

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Lehrkrankenhaus der technischen Universität München
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. W. Schepp)

**Primär- und Sekundärprävention
gastroduodenaler Ulzera in der internistischen Praxis
- Ergebnisse einer regionalen Umfrage -**

Sonja Verena Ingrid Annette Armbruster

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. R. J. Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 29.11.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2013 angenommen.

Für Anton, Ashley
Mats und Leni
und Immer und Dich

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG.....</u>	<u>- 1 -</u>
1.1	Gastroduodenale Ulzera	- 1 -
1.1.1	Epidemiologie.....	- 1 -
1.1.2	Pathogenese und Ätiologie	- 1 -
1.1.2.1	Helicobacter pylori	- 2 -
1.1.2.2	Nichtsteroidale Antirheumatika.....	- 4 -
1.1.2.3	H.p.-Infektion und NSAR- und/oder ASS-Einnahme.....	- 6 -
1.1.3	Klinik und Komplikationen	- 8 -
1.1.4	Diagnostik.....	- 9 -
1.2	Leitliniengerechte Prävention und Therapie GDU.....	- 11 -
1.2.1	Leitlinien.....	- 11 -
1.2.1.1	Generelle Betrachtung von Leitlinien	- 11 -
1.2.1.2	Spezielle Betrachtung der S3 Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“	- 12 -
1.2.2	Prävention	- 13 -
1.2.2.1	Primärprävention	- 13 -
1.2.2.2	Sekundärprävention	- 16 -
1.2.3	Therapie	- 16 -
1.3	Fragestellung und Zielsetzung.....	- 18 -
<u>2</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>- 19 -</u>
2.1	Fragebogen	- 19 -
2.1.1	Zielgruppe und Versand	- 19 -
2.1.2.1	Personen- und berufsbezogene Fragen	- 19 -
2.1.2.2	Fragen zu klinischen Szenarien	- 20 -
2.2	Statistik.....	- 21 -
2.2.1	Dateneingabe	- 21 -
2.2.2	Auswertung	- 21 -
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE.....</u>	<u>- 23 -</u>
3.1	Rücklauf	- 23 -
3.2	Ergebnisse der personen- und berufsbezogenen Angaben.....	- 23 -
3.3	Ergebnisse der fachspezifischen Fragen.....	- 24 -

3.3.1	KHK, ASS, H.p.-neg. Ulkus.....	- 24 -
3.3.2	Arthritis, tNSAR, H.p.-neg. Ulkus.....	- 25 -
3.3.3	KHK, ASS, H.p.-pos. Ulkus.....	- 26 -
3.3.4	Arthritis, tNSAR, H.p.-pos. Ulkus.....	- 26 -
3.3.5	KHK und Arthritis, ASS und tNSAR, H.p.-neg. Ulkus.....	- 27 -
3.3.6	KHK und Arthritis, ASS und tNSAR, H.p.-pos. Ulkus.....	- 28 -
3.3.7	bevorstehende ASS-Therapie bei pos. GDU-Anamnese	- 29 -
3.3.8	bevorstehende ASS- und Clopidogrel- Therapie bei pos. GDU-Anamnese .	- 30 -
3.3.9	bevorstehende tNSAR-Therapie bei pos. GDU-Anamnese	- 32 -
3.3.10	H.p.-Diagnostik vor ASS-Therapie	- 32 -
3.3.11	H.p.-Diagnostik vor tNSAR-Therapie	- 32 -
3.3.12	Präparat, Dosis, Dosierung und Einnahmezeitpunkt von PPIs.....	- 32 -
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>- 34 -</u>
4.1	Fragebogenrücklauf.....	- 34 -
4.1.1	Repräsentativität.....	- 34 -
4.1.2	Methodische Limitationen	- 34 -
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	- 35 -
4.2.1	H.p.-neg. GDU-Entstehung unter ASS oder NSAR.....	- 35 -
4.2.2	H.p.-pos. GDU-Entstehung unter ASS oder NSAR	- 36 -
4.2.3	GDU-Entstehung unter Kombination von ASS und NSAR	- 37 -
4.2.4	Vorgehensweise vor Therapiebeginn bei pos. GDU-Anamnese	- 38 -
4.2.4.1	bevorstehende ASS-Therapie bei pos. GDU-Anamnese	- 39 -
4.2.4.2	bevorstehende ASS- und Clopidogrel- Therapie bei pos. GDU- Anamnese.....	- 39 -
4.2.4.3	bevorstehende tNSAR-Therapie bei pos. GDU-Anamnese	- 40 -
4.2.5	Vorgehensweise vor Therapiebeginn bei neg. GDU-Anamnese.....	- 40 -
4.2.6	Interaktionen von PPI.....	- 40 -
4.2.6.1	Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel	- 40 -
4.2.6.2	Interaktion zwischen PPI und ASS	- 42 -
4.2.7	Alternativen zu ASS und Clopidogrel	- 43 -
4.2.7.1	Prasugrel.....	- 43 -
4.2.7.2	Ticagrelor.....	- 44 -
4.2.8	Alternativen zu tNSAR.....	- 44 -
4.2.8.1	COXII-Hemmer.....	- 44 -
4.2.8.2	Metamizol/Opioide	- 45 -
4.3	Schlussfolgerung.....	- 45 -

INHALTSVERZEICHNIS

<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>- 48 -</u>
<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>- 50 -</u>
<u>7</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>- 65 -</u>
<u>8</u>	<u>DIAGRAMMVERZEICHNIS.....</u>	<u>- 66 -</u>
<u>9</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>- 67 -</u>
<u>10</u>	<u>ANHANG</u>	<u>- 68 -</u>
10.1	Fragebogen	- 68 -
10.2	Anschreiben	- 70 -
<u>11</u>	<u>VERÖFFENTLICHUNGEN</u>	<u>- 71 -</u>
	<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>- 72 -</u>

1 EINLEITUNG

1.1 Gastroduodenale Ulzera

Als gastroduodenales Ulkus (peptisches Ulkus, GDU) wird ein Substanzdefekt der Magen- oder Duodenalschleimhaut bezeichnet. Je nach Lokalisation wird zwischen einem Ulcus ventriculi (UV) und einem Ulcus duodeni (UD) unterschieden.

Im Gegensatz zu einer Erosion, bei der der Schleimhautdefekt auf die Lamina muscularis mucosae beschränkt ist und ohne Narbenbildung abheilt, kommt es beim Ulkus zu einem Defekt, der über die Lamina muscularis mucosae hinaus in tiefere Wandschichten reicht. Im Extremfall kann ein Ulkus in benachbarte Organe und Blutgefäße penetrieren oder auch nach intraperitoneal perforieren. Eine Gefäßarrosion kann zu massiven, oft lebensbedrohlichen Blutungen führen⁷².

1.1.1 Epidemiologie

Im Laufe ihres Lebens entwickeln etwa 5-10% der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen ein GDU^{33,60,73}. Bestimmte Risikofaktoren steigern jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Ulkuserkrankung deutlich: Bei etwa 25% der Patienten, die dauerhaft nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einnehmen, wird im Laufe der Therapie ein Ulkus diagnostiziert^{80,90}.

Obwohl in den letzten Jahren ein Rückgang an Neuerkrankungen festzustellen ist^{164,166}, sterben in Deutschland jährlich noch immer über 2500 (im Jahr 2009: 2765, im Jahr 2010: 2753) Menschen an den teils gravierenden Folgen eines GDU, wie z.B. einer Ulkuserkrankung oder -blutung^{141,142}.

1.1.2 Pathogenese und Ätiologie

Generell lässt sich das Entstehen eines GDU auf ein Ungleichgewicht zwischen gewebeschädigenden Faktoren (Salzsäure) auf der einen, und gewebeschützenden Faktoren (Mucus, Prostaglandine) auf der anderen Seite, zurückführen^{105,146,147}.

Verschiedene Umstände können zu diesem Ungleichgewicht führen;

Als häufige Ursachen für die Bildung eines GDU gelten^{105,106}:

- Helicobacter pylori (H.p.)-Infektion
- Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Säurehypersekretion, Zollinger-Ellison-Syndrom
- Anastomosen-Ulkus
- Tumore (Karzinom, Lymphom)

Beispiele für seltenere Ursachen sind:

- Morbus Crohn
- Ischämie
- Eosinophile Gastroduodenitis

Eine Infektion mit H.p. und die Einnahme von NSAR stellen die häufigsten ätiologischen Faktoren der Ulkusgenese dar^{80,123,170}.

Da sich diese Arbeit hauptsächlich mit H.p.- und NSAR-assoziierten Ulzera beschäftigt, sollen diese nachfolgend genauer dargestellt werden.

1.1.2.1 Helicobacter pylori

Epidemiologie:

Die Helicobacter pylori-Infektion gilt neben Karies als die weltweit häufigste chronische Infektion des Menschen⁵⁰. Die Infektionsrate variiert sowohl zwischen einzelnen Ländern, als auch zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen innerhalb eines Landes stark. Zudem scheint die Häufigkeit der Infektion deutlich mit den sozioökonomischen Verhältnissen verknüpft^{48,103,167}: In vielen Entwicklungsländern sind 80% der Erwachsenen mittleren Alters mit H.p. infiziert, wohingegen es in den Industrienationen nur 20% bis 50% sind.

Bei in Deutschland Aufgewachsenen liegt die Prävalenz zwischen 5% (bei Kindern) und zwischen 12 und 30% (bei Erwachsenen). Damit ist sie bei Einheimischen deutlich niedriger als bei Immigranten (52-86%) und deren Kindern (36-44%)^{14,37,50,126}. In den Industrienationen besteht eine altersabhängige Zunahme der Infektionsrate von einem Prozent pro Lebensjahr, was als Ausdruck eines Geburtskohorteneffekts betrachtet wird^{8,124}. Durch eine Verbesserung des Lebensstandards ist jedoch in vielen Ländern ein Rückgang der Infektionsrate zu beobachten^{75,120,124,151}.

Folgen einer H.p.-Infektion:

Zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass H.p. eine ätiopathogenetische Bedeutung für chronische Gastritis und die möglichen Folgeerkrankungen hat. Bei bis zu 90% der Duodenalulzera und bei 70% der Magenulzera stellt eine H.p.-Infektion das primäre Grundleiden dar¹⁰⁴. Die Assoziation der H.p.-Infektion mit der Entwicklung des Magenkarzinoms führte dazu, dass der Keim im Jahre 1994 von der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) der Klasse 1 Karzinogenen zugeordnet wurde¹.

Des Weiteren gehören sowohl das gastrale MALT-Lymphom als auch das distale Magenkarzinom zu den möglichen Folgeerkrankungen^{28,34,153}.

Pathogenese eines H.p.-Ulkus:

H.p. ist ein spiralförmiges, gramnegatives Bakterium mit vier bis sieben Geißeln. Es gelangt über die orale Aufnahme in den Magen und besiedelt dort mit Hilfe seiner Geißeln die Mukosa. Das Bakterium spaltet durch seine Urease-Aktivität Harnstoff in Ammoniak und Bicarbonat. Hierdurch ist es in der Lage, seinen sauren Umgebungsbereich zu neutralisieren und kann sich so ein Überleben im sauren Magenmilieu sichern. Steigt der pH-Wert allerdings über 7,0 an, werden sowohl Wachstum als auch Reproduktion gehemmt.

Durch seinen beweglichen Aufbau ist es dem Keim möglich durch die Mukusschicht hindurch zu den Epithelzellen der Mukosa durchzudringen. An diese bindet sich das Bakterium und vermehrt sich unter der Mukusschicht⁷⁷.

Jede H.p.-Infektion löst zunächst eine akute Gastritis aus; diese heilt nun bei einigen Wenigen spontan aus, oder es entwickelt sich im weiteren Verlauf eine chronische Gastritis¹⁴⁸, auf deren Boden bei einem Teil der Bakterienträger (3-25%) ein GDU entsteht^{66,129}. Warum die H.p.-Infektion bei manchen Individuen ohne jegliche Antibiotika-Einnahme ausheilt, und weshalb der Verlauf bei einigen zur Stagnation kommt, ist bisher nicht geklärt¹⁴⁸.

Gebunden an die Epithelzellen sezerniert das Bakterium zelltoxische Substanzen wie Phospholipasen, Urease, Cytotoxine (VacA, bei bestimmten H.p.-Stämmen), dadurch kommt es zu einer körpereigenen Entzündungsreaktion mit Freisetzung von toxischen Reaktionsprodukten, u.a. Sauerstoffradikale und Tumor-Nekrose-Faktoren, was letztendlich

im Untergang der Mukosaintegrität endet¹⁰⁵. Das foveoläre Epithel wird durch Regenerationsepithel ersetzt, zusätzlich entstehen Mikroerosionen der Mukosa, die sich zu chronischen Erosionen und im weiteren Verlauf zu Ulzera ausbilden können^{143,144}. In Abbildung 1 ist der Verlauf von der Infektion bis zur Ulkusbildung schematisch dargestellt.

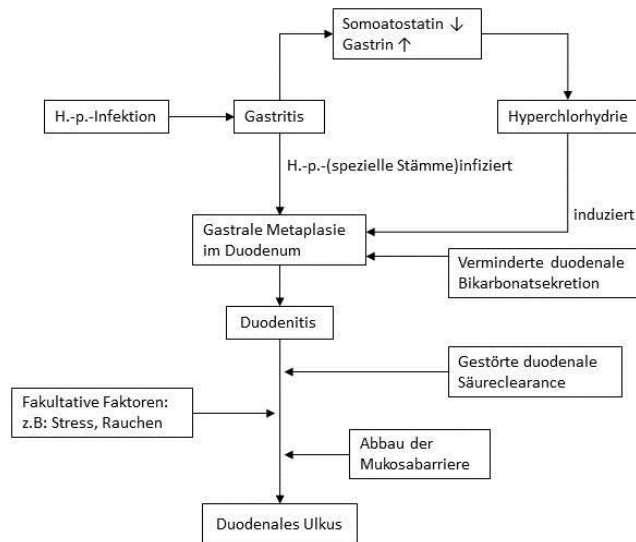


Abbildung 1: Pathogenetische Kaskade bei H.p.-Infektion und UD-Entstehung¹⁰⁵

1.1.2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika

Einteilung und Indikation

NSAR lassen sich in nichtselektive NSAR (traditionelle NSAR, tNSAR) und selektive Cyclooxygenase (COX) -II-Hemmer (Coxibe) einteilen⁷⁶. Zu den nichtselektiven NSAR gehören Wirkstoffe wie z.B. Ibuprofen, Diclofenac oder Acetylsalicylsäure (Aspirin, ASS). Beispiele für selektive COXII-Hemmer sind Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib. Weltweit gehören NSAR zu den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln – sei es im Rahmen einer Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA), bei muskuloskelettalen Funktionsstörungen oder aber als rezeptfreie „over-the-counter“ Medikamente, die bei Schmerzen, Fieber und Entzündungen in unterschiedlichsten klinischen Szenarien eingesetzt werden^{89,119}. Des

Weiteren wird ASS niedrig dosiert (75-325 mg/d, low-dose-ASS, Id-ASS) als Thrombozytenaggregationshemmer im Rahmen der primären und sekundären Prävention von Herz- und Gefäßkrankheiten eingesetzt, hochdosiert (>325mg/d) wirkt es als Analgetikum⁸⁸.

Systemische und lokale (Neben-)Wirkungen

Trotz des unbestrittenen Nutzens ist die Einnahme von tNSAR auch oft von unerwünschten Wirkungen begleitet. Neben kardiovaskulären und renalen Komplikationen stellen gastrointestinale Funktionsstörungen die häufigsten Nebenwirkungen dar. Diese beschränken sich nicht nur auf den gastroduodenalen Bereich, sondern können den gesamten Dün- und Dickdarm betreffen^{39,162}. Je nach Studie leiden zwischen 5 und 50% der Patienten, die regelmäßig tNSAR einnehmen, an abdominellen Beschwerden^{87,117,136,157}.

tNSAR wirken sowohl systemisch als auch lokal auf die Gastroduodenalschleimhaut ein:

Die systemische Wirkung von tNSAR beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Bildung von Prostaglandinen durch Spaltung der Arachidonsäure^{122,130}. Bisher werden zwei Isoformen der COX unterschieden: COXI und COXII.

Durch COXI synthetisierte Prostaglandine, vor allem Prostaglandin E₂, gelten als verantwortlich für die Aufrechterhaltung der gesamten intestinalen Mukosaintegrität^{119,130}: Sie regulieren unter anderem die Mukussynthese, die Bicarbonatsekretion, die Mukosadurchblutung und die Epithelzellproliferationsrate. Ein Fehlen dieser Prostaglandine führt somit zum Verlust der Widerstandsfähigkeit der Mukosa gegenüber zellschädigenden Substanzen wie Pepsin, Magensäure oder Gallenflüssigkeit^{159,163}. Wird Arachidonsäure nicht mehr durch die COX gespalten, kommt es auf dem Lipoxygenaseweg zu einer vermehrten Synthese von Leukotrienen. Leukotriene führen zu Vasokonstriktionen und Leukozytenadhäsion in der Magenschleimhaut und können dadurch Ulzerationen induzieren oder verstärken¹²². Durch die Leukozytenadhäsion ans Endothel werden freie Radikale gebildet, was wiederum zu einem Spasmus der submukösen Venolen, einem Verschluss der Kapillaren und letztendlich zu einer ischämischen Nekrose führt¹³.

Die lokale Schädigung liegt hauptsächlich an den sauren physikochemikalischen Eigenschaften von tNSAR¹¹⁴; bei stark saurem pH-Wert liegen tNSAR in nicht-ionisierter, lipophiler Form vor, was die Migration durch den Mukus in die oberflächlichen Epithelzellen hinein begünstigt. Dort dissoziieren tNSAR in ihre ionisierte Form und fördern die Diffusion von Wasserstoffionen ins Zellinnere, Zellnekrosen und lokale Blutungen sind die Folge^{55,130}. Zusätzlich vermindern tNSAR lokal die Hydrophobie des Magenschleims, wodurch die Epithelzellschicht durch endogene Magensäure und Pepsin verletzt wird¹⁶³.

COXII-Prostaglandine hingegen wirken als Entzündungs- und Schmerzmediatoren und werden durch Entzündungsvorgänge im Bereich der Nozizeptoren freigesetzt⁴⁰. Demzufolge liegt die erwünschte Wirkung der tNSAR in der Hemmung der COXII, während die unerwünschten gastrointestinalen Komplikationen überwiegend ein Ergebnis der COXI-Hemmung sind^{15,110,113}.

Die Erkenntnis um das Existieren zwei verschiedener Isoformen der COX führte zu der Entwicklung von COXII-selektiven, „magenschonenden“, antientzündlichen Analgetika (COXII-Hemmer). Heute ist der Stand der Wissenschaft, dass die selektive COXII-Hemmung das Risiko einer GDU-Entstehung und dessen Komplikationen reduzieren, aber nicht verhindern kann⁸⁶.

Wie oben erwähnt, ist ASS das einzige NSAR, das niedrig dosiert auf Grund seiner blutgerinnungshemmenden Wirkung zur Prävention kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen eingesetzt wird. Die kardioprotektiven Effekte von ASS beruhen auf einer irreversiblen Hemmung der COXI. Hierdurch wird die Bildung von Thromboxan A2 in den Thrombozyten verhindert, so dass letztendlich keine Aktivierung der Thrombozytenaggregation mehr stattfinden kann^{88,137}. Unter allen bisher bekannten NSAR bewirkt nur ASS diese irreversible Hemmung der COXI; alle anderen NSAR wirken reversibel auf die COX ein¹¹⁸. Obwohl eine deutliche Abhängigkeit von der applizierten Dosis nachweisbar ist, sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen auch von ASS nicht zu unterschätzen⁴². Die Ulkuszinzidenz liegt unter einer langfristigen Therapie mit ASS bei bis zu 11,8%¹⁶⁹.

1.1.2.3 H.p.-Infektion und NSAR- und/oder ASS-Einnahme

Das genaue Zusammenspiel zwischen H.p. und NSAR bei der Ulkuserstehung ist noch nicht in Gänze verstanden^{20,58,69}. Huang et al. kamen in einer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass

Patienten, die dauerhaft NSAR einnehmen und H.p.-positiv sind, signifikant häufiger ein GDU entwickeln als Patienten ohne Infektion; dies lässt auf ein Zusammenwirken beider Faktoren bei der Ulkuserstehung schließen¹⁸.

Einen weiteren Problembereich stellen die Patienten dar, die zusätzlich zu hochdosierten NSAR auch niedrig-dosiertes ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung einnehmen. Hier treffen zwei Pathogenitätsfaktoren aufeinander und verstärken das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (GI-Risiko) deutlich. Das Risiko eine Blutung zu entwickeln ist bei einer derartigen Kombinationstherapie im Vergleich zu einer alleinigen ASS-Einnahme um das zwei- bis vierfache erhöht^{85,138}.

Außerdem besteht die Gefahr, dass bei gleichzeitiger Einnahme von bestimmten COXII-Hemmern oder Ibuprofen die gerinnungshemmende Wirkung von ASS aufgehoben wird¹¹⁸.

Das Flussdiagramm in Abbildung 2 fasst die Zusammenhänge von H.p. und NSAR bei der Ulkuserstehung zusammen.

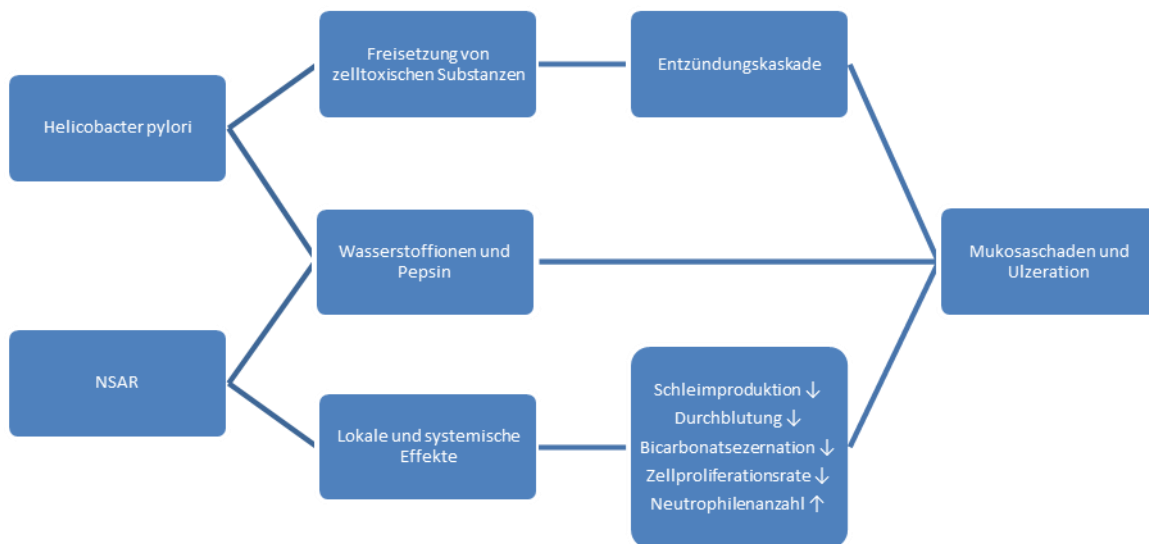


Abbildung 2: Zusammenhänge von H.p. und NSAR bei der GDU-Entstehung¹⁷⁰

1.1.3 Klinik und Komplikationen

Klinik

Beim UV werden nahrungsunabhängige epigastrische Schmerzen und eine Verschlimmerung der Beschwerden im direkten Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme etwas häufiger berichtet als beim UD, bei welchem Patienten etwas häufiger Nüchternschmerz und nächtliche epigastrische Schmerzen sowie eine Milderung nach Nahrungszufuhr beklagen¹¹⁴.

Gerade das NSAR-Ulkus ist aber auf Grund der analgetischen Medikamentenwirkung häufig symptomlos, weshalb die Gefahr einer lebensgefährlichen Komplikation wie Blutung oder Perforation ohne Prodromi besteht¹¹.

Allein aufgrund des klinischen Beschwerdebilds kann die Diagnose GDU allerdings nicht gestellt werden, da sich die Symptome eines GDU, Magenfrühkarzinoms oder Reizmagens (funktionelle Dyspepsie) äußerst ähnlich sind. Oberbauchbeschwerden, die länger als vier Wochen anhalten oder rezidivieren, sollten deshalb endoskopisch abgeklärt werden¹¹⁴.

Komplikationen

Eigentlich würden die in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Therapiemöglichkeiten (Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker) und die Entwicklung hocheffektiver endoskopischer Verfahren (endoskopische Diagnostik und Blutstillung) einen gleichzeitigen Rückgang der schweren Komplikationen eines GDU erwarten lassen. Stattdessen blieb die jährliche Mortalität an schweren Ulkuskomplikationen in Deutschland bei über 2500 Personen^{141,142}.

Diese Beobachtung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass der Konsum von tNSAR und ASS parallel bedeutend anstieg. Zudem ermöglicht der medizinische Fortschritt, dass die Lebenserwartung auch zunehmend multimorbider Patienten weiter ansteigt⁷¹.

Zusätzlich stellen die schmerzlosen GDU unter tNSAR-Therapie, die symptomlos zu lebensbedrohlichen Perforationen oder Blutungen führen können, ein bisher nicht hinreichend gelöstes Problem dar. Dies betrifft gerade ältere Patienten mit schweren Grunderkrankungen^{11,170}.

Ulkusblutung

Mit 70% aller Komplikationen ist eine Ulkusblutung die häufigste Komplikation eines GDU. Die Inzidenz ist im Vergleich zur Perforation und Stenose steigend⁸⁴.

Je nach Ausprägung ist die Blutung klinisch entweder gar nicht oder am Erbrechen von Blut (Hämatemesis) oder Teerstuhl zu erkennen¹¹². Durch eine endoskopische Therapie sind über 90% der Blutungen zu stoppen¹¹².

Ulkusperforation

Die Inzidenz der Perforation liegt je nach Studie zwischen 3,77 und 14 pro 100.000 Personen^{18,91}, und ist damit deutlich geringer als die Inzidenz einer Ulkusblutung⁹².

Unter Perforation versteht man den Durchbruch der Gastrointestinalwand zum Bauchraum, mit der Folge, dass der Magen-/Darminhalt in den Peritonealraum eintritt und dort zu einer akuten Peritonitis führen kann. Dies geht mit erheblichen, schlagartig auftretenden Schmerzen in der Bauchregion einher^{112,114}. Auch wenn ein nicht-operatives Vorgehen bei sehr enger Indikationsstellung (sehr geringes Symptomausmaß, keine systemischen Begleiterkrankungen, jünger als 70 Jahre) mittlerweile eine Therapieoption darstellt, ist in den meisten Fällen jedoch ein operativer Eingriff notwendig. Beim UD wird die Perforation durch Übernähung geschlossen, ein perforiertes UV wird exzidiert oder reseziert¹⁰¹.

Magenausgangsstenose

Als weitere Komplikation eines UV kann sich der Magenausgang durch Vernarbung und Anschwellen der Magenschleimhaut verengen. Klinisch führt das zu starkem, teils blutigem Erbrechen¹¹². Therapeutisch kann je nach Ausmaß eine endoskopische Ballon-Dilatation, ein Stenting oder eine chirurgische Resektion, bzw. Pyloroplastik erfolgen^{7,70}.

1.1.4 Diagnostik

Um ein GDU sicher zu diagnostizieren und eventuelle Differentialdiagnosen oder Komplikationen wie z.B. bei einer Blutung ausschließen zu können, ist eine endoskopische Untersuchung (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, ÖGD) unerlässlich¹¹⁴. Endoskopisch kann hierbei der obere Gastrointestinaltrakt bis zum duodeno-jejunalen Übergang (Treitz'sches Band) eingesehen werden⁴⁵. Im Rahmen einer ÖGD werden bei einem Ulkusbefund

standardmäßig Biopsien aus dem Antrum- und Corpusbereich des Magens entnommen, die zur histologischen Abklärung einer H.p.-Infektion dienen¹⁷⁰.

Vor allem beim UV stellt sich zudem immer die Differentialdiagnose eines Magenkarzinoms, weshalb hier ergänzend mindestens acht Biopsien aus dem Ulkusbereich als obligat anzusehen sind. Auch die Abheilung (6-8 Wochen später) sollte - im Gegensatz zum komplikationslosen UD - endoskopisch und bioptisch abgesichert werden¹¹⁴.

Histologisch kann der Pathologe ein NSAR-assoziiertes von einem H.p.-assoziiertem GDU relativ gut unterscheiden: Die entzündliche Infiltration der chemisch-toxisch induzierten Gastritis ist bei einem NSAR-Ulkus deutlich geringer ausgebildet als beim H.p.-Ulkus; typisch für ein NSAR-Ulkus ist die ischämische Nekrose¹³.

H.p.-Diagnostik

Die H.p.-Diagnostik umfasst invasive und nichtinvasive Test-Methoden.

Invasive Tests erfordern eine ÖGD mit Biopsien sowohl aus Magenantrum sowie -korpus zur anschließenden kulturellen Anzucht, Histologie, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) sowie zum Urease-Schnelltest^{37,170}. Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung des Erregers steigt die Sensitivität mit der Anzahl der entnommenen Biopsien¹⁰⁰. Bei der PCR wird der Keim direkt durch vorhandene DNA nachgewiesen, beim Urease-Schnelltest erfolgt der Nachweis indirekt über Ammoniumionen, die von H.p. in das Nährmedium ausgeschieden werden¹¹⁴.

Nichtinvasive Diagnostikmethoden sind der Antigen-Stuhltest, der ¹³C-Urea-Atemtest (Urease-Breath-Test, UBT) und die Serologie. In der Routinediagnostik werden üblicherweise die Histologie sowie der UBT verwendet, die bei korrekter Verwendung eine Sensitivität und Spezifität von über 95% erreichen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die H.p.-Dichte und damit die Sensitivität der Testmethoden unter Säuresuppression (PPI, evtl. auch H₂-Rezeptorantagonisten) und auch unter Antibiotikatherapie stark abnimmt, falsch negative Ergebnisse sind die Folge. Um dies zu vermeiden, sollte auf einen zeitlichen Abstand zwischen Säuresuppression (2 Wochen) bzw. H.p.-sensitiver Antibiotikaeinnahme (4 Wochen) und H.p.-Testung geachtet werden^{26,37,43,49,83,97,108,109}.

Zu beachten ist, dass ein negatives Ergebnis nicht den sicheren Ausschluss einer H.p.-Infektion bedeutet. Bei negativer Testung sollte daher ein zweites, etabliertes Nachweisverfahren zum Einsatz kommen; handelt es sich um ein DU, so genügt ein

einzelnes, positives Testergebnis für die Therapieentscheidung, da die Erregerdichte hier sehr hoch ist³⁷.

Der Antikörpernachweis im Speichel, Vollblut oder im Urin gilt bisher als nicht ausreichend für einen sicheren H.p.-Infektionsnachweis^{53,96,121}.

1.2 Leitliniengerechte Prävention und Therapie GDU

1.2.1 Leitlinien

1.2.1.1 Generelle Betrachtung von Leitlinien

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bieten Ärzten systematisch entwickelte Hilfen bei der Entscheidungsfindung (Handlungs- und Entscheidungskorridore) in speziellen Situationen, von denen unter bestimmten Umständen abgewichen werden kann, oder sogar muss. Sie basieren auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und praxisbewährten Verfahren und steigern so die Sicherheit in der medizinischen Versorgung. Zugleich sollen die Leitlinien aber auch wirtschaftliche Gesichtspunkte nicht außer Acht lassen. Dadurch, dass sie für Ärzte nicht rechtlich bindend sind (im Gegensatz zu Richtlinien), sondern eher als wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlungen zu sehen sind, haben sie „weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung“⁹⁴.

Eine ständige Evaluierung und eventuelle Neufassung oder Überarbeitung von Leitlinien gilt als Voraussetzung einer akzeptierten und funktionierenden Strategie zur Qualitätsverbesserung in der Gesundheitsversorgung^{12,94}.

Abhängig von der Entwicklungsmethode werden Leitlinien in drei verschiedene Klassen eingeteilt: Die erste Stufe stellt lediglich eine Empfehlung dar, die von einer Expertengruppe der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft im informellen Konsens erarbeitet wurde. Bezeichnet wird sie als S1-Leitlinie.

S2-Leitlinien sind das Ergebnis einer formale Konsensfindung (dann S2k) und/oder einer formalen Evidenz-Recherche (S2e).

Mit S3 werden Leitlinien bezeichnet, die mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung entwickelt wurde, wozu auch nationale Versorgungsleitlinien gehören^{99,155}.

1.2.1.2 Spezielle Betrachtung der S3 Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“

Im Jahre 2009 wurde die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ als Aktualisierung der früheren Konsensusempfehlung aus dem Jahre 1996 veröffentlicht.

Entstanden ist sie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Des Weiteren basiert die Leitlinie auf „[...] Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für eine systematische evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 und hat auch die Bewertungskriterien der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) implementiert.“³⁷

Insgesamt werden sieben Themenkomplexe bezüglich der Epidemiologie, Diagnostik, H.p.-Therapie und Prävention bei benignen und neoplastischen Magenerkrankungen, H.p.-Eradikation grundsätzlich und Besonderheiten bei Kindern abgehandelt, während es im letzten Themenkomplex um gastroduodenale Ulkuserkrankungen geht, die nicht mit H.p.-assoziiert sind.

Diese aktualisierte Leitlinie erschien ein Jahr nach der „European-Maastricht III Consensus report“ mit dem Thema des H.p.-Managements¹⁰⁷. Ebenfalls 2009 wurden von der „American College of Gastroenterology“ und einer „Asia-Pacific group“ eine Leitlinie zur Prävention NSAR-assoziiierter Ulkuskomplikationen und eine Konsensusleitlinie über den Umgang mit der H.p.-Infektion veröffentlicht^{25,38,89}. Der deutsche Konsensusprozess machte deutlich, dass es zu den Themen H.p. und NSAR zwar eine Fülle an Literatur gibt, einige Punkte der Prävention NSAR-assoziiierter Ulzera aber noch immer unzureichend definiert sind. Diese Unzulänglichkeiten lassen sich vor allem auf unterschiedliche Studienmodelle (Eradikationsprotokolle, regionale und ethnische Unterschiede, unterschiedliche PPI, etc.) und einer häufig fehlenden Unterscheidung zwischen ASS und tNSAR zurückführen. Die DGVS gibt mit der aktuellen S3-Leitlinie klar umrissene Empfehlungen für die GDU-Therapie und dessen Prävention.

Allerdings brachte die aktuelle Diskussion um die pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) und Clopidogrel eine

erneute Unsicherheit im Bereich der Ulkustherapie und -prophylaxe. 2008 wurden auf der Jahrestagung der American Heart Association in New Orleans die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie von David Flockhart zum Thema der Interaktion von PPI und Clopidogrel bekanntgegeben⁷⁴, woraufhin eine Online-Information auf der News-Seite des Deutschen Ärzteblatts erschien³⁰. 2009 folgten Warnungen vor gleichzeitiger Einnahme von PPI und Clopidogrel sowohl von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als auch von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA). Im Deutschen Ärzteblatt, das jeder Arzt in Deutschland per Post erhält, erschien 2009 eine Kurzinformation zu der Thematik³², einige Ausgaben später erschien ein halbseitiger Artikel mit dem Titel: „Clopidogrel plus Protonenpumpenhemmer vermeiden“³¹. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die von uns befragten Internisten bei Erhalt des Fragebogens bereits über die Problematik einer möglichen Wechselwirkung von PPI und Clopidogrel informiert waren.

2010 veröffentlichten die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die DGVS eine aktuelle Stellungnahme in dem der derzeitige Wissensstand zu dieser Problematik dargestellt und eine risikoadaptierte Vorgehensweise propagiert wird³⁶. Auch der amerikanische Expertenkonsensus kam zu ähnlichen Ergebnissen, die Ende des Jahres 2010 veröffentlicht wurden³.

1.2.2 Prävention

1.2.2.1 Primärprävention

Primärprävention richtet sich an gesunde Personen und hat zum Ziel, den Eintritt einer bestimmten Krankheit zu verhindern. Dazu gehört das Vermeiden, bzw. das Reduzieren der Anzahl von Risikofaktoren, die zur Krankheitsentstehung beitragen können¹⁴⁰.

Bisher existieren allerdings noch keine Präventionsstrategien, wie z. B. eine Impfung, zur Vermeidung einer H.p.-Infektion³⁷. Auch eine generelle H.p.-Testung und ggf. Eradikation erscheint unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten als nicht gerechtfertigt. Ist allerdings eine Infektion bekannt, und steht eine NSAR-Langzeittherapie (länger als vier Wochen) bevor, kann eine Eradikationstherapie vor Beginn der NSAR-Einnahme das Risiko ein GDU zu entwickeln, signifikant vermindern^{22,79}.

Neben einer H.p.-Infektion stellen folgende Faktoren ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines GDU mit möglichen Komplikationen unter NSAR-Einnahme dar^{57,59,61,158}:

- Alter (über 60 Jahre)
- männliches Geschlecht
- pos. Ulkus- oder GI-Blutungs-Anamnese
- orale Antikoagulation
- Einnahme von systemischen Kortikosteroiden
- Schwere Begleitkrankheit

Als eines der wichtigsten und wirksamsten Mittel für die Ulkusprävention und auch -therapie gelten PPI. Sie hemmen die aktiven Protonenpumpen der Belegzellen im Magen, dadurch sinkt die Säuresekretion und der intragastrale pH-Wert steigt. Das führt zur Abheilung von bereits entstandenen Mukosaschäden und zur Senkung des Schadenspotentials von NSAR⁹³.

Bei Patienten, bei denen mindestens ein Risikofaktor vorliegt, sollte im Rahmen einer Ulkus(-blutungs-)-prophylaxe zusätzlich zur tNSAR und/oder niedrigdosierten ASS-Therapie eine Komedikation mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) erfolgen, da sie als Patienten mit hohem gastrointestinalem (GI-) Risiko gelten³⁷.

Eine Alternative zur Kombination von tNSAR und PPI können COXII-Hemmer darstellen³⁷; Allerdings bestehen bisher keine eindeutigen Studiendaten, die eine niedrigere GDU-Entstehungsrate durch COXII-Hemmer alleine, im Vergleich zu NSAR und PPI zusammen, bestätigen¹⁵⁶. Zusammen mit ASS wird die selektive Wirkung der Coxibe jedoch aufgehoben, da mit ASS die COXI ebenfalls inhibiert wird^{125,136}. Bisher liegt jedoch auch hier keine Studie vor, die die Auswirkungen von der Einnahme von COXII-Hemmern und ASS mit und ohne PPI-Komedikation untersucht hätte. In der Leitlinie wird dennoch eine Therapie mit PPI bei Vorliegen eines der oben genannten Risikofaktoren und gleichzeitiger COXII-Hemmer- und ASS-Einnahme empfohlen³⁷.

Eine besondere Rolle nehmen die Patienten ein, die auf eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel angewiesen sind. In der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS wird bei gleichzeitiger Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel eine begleitende PPI-

Medikation empfohlen. In dem Kommentar dazu wird darauf hingewiesen, dass es aufgrund der dualen Plättcheninhibition zu einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutung kommt und deshalb eine gleichzeitige PPI-Gabe zu empfehlen sei, obwohl keine direkt anwendbare Studie vorliegt³⁷.

Wie oben bereits erwähnt, liegen mittlerweile Daten dazu vor, dass es unter gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel und PPI durch eine Interaktion an Cytochrom CYP2C19 zu einer Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel kommen kann. In der Stellungnahme der DGK und der DGVS zu dieser Problematik wird von einer generellen PPI-Prophylaxe bei einer doppelten Plättchenaggregationshemmung Abstand genommen und ein risikoadaptiertes Vorgehen propagiert. Vor allem bei Patienten mit niedrigem GI- und hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko muss eine PPI-Prophylaxe kritisch hinterfragt werden - bei sehr hohem KV-Risiko wird sogar von einer PPI-Komedikation abgeraten: Die mögliche Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel überwiegt den potenziellen Nutzen der GDU-Prävention durch PPI.

Ist das GI-Risiko jedoch hoch oder sehr hoch erscheint auch bei dualer Plättcheninhibition eine PPI-Gabe als sinnvoll, bzw. obligat (siehe Abb.3)³⁶.

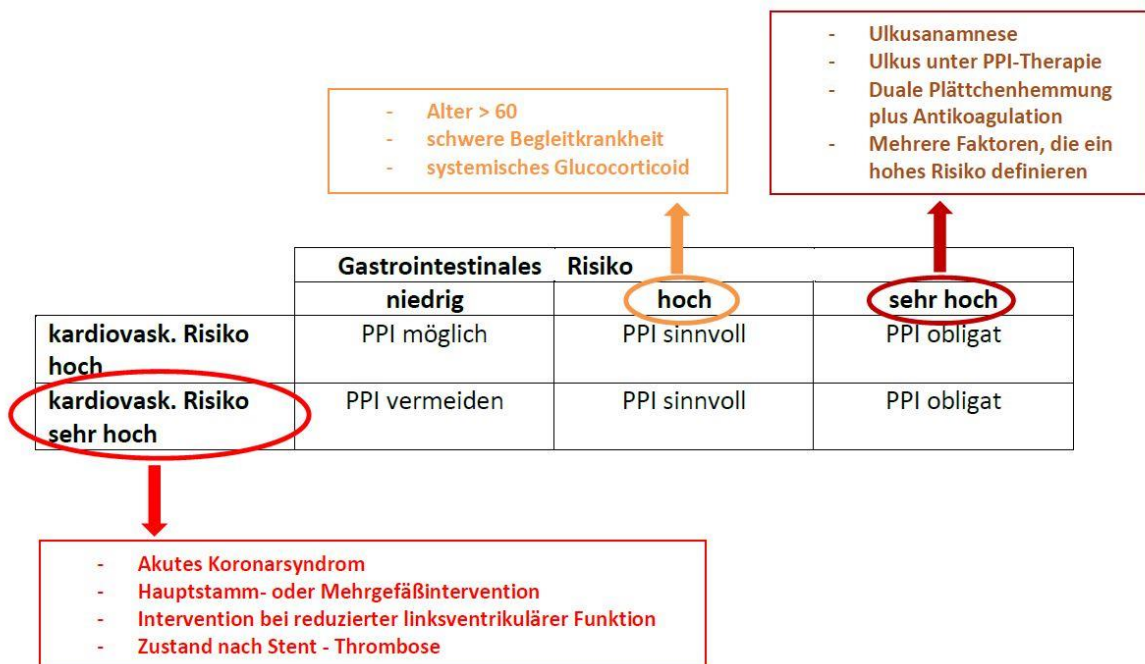


Abbildung 3: Empfehlungen zum Einsatz von PPI bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel³⁶

1.2.2.2 Sekundärprävention

Die Sekundärprävention umfasst die Maßnahmen, mit denen versucht wird, das Krankheitsgeschehen möglichst früh zu erkennen, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder ganz zu stoppen und Folgeerkrankungen so zu vermeiden¹⁴⁰.

Tritt unter tNSAR-Therapie eine obere GI-Blutung auf, empfiehlt die S3-Leitlinie der DGVS zusätzlich zur H.p.-Testung mit ggf. anschließender Eradikationstherapie eine PPI-Komedikation, falls die NSAR-Therapie beibehalten wird.

Entsprechend der Zulassung von tNSAR stellt jedoch eine vorangegangene Ulkuserkrankung unter NSAR-Therapie eine Kontraindikation für den erneuten Einsatz von NSAR dar³⁷.

Verlief die erste H.p.-Eradikationstherapie erfolglos, so kann eine Resistenztestung vor einer Zweitlinientherapie erfolgen.

Eine Umstellung von ASS auf Clopidogrel gilt im Hinblick auf GDU oder GI-Blutungen nicht als günstiger. Stattdessen sollte im Falle einer GI-Blutung unter ASS-Therapie eine PPI-Komedikation erfolgen^{19,78}, zumal die gemeinsame Einnahme von Clopidogrel und PPI in der aktuellen Stellungnahme der DGK und der DGVS neu bewertet wurde (s.o.)³⁶.

1.2.3 Therapie

Vor gut einem Jahrhundert wurde ein GDU zum überwiegenden Anteil chirurgisch behandelt, womit entsprechend hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden waren. Durch Verbesserungen der Operationsbedingungen sank die Letalität zwar von anfänglich ca. 20% auf 1%, mit Einführung der Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂RAs) wurde jedoch 1970 der Grundstein in Richtung einer medikamentösen Säuresuppression als Hauptbestandteil der nichtchirurgischen Ulkustherapie gelegt; in den darauffolgenden Jahren sank die Zahl der operativen Eingriffe um 85%⁵². Die Entwicklung der PPI brachte eine weitere Verbesserung der Säuresuppression und führte zu sehr hohen Heilungsraten¹²⁷.

Heute konzentriert sich die chirurgische Ulkustherapie vor allem auf die Komplikationen und die konservativ therapieresistenten GDU⁶².

Generell gilt: Die Therapie eines GDU richtet sich nach der Genese der Erkrankung, wobei stets die Säuresuppression mittels PPI und, wenn nötig, eine H.p.-Eradikation indiziert sind.

Daneben sollte soweit möglich die Beseitigung ulzerogener Noxen durch das Absetzen von NSAR, Substitution von NSAR durch nichtulzerogene Medikamente wie Opiode/Metamizol und Nikotin- und Alkoholkarenz erfolgen^{54,63,171}.

Da in mehr als 95% der Fälle eine H.p.-Infektion und/oder die NSAR-Einnahme für die Entstehung eines GDU verantwortlich sind, sollte - soweit möglich - vor Therapiebeginn eine H.p.-Diagnostik erfolgt und eine mögliche NSAR-Assoziation abgeklärt sein.

Wie bereits oben erwähnt, besteht bei allen etablierten H.p.-Nachweisverfahren die Gefahr, falsch negative Ergebnisse zu erhalten wenn gleichzeitig eine Antibiotika- oder säuresupprimierende Therapie stattfindet. Daher sollte auf einen zeitlichen Abstand zwischen Säuresuppression (2 Wochen)/Antibiotika-Einnahme (4 Wochen) und H.p.-Testung geachtet werden^{26,37,43,49,83,97,108,109}.

Wurde eine H.p.-Infektion nachgewiesen, sollte eine Eradikation des Keimes mit begleitender PPI-Einnahme unmittelbar auf die Diagnosestellung folgen^{95,152}. Als Erstlinientherapie gilt die einwöchige Dreifach-Therapie mit zwei verschiedenen Antibiotika (Clarithromycin mit Metronidazol oder Amoxicillin) und einem PPI als Mittel der Wahl. Die Kombination aus Clarithromycin und Metronidazol (italienisches Regime) sollte aus Gründen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit gegenüber der Kombination mit Amoxicillin (französisches Regime) vorgezogen werden. Allerdings gilt dies nur, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass ein Metronidazol-resistenter H.p.-Stamm vorliegt, weniger als 40% beträgt. Ist die Resistenzrate höher, sollte die Wahl auf das französische Regime fallen³⁷. In Deutschland beträgt die primäre Metronidazol-Resistenzrate von H.p. derzeit 30% (Stand Dezember 2011)¹¹⁵. Einstige Bedenken gegen die italienische Variante als Ersttherapie lagen in dem erhöhten Risiko einer doppelten Resistenzentwicklung gegen Metronidazol und Clarithromycin, falls die Therapie fehlschlägt. Die Mutationsraten im Verlauf einer Therapie mit Metronidazol sind generell hoch. Mittlerweile relativieren sich diese Vorbehalte jedoch im Hinblick auf die Option der Empfindlichkeitstestung und einer darauf abgestimmte Zweitlinientherapie, sowie wirksame Reservetherapieschemata.

Vier Wochen nach der letzten Antibiotika-Einnahme sollte stets eine Kontrolle des Therapieerfolges durchgeführt werden. Beim unkomplizierten UD kann dies mittels nicht-

invasiven Testmethoden wie Atem- oder Stuhltest erfolgen. Beim komplizierten UD oder UV wird der Therapieerfolg endoskopisch abgeklärt³⁷.

Entstand ein H.p.-positives Ulkus unter einer NSAR-Therapie, wird nach der Eradikationstherapie eine langfristige PPI-Komedikation empfohlen.

Lag keine H.p.-Infektion vor, ist das weitere Vorgehen von der NSAR-Einnahme abhängig. Die S3-Leitlinie empfiehlt eine vierwöchige PPI-Therapie sofern eine weitere NSAR-Einnahme erforderlich ist, sollte die PPI-Einnahme beibehalten werden.

Des Weiteren sollten PPI und Antibiotika gemeinsam vor den Mahlzeiten eingenommen werden, da durch die Compliance-Anforderungen an den Patienten gesenkt werden und die Wirksamkeit der PPI höher ist, wenn sie vor dem Essen eingenommen werden³⁷.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die Primär- und Sekundärprävention gastroduodenaler Ulzera bei Patienten unter NSAR-Therapie unterliegt auf Grund fortlaufend neuer Studiendaten einem kontinuierlichen Wandel.

Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention gastroduodenaler Ulzera wurden 2009 in einer aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen veröffentlicht³⁷. Die Veröffentlichung der Leitlinie im Deutschen Ärzteblatt als zentralem Organ der Ärzteschaft in Deutschland erfolgte noch im gleichen Jahr. Trotz aufwändiger Leitlinienerstellung und -veröffentlichung bleibt die letztendliche Entscheidung über eine Therapie beim jeweiligen Behandler, abhängig von individuellen Erfahrungen des Arztes und spezifischen Anforderungen seitens des Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist daher, das individuelle therapeutische Vorgehen von Internisten in einem regional umgrenzten Bereich zu erfassen und mit den Empfehlungen der Leitlinie zu vergleichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Fragebogen

Zur Datenerhebung diente ein Fragebogen, in dem das Vorgehen bei unterschiedlichen Konstellationen einer NSAR- bzw. ASS-Therapie insbesondere bei Patienten mit vorangegangener Ulkuserkrankung erfragt wurde.

Die klinischen Szenarien wurden klar umrissen und alle gängigen Prophylaxe- bzw. Therapieoptionen im Antwortteil zur Auswahl gestellt. Mehrfachnennungen waren zugelassen, um beispielsweise Kombinationstherapien (z.B. ÖGD + langfristige PPI-Therapie) abzubilden. Bei allen Antworten bestand eine ergänzende Möglichkeit für die Eingabe eines Freitextes.

Eine Kopie des Fragebogens befindet sich im Anhang.

2.1.1 Zielgruppe und Versand

Befragt wurden alle 965 Mitglieder der Vereinigung bayerischer Internisten des Bundesverbands deutscher Internisten (BDI). Der doppelseitige Fragebogen wurde zusammen mit einem Anschreiben über die Geschäftsstelle der Vereinigung per Post an alle Mitglieder versandt. Ein adressierter und frankierter Rückumschlag lag dem Schreiben bei. Im Anschreiben wurden kurz der wissenschaftliche Hintergrund sowie die finanzielle Unabhängigkeit der Befragung dargestellt.

Den Teilnehmern wurden weder eine finanzielle Aufwandsentschädigung noch anderweitige Vergünstigungen für das Ausfüllen des Fragebogens angeboten (siehe Anhang).

2.1.2.1 Personen- und berufsbezogene Fragen

Im ersten Teil des Fragebogens wurden persönliche Daten der Ärzte, wie Alter und Geschlecht, erfragt. Zusätzlich wurden der fachliche Tätigkeitsbereich sowie die Dauer der bisherigen beruflichen Tätigkeit erhoben.

Weitere Fragen betrafen das örtliche Tätigkeitsgebiet (ländlich, klein- oder großstädtisch), und die Organisationsform (Klinik, Einzelpraxis, MVZ, etc.) in dem die Befragten arbeiten.

2.1.2.2 Fragen zu klinischen Szenarien

Die ersten sechs Fragen stellten das Szenario einer **Ulkusentwicklung oder Ulkusblutung** unter einer ASS- und/oder tNSAR-Medikation dar. Jeweils drei der Fragen befassten sich mit der Situation eines **H.p.-negativen** und eines **H.p.-positiven** Ulkus in Verbindung mit dem jeweiligen tNSAR bzw. ASS oder einer Kombination beider. Stets war das Vorgehen bezüglich der Medikation gefragt.

Die Fragen, die das Vorgehen bei H.p.-positivem Ulkus abhandelten, waren mit dem Hinweis versehen, dass eine erfolgreiche H.p.-Eradikationstherapie vorausgesetzt wurde. Zudem wurde vorausgesetzt, dass die Patienten einer Weiterführung der antiphlogistisch/analgetischen Therapie (auf Grund von Arthritis) bzw. der Thrombozytenaggregationshemmung (auf Grund von KHK) bedürfen.

In der siebten, achten und neunten Frage wurde nach dem Vorgehen **vor** alleiniger ASS-, ASS- und Clopidogrel-, oder NSAR-Therapie bei Patienten mit **positiver Ulkusanamnese** (Ulkus und/oder Ulkusblutung in der Vergangenheit (länger als ein Jahr zuvor)) gefragt.

Ob eine **H.p.-Diagnostik vor Beginn einer Behandlung** mit ASS oder NSAR bei Patienten mit negativer Ulkusanamnese durchgeführt wird, wurde in der zehnten und elften Frage erfragt.

Zuletzt wurde um eine **Empfehlung von Protonenpumpeninhibitoren (Präparat, Dosis, Dosierung und Zeitpunkt der Gabe)** gebeten. Es erfolgte allerdings keine weitere Auswertung der Frage nach dem Präparat, da die PPI der Festbetragsregelung unterliegen.

2.2 Statistik

2.2.1 Dateneingabe

Jeder ausgefüllte Fragebogen wurde auf seine Gültigkeit geprüft. Es wurden nur Fragebögen mit komplett ausgefülltem fachspezifischen Teil bei der weiteren Auswertung berücksichtigt.

Von den 247 zurückgesandten Fragebögen waren 225 auswertbar.

2.2.2 Auswertung

Die Daten wurden in MS Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, USA) im Tabellenformat eingegeben und anschließend mit PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, USA) statistisch ausgewertet. Die statistischen Auswertungen erfolgten unter beratender Hilfestellung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die deskriptive Analyse quantitativer Daten erfolgte durch die Erhebung des Mittelwertes und der Standardabweichung bzw. des Medians und dem Interquartilsbereich (25. Bis 75. Perzentile).

Die Antworten der 225 Fragebögen wurden mit Hilfe einer Excel-Funktion zu Antwortkombinationen zusammengefasst. Die häufigsten Antwortkombinationen wurden weiter ausgewertet und schließlich mit den personenbezogenen Angaben in Relation gesetzt. Mit Hilfe von Kontingenztabellen wurden absolute sowie relative Häufigkeiten in den interessierenden Subgruppen gegenübergestellt. Der Chi-Quadrat Test wurde angewandt, um Unterschiede im Antwortverhalten zwischen unabhängigen Subgruppen zu testen. Waren die asymptotischen Voraussetzungen (erwartete Häufigkeiten kleiner 5 in höchstens 20% der Zellen) für den Chi-Quadrat Test nicht erfüllt, kam alternativ der exakte Test von Fisher als inferenzstatistisches Auswertverfahren zum Einsatz. Für Antworthäufigkeiten primär interessierender Fragestellungen (siehe Kap. 4.10) wurden 95% Konfidenzintervalle berichtet bzw. in den korrespondierenden Säulendiagrammen als Fehlerbalken dargestellt.

Alle statistischen Tests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Aufgrund des explorativen Charakters der Fragebogenauswertung und der

Vielzahl an interessierenden Untersuchungen (Subgruppenanalysen), konnte der Problematik des „multiplen Testens“ (Inflation der Wahrscheinlichkeit für zufällig signifikante Ergebnisse mit zunehmender Anzahl durchgeführter Tests) nicht effizient Rechnung getragen werden, da eine Korrektur des Signifikanzniveaus für alle vorgenommenen Tests zu stark konservativen Ergebnissen führen würde. Konkret bedeutet dies, dass die Entdeckungswahrscheinlichkeit für tatsächlich zu Grunde liegende Zusammenhänge aufgrund der eigentlich notwendigen Korrektur der p-Werte, unverhältnismäßig gering würde.

Die statistischen Testergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere sollten die aus den Tests resultierenden p-Werte primär als statistisches Abstandsmaß aufgefasst werden und nicht in ihrer ursprünglichen konzeptionellen Definition als Entscheidungsinstrument interpretiert werden. Saville schlägt vor, keine Korrekturen für multiples Testen vorzunehmen, sondern alle Ergebnisse und vorgenommenen Tests vollständig zu berichten und auf die multiple Testproblematik hinzuweisen. Dem Leser wird somit die Möglichkeit gegeben, im Zuge der Interpretation der Resultate, selbst eine informelle Adjustierung des Signifikanzniveaus vorzunehmen¹²⁸.

3 ERGEBNISSE

3.1 Rücklauf

Von 965 versandten Fragebögen wurden 247 zurückgesandt. Hiervon waren 225 auswertbar. Bezogen auf die gültigen Bögen betrug die Rücklaufquote 23,3%. Als auswertbar galten die Fragebögen, bei denen alle 12 fachspezifischen Fragen bearbeitet worden waren.

3.2 Ergebnisse der personen- und berufsbezogenen Angaben

Da das Antwortverhalten in Bezug zu den Angaben zur Person und Beruf unterschiedlich war (häufig fehlten einige Angaben), beziehen sich die Prozentwerte im Folgenden nur auf die gültigen Werte (diese wurden ohne Miteinbeziehung der fehlenden Antworten errechnet).

Von den 225 ausgewerteten Fragebögen wurden 24% (n=53) von Frauen beantwortet.

Der Median des Alters der Teilnehmer lag bei 53 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,5 Jahren.

Über die Hälfte der Befragten waren Internisten ohne Schwerpunkt (56,2%), während Kardiologen (13,2%) und Gastroenterologen (11,9%) zu ähnlichen Anteilen vertreten waren. Die restlichen 19% der Umfrageteilnehmer, die diese Frage ausgefüllt hatten, waren Internisten mit anderem Schwerpunkt.

Die mediane Tätigkeitsdauer betrug 24 Jahre, mit einer Standardabweichung von 11,6 Jahren. 4,4% derjenigen, die diese Frage beantwortet hatten, waren nicht mehr aktiv ärztlich tätig.

Der Großteil der Befragten (44%) waren in einer Stadt mit mehr als 100 000 Einwohnern tätig, 33% in einer kleineren Stadt (unter 100 000 Einwohner) und knapp 23% in einer ländlichen Gegend.

Bei der Frage nach der gewählten Organisationsform gab jeweils etwa ein Drittel an, in einer Klinik (31,9%), einer Einzelpraxis (35,6%) oder in einer Gemeinschaftspraxis bzw. einem medizinischen Versorgungszentrum (30,6%) zu arbeiten.

40% waren als Hausärzte oder hausärztlich tätige Internisten, 35% als Fachinternisten niedergelassen. 24% der Antwortenden waren in einer Klinik tätig. 1,5% wählten „Sonstiges“ bei der Frage nach der Zulassungsform.

3.3 Ergebnisse der fachspezifischen Fragen

Auch hier beziehen sich die Prozentwerte nur auf jene gültigen Werte, die sich durch Verwendung der häufigsten Antwortkombinationen als Datengrundlage, ergaben.

3.3.1 KHK, ASS, H.p.-neg. Ulkus

„Patienten mit KHK, die unter alleiniger ASS-Therapie in kardioprotektiver Dosis (100mg tgl.) ein H.p.-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln“

In dieser Situation würden alle Antwortenden eine kurzfristige PPI-Therapie zur akuten Behandlung des Ulkus initiieren. Darüber hinaus würden 82% langfristig PPI verschreiben, von denen 27% zusätzlich von ASS auf Clopidogrel umstellen würden.

Auffällig ist hierbei, dass Internisten ohne Schwerpunkt und Kardiologen signifikant häufiger (27% und 15%) als Rheumatologen oder Gastroenterologen (jeweils 0%) zusätzlich zu der Initiierung einer PPI-Langzeittherapie auch von ASS auf Clopidogrel umstellen würden ($p=0,009$). Die übrigen 18% gaben an, ASS ohne PPI-Gabe durch Clopidogrel zu substituieren.

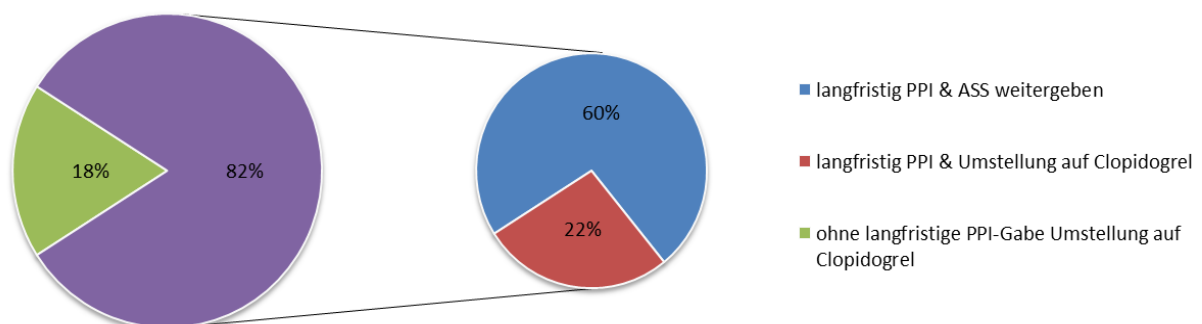


Diagramm 1: Vorgehen bei Ulkuserstehung (H.p.-neg.) unter ASS-Therapie

3.3.2 Arthritis, tNSAR, H.p.-neg. Ulkus

„Patienten mit Arthritis, die unter einer alleinigen Therapie mit tNSAR ein H.p.-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln“

Im Falle dieses Szenarios wären es 80%, die eine langfristige PPI-Therapie ansetzen würden. Aus dieser Gruppe würden 36% die tNSAR-Therapie weiterführen, ein weiteres Drittel (34%) auf COXII-Hemmer umstellen. Die verbleibenden 30% der Antwortenden gaben an, Metamizol oder Opioide anstelle der tNSAR zu verschreiben.

Hierbei würden signifikant mehr Männer (36%) als Frauen (6%) unter PPI-Gabe die NSAR-Therapie belassen ($p=0,001$).

Die Ärzte, die sich primär gegen eine PPI-Therapie (20% insgesamt) entschieden, substituierten alle das NSAR (37% durch COXII-Hemmer, 63% durch Metamizol oder Opioide).

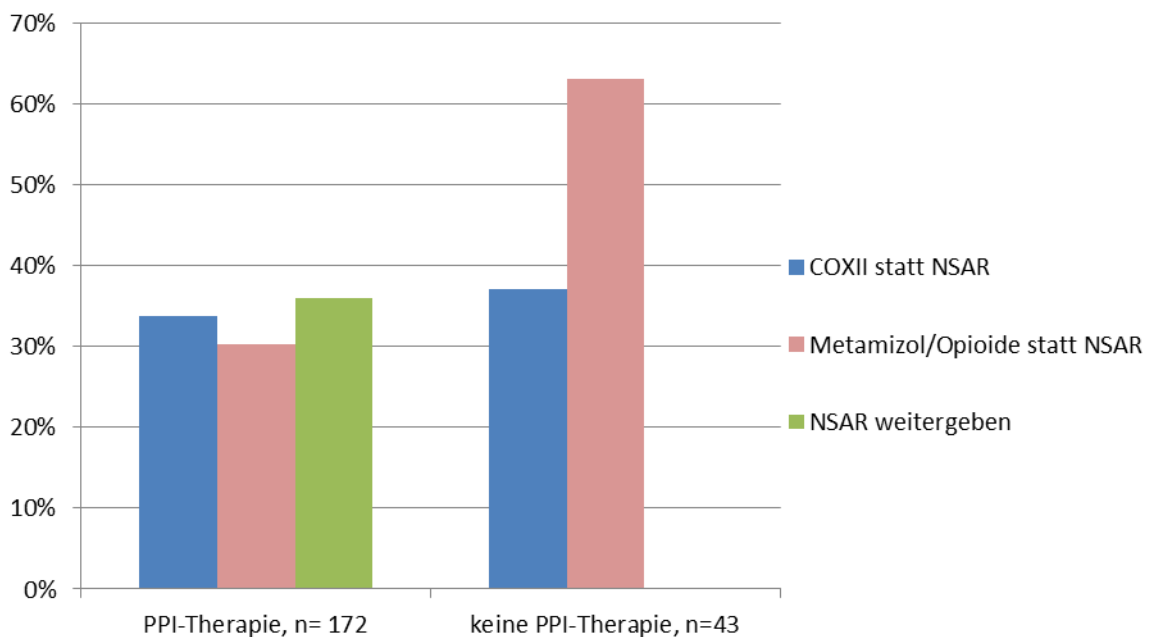


Diagramm 2: Vorgehen bei Patienten mit Arthritis, die unter einer alleinigen Therapie mit NSAR ein H.p.-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln

3.3.3 KHK, ASS, H.p.-pos. Ulkus

„Patienten mit KHK, die unter alleiniger ASS-Therapie (100mg tgl.) ein H.p.-positives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln (H.p.-Eradikationstherapie vorausgesetzt)“

Hier würden 62% eine langfristige PPI-Therapie initiieren. Davon wären ca. drei Viertel dafür, die ASS-Therapie zu belassen und ein Viertel würde auf Clopidogrel umstellen.

Ohne weitere gastroprotektive Maßnahmen würden 24% ASS weitergeben und 14% von ASS auf Clopidogrel umstellen.

3.3.4 Arthritis, tNSAR, H.p.-pos. Ulkus

„Patienten mit Arthritis, die unter einer alleinigen Therapie mit tNSAR ein H.p.-positives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln (H.p.-Eradikationstherapie vorausgesetzt)“

In dieser Situation würden sich 67% für den Beginn einer langfristigen Therapie mit PPI entscheiden. Zusätzlich würde die Mehrheit (61%) von denen, die PPI verschreiben, tNSAR substituieren (davon 41% durch COXII-Hemmer und 59% durch Metamizol/Opioide), während 39% die tNSAR-Therapie in Kombination mit PPI fortsetzen würden.

Auch ohne PPI-Therapie würden mehr Ärzte umstellen (25%) (davon auf COXII: 53%, Metamizol/Opioide: 47%) als es bei alleiniger Eradikation und weiterer NSAR-Gabe (8%) zu belassen.

Das Antwortverhalten von Männern und Frauen war bei dieser Frage signifikant unterschiedlich. Unter einer PPI-Therapie würden auch hier männliche Behandler signifikant häufiger tNSAR weitergeben (30%, Frauen: 12%), ($p=0,008$).

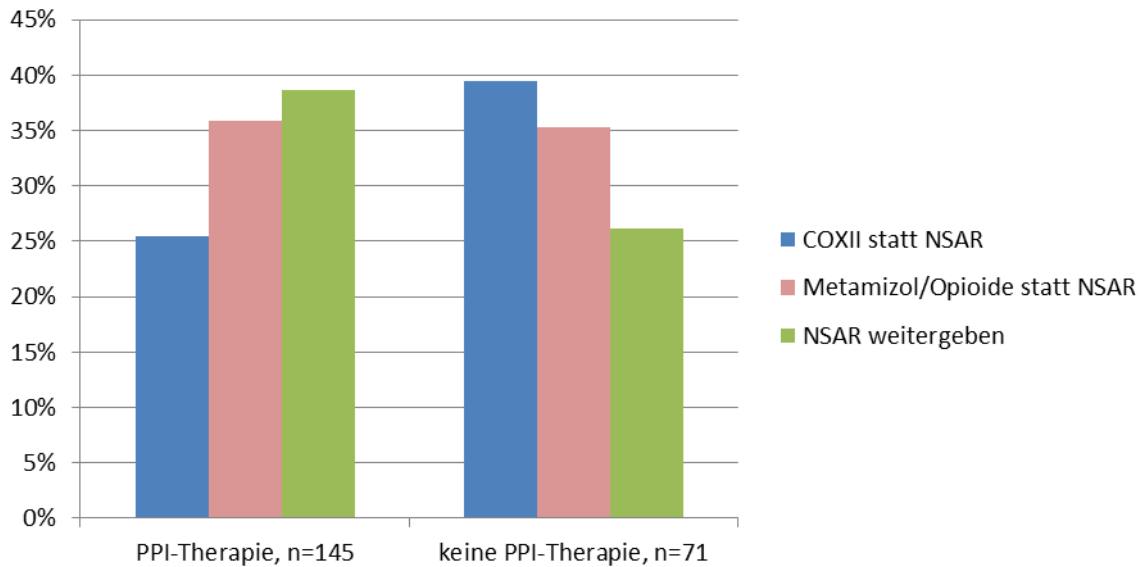


Diagramm 3: Vorgehen bei Ulkuserstehung (H.p.-pos.) unter NSAR-Therapie

3.3.5 KHK und Arthritis, ASS und tNSAR, H.p.-neg. Ulkus

„Patienten mit KHK und Arthritis, die unter ASS- und tNSAR-Therapie ein H.p.-neg. Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln“

Bei dieser Frage gaben alle Befragten an, PPI zu verschreiben. 19% würden dies als alleinige Therapiemaßnahme anwenden.

Die Meisten (41%) würden zusätzlich zu den PPI die ASS-Therapie belassen und nur die tNSAR substituieren. Davon würden sich 59% für Metamizol/Opiate und 41% für COXII-Hemmer als Medikament der Wahl entscheiden.

Beide Medikamente umstellen würden rund 27%, wobei die Mehrheit davon die tNSAR auch hier durch Metamizol/Opioide (64%) als durch COXII-Hemmer (36%) ersetzen würde.

Der Rest (13%) wählte als zusätzliche Therapie zu der PPI-Gabe eine Umstellung von ASS auf Clopidogrel.

Es bestand auch bei dieser Frage ein signifikanter Unterschied im Antwortverhalten zwischen Männern und Frauen.

Frauen würden signifikant häufiger von tNSAR auf Metamizol/Opioide umstellen als Männer (Frauen: 67%, Männer: 33%) ($p=0,001$).

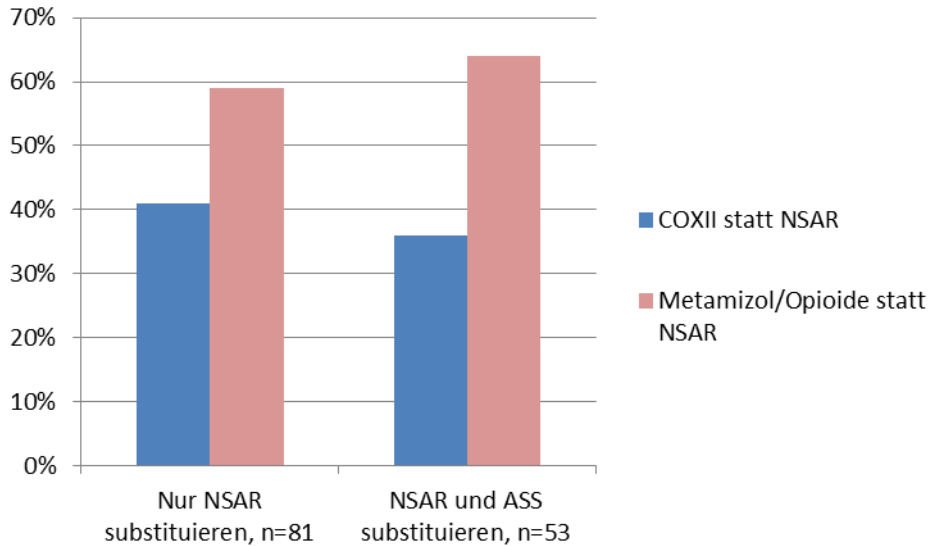


Diagramm 4: Vorgehen unter PPI-Therapie bei Ulkuserstehung (H.p.-neg.) während NSAR- und ASS-Therapie, nur auf die Substitution bezogen

3.3.6 KHK und Arthritis, ASS und tNSAR, H.p.-pos. Ulkus

„Patienten mit KHK und Arthritis, die unter ASS- und tNSAR-Therapie ein H.p.-positives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln“

Auch hier würden wie beim vorherigen Szenario ebenfalls alle der Befragten eine PPI-Therapie initiieren.

Allerdings ist der Anteil derer, die es ausschließlich dabei belassen würden im Vergleich zur vorherigen Frage auf 25,5% (vs. 19%) angestiegen.

Wie bei der Frage zuvor würden die Umfrageteilnehmer häufiger nur die tNSAR-Therapie umstellen (37,5%) als beide Medikamente zu substituieren (25,5%). Von den 37,5%, die nur die tNSAR-Therapie ändern würden, entschieden sich 55% für Metamizol/Opiate und 45% für COXII-Hemmer als Alternativmedikament.

Auch unter denen, die beide Medikamente ersetzen würden, befanden sich deutlich mehr Ärzte, die tNSAR durch Metamizol oder Opioide (66%) anstatt COXII (34%) substituieren würden.

Die restlichen 11,5% der Befragten würden zu der PPI-Gabe eine Umstellung von ASS auf Clopidogrel anstreben.

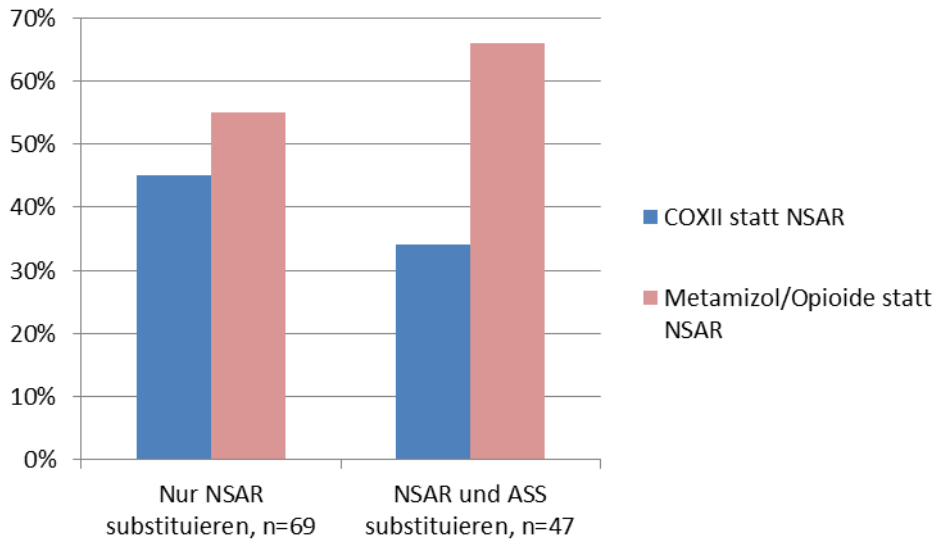


Diagramm 5: Vorgehen unter PPI-Therapie bei Ulkuserstehung (H.p.-pos.) während NSAR- und ASS-Therapie, nur auf die Substitution bezogen.

3.3.7 bevorstehende ASS-Therapie bei pos. GDU-Anamnese

„Patienten mit KHK, bei denen eine ASS-Therapie (100mg tgl.) eingeleitet werden soll, aber in der Vergangenheit (länger als 1 Jahr her) ein Ulkus oder eine Ulkusblutung bestand“

In diesem Fall würde die Hälfte der Befragten (50%) eine langfristige PPI-Therapie initiieren. Für 10% aller würde dies die einzige Maßnahme darstellen.

63% empfehlen eine Gastroskopie zum Ausschluss eines Ulkus und Bestimmung des H.p.-Status (ÖGD), von denen mehr als die Hälfte (54%) ergänzend langfristig PPI verschreiben, und 6,5% eine Umstellung auf Clopidogrel anraten würden.

6% aller Befragten würden ohne ÖGD auf Clopidogrel umstellen.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass in ländlichen Regionen und Städten mit weniger als 100 000 Einwohnern signifikant häufiger eine ÖGD empfohlen wird (74% und 72%) als in Städten mit mehr als 100 000 Einwohnern (49%) ($p=0,017$).

Während 6% eine nichtinvasive H.p.-Diagnostik mit anschließender (falls positives Ergebnis) H.p.-Eradikation mit einer PPI-Gabe verbinden würden, wäre für 7% die nichtinvasive H.p.-Diagnostik inklusive potenzieller Eradikation die einzige Therapiemaßnahme.

Gar keine diagnostischen oder therapeutischen Mittel anwenden würden 8%.

Zusammengefasst würden 50% der Befragten eine therapiebegleitende langfristige PPI-Gabe anraten, wovon die meisten (67%) eine zusätzliche ÖGD veranlassen (34% Aller).

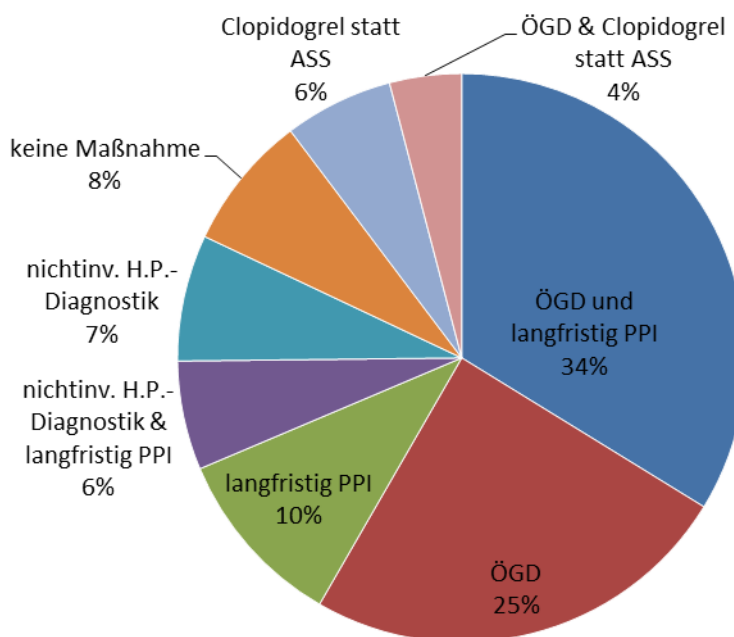


Diagramm 6: Vorgehen bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und bevorstehender ASS-Therapie

3.3.8 bevorstehende ASS- und Clopidogrel- Therapie bei pos. GDU-Anamnese

„Patienten mit positiver Ulkusanamnese und bevorstehender doppelten Plättcheninhibition mit ASS und Clopidogrel“

In dieser Situation tendieren nun 67% zu einer zusätzlichen PPI-Gabe.

Allerdings ist auch die Zahl derer, die es dabei belassen würden, auf 15% gestiegen.

64% der Umfrageteilnehmer (65% von denen, die PPI empfehlen) würden eine ÖGD durchführen, wobei auch hier wieder im ländlichen Bereich und in Städten mit weniger als

100 000 Einwohnern signifikant häufiger eine ÖGD empfohlen wird (67% und 84%) als in Städten mit mehr als 100 000 Einwohnern (48%) ($p=0,002$).

Wie bei dem vorherigen Szenario würden auch hier mehr als die Hälfte (54%) derer, die eine ÖGD veranlassen, zusätzlich mit einer langfristigen PPI-Gabe beginnen, während 35% (23% aller) davon die ÖGD als alleinige Maßnahme anraten.

Eine nichtinvasive Diagnostik wäre für 16% der Befragten die gewählte Vorgehensweise. Davon würden 65% (10% aller) zusätzlich mit einer langfristigen PPI-Therapie beginnen. 5% aller ergreifen keine weiteren Maßnahmen.

Summarisch lässt sich sagen, dass die Initiierung einer langfristigen PPI-Therapie in Verbindung mit einer ÖGD die am häufigsten gewählte Therapie- / Diagnostikmethode der Befragten darstellt (41%).

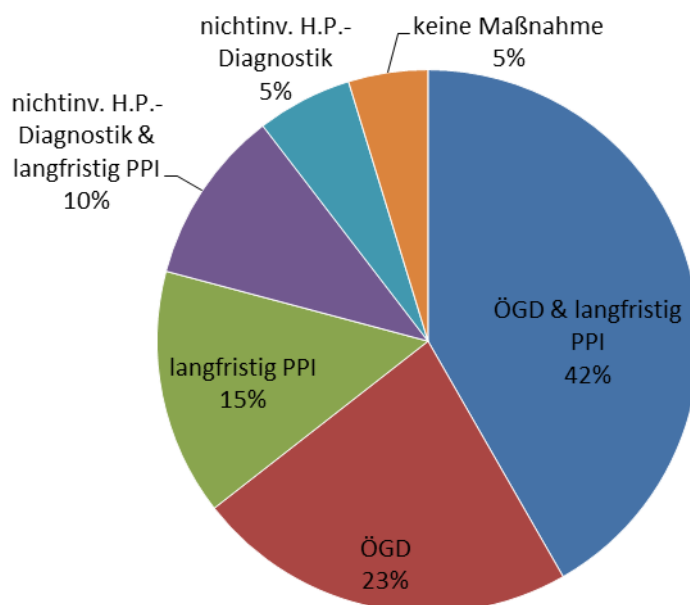


Diagramm 7: Vorgehen bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und bevorstehender doppelten Plättcheninhibition

3.3.9 bevorstehende tNSAR-Therapie bei pos. GDU-Anamnese

„Patienten mit Arthritis, bei denen eine tNSAR-Therapie eingeleitet werden soll, aber in der Vergangenheit (länger als 1 Jahr her) ein Ulkus oder eine Ulkusblutung bestand“

Hier würden sich nun sogar 74% unabhängig von weiteren Maßnahmen für eine langfristige PPI-Gabe entscheiden. Der Großteil (56%, 41% aller) davon empfiehlt zusätzlich eine ÖGD, während 21% (15,5% aller) zu keiner weiteren Diagnostik oder therapeutischen Maßnahme außer der PPI-Einnahme raten würden. Die restlichen von denen, die PPI empfehlen, würden zusätzlich entweder eine nichtinvasive H.p.-Diagnostik mit eventueller Eradikation (12%, 9% aller) anraten oder COXII-Hemmer anstelle von tNSAR verschreiben (11%, 8,4% aller).

26% Aller verzichten in dieser Situation auf PPI. Diese würden dann größtenteils eine ÖGD alleinig empfehlen (70%, 18% aller), oder auf COXII-Hemmer statt tNSAR (30%, 8% aller) zugreifen.

3.3.10 H.p.-Diagnostik vor ASS-Therapie

Auf die Frage ob Sie eine Durchführung einer H.p.-Diagnostik bei Patienten mit KHK **ohne Ulkusanamnese** vor Einleitung einer ASS-Therapie (100mg tgl.) anraten würden, antworteten 91,5% der Befragten mit „nein“.

3.3.11 H.p.-Diagnostik vor tNSAR-Therapie

Im Falle einer bevorstehenden tNSAR-Therapie auf Grund von Arthritis **ohne Ulkusanamnese** würden auch hier 91% keine H.p.-Diagnostik vor Therapiebeginn empfehlen.

3.3.12 Präparat, Dosis, Dosierung und Einnahmezeitpunkt von PPIs

Die Antworten auf die Frage nach der Wahl des Präparates sind nicht als aussagekräftig anzusehen, da die Präparate der Festpreisregelung unterliegen und zudem in vielen Fällen die „aut-idem“-Regelung zum Tragen kommt. Dies bedeutet, dass die Apotheke – abhängig von der Krankenkasse der Patienten – verschiedene PPI-Präparate bzw. Generika abgeben darf.

ERGEBNISSE

In Bezug auf Dosis, Dosierung und Zeitpunkt der Einnahme wählten die Meisten 20mg (78%) oder 40mg (20,5%), eingenommen einmal täglich (93%) als Standarddosis vor dem Essen (73%). Den Einnahmezeitpunkt „Nach dem Essen“ würden 18% empfehlen.

4 DISKUSSION

4.1 Fragebogenrücklauf

4.1.1 Repräsentativität

Die Ergebnisse dieser Umfrage stellen das aktuelle Vorgehen sowohl von Allgemeininternisten als auch von spezialisierten Internisten in Bezug auf NSAR-/ASS-assoziierte GDU dar. Obwohl alle Empfänger des Fragebogens im Bundesland Bayern praktizieren, lassen sich die Ergebnisse dennoch ansatzweise auf ganz Deutschland übertragen. Bayern ist das größte Bundesland Deutschlands und seit dem 1. Januar 2004 ist jeder in Deutschland zugelassene Arzt gesetzlich dazu verpflichtet an fachspezifischen Fortbildungen, Kongressen oder Arbeitskursen teilzunehmen um seine Fachkenntnisse stets zu aktualisieren¹⁷. Alle fünf Jahre muss jeder Arzt 250 CME-Punkte (Continuing Medical Education points) nachweisen können. Kommt ein Arzt seiner Fortbildungspflicht nicht entsprechend nach, drohen ihm Honorarkürzungen und ein Entzug der Kassenzulassung kann folgen¹⁶.

4.1.2 Methodische Limitationen

Für diese Umfrage wurden bewusst keine materiellen oder immateriellen Anreize angeboten. Dies bringt einerseits einen potenziellen Gewinn an Objektivität mit sich, andererseits werden Fragebögen von den Befragten mit unterschiedlicher Intensität bearbeitet.

Obwohl die aktuellen Leitlinien allen Ärzten in gleicher Weise zur Verfügung stehen, wird ein Gastroenterologe in der täglichen Praxis häufiger mit der Vorgehensweise bei einer Ulkusprophylaxe konfrontiert sein als ein Internist mit anderem Schwerpunkt. Außerdem kann nicht sicher ausgeschlossen werden, ob die nicht antwortenden Internisten eine gemeinsame Motivation verbindet, wodurch eine Selektion entstanden sein könnte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 H.p.-neg. GDU-Entstehung unter ASS oder NSAR

Bei unserer Umfrage gaben nur etwa 80% der befragten Internisten an, eine Langzeit-PPI-Komedikation zu beginnen, wenn unter tNSAR-/ASS-Therapie ein H.p.-negatives Ulkus entstände. Diejenigen, die sich nur für eine kurzfristige PPI-Gabe entschieden, substituierten allerdings alle das tNSAR/ASS, wohingegen unter PPI-Komedikation häufig das Erstmedikament belassen wird.

Diese Ergebnisse werden so jedoch nur teilweise von den aktuellen Leitlinien unterstützt und bedürfen deshalb einer Diskussion.

In der Leitlinie der DGVS wird bezüglich der PPI-Medikation unterschieden zwischen einer Id-ASS-Therapie und der tNSAR-Therapie. Während bei der ASS-Therapie eine PPI-Gabe erst bei Auftreten einer GI-Blutung empfohlen wird, ist die PPI-Komedikation bei der tNSAR-Therapie laut Leitlinie erforderlich, sobald mindestens ein gastrointestinaler Risikofaktor vorliegt³⁷ (Alter > 60, männliches Geschlecht, GDU- GI-Blutungsanamnese, orale Antikoagulation, Einnahme von Kortikosteroiden^{57,59,61,158}). Auch die US-amerikanische und die Asia-Pazifik-Leitlinie empfehlen eine PPI-Komedikation, sobald ein GDU unter eine NSAR-Therapie auftritt. Auf eine GDU-Entstehung unter ASS-Therapie wird jedoch nicht direkt eingegangen^{38,89}. In unseren dargestellten Szenarien würde man also nach der deutschen Leitlinie stets eine langfristige PPI-Komedikation wählen.

Allerdings gilt entsprechend der Zulassung von tNSAR das Auftreten eines GDU als Kontraindikation für eine weitere tNSAR-Therapie. Ein Wechsel auf nichtulzerogene Opioide, oder Metamizol ist deshalb wenn immer möglich anzustreben; auch COX-II-Hemmer können als Alternative gesehen werden, die Studienergebnisse dazu sind bisher jedoch nicht ganz eindeutig (siehe 4.2.8.1)¹⁵⁶. Auch die Mehrheit der Befragten (67%) hielt eine Substitution des NSAR für günstiger als eine Beibehaltung der Therapie.

Die Umstellung von ASS auf Clopidogrel wird in der deutschen Leitlinie nicht empfohlen. Zwei Studien konnten einer Clopidogrel-Monotherapie keinen Vorteil gegenüber einer ASS und PPI Kombinationstherapie nachweisen^{19,78}. Außerdem sollte ein Wechsel auf Clopidogrel in Verbindung mit PPI wegen der Interaktion von Clopidogrel mit PPI nur nach Abwägen der gastrointestinalen und der kardiovaskulären Risiken erfolgen (siehe 4.2.6.1)³⁶.

In diesem Falle ist das GI-Risiko als sehr hoch (Ulkusanamnese) und das KV-Risiko nicht als sehr hoch (bisherige Id-ASS-Monotherapie) anzusehen. Eine PPI-Gabe ist also obligat, sinnvoll wäre dann der Einsatz eines Medikamentes ohne bekannte Wechselwirkungen mit PPI. Dennoch würden über 40% der befragten Internisten das ASS durch Clopidogrel substituieren, mehr als die Hälfte davon in Verbindung mit einer PPI-Langzeittherapie.

Allerdings existieren Daten, die auf mögliche Wechselwirkungen auch zwischen ASS und PPI hinweisen. Weitere Studien zu dieser Thematik stehen bisher jedoch noch aus (siehe 4.2.6.2)²⁴.

Ferner konnten festgestellt werden, dass weder Gastroenterologen noch Rheumatologen unter langfristiger PPI-Komedikation eine Umstellung auf Clopidogrel wählen würden, wohingegen dies für Internisten ohne Schwerpunkt und Kardiologen durchaus eine Therapiemöglichkeit darstellte (27% bzw. 15% wählten eine Substitution unter langfristiger PPI-Gabe). Es stellt sich die Frage, ob diese Unterschiede auf einen unterschiedlichen Kenntnisstand zum Risiko einer PPI-Clopidogrel-Medikamenteninteraktion oder eine bewusst differierende Risikobewertung in der individuellen klinischen Praxis zurückgeführt werden müssen.

4.2.2 H.p.-pos. GDU-Entstehung unter ASS oder NSAR

Handelte es sich um ein H.p.-positives Ulkus, das unter ASS- oder tNSAR-Therapie entstand, würden nun noch weniger der Befragten eine langfristige PPI-Komedikation nach erfolgreicher Eradikation initiieren als bei einem H.p.-negativem Ulkus (62% bei ASS, 67% bei tNSAR). Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da in allen internationalen Leitlinien eine langfristige PPI-Komedikation empfohlen wird, sobald ein H.p.-pos. GDU unter NSAR oder ASS auftritt. Die Überlegenheit von PPI wurde, verglichen mit alleiniger H.p.-Eradikation mit einem hohen Evidenzgrad definiert, sogar bei tNSAR^{20,58,79,154}. Diagnose und Behandlung einer H.p.-Infektion werden in allen Leitlinien natürlich zusätzlich zu einer PPI-Langzeitmedikation empfohlen, wenn ein Ulkus unter ASS oder NSAR-Therapie entsteht. Dass die Anzahl derer, die nun eine PPI-Langzeittherapie initiieren würden, geringer ist als bei den beiden Szenarien mit einem H.p.-negativen GDU, lässt darauf schließen, dass einige Internisten den protektiven Effekt einer erfolgreichen H.p.-Eradikationstherapie

überschätzen. Dies trifft jedoch nur auf den „Westen“ zu. In asiatischen Ländern kann eine H.p.-Eradikation gleichwertig mit einer Langzeit-PPI-Therapie nach H.p.-positivem GDU sein²⁰. Ob diese Ergebnisse auch bei westlichen Patienten zutreffen muss allerdings erst noch geklärt werden. Weder östliche noch westliche Leitlinien favorisieren die alleinige H.p.-Eradikation, um H.p.-pos. ASS-Ulzera vorzubeugen. Stattdessen wird auch hier eine begleitende Langzeit-PPI-Gabe empfohlen^{25,37,38}.

Bezüglich der Umstellung der Medikamente gilt unabhängig vom H.p.-Status das Gleiche wie in Punkt 4.2.1 Erwähnte. Wie beim H.p.-neg. GDU würden etwa 40% eine Umstellung auf Clopidogrel wählen, die Mehrheit in Verbindung mit PPI, etwa 65% würden die tNSAR-Therapie substituieren.

Auch bei diesem Szenario ist auffällig, dass kein Rheumatologe und auch nur ein einziger Gastroenterologe die Kombination von Clopidogrel und PPI gewählt hat.

4.2.3 GDU-Entstehung unter Kombination von ASS und NSAR

Im Falle einer GDU-Entstehung unter gleichzeitiger Einnahme von ASS und tNSAR, entschlossen sich nun alle Befragten zu einer PPI-Komedikation. Dies entspricht den Empfehlungen aller internationalen Leitlinien. Dort wird in jedem Fall beim Zusammentreffen dieser beiden GDU-begünstigenden Faktoren eine begleitende PPI-Therapie empfohlen^{37,38,89}. Es wurde mittlerweile in einigen Studien nachgewiesen, dass das gastrointestinale Risiko um ein Vielfaches steigt, wenn tNSAR und ASS zusammen eingenommen werden^{81,132}.

Eine Umstellung von tNSAR auf COXII-Hemmer in Kombination mit ASS kann nicht empfohlen werden, da der gastroprotektive Effekt von Coxiben durch die zusätzliche Gabe von ASS aufgehoben wird. Wird allerdings dennoch umgestellt, sollte eine zusätzliche PPI-Komedikation durchgeführt werden¹²⁵. Um das GI-Risiko gering zu halten, sollte ein Wechsel auf nichtulzerogene Medikamente wie Opioide oder Metamizol immer wenn möglich angestrebt werden. Dies wird so auch von mehr als der Hälfte der Befragten beachtet: Über 50% der befragten Internisten würden die tNSAR substituieren, die Mehrheit durch Metamizol oder Opioide. Allerdings würden 40% der Befragten auch das ASS durch Clopidogrel unter zusätzlicher PPI-Komedikation substituieren. In der deutschen Leitlinie wird zwar nicht direkt von einer Umstellung auf Clopidogrel abgeraten, es lässt sich aber

indirekt erschließen, dass auch unter diesem Aspekt eine PPI-Komedikation zusätzlich zu ASS und NSAR dem Wechsel auf Clopidogrel vorzuziehen ist.

4.2.4 Vorgehensweise vor Therapiebeginn bei pos. GDU-Anamnese

Eine positive Ulkusanamnese ist eines der wichtigsten Risikofaktoren für ein Ulkusrezidiv in Kombination mit ASS oder tNSAR. Unter den Befragten wurde das Risiko eines/er stattgehabten Ulkus(-blutung) allerdings nur mäßig eingeschätzt.

Die internationalen Leitlinien unterscheiden sich in ihren Empfehlungen bezüglich der Abklärung des H.p.-Status vor einer langfristigen NSAR-/ASS-Therapie: Während in der deutschen Leitlinie keine generelle H.p.-Diagnostik vor Therapiebeginn empfohlen wird, rät die US-Leitlinie zu einer H.p.-Testung bei jedem Patienten zumindest vor einer langfristigen NSAR-Therapie. Die Asia-Pazifik-Leitlinie empfiehlt dies generell für alle Patienten vor einer NSAR- und/oder ASS-Therapie^{37,38,89}. Allerdings weist die Prävalenz von H.p. einen beachtlichen Unterschied zwischen der östlichen und westlichen Gesellschaften auf, wodurch diese unterschiedlichen Empfehlungen zu erklären sind¹¹¹. Zusätzlich ist zu betonen, dass in der deutschen Leitlinie nicht direkt auf die Thematik der positiven Ulkusanamnese vor Therapiebeginn eingegangen wird.

Auffällig ist, dass gerade im ländlichen Bereich signifikant häufiger eine ÖGD angeraten wird, als in städtischen Gebieten. Die häufige Empfehlung zu einer ÖGD, oder zumindest einer nichtinvasiven H.p.-Testung, erscheint erklärbar mit dem Wissen um eine erhöhte Rezidivgefahr bei positiver Ulkusanamnese und der Tatsache, dass eine H.p.-Infektion und eine NSAR-/ASS-Therapie als weitere unabhängige Risikofaktoren gelten^{57,59,61,139}. Allerdings sollte eine Diagnostik immer mit dem Hinblick auf die Konsequenz erfolgen; die H.p.-Inzidenz ist in Deutschland relativ gering – eine H.p.-Eradikation kann die Ulkusrezidivgefahr zwar signifikant herabsetzen^{22,79}, eine PPI-Komedikation ist im Vergleich zur alleinigen Eradikation jedoch sehr viel effektiver¹⁵⁴. Ist eine H.p.-Infektion bekannt, sollte jedoch in jedem Fall eine Eradikationstherapie erfolgen. Dass eine ÖGD und auch eine nichtinvasive H.p.-Diagnostik ohne die direkte Empfehlung der deutschen Leitlinie dennoch vor allem in ländlichen Gebieten relativ häufig empfohlen werden, könnte auch an den dort längeren Rettungswegen liegen, die betreuende Ärzte zu einer großzügigeren Diagnostik im Sinne einer gesteigerten Prävention – d.h. die Verhinderung einer Ulkuskomplikation - bewegen.

4.2.4.1 bevorstehende ASS-Therapie bei pos. GDU-Anamnese

Ld-ASS gilt im Vergleich zu tNSAR als weniger ulzerogen; das ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb bei bevorstehender ASS-Therapie trotz positiver Ulkusanamnese nur jeder zweite befragte Internist eine PPI-Komedikation initiieren würde. Dennoch ist das Risiko, unter ASS ein GDU zu entwickeln, nicht zu unterschätzen. Einer von zehn Patienten entwickelt im Laufe einer ASS-Therapie ein (eventuell asymptomatisches) GDU¹³³, bei 1,3% der Patienten entsteht im Laufe eines Jahres unter Ld-ASS eine relevante Blutung²⁷. Die Empfehlung der deutschen Leitlinie zu diesem Szenario ist nicht eindeutig. Es wird eine PPI-Komedikation empfohlen, sobald eine GI-Blutung unter ASS auftritt, auf das Verfahren speziell bei positiver GDU-Anamnese vor Beginn einer langfristigen ASS-Therapie wird jedoch nicht direkt eingegangen³⁷.

Weit mehr als die Hälfte der Befragten (63%) würde eine ÖGD veranlassen, 13% würden den H.p.-Status nichtinvasiv abklären.

4.2.4.2 bevorstehende ASS- und Clopidogrel- Therapie bei pos. GDU-Anamnese

Durch die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel und ASS erhöht sich das Risiko für schwere und weniger schwere GI-Blutungen im Vergleich zu einer alleinigen ASS-Therapie um 40-50%¹³¹. Aus diesem Grund wurde in der deutschen Leitlinie der DGVS eine begleitende PPI-Therapie bei doppelter Plättcheninhibition empfohlen, auch wenn es zu diesem Zeitpunkt dafür keine direkt anwendbare Studie gab³⁷. Wie bereits erwähnt, wurde dieser Teil der Leitlinie wegen der Studiendaten zu möglichen Wechselwirkungen von PPI und Clopidogrel durch ein Positionspapier aktualisiert. Bei gleichzeitiger Clopidogrel- und ASS-Einnahme sollte sich demnach die PPI-Komedikation am individuellen GI- und KV-Risiko des Patienten orientieren. Da in unserer Fragestellung erwähnt wird, dass eine Ulkusanamnese besteht, sollte bei diesem Szenario sowohl auf Empfehlung der S3-Leitlinie als auch mit Berücksichtigung des Positionspapiers eine PPI-Komedikation erfolgen – sie gilt sogar als obligat, da das GI-Risiko bei positiver GDU-Anamnese als „sehr hoch“ eingestuft wird³⁶. Entgegen dieser Empfehlungen würden 33% der Befragten keine langfristige PPI-Komedikation veranlassen. Es befand sich allerdings kein direkter Hinweis auf die Interaktion von PPI und Clopidogrel in dem Fragebogen, das erhöhte GI-Risiko war der Fragestellung jedoch zu entnehmen (positive Ulkusanamnese).

Am häufigsten (64,5%) wählten die befragten Internisten eine ÖGD. Entweder in Kombination zu der PPI-Therapie oder ohne zusätzliche Maßnahme. Zu einer doppelten Plättcheninhibition existieren in den Leitlinien keine direkten Empfehlungen, was die vorherige Diagnostik speziell bei positiver Ulkusanamnese betrifft. Eine generelle Testung wird nicht empfohlen.

4.2.4.3 bevorstehende tNSAR-Therapie bei pos. GDU-Anamnese

Längst nicht alle der von uns befragten Internisten (nur 74%) würden bei positiver Ulkusanamnese vor NSAR-Therapie eine langfristige PPI-Therapie initiieren. Eine positive Ulkusanamnese gilt jedoch als ein erheblicher Risikofaktor für eine erneute GDU-Entstehung; in diesem Fall sollte nach Empfehlung aller drei Leitlinien eine sekundärprophylaktische PPI-Medikation erfolgen oder auf alternative, weniger ulzerogene Medikamente ausgewichen werden^{37,38,89}.

4.2.5 Vorgehensweise vor Therapiebeginn bei neg. GDU-Anamnese

Weniger als 10% der Befragten hielten eine H.p.-Testung bei Patienten mit neg. GDU-Anamnese und bevorstehender ASS oder tNSAR-Therapie für nötig. Damit handeln mehr als 90% entsprechend der deutschen Leitlinie. Darin wird keine generelle H.p.-Testung empfohlen, da die H.p.-Inzidenz, wie oben bereits aufgeführt, in Deutschland relativ gering ist und eine Testung somit weder aus wirtschaftlicher noch aus medizinischer Sicht gerechtfertigt scheint³⁷.

4.2.6 Interaktionen von PPI

4.2.6.1 Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel

Wie bereits mehrfach erwähnt hat die Erkenntnis um eine pharmakologische Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel Bedenken um das Vorgehen bei Patienten mit KHK und GDU ausgelöst. Die Wirkung von Clopidogrel hängt kritisch von der Funktion eines bestimmten Enzyms ab (Cytochrom-P450-Enzym, vor allem die Isoform CYP 2C19) ab. CYP 2C19 ist für die Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel verantwortlich⁶⁷. Dieses Enzym kann, je nach genetischer Variation, in einer metabolisch aktiveren oder weniger aktiveren Form

vorliegen; verbunden ist dies mit einer unterschiedlich starken Plättcheninhibierung und den daraus resultierenden erhöhten kardiovaskulären Risiken bzw. erhöhten Blutungsgefahren¹³³.

Zusätzlich ist mittlerweile eine Abschwächung der metabolischen Aktivität von CYP 2C19 bei gleichzeitiger Einnahme von PPI bekannt. Omeprazol gilt als klassischer CYP 2C19-Hemmer. Bisher wurde die Beeinträchtigung der Plättchen hemmenden Wirkung von Clopidogrel durch PPI in einer doppelblinden, Placebo kontrollierten (Omeprazol), und einer prospektiven Vergleichs-Studie (mit niedrig dosiertem, 20mg Pantoprazol) nachgewiesen^{29,46}. Weitere aussagekräftige Studien in Bezug auf die klinische Relevanz stehen bislang noch aus, dennoch wurde von der FDA (Food and Drug Administration, USA) eine Warnung vor gleichzeitiger Einnahme mit CYP-2C19-Inhibitoren an die Standardinformation von Clopidogrel angefügt; als PPI wurden Omeprazol und Esomeprazol aufgeführt. Zusätzlich wurde jedoch betont, dass weitere Ergebnisse noch ausstehen und dies als vorsorgliche Maßnahme anzusehen sei³⁵.

Eine CYP-2C19-Hemmung hat eine reduzierte Clopidogrel-Aktivierung zur Folge und ist demnach mit erhöhten kardiovaskulären Risiken verbunden. Kommt nun noch die genetische Variation eines langsamen Metabolisierers oder eine schon vor einiger Zeit diskutierte Clopidogrel-Resistenz („Non-Responder“) hinzu, erhöht sich das Risiko um ein Vielfaches^{10,44}. Deshalb gilt für das klinische Management das unter Punkt 1.2.2 erwähnte risikoadaptierte Vorgehen bezüglich der PPI-Medikation bei Patienten, die auf eine einfache oder doppelte Plättcheninhibierung angewiesen sind. Des Weiteren wird in dem Positionspaper von der Gabe von Omeprazol bei Patienten mit der Indikation für Clopidogrel abgeraten. Für diesen PPI liegen mittlerweile genügend aussagekräftige Daten vor, die ihm eine Abschwächung der Wirkung von Clopidogrel nachweisen^{29,65,68,134,135}. Auch bei den Wirkstoffen Pantoprazol^{29,65,116,134,135}, Esomeprazol^{134,135} und Rabeprazol⁶⁸ besteht die Möglichkeit einer Clopidogrel-Wirkungs-Hemmung, allerdings dann in geringerem Ausmaß, sie kann aber auch gänzlich fehlen. In Anbetracht der aktuellen Datenlage erscheint der Einsatz von Pantoprazol oder Rabeprazol am sinnvollsten.

Auch zum Einnahmezeitpunkt wird in dem Positionspaper Stellung genommen³⁶: Es wird empfohlen, beide Medikamente mit zeitlichem Abstand zueinander einzunehmen. Kommt es zu einer Interaktion ist die verminderte Wirkung von Clopidogrel deutlich

risikobehafteter als eine verminderte PPI-Wirkung. Deshalb sollte der längere Zeitraum nach der PPI-Einnahme liegen. Neuere Studienergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass es auch bei der Einnahme mit großem zeitlichem Abstand zu einer Interaktion der beiden Medikamente kommen kann^{41,68}.

33% der von uns befragten Internisten hielten sich jedoch nicht an das risikoadaptierte Vorgehen bei dualer Plättchenhemmung und entschlossen sich trotz des erhöhten GI-Risikos gegen eine langfristige PPI-Therapie.

4.2.6.2 Interaktion zwischen PPI und ASS

Neben dem vieldiskutierten Aspekt der Wirkungseinschränkung von Clopidogrel unter gleichzeitiger PPI-Einnahme drängte sich auch immer mehr der Verdacht einer Wirkungsbeeinträchtigung von ASS in Verbindung mit PPI in den Vordergrund. Es wird vermutet, dass die Bioverfügbarkeit von ASS bei gleichzeitiger Einnahme mit PPI sinkt und es dadurch zu einer verminderten Thrombozytenaggregationshemmung kommen kann⁴⁷. Die bisherigen Studienergebnisse zu dieser Thematik sind nicht eindeutig, widersprechen sich sogar teilweise^{4,165}.

Charlot et al. kamen in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zu dem Ergebnis, dass unter gleichzeitiger Einnahme von ASS und PPI ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht²⁴. Dieses Ergebnis kann auf verschiedene Weisen interpretiert werden. Zum einen kann das erhöhte Risiko ein Resultat des erhöhten intragastralen pH-Wertes unter PPI-Medikation darstellen: Bei höherem pH-Wert weist ASS eine geringere Lipophilie auf und wird deshalb schlechter resorbiert, es kommt zu einer verminderten Thrombozytenaggregationshemmung und das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses steigt^{47,165}. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass PPI selbst durch einen bisher unbekanntem pharmakologischen Wirkmechanismus direkt das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Eine weitere Erklärung wäre, dass Patienten unter gleichzeitiger ASS- und PPI-Medikation häufiger an schweren Begleiterkrankungen leiden und deshalb grundsätzlich einem höheren kardiovaskulären Risiko unterliegen²⁴.

Weitere Studienergebnisse, die eine klinische Relevanz der Interaktion zwischen PPI und ASS abschätzen lassen, stehen noch aus.

4.2.7 Alternativen zu ASS und Clopidogrel

Vor allem wegen der Diskussion um die möglichen unerwünschten Wechselwirkungen von ASS und Clopidogrel in Verbindung mit PPI und zusätzlich wegen der Erkenntnis um mögliche „Non-Responder“ wird mit großem Interesse an der Entwicklung alternativer Plättcheninhibitoren, die diese Problematiken umgehen, geforscht⁴⁴. Allerdings muss noch abgewartet werden, wie sich diese Substanzen in der klinischen Praxis bewähren^{36,64}. Im Folgenden werden die Substanzen Prasugrel und Ticagrelor dargestellt.

4.2.7.1 Prasugrel

Mit der Zulassung von Prasugrel im Jahre 2009 kam ein neues Medikament für die duale Plättchenhemmung auf den Markt, das gegenüber Clopidogrel deutliche Überlegenheit zeigt⁵. Es ist wie Clopidogrel ein Medikament aus der Thienopyridin-Gruppe, welches nach einer metabolischen Umwandlung vom „Pro-Drug“ zu einem aktiven Metaboliten wird, der irreversibel an den ADP-Rezeptor P2Y₁₂ bindet. Im Hinblick auf eine GDU-Prophylaxe besteht der größte Vorteil von Prasugrel darin, dass die Aktivierung nicht vom CYP-2C19-Status abhängt und bisher auch keine klinisch relevante Interaktion beschrieben wurde. Prasugrel kann also ohne Einschränkung in Kombination mit einem PPI kombiniert werden. Auf einen zeitlichen Abstand muss nicht geachtet werden³⁶. Auch im Hinblick auf die Therapie und Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen ist Prasugrel der Therapie mit Clopidogrel klar überlegen. Die Wirkung tritt schneller und stärker ein als bei Clopidogrel und die Bioverfügbarkeit wird nicht von genetischen Variationen der Transportproteine beeinflusst, sondern liegt konstant bei circa 79%^{5,102}. In der Zulassungsstudie wurden hoch signifikant bessere Ergebnisse bei der dualen Plättcheninhibition mit ASS und Prasugrel als bei der Kombination von ASS und Clopidogrel dargestellt. Die Anzahl der Myokardinfarkten und Stentthrombosen war unter Prasugrel und ASS signifikant verringert, gleichzeitig aber war die Blutungsrate dagegen signifikant höher¹⁶¹.

Es wurden jedoch bestimmte Patientengruppen mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko ausfindig gemacht und folglich daraus die Indikation von Prasugrel auf die weniger gefährdeten Patienten beschränkt, die mehr als 60 kg wiegen und jünger als 75 Jahre sind. Bei diesem Patientenkollektiv lag die Blutungsrate bei einem ähnlichen Wert wie unter ASS und Clopidogrel^{36,161}.

Die PPI-Komedikation bei der dualen Therapie mit ASS und Prasugrel orientiert sich nun allein am GI-Risiko: Ist es niedrig, kann eine PPI-Komedikation erfolgen, ist es hoch gilt eine Komedikation als sinnvoll, ist es sehr hoch ist sie obligat³⁶.

Zusammengefasst stellt Prasugrel eine mögliche Alternative zu Clopidogrel dar. Gerade da keine Interaktionen mit PPI bekannt sind, eignet es sich für Patienten mit erhöhtem GI-Risiko, die auf eine gleichzeitige Gastroprotektion angewiesen sind. Allerdings existieren keine direkten Vergleiche gegenüber einer alleinigen Therapie mit Id-ASS (Prasugrel wurde immer für die duale Plättchenhemmung angewendet), zudem bestehen gegenüber Clopidogrel nochmals erhebliche Mehrkosten.

4.2.7.2 Ticagrelor

Ticagrelor entfaltet nach enteraler Aufnahme sehr schnell seine Wirkung, da es nicht als Pro-Drug sondern als direkt aktiver Wirkstoff vorliegt. Es erreicht nach zwei bis vier Stunden eine maximale durchschnittliche Plättchenhemmung von 70 bis 80%. In vielzähligen klinischen Studien erzielte Ticagrelor eine bessere Plättchenhemmung als Clopidogrel, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied der Blutungsrate verglichen mit Clopidogrel festgestellt werden. Unter bestimmten Gesichtspunkten (Nichtmiteinbeziehen der Blutungen im Zuge einer aortokoronaren Bypass-Operation) ist das Risiko schwerer Spontanblutungen sogar erhöht^{51,145}!

Bisher konnte diesem Plättchenhemmer weder klinisch bedeutsame Medikamenteninteraktionen noch eine Beeinflussung durch genetische Polymorphismen nachgewiesen werden^{56,160}. Deshalb können Patienten mit hohem GI-Blutungsrisiko parallel zu einer Ticagrelor-Therapie eine PPI-Komedikation erhalten¹⁴⁹. Weitere Studienergebnisse stehen jedoch noch aus.

4.2.8 Alternativen zu tNSAR

4.2.8.1 COXII-Hemmer

Selektive COXII-Hemmer gelten als „magenschonende“ Alternative zu tNSAR.

Vorausgesetzt, dass kein ASS eingenommen werden muss, induzieren Coxibe tatsächlich signifikant weniger GDU als nichtselektive NSAR¹²⁵. Auch in Bezug auf die Prävention von Ulkusrezidiven sprechen einige Studienergebnisse dafür, dass ein tNSAR kombiniert mit

einem PPI genauso effektiv ist wie ein Coxib^{11,19,129,21}. Die Auffassung, dass die zusätzliche PPI-Therapie in Verbindung mit COXII-Inhibitoren eine weitere Sicherheit bei der Ulkusprophylaxe vermittelt, wurde in einer jüngsten Metaanalyse jedoch verworfen^{23,156}.

Leitlinien sprechen wegen laufender Debatten über die GI-Vorteile und die KV-Nachteile bei Coxiben von einer Alternative zu tNSAR und PPI. Wird allerdings ASS zusätzlich gegeben, sollte bei Vorliegen eines Risikofaktors auch ein PPI zu dem Coxib gegeben werden, da der gastrointestinale Vorteil der selektiven COXII-Hemmung durch ASS aufgehoben wird³⁷.

4.2.8.2 Metamizol/Opioide

Metamizol stellt eine Alternative zu den tNSAR in der Schmerztherapie dar, bisher sind keine gastrointestinalen Nebenwirkungen bekannt⁹. Allerdings wirkt das Präparat erst in klinisch nicht umsetzbar hohen Dosen antiphlogistisch.

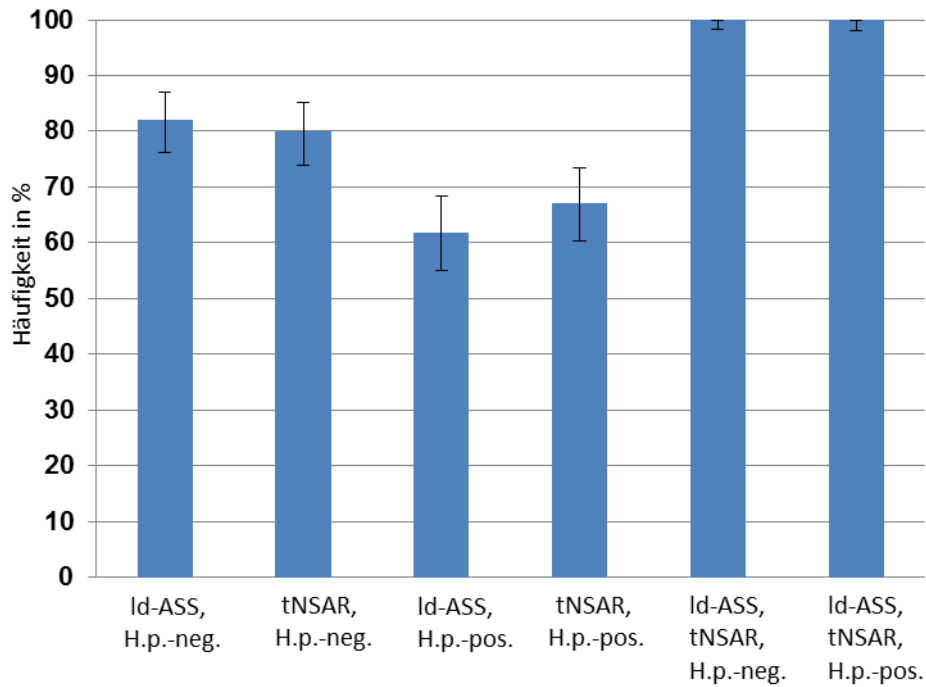
Auch eine Umstellung von tNSAR auf Opioide ist nicht immer umsetzbar, da Opioide ebenfalls nicht antiphlogistisch wirken. Gerade bei der rheumatoiden Arthritis ist aber eine entzündungshemmende Wirkung, wichtig für den Erfolg der Therapie. Eine zusätzliche Gabe eines antiphlogistisch wirkenden Medikaments, wird nötig. Allerdings birgt jedes weitere Medikament wiederum das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen in sich, da Opioide alleine schon eine Reihe von Nebenwirkungen auslösen können².

Eine Umstellung von tNSAR auf Metamizol oder Opioide sollte zwar stets angestrebt werden, ist jedoch nicht immer umsetzbar. Gegebenenfalls zwingen gastrointestinale Nebenwirkungen zum Wechsel auf Basistherapeutika oder Glucocorticoide, obwohl die Erkrankung mit NSAR allein beherrschbar wäre.

4.3 Schlussfolgerung

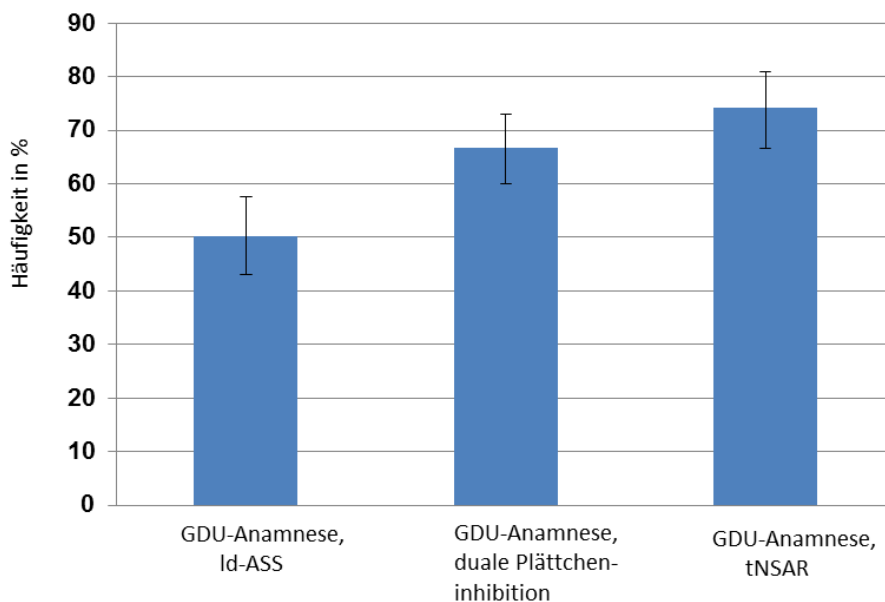
Zusammenfassend hat diese Umfrage das breite Spektrum des individuellen klinischen Vorgehens bei Primär- und Sekundärprävention NSAR-/ASS-assoziiertes GDU gezeigt (siehe Diagramme 8 und 9).

DISKUSSION



Fehlerbalken repräsentieren exakte 95% Konfidenzintervalle für Anteilswerte

Diagramm 8: Übersicht über die empfohlene PPI-Komedikation bei unterschiedlichen Szenarien mit negativer GDU-Anamnese



Fehlerbalken repräsentieren exakte 95% Konfidenzintervalle für Anteilswerte

Diagramm 9: Übersicht über die empfohlene PPI-Komedikation bei unterschiedlichen Szenarien mit positiver GDU-Anamnese

Die Frage, ob diese Ergebnisse auf persönlichen Vorlieben, kritischer Betrachtung der PPI, oder aber einer beschränkten Durchdringung der Leitlinie beruht, kann nicht beantwortet werden^{6,98,150,168}.

Die Ergebnisse dieser Befragung stehen jedoch im Einklang mit einer multinationalen Studie bei der unter anderem weniger als 50% der Patienten mit GI-Risikofaktoren unter NSAR-Therapie eine PPI-Komedikation erhielten⁸².

Andererseits stellen Leitlinien lediglich eine Entscheidungshilfe dar und sollen als Handlungskorridore verstanden werden. Letztendlich liegt die Art und Weise der Therapie im Ermessen des behandelnden Arztes und resultiert häufig aus den höchstindividuellen Erfahrungen eines jeden Behandlers, oft ungeachtet der Leitlinien.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die klinische Betreuung von Patienten vor oder während einer Therapie mit tNSAR und Id-ASS unterliegt auf Grund immer neuer Studiendaten einem kontinuierlichen Wandel. Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention gastroduodenaler Ulzera wurden 2009 in einer aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen veröffentlicht. Ziel dieser Umfrage war eine Standortbestimmung zum Vorgehen in der individuellen klinischen Praxis.

Material und Methoden: 965 Mitglieder der Vereinigung bayerischer Internisten (BDI) wurden per Post zur Teilnahme an einer schriftlichen Umfrage eingeladen. Der Erhebungsbogen umfasste 12 Fragen zu verschiedenen klinischen Szenarien im Hinblick auf eine gastroduodenale Ulkuserkrankung in Verbindung mit NSAR, ASS und H.p. Im Besonderen wurde das Vorgehen zur Primärprophylaxe vor dem Beginn einer Therapie mit NSAR/ASS und die sekundärpräventiven Maßnahmen nach stattgehabter Ulkuskrankheit erfragt.

Ergebnisse: Der Rücklauf betrug 23,3% (n=225). Über 75% der Ärzte gaben an, eine langfristige PPI-Therapie bei Patienten mit H.p.-negativen Ulzera unter gleichzeitiger NSAR-/ASS-Therapie zu initiieren. Bei Patienten unter NSAR-Therapie würden 16,4% nach kurzzeitiger PPI-Therapie nur NSAR gegen COX2-Inhibitoren oder Opioide austauschen. Im Falle ASS-assoziiierter Ulzera würden 19,1% auf Clopidogrel wechseln. Das individuelle klinische Vorgehen bei Patienten mit H.p.-positiven, NSAR-/ASS-assoziierten Ulzera war sehr heterogen (nur H.p.-Eradikation, Eradikation + langfristig PPI, Eradikation + Wechsel auf COXII-Inhibitoren/Opioide bzw. Clopidogrel). Über 40% der Befragten empfehlen Patienten mit Ulkusanamnese, vor dem Beginn einer NSAR-Therapie eine Gastroskopie durchführen zu lassen.

Diskussion: Diese Untersuchung zeigt deutliche individuelle Unterschiede bei der praktischen Umsetzung einer Primär- und Sekundärprävention tNSAR- bzw. Id-ASS-assoziiierter Ulzera auf.

SUMMARY

Introduction: Rapidly growing information on gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *Helicobacter pylori* (H.p.) continuously change clinical patient management. Irrespective of current guidelines, decisions regarding the primary and secondary prophylaxis of gastroduodenal ulcers often remain individual. We aimed to assess the current perception of this topic among internists in a German region.

Methods: 965 members of a regional medical society (Association of Bavarian Internists) were invited to participate in a 12-question survey. The questions addressed different clinical scenarios regarding ulcer disease associated with NSAIDs, ASS and H.p.. Particularly, we asked for the clinical approach in patients with NSAID-/ASS-associated ulcers and measures for primary prophylaxis before the beginning of NSAID/ASS medication.

Results: 225 (23.3%) physicians returned completed questionnaires. In patients with H.p.-neg., NSAID-/ASS-associated ulcers, >75% of respondents would initiate long-term PPI therapy, whereas 16.4% and 19.1% would only change classic NSAIDs for COXII-inhibitors or opiates and ASS for clopidogrel, respectively. Heterogeneity (only H.p.-eradication, eradication + long-term PPI, eradication + clopidogrel or COXII-inhibitors/opiates) was perceived in the management of H.p.-positive ulcers. More than 40% of physicians tend to perform an EGD in patients with a history of ulcer disease before initiating NSAID or aspirin therapy.

Discussion: This survey depicts discrepancies in the clinical management of patients who receive NSAIDs or aspirin, regarding primary and secondary prophylaxis of gastroduodenal ulcer disease.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Infection with *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-240
2. [S3 guideline of AWMF--long-term administration of opioids in non-tumor pain]. Z Orthop Unfall 2010;148:132-133
3. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkmann DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley AM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010;56:2051-2066
4. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, Karafoulidou A, Stergiou GS. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. J Cardiovasc Pharmacol 2009;54:163-168
5. Alban S. [Prodrug activation as a crucial difference. Prasugrel - a new ADP receptor antagonist]. Pharm Unserer Zeit 2009;38:320-328
6. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med 2009;122:896-903
7. Bae JI, Shin JH, Song HY, Lee GH. Treatment of a benign anastomotic duodenojejunal stricture with a polytetrafluoroethylene-covered retrievable expandable nitinol stent. J Vasc Interv Radiol 2004;15:769-772
8. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. J Infect Dis 1993;168:219-221
9. Bäuml E. Neue Studien: Metamizol gehört zu den sichersten Analgetika. Dtsch Arztebl International 1999;96:710-
10. Beitelshes AL, McLeod HL. Clopidogrel pharmacogenetics: promising steps towards patient care? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1681-1683
11. Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications. Am J Med 1999;107:3S-8S; discussion 8S-10S

12. Bloch RE, Lauterbach K, Oesingmann U, Rienhoff O, Schirmer HD, Schwarz FW. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dtsch Arztebl 1997;94:A-2154-2155
13. Blum AL, Bolten W, Labenz J, Stolte M, Rösch W. Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. Dtsch Arztebl 1998;95:A-348-354
14. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of Helicobacter pylori infection in couples: differences between high- and low-prevalence population groups. Ann Epidemiol 2006;16:516-520
15. Brideau C, Kargman S, Liu S, Dallob AL, Ehrich EW, Rodger IW, Chan CC. A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. Inflamm Res 1996;45:68-74
16. Bundesärztekammer. (Muster-)Satzungsregelung Fortbildung und Fortbildungszertifikat: Beschlussprotokoll des 107. Deutschen Ärztetages vom 18.-21. Mai 2004 in Bremen. In: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.2.20.1828.2054.2143.2144#> ed. Berlin; 2004
17. Bundesministerium der Justiz. §95d Pflicht zur fachlichen Fortbildung. In: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___95d.html ed, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) -Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v20Dezember 1988, BGBl I S 2477). Berlin; 1988:96-97
18. Canoy DS, Hart AR, Todd CJ. Epidemiology of duodenal ulcer perforation: a study on hospital admissions in Norfolk, United Kingdom. Dig Liver Dis 2002;34:322-327
19. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med 2005;352:238-244
20. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lau MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001;344:967-973
21. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376:173-179
22. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients

- starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13
23. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, Hui AJ, Leung VK, Lee VW, Lai LH, Wong GL, Chow DK, To KF, Leung WK, Chiu PW, Lee YT, Lau JY, Chan HL, Ng EK, Sung JJ. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-1626
 24. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, Lindhardsen J, Madsen JK, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690
 25. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825
 26. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, DelValle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the ¹⁴C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997;92:446-450
 27. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser H, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078
 28. Correa P. Bacterial infections as a cause of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:E3
 29. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, Brissy O, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-1153
 30. Deutsches Ärzteblatt online. Stents: Magensäureblocker setzen Wirkung von Clopidogrel herab. In: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/34363> ed; 17.11.2008
 31. EB. Clopidogrel plus Protonenpumpenhemmer vermeiden. *Dtsch Arztebl International* 2009;106:1592-
 32. EB. Kurz informiert. *Dtsch Arztebl International* 2009;106:939-
 33. Ehlin AGC, Montgomery SM, Ekblom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts. *Gut* 2003;52:1117-1121

34. Eidt S, Stolte M, Fischer R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-439
35. FDA, Food and Drug Administration U. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). In: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> ed: FDA; 2009
36. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen U. Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK). *Z Gastroenterol* 2010;48:1156-1163
37. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Gotze O, Hohne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiss J, Prinz C, Rosien U, Schmidt W, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-guideline "helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. *Z Gastroenterol* 2009;47:1230-1263
38. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TI, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600
39. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:134-141
40. Fosslien E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. *Ann Clin Lab Sci* 1998;28:67-81
41. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:383-392
42. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571
43. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829

44. Geisler T, Gawaz M. Resistance to antiplatelet substances--a real clinical problem. *Herz* 2008;33:260-268
45. Gemeinsamer Bundesausschuss, Abteilung für Methodenbewertung und veranlasste Leistungen. Kapselendoskopie bei Blutungen des Dünndarms. Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses 2010;1:239
46. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260
47. Giraud MN, Sanduja SK, Felder TB, Illich PA, Dial EJ, Lichtenberger LM. Effect of omeprazole on the bioavailability of unmodified and phospholipid-complexed aspirin in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:899-906
48. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501
49. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-1009
50. Grimm W, Fischbach W. *Helicobacter pylori* infection in children and juveniles: an epidemiological study on prevalence, socio-economic factors and symptoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1878-1883
51. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585
52. Gustavsson S, Nyren O. Time trends in peptic ulcer surgery, 1956 to 1986. A nationwide survey in Sweden. *Ann Surg* 1989;210:704-709
53. Hackelsberger A, Schultze V, Peitz U, Gunther T, Nilius M, Diете U, Schumacher M, Roessner A, Malfertheiner P. Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicenter study. *Helicobacter* 1998;3:179-183
54. Haen E. Clinical pharmacology of analgesics. *Orthopade* 2007;36:17-22
55. Halter F. Mechanism of gastrointestinal toxicity of NSAIDs. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;73:16-21

56. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, BAumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
57. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:126-130
58. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998;352:1016-1021
59. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, Gitton X, Sallstig P, Stricker K, Krammer G, Mellein B, Richard D, Matchaba P. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007;133:57-64
60. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Genetic markers for peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32:16-21
61. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099
62. Holscher AH, Bollschweiler E, Monig SP. [Ulcer surgery - what remains?]. *Internist (Berl)* 2006;47:602, 604-606, 608, passim
63. Holstege A. [Effects of nicotine, alcohol and caffeine on the incidence, healing and recurrence rate of peptic ulcer]. *Z Gastroenterol* 1987;25 Suppl 3:33-40

64. Hombach V. Neuentwicklungen in der Thrombozytenaggregationshemmung – sinnvolle Alternativen für ASS/Clopidogrel-Non-Responder? *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2009;4:184-191
65. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-718
66. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liver Dis* 2008;40:619-626
67. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-99
68. Kenngott S, Olze R, Kollmer M, Bottheim H, Laner A, Holinski-Feder E, Gross M. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution? *Eur J Med Res* 2010;15:220-224
69. Kiltz U, Zochling J, Schmidt WE, Braun J. Use of NSAIDs and infection with Helicobacter pylori--what does the rheumatologist need to know? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1342-1347
70. Kochhar R, Sethy PK, Nagi B, Wig JD. Endoscopic balloon dilatation of benign gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:418-422
71. Koelz HR, Arn M. New epidemiology of acute gastrointestinal hemorrhage. *Chirurg* 2006;77:103-110
72. Koop I. Gastroenterologie compact. Stuttgart: Thieme; 2010:103-107
73. Kreiss C, Blum AL. Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer. *Chirurg* 1996;67:7-13
74. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010;30:787-796
75. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, Hosogaya S, Misawa K, Furihata K, Ota H, Sei C, Tanaka E, Akamatsu T, Shimizu T, Kiyosawa K, Katsuyama T. Acquisition versus loss of Helicobacter pylori infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178:717-721

76. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 Suppl 1:53-63
77. Lacy BE, Rosemore J. *Helicobacter pylori*: ulcers and more: the beginning of an era. *J Nutr* 2001;131:2789S-2793S
78. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865
79. Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Wong RW, Lam SK. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805
80. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:489-504
81. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:897-908
82. Laine L, Connors L, Griffin MR, Curtis SP, Kaur A, Cannon CP. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:767-774
83. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998;129:547-550
84. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-727
85. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Saunz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-839
86. Lanas A, Baron JA, Sandler RS, Horgan K, Bolognese J, Oxenius B, Quan H, Watson D, Cook TJ, Schoen R, Burke C, Loftus S, Niv Y, Ridell R, Morton D, Bresalier R. Peptic ulcer and bleeding events associated with rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. *Gastroenterology* 2007;132:490-497
87. Lanas A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:375-381

88. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007;23:163-173
89. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738
90. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *The American journal of gastroenterology* 1987;82:1153-1158
91. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945-953
92. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011;84:102-113
93. Lazzaroni M, Porro GB. Management of NSAID-induced gastrointestinal toxicity: focus on proton pump inhibitors. *Drugs* 2009;69:51-69
94. Leitlinien-Institut der AWMF. Leitlinien. In: <http://www.awmf.org/leitlinien.html> ed. Marburg/Lahn; 2012
95. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-1958
96. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schutze K, Hirschl A, Megraud F, Malfertheiner P. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:927-931
97. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, Aeed H, Boaz M, Moss SF, Niv Y, Avni Y, Shirin H. Masking of ¹³C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117-122
98. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, Mazzella G. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:193-201
99. Lorenz W. Guidelines in surgery: from the viewpoint of clinical research. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:61-67

100. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1138-1144
101. Lui FY, Davis KA. Gastroduodenal perforation: maximal or minimal intervention? *Scand J Surg* 2010;99:73-77
102. Mahla E, Hochtl T, Pruller F, Freynhofer K, Huber K. Platelet function: new drugs, new assays : Possible impacts on operative medicine?. *Anaesthesist* 2012;61:483-496
103. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-745
104. Malfertheiner P, Bellutti M. Peptic ulcer disease. Clinical evaluation in 2006. *Internist (Berl)* 2006;47:588, 590-585
105. Malfertheiner P, Blum AL. *Helicobacter pylori* infection and ulcer. *Chirurg* 1998;69:239-248
106. Malfertheiner P, Brucks U, Peitz U. Ulcerative disease and dyspepsia--which treatment is proven?. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126 Suppl 1:S8-15
107. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, BAzzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781
108. Mana F, Van Laer W, Bossuyt A, Urbain D. The early effect of proton pump inhibitor therapy on the accuracy of the ¹³C-urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005;37:28-32
109. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giadullo N, Todisco A, Lioniello M, Vaira D. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:73-79
110. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-6614
111. Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27:1870-1873
112. Milosavljevic T, Kostic-Milosavljevic M, Jovanovic I, et al. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011;29:491-493

113. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11693-11697
114. Mossner J. Diagnosis in ulcerative disease: what is essential, what is unnecessary?. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126 Suppl 1:S1-7
115. Nationales Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* an der Abteilung für Mikrobiologie und Hygiene, ResiNet. Aktuelle Resistenzsituation in Deutschland. In: <http://www.uniklinik-freiburg.de/nrzhelicobacter/live/resinet.html> ed. Freiburg: Universitätsklinikum Freiburg; 2011
116. Neubauer H, Engelhardt A, Kruger JC, Lask S, Borgel J, Mugge A, Endres HG. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel-a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:91-97
117. Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle PG. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003;49:508-518
118. Ouellet M, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:14583-14588
119. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol* 2011;17:4647-4653
120. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:45-51
121. Peitz U, Baumann M, Tillenburg B, Borsch G, Stolte M, Malfertheiner P, Labenz J. Insufficient validity of a rapid blood test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Med Klin (Munich)* 2001;96:703-707
122. Rainsford KD. Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage. *Agents Actions* 1993;39 Spec No:C24-26
123. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-1012
124. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480-1482

125. Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-828, 828 e811-815; quiz 768
126. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, Gommel R, Gonser T, Adler G, Brenner H. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* infection in preschool children: a population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998;27:135-141
127. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997;17:22-37
128. Saville DJ. Multiple Comparison Procedures: The Practical Solution. *The American Statistician* 1990;44:174-180
129. Schlemper RJ, van der Werf SD, Biemond I, Lamers CB. Seroepidemiology of gastritis in Japanese and Dutch male employees with and without ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:33-39
130. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989;86:449-458
131. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ, Vahabi J, Atar D, Hennekens CH. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129,314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:315-321
132. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira JJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-1953
133. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512-518
134. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-719
135. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148 e141-145
136. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255
137. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437
138. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin K, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224
139. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506
140. Starfield B, Hyde J, Gervas J, Heath I. The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health* 2008;62:580-583
141. Statistisches Bundesamt für Gesundheitswesen. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland. In, Ausführliche vierstellige ICD 10-Klassifikation - 2009, Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden; 2010
142. Statistisches Bundesamt für Gesundheitswesen. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland. In, Ausführliche vierstellige ICD 10-Klassifikation - 2010, Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden; 2011
143. Stolte M, Heilmann KL. A new classification and grading of gastritis. *Leber Magen Darm* 1989;19:220-226
144. Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkhard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonisation and the degree and activity of gastritis, surface epithelial degeneration and mucus secretion. *Z Gastroenterol* 1995;33:89-93
145. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon CP. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-1856
146. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946
147. Syha Y, Popescu L, Wurglics M, Schubert-Zsilavec M. The history of ulcer treatment. *Pharm Unserer Zeit* 2005;34:188-192
148. Tan VP, Wong BC. *Helicobacter pylori* and gastritis: Untangling a complex relationship 27 years on. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:42-45

149. Thomas MR, Storey RF. Optimal management of antiplatelet therapy and proton pump inhibition following percutaneous coronary intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012;14:24-38
150. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-2330
151. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blahenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, Malaty HM. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:428-432
152. Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1080-1084
153. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789
154. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411-1418
155. Vosteen KH. Guidelines from the viewpoint of AWMF (Association of Scientific and Medical Societies). *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:57-60
156. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:876-880
157. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003
158. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, Brown TP, Vessey MP, Murphy M, Colin-Jones DG. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31
159. Whittle BJ. Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandins. *Br J Pharmacol* 1977;60:455-460
160. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario D, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M,

- Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555
161. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antmann EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015
162. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899
163. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988;319:1707-1715
164. Wong SN, Sollano JD, Chan MM, Carpie RE, Tady CS, ISmael AE, Judan-Ruiz EA, Ang VN, Go JT, Lim, VY, Perez JY, Alvarez SZ. Changing trends in peptic ulcer prevalence in a tertiary care setting in the Philippines: a seven-year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:628-632
165. Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010;96:368-371
166. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:243-249
167. Xia HH, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1780-1787
168. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-1127
169. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Langstrom G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801
170. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:80-89
171. Zhang L, Ren JW, Wong CC, Wu, WK, Ren SX, Shen J, Chan RL, Cho CH. Effects of cigarette smoke and its active components on ulcer formation and healing in the gastrointestinal mucosa. *Curr Med Chem* 2012;19:63-69

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathogenetische Kaskade bei H.p.-Infektion und UD-Entstehung¹⁰⁴ - 4 -
Abbildung 2: Zusammenhänge von H.p. und NSAR bei der GDU-Entstehung¹⁶⁹ - 7 -
Abbildung 3: Empfehlungen zum Einsatz von PPI bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel³⁶ - 15 -

8 DIAGRAMMVERZEICHNIS

Diagramm 1: Vorgehen bei Ulkuserstehung (H.p.- neg.) unter ASS-Therapie - 24 -

Diagramm 2: Vorgehen bei Patienten mit Arthritis, die unter einer alleinigen Therapie mit
NSAR ein H.p.-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln - 25 -

Diagramm 3: Vorgehen bei Ulkuserstehung (H.p.-pos.) unter NSAR-Therapie - 27 -

Diagramm 4: Vorgehen unter PPI-Therapie bei Ulkuserstehung (H.p.-neg.) während NSAR-
und ASS-Therapie, nur auf die Substitution bezogen - 28 -

Diagramm 5: Vorgehen unter PPI-Therapie bei Ulkuserstehung (H.p.-pos.) während NSAR-
und ASS-Therapie, nur auf die Substitution bezogen. - 29 -

Diagramm 6: Vorgehen bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und bevorstehender
ASS-Therapie - 30 -

Diagramm 7: Vorgehen bei Patienten mit positiver Ulkusanamnese und bevorstehender
doppelten Plättcheninhibition - 31 -

Diagramm 8: Übersicht über die empfohlene PPI-Komedikation bei unterschiedlichen
Szenarien mit negativer GDU-Anamnese - 46 -

Diagramm 9: Übersicht über die empfohlene PPI-Komedikation bei unterschiedlichen
Szenarien mit positiver GDU-Anamnese..... - 46 -

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure, Aspirin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft für wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften
BDI	Bundesverband deutscher Internisten
CME	Continuing Medical Education points
COX	Cyclooxygenase
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Amerikanische Arzneimittelbehörde
GDU	gastroduodenales Ulkus, peptisches Ulkus
GI	gastrointestinal, -e, -er, -es
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
H.p.	Helicobacter pylori
IARC	International Agency for Research on Cancer
KHK	Koronare Herzkrankheit
Ld-ASS	low-dose-Aspirin, niedrig dosiertes Aspirin (75-325 mg/d)
mg	Milligramm
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase- Kettenreaktion
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RA	rheumatoide Arthritis
tNSAR	traditionelle/nichtselektive, nichtsteroidale Antirheumatika
UBT	Urease-Breath-Test, ¹³ C-Urease-Atemtest
DU	Ulcus duodeni, Duodenalulkus
UV	Ulcus ventriculi, Magenulkus

10 ANHANG

10.1 Fragebogen

Befragung zur Prävention gastroduodener Ulzera im Kontext von *Helicobacter pylori*, ASS/NSAR und Protonenpumpeninhibitoren

Personen- und Berufsbezogene Angaben:

- Geschlecht: weiblich männlich
 Alter: Jahre
 Bereich: Internist ohne Schwerpunkt, Internist mit Schwerpunkt: Kardiologie
 Rheumatologie Gastroenterologie andere:
 ärztlich tätig seit Jahren nicht mehr aktiv ärztlich tätig
 örtliches Gebiet: Stadt > 100.000 Ew. Stadt < 100.000 Ew. ländlich
 Organisationsform: Klinik Einzelpraxis MVZ
 Gem.Prx. einer Fachrichtung Gem.Prx. mehrerer Fachrichtungen sonstiges:
 Zulassung: hausärztlich fachärztlich Klinik sonstiges:

Fragen: Bitte kreuzen Sie Ihre Antworten an (Mehrfachnennungen möglich).

-Wie gehen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor, die unter einer alleinigen ASS-Therapie in kardioprotektiver Dosis (100mg tgl.) ein *Helicobacter pylori* (H.p.)-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln?

- Langfristig PPI ASS weitergeben Clopidogrel statt ASS anderes:

Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit Arthritis vor, die unter einer alleinigen Therapie mit traditionellen NSAR (Diclofenac etc.) ein *Helicobacter pylori*-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln?

- Langfristig PPI traditionelle NSAR weitergeben
 COX II-Hemmer statt tradit. NSAR Metamizol oder Opiode statt tradit. NSAR

anderes:

Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor, die unter einer alleinigen ASS-Therapie mit 100mg tgl. ein H.p.-positives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln? (Vorausgesetzt wird, daß in jedem Fall eine erfolgreiche Eradikationstherapie von H.p. erfolgt.)

- Langfristig PPI ASS weitergeben Clopidogrel statt ASS anderes:

Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit Arthritis vor, die unter einer alleinigen Therapie mit traditionellen NSAR ein H.p.-positives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln? (Vorausgesetzt wird, daß in jedem Fall eine erfolgreiche Eradikationstherapie von HP erfolgt.)

- Langfristig PPI traditionelle NSAR weitergeben
 COX II-Hemmer statt tradit. NSAR Metamizol oder Opiode statt tradit. NSAR

anderes:

Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor, die unter einer ASS-Therapie mit 100mg tgl. ein H.p.-negatives Ulkus oder eine Ulkusblutung entwickeln, aber auf Grund einer Arthritis auch NSAR benötigen?

- Langfristig PPI
 ASS weitergeben
 Clopidogrel statt ASS
 Verschreibung traditioneller NSAR
 Verschreibung von COX II-Hemmern
 Verschreibung von Metamizol oder Opioiden

anderes:

Anmerkungen:

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure; H.p. = *Helicobacter pylori*; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; PPI = Protonenpumpenhemmer

-Wie gehen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor, bei denen eine ASS-Therapie mit 100mg tgl. eingeleitet werden soll, aber in der Vergangenheit (länger als 1 Jahr her) ein Ulkus und/oder eine Ulkusblutung bestand?

- nichtinvasive Helicobacter pylori-Diagnostik: Antigen-Stuhltest ¹³C-Urea-Atemtest Serologie
 Falls positiv, dann Eradikationstherapie
 Gastroskopie zum Ausschluß eines Ulkus
 langfristige PPI-Therapie
 Verschreibung von Clopidogrel statt ASS
 anderes:
 Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung vor, bei denen eine Therapie mit ASS (100mg tgl.) und Clopidogrel (75mg tgl.) eingeleitet werden soll, aber in der Vergangenheit (länger als 1 Jahr her) ein Ulkus und/oder eine Ulkusblutung bestand?

- nichtinvasive Helicobacter pylori-Diagnostik. Falls positiv, dann Eradikationstherapie.
 Gastroskopie zum Ausschluß eines Ulkus und Bestimmung des HP-Status
 langfristige PPI-Therapie
 anderes:
 Anmerkungen:

-Wie gehen Sie bei Patienten mit Arthritis vor, bei denen eine Therapie mit traditionellen NSAR eingeleitet werden soll, aber in der Vergangenheit (länger als 1 Jahr) ein Ulkus und/oder eine Ulkusblutung bestand?

- nichtinvasive Helicobacter pylori-Diagnostik. Falls positiv, dann Eradikationstherapie.
 Gastroskopie zum Ausschluß eines Ulkus und Bestimmung des HP-Status
 langfristige PPI-Therapie
 Verschreibung von COX II-Hemmern statt traditioneller NSAR
 Verschreibung von Metamizol oder Opioiden statt traditioneller NSAR
 anderes:
 Anmerkungen:

Führen Sie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Ulkusanamnese vor der Einleitung einer Therapie mit ASS (100mg tgl.) eine H.p.-Diagnostik durch?

- nein ja Anmerkungen:

Führen Sie bei Patienten mit Arthritis ohne Ulkusanamnese vor der Einleitung einer Therapie mit traditionellen NSAR eine HP-Diagnostik durch?

- nein ja Anmerkungen:

-Welches Präparat und welche Dosis verschreiben Sie Patienten, denen Sie ergänzend zu einer ASS- oder NSAR-Therapie Protonenpumpeninhibitoren empfehlen?

- | | |
|---|--|
| Präparat: | Dosis: |
| <input type="checkbox"/> Omeprazol (Antra) 20mg | <input type="checkbox"/> 1xtgl. Standarddosis |
| <input type="checkbox"/> Omeprazol Generikum 20mg | <input type="checkbox"/> 2xtgl. Standarddosis |
| <input type="checkbox"/> Pantoprazol (Pantozol, Rifun) 40mg | <input type="checkbox"/> 1xtgl. Halbe Standarddosis |
| <input type="checkbox"/> Pantoprazol Generikum 40mg | <input type="checkbox"/> 1x Standarddosis jeden 2.Tag |
| <input type="checkbox"/> Rabeprazol (Pariet) 20mg | <input type="checkbox"/> 1x halbe Standarddosis jeden 2.Tag |
| <input type="checkbox"/> Esomeprazol (Nexium) 40mg | |
| <input type="checkbox"/> Lansoprazol (Agopton) 30mg | <input type="checkbox"/> anderes Präparat (H ₂ -Hemmer o.a.): |
| <input type="checkbox"/> Lansoprazol Generikum 30mg | <input type="checkbox"/> andere Dosierung: |

-Welchen Einnahmezeitpunkt von PPI empfehlen Sie Ihren Patienten?

- 1h vor dem Frühstück
 30min. vor dem Mittagessen
 während dem Abendessen
 nach
 vor dem Zubettgehen
 keine Empfehlung

Kommentare/Anmerkungen:

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure; H.p. = Helicobacter pylori; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika; PPI = Protonenpumpenhemmer

10.2 Anschreiben



VEREINIGUNG DER BAYERISCHEN INTERNISTEN e.V.

Dr. med. Wolf von RÖMER
1. Vorsitzender

München, im Juni 2009

An die Mitglieder der
Vereinigung der Bayerischen Internisten e.V.

Befragung zum Thema „Prävention gastroduodenaler Ulzera im Kontext von Helicobacter pylori, ASS/NSAR und Protonenpumpeninhibitoren“

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

die Vereinigung Bayerischer Internisten e.V. nimmt sowohl berufspolitische als auch fachliche Interessen ihrer Mitglieder wahr. Hierzu zählen auch Aktivitäten in der Versorgungsforschung zu wichtigen interdisziplinären Themen.

Die Vereinigung unterstützt daher eine *nicht* Industrie-gesponsorte Initiative der Klinik für Gastroenterologie des Klinikums München-Bogenhausen, die eine repräsentative Befragung zum Thema „Prävention gastroduodenaler Ulzera im Kontext von Helicobacter pylori, ASS/NSAR und Protonenpumpeninhibitoren“ zum Ziel hat. Die im beiliegenden Fragebogen formulierten Fragen spiegeln Probleme der täglichen Praxis wider und sind über die Grenzen der Gastroenterologie hinaus für verschiedene Schwerpunkte der Inneren Medizin von hoher Aktualität.

Wir bitten Sie daher, den beiliegenden Fragebogen spontan auszufüllen und mittels des beiliegenden frankierten Rückumschlags an die o.g. Klinik zurückzusenden.

Wir bedanken uns im Voraus ganz herzlich für Ihre Mitarbeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Dr. Wolf von Römer
1. Vorsitzender

Prof. Dr. Johannes Mann
2. Vorsitzender

Prof. Dr. Wolfgang Schepp
Chefarzt
Klinik für Gastroenterologie
Klinikum Bogenhausen, München

Priv.-Doz. Dr. Arne Schneider
Oberarzt
Klinik für Gastroenterologie
Klinikum Bogenhausen, München

1. Vorsitzender:
Dr. med. Wolf von RÖMER
Schleißheimer Str. 446
80935 München
Tel: 89/854 82 83
Fax: 89/31 38 868

2. Vorsitzender und Kongresspräsident:
Prof. Dr. med. Johannes MANN
99481 Kramelnhaus M. Schwabing
Kofler Platz 1, 88884 München
Tel: 091/3605-0106
Fax: 091/30 68-39 17

Kassenwart und Schriftführer:
Dr. med. Ulrich SCHINDLERBOCK
Pestalottplatz Dr. Schindlerbock
Streb. 43
82211 Herrsching/Ammersee
Tel: 08152/292 24

Fortbildungswart:
Dr. med. Hubert STÖCKLE
Husenstr. 5
82160 Gaißing
Tel: 89/85 42 181
Fax: 89/86 86 09 70

11 VERÖFFENTLICHUNGEN

Schneider AR, Armbruster S, Mann J, von Römer W, Schuster T, Schepp W. Current Clinical Practice among German Internists Regarding The Prophylaxis Of Gastroduodenal Ulcers Associated With NSAIDs, Aspirin And Helicobacter Pylori – Klinische Praxis der Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera.

Z Gastroenterol 2012; 50: 1156-1160

Armbruster S, Schneider A, von Römer W. Klinische Praxis in der Primär- und Sekundärprophylaxe H.p.-, ASS- oder NSAR-assoziiertes gastroduodenaler Ulzera. Ergebnisse einer Umfrage im süddeutschen Raum. Z Gastroenterol 2010; 48:P655

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. Arne Schneider bedanken. Danke für die gute Betreuung und Ihre Geduld über die gesamte Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit hinweg. Danke auch dafür, dass Sie sich stets die Zeit für eine schnelle und gewissenhafte Beantwortung all meiner Fragen genommen haben.

Ein weiterer, ganz großer Dank gilt Herrn Dr. Tibor Schuster: Vielen, vielen, vielen lieben Dank für die unzählbaren sehr hilfreichen und geduldigen, stundenlangen und amüsanten Erklärungen und Hilfestellungen von Dir!

Danke auch an all meine lieben Freunde, die mich die ganze Zeit unterstützt haben. Danke für jeden Spaziergang, für jedes Telefonat, für jedes Zuhören.....

Meiner Familie und Arno, Anita und Erics danke ich dafür, dass ihr immer an mich geglaubt habt und mich unterstützt habt, auch wenn es nicht immer einfach war.

Spatzl, D A N K E ! ! !