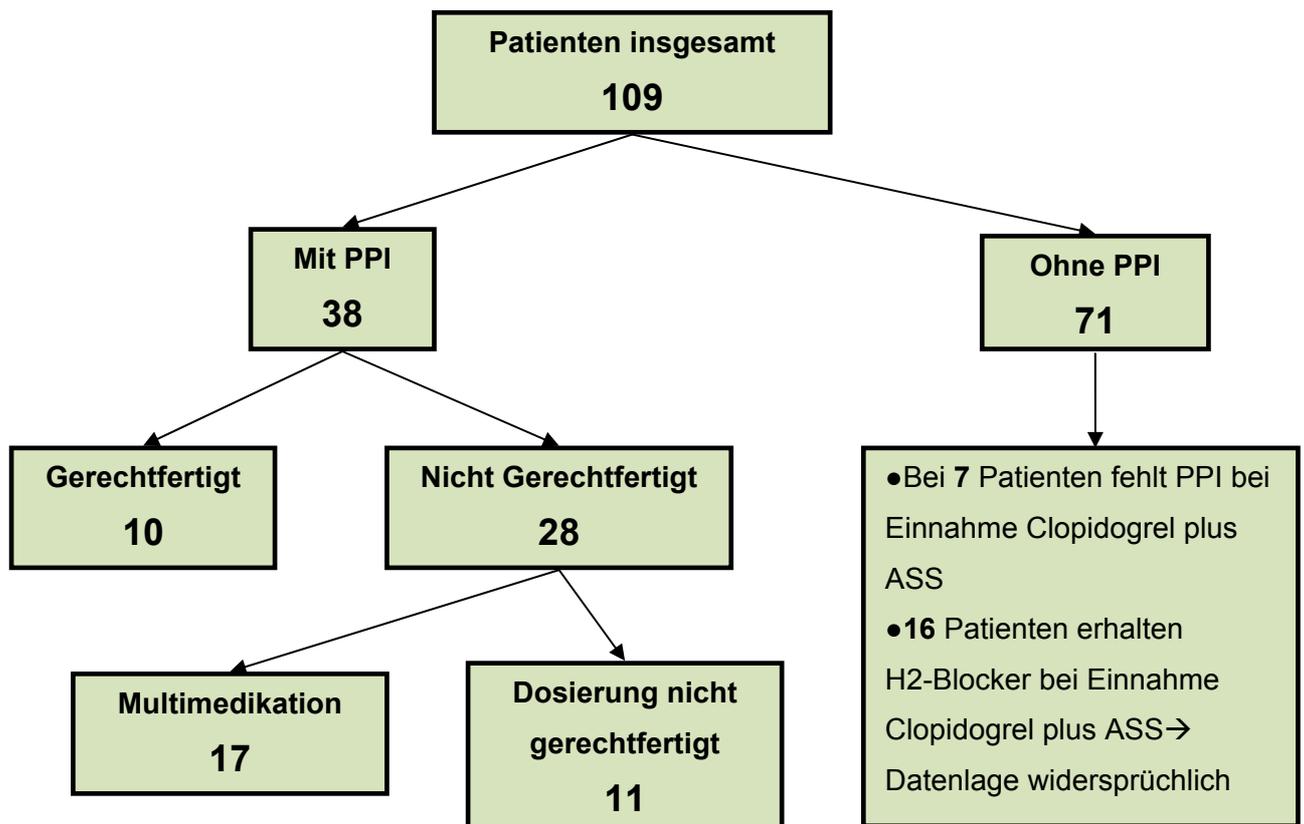


Abbildung 10 Auswertung der Checkliste

Aus der Datenerhebung ist ersichtlich, dass bei etwa 74% der Patienten eine nicht gerechtfertigte PPI-Gabe erfolgte. Eine weitere Überprüfung des Ist-Zustandes mithilfe der erarbeiteten Checkliste ist daher auf jeden Fall sinnvoll. Vor allem um die anderen Indikationsgebiete - wie die gastroösophageale Refluxerkrankung, duodenale und gastrale Ulcera, peptische Ulcusblutung, Eradikation H. pylori, Stressulcusprophylaxe und Zollinger Ellison Syndrom - abzudecken und um festzustellen, ob auch hier von den Empfehlungen abweichende Verschreibungen erfolgen.

Nicht nur aus ökonomischen, sondern vor allem aus gesundheitlichen Gründen muss darauf geachtet werden, dass Medikamente, auch wenn ihr Sicherheitsprofil sehr gut ist, mit Bedacht und nicht leichtfertig abgegeben werden. Denn jedes Medikament bringt neben der erwünschten Wirkung auch unerwünschte Wirkungen mit sich.

Es treten immer mehr neue Erkenntnisse über Nebenwirkungen bei einer PPI-Langzeiteinnahme und über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf (siehe Kapitel „Nebenwirkungen“ und Kapitel „Interaktionen“). Vor allem ältere, multimorbide Menschen, die mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnehmen müssen und oft mit hohen PPI-Dosen behandelt werden, sind davon betroffen.

Zur Senkung der Verschreibungsraten sowie der Kosten, sollte sorgfältig überprüft werden, ob überhaupt eine Indikation für PPIs vorliegt. Häufig werden PPIs auch beim Reizdarmsyndrom und unspezifischen Oberbauchbeschwerden oder sogar bei Lifestyle-bedingten Schmerzen nach fetthaltiger Mahlzeit oder Alkoholkonsum verschrieben. Für diese Indikationen stehen uns andere Arzneimittel, vor allem auch OTC-Präparate zur Verfügung. Weiters könnten die hohen Kosten durch den Einsatz von Generika, die zahlreich vorhanden sind (siehe Tabelle im Appendix), reduziert werden.

Um eine evidenzbasierte gerechtfertigte PPI-Gabe zu gewährleisten, sollten folgende Punkte befolgt werden:

- Verzicht auf nicht indizierte PPI-Begleittherapie bei chronischer NSAID/ASS-Therapie
- Einhaltung der zugelassenen Dosierungen bei indizierter PPI-Prophylaxe
- Verzicht auf Fortsetzung der Behandlung mit PPIs nach erfolgreicher H. pylori-Eradikation
- Versuch der Dosisreduktion bei Patienten mit GERD und nach Akutbehandlung des Ulcus

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die 5 verfügbaren Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol) sind die wirksamsten Inhibitoren der Magensäure-Sekretion. Sie werden deshalb als Mittel der ersten Wahl bei säurebedingten Erkrankungen wie GERD, peptische Ulcuserkrankung und zur Eradikation des *Helicobacter pylori* eingesetzt.

PPIs haben ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, weshalb sie sehr häufig und ohne vorliegende gerechtfertigte Indikation verschrieben werden. Auch PPIs zeigen unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem bei Langzeiteinnahme, und interagieren mit anderen Arzneistoffen durch Senkung des pH-Wertes im Magen oder durch Interaktion über das CYP2C19-Enzym.

Auch aus ökonomischen Gründen sollte darauf geachtet werden, ob überhaupt eine Indikation für PPIs vorliegt. Ist die Verabreichung eines PPIs gerechtfertigt, können preisgünstigere Generika eingesetzt werden.

Es existieren mehrere Guidelines (AWMF 2008; NICE 2004; SIGN 2003/2008; GESA 2008; CanDys 2005; ACCF/ACG/AHA 2008; ACG 2005; AGA 2005) und aktuelle Studien, die als Hilfestellung für eine gerechtfertigte PPI-Gabe fungieren können. Auch wenn es kleinere Unterschiede zwischen den Guidelines gibt, was die Therapiedauer und Dosierung betrifft, weisen sie mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede auf. Nach sorgfältiger Literatur-Recherche wurden die Informationen aus den Guidelines und aktuellen Studien zusammengefasst und miteinander verglichen. Mit deren Hilfe wurden Vergleichstabellen und evidenzbasierte Therapiepfade zur jeweiligen Indikation erstellt.

Weiters wurde eine Checkliste angefertigt, mit deren Hilfe überprüft werden kann, ob die PPI-Gabe gerechtfertigt oder nicht gerechtfertigt ist. Die Überprüfung der Anwendbarkeit der Liste erfolgte im SMZO Wien auf 3 Kardiologie-Stationen, weshalb lediglich das Themengebiet der Ulcus-Prophylaxe erfasst werden konnte.

Es zeigte sich, dass bei einer Mehrzahl der Patienten die PPI-Gabe nicht gerechtfertigt war. Insgesamt wurden 38 Patienten, die mit PPIs behandelt wurden, erfasst. Nur bei 10 dieser Patienten erfolgte eine gerechtfertigte Gabe. Bei 28 Patienten erfolgte eine PPI-Gabe, die nicht als gerechtfertigt angesehen werden kann.

Die Gründe der nicht gerechtfertigten Gabe waren eine PPI-Gabe bei Multimedikation und eine zu hohe Dosis bei der Prophylaxe NSAID/ASS-assoziiertes Ulcera.

Weiters konnte festgestellt werden, dass die simultane Gabe von Clopidogrel plus PPI sehr umstritten ist. Guidelines empfehlen im Gegensatz zum Austriacodex diese Kombination. Auch in der Praxis wird von dieser Kombination abgeraten und stattdessen werden H₂-Blocker eingesetzt.

Eine weitere Datenerhebung mithilfe der erstellten Checkliste ist auf jeden Fall sinnvoll. Vor allem auch, um die anderen Indikationsgebiete der PPIs zu durchleuchten und um weitere Gründe eventuell nicht gerechtfertigter PPI-Verschreibungen zu ermitteln, mit dem Ziel des rationalen Einsatzes der Protonenpumpeninhibitoren.

7 ABKÜRZUNGEN

ACS	acute coronary syndrome
ADP	Adenosindiphosphat
AIN	acute interstitial nephritis
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ARR	absolute risk reduction
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the curve
CAD	coronary artery disease
C_{max}	maximal concentration
CAP	community acquired pneumonia
COPD	chronic obstructive lung disease
CI	confidence interval
Cl	systemische Clearance
COX	Cyclooxygenase
CV	cardiovascular
EM	extensive metabolizer
ERD	erosive reflux disease
F	Bioverfügbarkeit
fe	fraction excreted in unchanged form into urine
fu	fraction of drug unbound in plasma
GERD	gastroesophageal reflux disease
GIT	Gastrointestinaltrakt
hetEM	heterozygote extensive metabolizer
H. pylori	Helicobacter pylori
IgG	Immunglobulin G
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
MUPS	multiple unit pellet system
NAB	nocturnal acid breakthrough
NERD	non erosive reflux
NNT	number needed to treat
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs
NUD	non ulcer disease
OTC	over the counter

OR	odds ratio
P	Wahrscheinlichkeit
PAC	PPI plus Amoxicillin plus Clarithromycin
PCI	percutaneous coronary intervention
PCR	polymerase chain reaction
PM	poor metabolizer
PMC	PPI plus Metronidazol plus Clarithromycin
PPI	proton pump inhibitor
PRI	platelet reactivity index
PUB	peptic ulcer bleeding
PUD	peptic ulcer disease
RCT	randomized controlled trial
RR	relative risk
RRR	relative risk reduction
SD	standard deviation
SSRI	selective Serotonin Reuptake Inhibitor
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{max}	time to maximal plasma concentration
TT	Tripeltherapie
TXA2	Thromboxan A2
UGIB	upper gastrointestinal bleeding
UGIE	upper gastrointestinal event
V	Verteilungsvolumen
VASP	vasodilatator-stimulated phosphoprotein
ZES	Zollinger Ellison Syndrom

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Chemische Struktur der PPIs (Schubert-Zsilavec und Stark, 2005).....	3
Abbildung 2 Wirkmechanismus der PPIs (Schubert-Zsilavec und Stark, 2005).....	5
Abbildung 3 Therapie "nicht untersuchte" Dyspepsie	19
Abbildung 4 Therapie GERD	28
Abbildung 5 Helicobacter pylori (accessed via: www.cab.unimelb.edu.au/images/helico.jpg)	31
Abbildung 6 CV/GI Risiko nicht-selektiver NSAIDs und COX-2-Inhibitoren (Antman et al. 2007)	42
Abbildung 7 Gastrointestinales Risiko der NSAIDs (RR 95% CI) (GESA 2008)	45
Abbildung 8 Schema zur Reduktion GI Blutungen (ACCF/ACG/AHA 2009).....	47
Abbildung 9 Therapie Peptische Ulcuserkrankung	56
Abbildung 10 Auswertung der Checkliste.....	61
Abbildung 11 Appendix Checkliste SMZOst.....	79

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Pharmakokinetische Eigenschaften der PPIs (Shi et al. 2008)	8
Tabelle 2 Dosierungen (Fachinformation, Stand 2009).....	9
Tabelle 3 intravenöse vs perorale PPI-Indikation	15
Tabelle 4 Vergleich Guidelines: „nicht untersuchte“ Dyspepsie	20
Tabelle 5 Vergleich Guidelines GERD	29
Tabelle 6 Empfohlene Erstlinientherapie (AWMF 2008)	37
Tabelle 7 Empfohlene Zweitlinientherapie (AWMF 2008)	38
Tabelle 8 Vergleich Guidelines: H. pylori-Infektion.....	39
Tabelle 9 Risikofaktoren für NSAID-induzierte Komplikationen (GESA 2008).....	40
Tabelle 10 Empfehlungen bei chronischer NSAID-Einnahme (Dubois et al. 2004)	43
Tabelle 11 Vergleich Guidelines: Ulcusprophylaxe bei NSAID/ASS-Dauertherapie	50
Tabelle 12 Appendix Fachinformation Stand 2009	77

10 LITERATURLISTE

ACCF/ACG/AHA: Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ (2008)

ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. JACC 52(18):1502–17

American Gastroenterological Association: American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease; Gastroenterology 2008; 135:1383–1391

American Gastroenterological Association: American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia; Gastroenterology 2005; 129: 1756-1780

Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA (2007) Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation (doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424)

Austriacodex, Interaktionen Austria WEB, Stand 23.11.09

Austriacodex Fachinformation 2008/2009

AWMF: Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehle S, Morgner A, Peitz U, Preiß J, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer, Suerbaum A, Timmer A, Treiber G, Vieth M (2008) S3-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 2008 -AWMF-Register-Nr. 021/001;

(accessed via <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/021-001.htm>)

Banasch M, Schmitz F (2007) Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. Wien Klin Wochenschr 119 (19–20): 573–578

Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN (2005) Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 21:677-686

Biecker E, Heller J, Schmitz V, Lammert F, Sauerbruch T (2008) Effiziente Diagnostik und Therapie oberer gastrointestinaler Blutungen. *Deutsches Ärzteblatt* 5:85-94

British Society of Gastroenterology: Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined oesophagus, 2005 (accessed via:<http://www.bsg.org.uk>)

Calvet X, Garcia N, López T, Gisbert JP, Genea E, Roque M (2000) A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 603-609

CanDys: Veldhuyzen van Zanten S, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, Thomson A, Bursley F (2005) Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: An update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol* 19: 285-303

CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 348:1329-1339

Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ (2005) Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 352:238–44

CHARISMA: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ (2006) Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 354:1706 –1717

Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, FitzGerald GA (2002) Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*. 296 (5567):539-41

Chiba N, Veldhuyzen van Zanten S, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E (2002) Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment—*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 324:1012

Cibor D, Ciećko-Michalska I, Owczarek D, Szczepanek M (2006) Optimal maintenance therapy in patients with non-erosive reflux disease reporting mild reflux symptoms – a pilot study. *Advances in Medical Sciences* 51:336-339

CURE: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 345:494 –502.

DGVS: Koop H, Schepp W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J (2005) Consensus Conference of the DGVS on Gastroesophageal Reflux. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 43:165–194 (doi:10.1055/s-2005-857877)

Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L (2004) Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 197–208 (doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x)

EMA: European Medicines Agency: Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors; EMA/328956/2009 (doi:<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>)

FDA: United States Food and Drug Administration: Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) (accessed via <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079520.htm>)

Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P (2006) Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 (2): CD003840

Ford AC, Moayyedi P (2008) Current Guidelines for Dyspepsia Management. *Dig Dis* 26:225-230 (doi: 10.1159/000121351)

Füllgraf G, Brune K, Lemmer B (2006) *Pharmakotherapie: Klinische Pharmazie* 13. Auflage; Heidelberg: Springer Medizin Verlag

GESA: Gastroenterological Society of Australia: Digestive Health Foundation 2008: NSAIDs and the Gastrointestinal Tract

(accessed via: <http://www.gesa.org.au/pdf/booklets/GesaNSAIDSClinical.pdf>)

Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J (2008) Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin. The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) Study. *JACC* 51(3):256–60 (doi:10.1016/j.jacc.2007.06.064)

Gisbert JP, Pajares JM (2005) Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 21: 795–804

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW (2007) Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 82(3):286-296

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW (2005) Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding; *BMJ* (doi: 10.1136/bjm.38356.641134.8F)

Holtmann G, Howden CW (2004) Review article: management of peptic ulcer bleeding—the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 19 (1):66-70

Hoover JG, Schumaker AL, Franklin KJ (2009) Use of Intravenous Proton-Pump Inhibitors in a Teaching Hospital Practice. *Dig Dis Sci* 54:1947–1952 (doi: 10.1007/s10620-008-0568-4)

Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH (2002) Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 359(9300):14-22

Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK (2006) Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 4: 860-865

Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, Lee VWY, Lee KKC, Cheung FKY, Siu P, Enders KW, Sung JJY (2007) Omeprazole before Endoscopy in Patients with Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 356:1631-40

Lau JY, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SKH, Wu JCY, Chan FKL, Enders KW, You JHS, Lee CW, Chan ACW, Chung SCS (2000) Effect of intravenous Omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 343:310-316

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson, Carlo Patrono JR (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 332: 1302-1308

Klotz U (2009) Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). *Eur J Clin Pharmacol* 65:1-2

Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR (2003) A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 1015-1019

Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ (2004) Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs *JAMA* 292:1955-60

Laine L, Hennekens C (2009) Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? PPI-Clopidogrel Interaction. *The American Journal of Gastroenterology* 105 (1) (doi:10.1038/ajg.2009.638)

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P (2007) Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *American Journal of Gastroenterology* 102:2047-56.

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW (2005) Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 22:169-174

Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A
Graham DY, Tytgat G & The European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG) (2002) Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 167-180

MATCH: Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 364:331–7.

Meija A, Kraft WK (2009) Acid Peptic Diseases: Pharmacological Approach to Treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2(3):295-314

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8.Auflage; Stuttgart: Wiss.Verl.-Ges

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B on behalf of the Dyspepsia Review Group (2000) Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 321:659–64

Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GNJ, Tack J, Heading RC, Holtman G, Moss SF on behalf of the Vevey NERD Consensus Group (2009) Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease –The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 80:74–88
(doi: 10.1159/000219365)

NICE: North of England Dyspepsia Guideline Development Group NICE (2004): Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care (accessed via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG017fullguideline.pdf>)

Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Cascavilla L, Longo MG, Niro V, Andriulli A, Scarcelli C, Mario F (2004) Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 1091–1097

(doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02246)

Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuian R, Castell DO (2005) Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus*. 18(6):370-373

Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS (1999) Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate.

Am J Ther. 6(6):313-21

Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C (2009) Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research* 59:135–153

Schubert-Zsilavec M, Stark H (2005) Strukturen, Mechanismen und Entwicklungen.

Protonenpumpeninhibitoren. *Pharm. Unserer Zeit* 3 (doi:10.1002/pauz.200500118)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) SIGN Publication Number 105, Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guide. Edinburgh: SIGN (accessed via <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign105.pdf>)

Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW (2001) Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1939-1947

Shi S, Klotz U (2008) Proton pump inhibitors: an update of their clinical use

and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935–951

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia: A national clinical guideline. 2003 (accessed via <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign68.pdf>)

Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B (2009) Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 157:148.-148 (doi:10.1016/j.ahj.2008.09.017)

Talley NJ, Vakil N (2005) The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 100: 2324–2337) (doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00225.x)

Targownik LE., Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD (2008) Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related Fractures. *CMAJ* 179(4):319-26

Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, Corinaldesi R (2005) Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome. *World J Gastroenterol* 11(35):5423-5432

Tonini M, Vigneri S, Neri M, Cuomo R, Savarino V, Pace F (2007) Potential Options to Optimize Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease with Proton Pump Inhibitors. *Digestion* 76:171-178 (doi: 10.1159/000111985)

Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, Hasselgren G, Larkö A, Wrangstadh M (2001) One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13(12):1457-65

Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, Hungin APS, Batchelor HK (2008) New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 27:249–256 (doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x)

Vakil N, Fennerty MB (2003) Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 18: 559–568

Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M (2008) Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 868-877

WGKK, Stand 2009

(accessed via: http://www.wgkk.at/mediaDB/544825_TherapieInfoMai2009.pdf)

Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO (2001) Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 1351-1356

Yang YX, Lewis JD, Epstein S (2006) Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* 296(24):2947-2953 (doi:10.1001/jama.296.24.2947)

Yuan Y, Padol IT, Hunt RH (2006) Peptic ulcer disease today. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 3/2: 80-89

11 APPENDIX

Arzneistoff	Esomeprazol	Rabeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Omeprazol
Medikamente	Nexium, Esomeprazol 1A Pharma, Esomeprazol Hexal, Esomeprazol Sandoz	Pariet	Agopton, Lansobene, Lansohexal, Lansoprazol Actavis, Lansoprazol Alternova, Lansoprazol Arcana, Lansoprazol Interpharm, Lansoprazol +pharma, Lansoprazol Sandoz, Lansoprazol Universal Farma	Gastroloc, Panprabene, Pantobyk, Pantoloc, Pantoprazol 1A Pharma, Pantoprazol Actavis, Pantoprazol Alternova, Pantoprazol Arcana, Pantoprazol G.L., Pantoprazol Merck, Pantoprazol Nycomed, Pantoprazol Ranbaxy, Pantoprazol Sandoz, Pantoprazol Teva, Zurcal	Gastrobene, Gastroplex, Losec, Medoprazol, Novok, Omec, Omepralan, Omeprazol 1A Pharma, Omeprazol Actavis, Omeprazol Alternova, Omeprazol G.L., Omeprazol Genericon, Omeprazol ratiopharm, Omeprazol Sandoz, Omeprazol Stada, Omeprazol Teva
Darreichungsform	magensaftresistentes Granulat: 10 mg; magensaftresistente Tabletten: 20, 40 mg; i.v.: 40 mg	Filmtabletten: 10, 20 mg	Kapseln: 15, 30 mg	Filmtabletten: 20, 40 mg magensaftresistente Tabletten: 20, 40 mg Trochenstechampulle: 40 mg	Kapseln: 10, 20, 40 mg Trochenstechampulle: 40 mg
Ulcus duodeni		TD: 20 mg 4-8 Wochen	TD: 30 mg 2-4 Wochen		TD: 20-40 mg 2-4 Wochen
Ulcus ventriculi		TD: 20 mg 6-12 Wochen	TD: 30 mg 4-8 Wochen		TD: 20-40 mg 4-8 Wochen
Symptomatische gastroösophageale Refluxerkrankung	TD: 20 mg täglich	TD: 10 mg 4 Wochen; bei Symptombesserung 10mg on demand	TD: 15-30 mg 4 Wochen	TD: 20 mg 2-4 Wochen	TD: 10- 20 mg 2-4 Wochen
Refluxösophagitis	ERD TD: 40 mg 4-8 Wochen	erosive od. ulcerative GERD: TD: 20 mg 4-8 Wochen	TD: 30 mg 4-8 Wochen	TD: 20 mg 4-8 Wochen	TD: 20 mg 4-8 Wochen TMD: 40 mg
Prophylaxe der gastroösophagealen Refluxerkrankung	TD: 20 mg täglich	TD: 10-20 mg	TD: 15 mg TMD: 30 mg	Rezidivprävention: TD: 20 mg bei Rezidiv: 40 mg und nach Abheilung: 20 mg bei milder Refluxerkrankung: TD: 20 mg bei Bedarf	TD: 10- 20 mg
NSAID assoziierter Ulcus (meist Ulcus ventriculi)	TD: 20 mg 4-8 Wochen		TD: 30 mg 4-8 Wochen		TD: 20 mg 4-8 Wochen
Prophylaxe NSAID assoziierter Ulcus	TD: 20 mg täglich		TD: 15 mg TMD: 30 mg	TD: 20 mg	TD: 20 mg
Eradikation H. pylori	20 mg 2mal tgl +Amoxicillin (1 g)+Clarithromycin (500 mg) (1 Woche)	20 mg 2mal tgl +Amoxicillin (1 g)+Clarithromycin (500 mg) (1 Woche)	30 mg 2mal tgl +Clarithromycin (250-500 mg) +Amoxicillin (1 g) oder Clarithromycin (250 mg) +Metronidazol (400-500 mg) (1 Woche)	40 mg 2mal tgl +Amoxicillin (1 g) +Clarithromycin (500 mg) oder 40 mg 1-2mal tgl +Metronidazol (500 mg) +Clarithromycin (250-500 mg) oder 40 mg 2mal tgl +Amoxicillin (1 g) +Metronidazol (500 mg)	Tripeltherapie (1 Woche) 20 mg 2mal tgl +Amoxicillin (1 g) +Clarithromycin (500 mg) oder 20 mg 1-2mal tgl +Clarithromycin (250 mg) +Metronidazol (500 mg) oder 40 mg 1mal tgl +Amoxicillin (500 mg) +Metronidazol (500 mg) jeweils 3mal tgl Dualtherapie (2 Wochen) 40 mg tgl+ Amoxicillin (1,5 mg) aufgeteilt auf 2-3 Dosen oder 40 mg tgl +Clarithromycin (500mg) 3mal tgl
säurebedingte Dyspepsie					TD: 10-20 mg 2 Wochen
Säureaspirationsprophylaxe					Je 40 mg am Vorabend und am Morgen des Operationstages
Zollinger Ellison Syndrom	Startdosis: 40 mg 2mal tgl TD: 80-160 mg MTD: 160 mg (2 Gaben tgl)	TD: 60 mg MTD: 120 mg (2 Gaben tgl)	TD: 60 mg MTD: 180 mg über 120 mg: 2 Gaben tgl	TD: 80 mg MTD: 160 mg über 80 mg: 2 Gaben tgl	TD: 60 mg (20-120 mg) über 80 mg: 2 Gaben tgl

Tabelle 12 Appendix Fachinformation Stand 2009

PATIENT BEKOMMT PPI

- Patient hat FLORIDES ULCUS JA siehe 1 N
- Patient erhält ULCUS-PROPHYLAXE JA siehe 2 N **alles NEIN: kein PPI**
- Patient hat GERD (gastroösophagealer Reflux) JA siehe 3 N

- 1 Ulcus durch NSAID-Einnahme THERAPIE: 4-8 Wochen PPI
Omeprazol 20mg, Esomeprazol 20mg, Lansoprazol 30mg
- Ulcus H. pylori assoziiert ERADIKATION: Tripeltherapie für 7 Tage
Clarithromycin+Metronidazol bzw. Amoxicillin plus 2mal tgl
PPI:
Omeprazol 20mg, Esomeprazol 20mg, Lansoprazol 30mg,
Pantoprazol 40mg, Rabeprazol 20mg
- NSAID-Einnahme plus H. pylori THERAPIE: 4-8 Wochen PPI Standarddosen, dann
ERADIKATION
- Blutendes Ulcus THERAPIE: nach erfolgter endoskopischer Intervention
Bolusinjektion Esomeprazol 80mg, dann 8mg/h für 72h oder
2x/tgl 40mg i.v.; dann peroral 40mg/d
- Zollinger Ellison Syndrom THERAPIE: Omeprazol 60-120mg, Esomeprazol 80-160mg,
Lansoprazol 60-180mg, Pantoprazol 80-160mg, Rabeprazol 60-
120mg CAVE! Ab Dosis von 80mg Aufteilung der Dosis auf
zweimal täglich
- andere Ursachen THERAPIE: Ulcus ventriculi 4-8 Wochen PPI
Ulcus duodeni 2-4 Wochen PPI
Omeprazol 20-40mg, Lansoprazol 20mg, Rabeprazol 20mg

**2 Prophylaxe (Omeprazol 20mg, Esomeprazol 20mg, Lansoprazol 15-30mg, Pantoprazol 20mg)
gerechtfertigt bei:**

- NSAID-Einnahme plus Einnahme Thrombozytenaggregationshemmer oder Corticoide oder Cumarine
- NSAID-Einnahme (inklusive ASS 100mg) plus >65 Jahre oder gastrointestinale Vorgeschichte

2a Prophylaxe (Famotidin 20mg oder 40mg 1-0-1 bzw. 40mg 0-0-1)

ASS (bis 325mg) plus Clopidogrel

3 THERAPIE:

- ERD: 4-8 Wochen PPI
Omeprazol 20-40mg, Esomeprazol 40mg, Lansoprazol 30mg,
Pantoprazol 20mg, Rabeprazol 20mg
- NERD: 2-4 Wochen PPI
Omeprazol 10-20mg, Esomeprazol 20mg, Lansoprazol 15-30mg,
Pantoprazol 20mg, Rabeprazol 10mg

PROPHYLAXE:

- ERD: tägliche, intermittierende, on demand-Gabe oder Step-down Versuch
Omeprazol 10-20mg, Esomeprazol 20mg, Lansoprazol 15-30mg,
Pantoprazol 20mg, Rabeprazol 10-20mg
- NERD: Gabe bei Bedarf in niedrigen Dosen

Anmerkung: PPIs sollen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit 30min vor einer Mahlzeit eingenommen werden

Medikamente:

Omeprazol: Omec®, Losec®, Gastroplex®, Omepralan®

Esomeprazol: Nexium®

Pantoprazol: Pantoloc®, Gastroloc®, Zurcal®

Lansoprazol: Aopton®, Lansobene®, Lansohexal®, Lansoprazol Alternova®, Lansoprazol Sandoz®, Lansoprazol Stada®

Rabeprazol: Pariet®

Famotidin: Ulcosan®

Für den Inhalt verantwortlich: Mag. Martina Anditsch, Schwarz Katharina
Datum 11.11.09

Abbildung 11 Appendix Checkliste SMZOst

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Schwarz Katharina
Geburtsdatum: 25.12.1982
Geburtsort: Feldkirch
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

1989-1993 Volksschule Satteins
1993-2001 Bundesgymnasium Feldkirch-Levis
2001-2002 Teilstudium Psychologie Universität Wien
Seit Oktober 2002 Studium Pharmazie Universität Wien

Praktika

2005-2007 Herz-Jesu-Apotheke Feldkirch
2010 AGES PharmMed Wien

Danksagung

Während des Studiums und auch während der Erstellung dieser Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und unterstützt.

Dafür möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.

Ganz besonderen Dank gilt:

Meiner Betreuerin Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die Bereitstellung des interessanten Themas und der sehr guten Betreuung während der Ausarbeitung dieser Arbeit.

Meinen Betreuerinnen im SMZO Mag. Martina Anditsch und Dr. Karin Nemeč für den Einblick in das Berufsbild einer Klinischen Pharmazeutin.

Meinen Eltern Günter und Jutta, die mir durch finanzielle und emotionale Unterstützung dieses Studium ermöglicht haben, meinen Geschwistern Claudia und Dominik, sowie meinem Freund Daniel - ihr seid die Besten!