

Peptische Erkrankungen

Eva Moser



FPH-Nummer: 1-162-92-10-P6.25

Lernziele

- ▶ Sie wissen über die Grundzüge der Anatomie und Physiologie des Magens Bescheid und kennen seine Schutzmechanismen sowie Faktoren, die diese zerstören.
- ▶ Sie kennen Formen und Ursachen der Gastritis und Auslöser für Magen-Darm-Ulcera.
- ▶ Sie kennen die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und wissen, wann die Grenzen der Selbstmedikation erreicht sind.
- ▶ Sie kennen Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen der eingesetzten Medikamente und können dem Kunden Hinweise zur Einnahme und Compliance geben.

Zusammenfassung

Der Magen besitzt ein ausgeklügeltes System, die Mukosabarriere, um sich selbst vor der von Belegzellen produzierten Salzsäure zu schützen. Der niedrige Magen-pH-Wert wird durch die Funktion der in den Belegzellen vorkommenden Protonenpumpe gewährleistet. Ist die Unversehrtheit der Mukosabarriere nicht mehr gegeben, kommt es zu entzündlichen Schädigungen der Schleimhaut, der Gastritis, oder tiefer liegenden Defekten: Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren. Auslöser für einen grossen Teil der Ulcera sind das Bakterium *Helicobacter pylori* (HP) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Als weitere Verursacher gelten Stress, falsche Ernährungsgewohnheiten und die Bildung von Autoantikörpern. Die zum Einsatz kommenden Medikamente greifen an der Protonenpumpe, am Histamin- sowie Prostaglandinrezeptor an oder neutralisieren die Magensäure. Zur Behandlung der HP-Infektion stehen eine Reihe Antibiotika zur Verfügung. Das Apothekenpersonal kann mit sachkundiger Beratung wesentlich zum Therapieerfolg beitragen.

Einleitung

Peptische Erkrankungen haben sowohl hinsichtlich des Verständnisses über ihre Entstehung als auch in der Therapie eine bewegte Geschichte durchlaufen. Seit dem 19. Jahrhundert weiss man, dass Stress und Emotionen die Magensäuresekretion beeinflussen. 1950 etablierte sich für Patienten mit häufig wiederkehrenden Magengeschwüren der Begriff der «Ulcerspersönlichkeit», da man auch psychosomatische Ursachen als Auslöser für ein Magengeschwür vermutete. Mit der Entdeckung des Bakteriums *Helicobacter pylori* (HP) als Ulcusauslöser im Jahr 1984 durch Marshall und Warren wandelte sich das Verständnis des Magen-Darm-Geschwürs von einer psychosomatischen Erkrankung zu einer Infektionskrankheit. Magen-Darm-Geschwüre werden seit 1880 operativ therapiert, was bei den Betroffenen allerdings zu erheblichen Nebenwirkungen und Einschränkung der Lebensqualität führt.

Seit der Markteinführung der H₂-Blocker (erster klinisch relevanter Vertreter: Cimetidin) in den 1970er Jahren und v. a. des Protonenpumpeninhibitors (PPI) Omeprazol 1988 hat sich die Anzahl der Operationen stark reduziert. Die Behandlung von HP mittels einer Eradikationstherapie ermöglicht vielen Patienten eine dauerhafte und mit geringem Aufwand zu erreichende Heilung [1].

Anatomie

Anatomie des Magens

Am menschlichen Magen werden folgende Abschnitte unterschieden: *Kardia* (Mageneingang) als Übergang zwischen Speiseröhre und Magen, *Fundus* (oberhalb der *Kardia* gelegene Magenkuppel), *Korpus* (Magenkörper), *Antrum* (Erweiterung vor dem Magenausgang) und schliesslich der *Pylorus* (Magenpförtner), welcher den Magen in Richtung *Duodenum* (Zwölffingerdarm) abschliesst. Der Magen wird durch zwei ungleich lange und verschieden stark gekrümmte Ränder, die grosse und die kleine *Kurvatur*, begrenzt.

Aufbau und Funktion der Magenschleimhaut

Der Magen wird durch die Magenschleimhaut ausgekleidet. Die Oberfläche der Magenschleimhaut besteht aus einem einreihigen Zylinderepithel. Dieses ist in tiefe Falten gelegt, wodurch schlauchförmige Drüsen entstehen, die den Magensaft produzieren. Diese Drüsen sind im ganzen Magen verteilt, Magensaft wird jedoch nur im *Fundus* und *Korpus* produziert. Im *Kardia*-, *Antrum*- und *Pylorus*-bereich wird wahrscheinlich nur Schleim (*Muzin*) gebildet. Im *Antrum* findet man ausserdem G-Zellen, die Gastrin in das Blut abgeben, und D-Zellen, die Somatostatin produzieren (Abbildung 1).

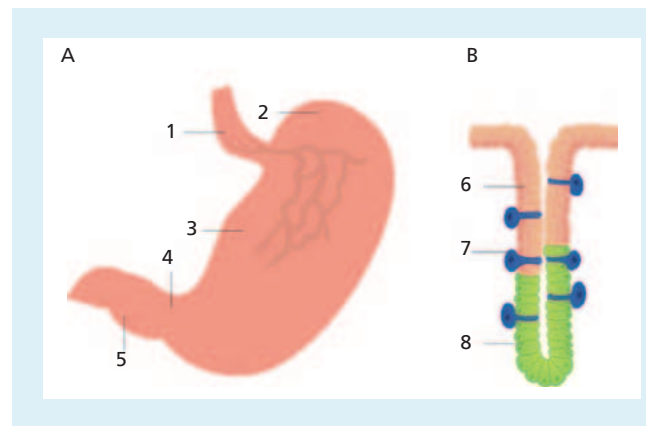


Abbildung 1
Schematischer Aufbau des Magens.

A: Der Magen lässt sich in die Abschnitte Mageneingang (1), Fundus (2), Magenkörper (3), Antrum (4) und Magenpförtner (5) unterteilen.

B: Drüse der Magenschleimhaut: In den Drüsen der Magenschleimhaut finden sich in den oberen Abschnitten Nebenzellen (6), in den mittleren Abschnitten Belegzellen (7) und Hauptzellen (8), welche vorwiegend in den basalen Bereichen lokalisiert sind.

Innerhalb der Drüsen kann man drei Zellarten unterscheiden: Die Belegzellen (Parietalzellen) liegen v. a. im mittleren Abschnitt der Drüsen-schläuche. Sie bilden Salzsäure (HCl) und den Intrinsic-Faktor, der für die Aufnahme von Vitamin B₁₂ notwendig ist. Die in der Tiefe der Drüsen-schläuche liegenden Hauptzellen bilden Pepsinogene und Lipase. Die Nebenzellen bilden Schleim. Sie liegen im Drüsenhals und gehen in das Oberflächenepithel über. Dieses bildet Schleim und Bicarbonat (Hydrogencarbonat).

Mechanismus der Magensaftsekretion

Die Magenmukosa sezerniert täglich zwei bis drei Liter Magensaft, dessen Hauptbestandteile HCl, Intrinsic-Faktor, Pepsinogene, Muzine und Bicarbonat sind. Die Bicarbonat- und Muzinsekretion erfolgt kontinuierlich, HCl- und Pepsinabgabe stehen im Zusammenhang mit der Verdauung. Im Nüchternzustand werden nur geringe Mengen eines zähflüssigen, neutralen bis leicht alkalischen Sekrets abgegeben, bei Nahrungsaufnahme hingegen ein stark saures (pH = 0,8–1,5), fast blutisotones, enzymreiches Sekret. HCl aktiviert die Pepsinogene, tötet Mikroorganismen ab, setzt Eisen, Kalzium und Vitamin B₁₂ aus Nahrungsproteinen frei und denaturiert zudem native Nahrungsproteine.

HCl wird durch die Belegzellen gebildet, deren intrazelluläre Sekretkanälchen mit dem Drüsenlumen in Verbindung stehen. Der wesentliche Teil des Sekretionsprozesses besteht in einem aktiven Transport von H⁺ durch die Membran der Sekretkanälchen in deren Lumen (Kanalikuli), die Protonen werden dabei gegen Kalium-Ionen im gleichen Verhältnis ausgetauscht. Der Transport erfolgt gegen einen

Peptische Erkrankungen

grossen H^+ -Konzentrationsgradienten (pH Zelle : pH Kanalkuli = 7,0 – 7,2 : 1). Die dafür nötige Energie wird durch ATP-Spaltung bereitgestellt. Das katalysierende Enzym ist die H^+/K^+ -ATPase (Protonenpumpe) in der Membran der sekretorischen Mikrovilli.

Die HCl-Sekretion wird ausgelöst durch Acetylcholin über Muscarin-Rezeptoren, Histamin über H_2 -Rezeptoren und Gastrin über Gastrin-Rezeptoren. Sie wird gehemmt durch Prostaglandin E_2 und Somatostatin.

Schutz der Magen- und Duodenalmukosa: Die Mukosabarriere

Damit die proteinhaltige Magen- und Duodenalwand nicht selbst vom Säure-Pepsin-Gemisch des Magensekrets verdaut wird, sind Schutzmechanismen nötig, welche unter dem Begriff der Mukosabarriere zusammengefasst werden. Die Oberfläche des Epithels wird durch einen 0,1–0,5 mm dicken glykoproteinhaltigen Schleim- oder Mukusfilm geschützt. Er wird im Magen von den Nebenzellen gebildet.

Das Epithel sezerniert HCO_3^- . Dieses wird nicht nur in der Flüssigkeitsschicht direkt über dem Epithel angereichert, sondern diffundiert auch in den Mukusfilm, wo es vom Magenlumen her eindringende H^+ -Ionen abpuffern kann. Prostaglandine sind wichtige Stimulatoren der HCO_3^- -Sekretion und wirken somit zytoprotektiv.

Wichtig für den Schutz der Magenwand ist auch eine gute Mukosadurchblutung, die H^+ -Ionen schnell abtransportiert und für den Nachschub von HCO_3^- -Ionen sorgt. Ein wesentlicher Schutzfaktor neben den bereits beschriebenen, ist die Unversehrtheit der Membranen aller Oberflächenzellen. Diese wird durch eine gute Schleimhaut-

durchblutung und eine rasche Beseitigung oberflächlicher Defekte durch Zellneubildung gewährleistet. Auch hier sind Prostaglandine beteiligt.

Ist die Mukosabarriere nicht mehr intakt bzw. überwiegen Faktoren, die die Schutzschicht zerstören (Barrierebrecher), kommt es zu krankhaften Veränderungen des Magens oder *Duodenum*s (Tabelle 1).

Das *Duodenum* ist der erste Dünndarmabschnitt im Anschluss an den *Pylorus*. Hier muss das Epithel vor der Einwirkung von saurem Speisebrei geschützt werden. Die Dünndarmmukosa produziert pro Tag 2,5–3,0 l Darmsaft, dessen Hauptbestandteile darmwandschützende *Muzine* sind. Das Sekret hat ausserdem eine hohe HCO_3^- -Konzentration, sodass das Duodenalsekret einen pH-Wert von 8–9 hat.

Pathologie von peptischen Erkrankungen

Als peptische Erkrankungen bezeichnet man Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes, an deren Entstehung HCl und Enzyme beteiligt sind. Meist liegt ein Missverhältnis aggressiver und protektiver Faktoren vor, sodass Gewebeschädigungen auftreten.

Gastritis

Bei der Gastritis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Magenschleimhaut, je nach Verlauf unterscheidet man zwischen einer akuten und einer chronischen Form. Alle akuten Formen können auch persistieren und in eine chronische Form übergehen. Komplikationen sind schwere Schleimhautschäden wie Magenulcus, Blutungen und Magendurchbruch [2].

Für eine sichere Diagnose ist eine Magenspiegelung notwendig, bei der Gewebeproben aus veränderter und unveränderter Mukosa des *Antrum*- und *Korpus*bereiches entnommen und untersucht werden. Das ist besonders wichtig, da die Symptome keine Beziehung zum Grad der Schleimhautschädigung haben und das endoskopische Bild nicht mit den histologischen Veränderungen korreliert.

Akute Gastritis

Ursachen einer akuten Gastritis sind meist äussere Einflüsse wie Infektionen durch HP, Viren oder Salmonellen, übermässiger Alkohol- und Kaffeeconsum, Medikamente (Zytostatika, Salicylate und andere NSAR), verdorbene Nahrungsmittel und Nahrungsmittelallergien, schwere Traumen, Operationen und Sepsis. Eine häufige Ursache ist aber auch Stress.

Eine akute Gastritis tritt plötzlich auf und kann zu unspezifischen stechenden oder kneifenden Schmerzen im Oberbauch, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und unangenehmem Geschmack im Mund führen [2]. Normaler-

Tabelle 1

Elemente der Mukosabarriere und mögliche Störungen

Element der Mukosabarriere	Barrierebrecher	Ulcergefahr erhöht durch
Mukusfilm	Pepsine	HP-Infektion
Bicarbonatsekretion	HCl	Erhöhte Magensaftsekretion
Epithelbarriere	Biolog. Detergenzien (bei Gallenreflux)	Reduzierte HCO_3^- -Sekretion
Mukosadurchblutung	Glucocorticoide	Erniedrigte Zellneubildung
	NSAR	Verminderte Durchblutung
	HP-Infektion	

weise heilt eine akute Gastritis spontan aus, sobald die Ursache beseitigt ist.

Chronische Gastritis

Die chronische Form der Gastritis lässt sich in drei Subtypen unterteilen, welche unterschiedliche Ursachen haben und in verschiedenen Magenabschnitten lokalisiert sind:

Beim **Typ A** (atrophische Gastritis, Autoimmungastritis) bilden sich Autoantikörper gegen Belegzellen und den Intrinsic-Faktor. Die Magenschleimhaut atrophiert. Es wird weniger Magensäure produziert und durch die verminderte Aufnahme von Vitamin B₁₂ kommt es im Verlauf von mehreren Jahren zur Ausbildung einer perniziösen Anämie. Die Anämie ist das einzige Symptom, welches bei der Autoimmungastritis auftritt.

Als Reaktion auf die verminderte Magensäureproduktion schütten die G-Zellen vermehrt Gastrin aus, dessen Spiegel aufgrund der nicht mehr funktionierenden Belegzellen dauerhaft erhöht bleibt. Dies führt zu einer deutlichen Erhöhung des Magenkarzinomrisikos.

Die **Typ-B-Gastritis** (bakterielle Gastritis) wird hauptsächlich durch HP ausgelöst, bei immungeschwächten Patienten ganz selten auch durch andere Bakterien oder Viren [2]. Ist HP der Auslöser, führt diese Form der Gastritis in 10–15 % der Fälle zu einem Magen- oder Duodenalgeschwür, selten zu einem MALT-Lymphom (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Auch bei Patienten mit einer Typ-B-Gastritis ist das Risiko für ein Magenkarzinom erhöht.

Die **Typ-C-Gastritis** (chemisch induzierte Gastritis) wird durch schleimhautschädigende Medikamente (z. B. NSAR), verstärkten Gallenrückfluss aus dem Dünndarm in den Magen sowie hochprozentige alkoholische Getränke verursacht. Auch andere Reizstoffe wie z. B. scharfe Gewürze oder Zigarettenrauch gelten als Auslöser [3].

Ulcus

Das peptische Ulcus ist ein kraterförmiger Schleimhautdefekt, der über die Magenschleimhaut hinaus in die Magen-Darm-Wand penetriert. Es liegt eine ätiologisch ungeklärte Resistenzminderung der Schleimhaut gegen HCl und Pepsin vor. Hauptursachen sind Infektionen mit HP (bei 90 % der Patienten mit *Ulcus duodeni* und 70–80 % der Patienten mit *Ulcus ventriculi*). Darüber hinaus können auch die Einnahme von NSAR und Säureüberproduktion z. B. bei einem Gastrinom, einem gastrinproduzierenden Tumor des Verdauungstrakts (Zollinger-Ellison-Syndrom), zur Entwicklung eines Ulcus führen. Begünstigende Faktoren sind u. a. psychische Belastungen, Rauchen und Krankheitsstress. Das *Ulcus ventriculi* ist seltener (♀:♂ = 1:1) als das *Ulcus duodeni* (♀:♂ = 2:1). Typisch für ein Ulcus ist eine hohe Rezidivrate von 40–80 % innerhalb eines Jahres. Unbehandelt entwickelt sich aufgrund immer wiederkehrender akuter Schübe ein chronisches Geschwürleiden [3]. Nach HP-Eradikation sinkt die Rezidivrate auf < 5 % pro Jahr.

Typische Ulcus-Symptome sind brennende, bohrende, nagende, gelegentlich krampfartige Schmerzen im Oberbauch. Diese Schmerzen treten häufig auch nachts auf und werden durch Nahrungsaufnahme gebessert. Weitere Symptome sind Übelkeit, Brechreiz, Aufstossen und Appetitmangel. Alarmierend sind Gewichtsabnahme, schwarzer Stuhl als Hinweis auf eine Magenblutung und Bluterbrechen [3]. Typisch für Ulcera sind auch periodisch auftretende Beschwerden: Phasen mit starken Schmerzen werden von mitunter monatelangen symptomfreien Intervallen unterbrochen.

Wie bei der Gastritis machen beim Ulcus ca. 30 % der Defekte keine subjektiven Beschwerden. Oft besteht keine Korrelation der Beschwerden zur Ulcusgröße und dessen Abheilungsstadium. Schwerwiegende Komplikationen sind Blutungen, Ulcusperforation (Wanddurchbruch in den Bauchraum) und Penetration z. B. in das Pankreas. Spätkomplikationen sind Narbenbildungen im Magen-Darm-Trakt, die zu Stenosen und Motilitätsstörungen führen. Karzinome im Magen-Darm-Trakt verursachen zunächst ähnliche Beschwerden wie Ulcera. Bei starkem Gewichtsverlust, Schmerzen im Epigastrium, Völle- und Druckgefühl, Appetitlosigkeit und Widerwillen gegen bestimmte Speisen, v. a. Fleisch, sowie einer eventuellen familiären Vorbelastung besteht dringender Karzinomverdacht. Da ein *Ulcus duodeni* zu über 90 % durch HP verursacht ist, bedarf es keiner biopsischen Abklärung. Anders verhält es sich beim *Ulcus ventriculi*, bei welchem Biopsien zum Karzinomausschluss und zum HP-Nachweis entnommen werden sollten.

Ulcera durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Therapie mit NSAR ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden, insbesondere gastrointestinalen Schleimhautläsionen und Geschwüren. Bei regelmässiger Einnahme lassen sich Magenulcera endoskopisch bei 12–30 % der Anwender nachweisen, Duodenalulcera bei 2–19 % [4]. Die Mehrheit dieser endoskopisch nachweisbaren Ulcera bleibt klinisch unbemerkt, das Risiko einer Blutung oder Perforation ist jedoch beträchtlich. Die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen treten bei ca. 1,5 % der Patienten und oft ohne Vorwarnung auf [5].

Wirkungen und Nebenwirkungen der NSAR sind auf eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) zurückzuführen, dem Enzym der Prostaglandinsynthese. Es existieren mindestens zwei Isoenzyme, die COX-1 und die COX-2. Die Stimulation von COX-1 führt u. a. zur Prostazyklin-Produktion, die zytoprotektiv auf die Magenmukosa wirkt. COX-2 wird v. a. durch entzündliche Mediatoren induziert. Vermutlich beruht die entzündungshemmende Wirkung der NSAR auf einer Hemmung der COX-2, während die Nebenwirkungen v. a. durch eine COX-1-Hemmung entstehen. Die verminderte Prostaglandinsynthese führt zu einer herabgesetzten Produktion von Schleim und Bicarbonat und einer verminderten Schleimhautdurchblutung.

Peptische Erkrankungen

Kasten 1

Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen oder Ulcera unter NSAR

- ▶ Alter > 65 Jahre
- ▶ Magen-/Duodenalulcus oder entzündliche Magen-Darm-Erkrankungen in der Anamnese
- ▶ Gerinnungs- und Thrombozytenfunktionsstörungen
- ▶ Schwere kardiale, hepatische oder renale Begleiterkrankungen
- ▶ Hohe Dosierung oder langandauernde Therapie mit NSAR
- ▶ Gleichzeitige Therapie mit:
 - verschiedenen NSAR
 - Acetylsalicylsäure (dosisunabhängig)
 - Kortikoiden
 - Antikoagulanzen
- ▶ Alkoholismus, hoher Nikotinkonsum
- ▶ Positiver HP-Nachweis

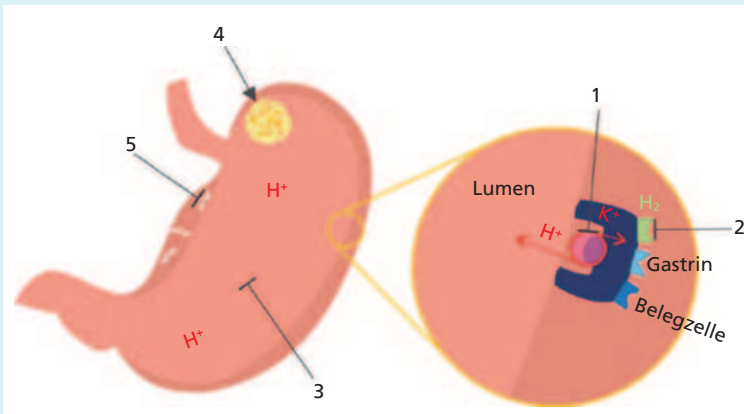


Abbildung 2

Übersicht über die therapeutischen Möglichkeiten bei peptischen Erkrankungen.

Die Säureproduktion der Belegzellen kann über eine direkte Hemmung der Protonenpumpe mittels PPI (1) oder über die Blockade von H_2 -Rezeptoren der Belegzelle (2) erfolgen. Die entstehende Magensäure kann durch Antazida (3) gebunden werden. Sucralfat (4) bildet ein vernetztes Polymer, welches Schleimhautläsionen vor aggressiven Faktoren schützt und damit die Ausbreitung des Ulcus verhindert. Bei Vorliegen einer HP-Infektion ist die Eradikation mittels Antibiotikagabe (5) in Kombination mit einer Hemmung der Magensäureproduktion sinnvoll.

tung. Neben der systemischen Wirkung schädigen manche NSAR direkt die Magenschleimhaut. NSAR mit der höchsten COX-2-Selektivität (COX-2-Hemmer) haben ein geringeres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen [5], Untersuchungen liegen beispielsweise für Celecoxib vor [11]. Allerdings stehen sie im Verdacht, vermehrt Herz-Kreislauf-Probleme hervorzurufen [6]. Klinisch macht sich die gastrointestinale Schädigung oft nur durch diffuse Oberbauchschmerzen bemerkbar, aber auch durch Bluterbrechen, Teerstuhl und Subileus (unvollständiger Darmverschluss). Zu beachten ist, dass 40 % der Patienten mit Schleimhautläsionen keine Beschwerden aufweisen. Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen sind in Kasten 1 aufgeführt. Auch haben die verschiedenen NSAR eine unterschiedliche Risikoverteilung: Naproxen > Piroxicam > Indometacin > Diclofenac/Acetylsalicylsäure > Meloxicam > Ibuprofen. Die geringste Risikoerhöhung zeigt Ibuprofen in Dosen < 1200 mg/d. Grundsätzlich erhöht sich das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen mit steigender Dosis [7].

In der Apotheke sollten NSAR-Risikopatienten regelmäßig zu Anzeichen einer Unverträglichkeit befragt werden. Treten unter Schmerzmitteln Magenbeschwerden oder Sodbrennen auf, muss der Patient an den Arzt verwiesen werden, in diesem Fall sollte keine Selbstmedikation stattfinden [8].

Therapieprinzipien

Prinzipiell gilt es, das Ungleichgewicht zwischen protektiven und schädigenden Faktoren wieder in die richtige Balance zu bringen. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die therapeutischen Möglichkeiten bei peptischen Erkrankungen. Die einzelnen Medikamente werden im Abschnitt «Medikamente» detailliert besprochen.

Therapie bei akuter Gastritis

Therapeutisch reicht es meist aus, die Auslöser zu beseitigen, die Symptome sollten auch ohne Therapie nach ein bis sieben Tagen abklingen. Je nach Schwere der Symptome können Antazida, H_2 -Blocker oder PPI gegeben werden. Oft werden Phytopharmaka als hilfreich empfunden [2]. Dabei werden Bitterdrogen (z. B. Enzianwurzel) zur Steigerung der Magensaftsekretion und motilitätsfördernde Drogen (z. B. Kalmuswurzelstock) verwendet. Des Weiteren kommen spasmolytische (z. B. Fenchel und Kümmel) und antiphlogistische Drogen (z. B. Kamillenblüten) zum Einsatz.

Bei schwereren Formen einer akuten Gastritis sollte eine Diät mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr angewandt werden (Kasten 2). Tritt infolge Erbrechens eine Dehydratation auf, ist eine parenterale Flüssigkeitszufuhr notwendig und ein Behandlungsversuch mit motilitätsbeeinflussenden,

antiemetischen Medikamenten wie Metoclopramid oder Domperidon in Kombination mit einem Antazidum. Bleiben die Beschwerden auch nach dreiwöchiger Therapie noch bestehen, sollte die Diagnose durch Oberbauchsonogramm und Gastroskopie mit Biopsien überprüft werden.

Therapie bei chronischer Gastritis

Eine ursächliche Therapie der **Typ-A-Gastritis** existiert nicht. Bei Vitamin-B₁₂-Mangel muss dieses alle drei Monate intramuskulär substituiert werden. Ausserdem empfiehlt sich eine jährliche Kontrolluntersuchung auf bösartige Veränderungen im Gastrointestinaltrakt.

Bei der **Typ-B-Gastritis** sollte eine HP-Eradikationstherapie durchgeführt werden (siehe HP-positives Ulcus).

Bei der **Typ-C-Gastritis** sollen v. a. die Noxen gemieden werden, danach heilt sie in der Regel schnell ab [2]. Auch auf das Rauchen sollte verzichtet werden, da Rauchen den duodenogastralen Reflux und die Magensaftsekretion fördert. Zum Einsatz kommen auch motilitätsregulierende Medikamente wie Domperidon. Sind NSAR als Auslöser zu vermuten, wird gleich behandelt, wie bei NSAR-induziertem Ulcus (siehe dort).

Ulcustherapie

Ähnlich einer Gastritis sollte die Ernährung auch im Rahmen einer Ulcustherapie umgestellt werden (siehe Kasten 2).

Beim **HP-negativen Ulcus** ist das Behandlungsziel die Hemmung der Säuresekretion. Hierzu eignen sich PPI am

besten. Die Therapiedauer sollte sechs bis acht Wochen betragen.

Beim **HP-positiven Ulcus** muss eine Eradikationstherapie durchgeführt werden, welche in der Regel aus einer Kombination von zwei Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol) und einem PPI (so genannte «Triple-Therapie») besteht.

Da HP sich an seine ökologische Nische, die Magenschleimhaut, ausserordentlich gut angepasst hat und auch eine hohe genetische Variabilität aufweist (Kasten 3), ist die Behandlung nicht immer einfach. Probleme bereiten v. a. Resistenzen gegen Metronidazol und Clarithromycin, aber auch gegen so genannte Reserveantibiotika.

Die Therapiedauer einer Triple-Therapie beträgt in der Regel sieben Tage, bei bereits bestehenden Resistenzen müssen komplexere Therapieschemata angewendet werden [10]. Bei der Auswahl des Therapieschemas ist eine Vorbehandlung mit Antibiotika auch wegen anderer Infektionen zu berücksichtigen, um Misserfolge aufgrund einer Resistenzentwicklung zu vermeiden. Motivation zur Therapietreue, Ernährungsumstellung, Rauchstopp und eine ausreichende Säurehemmung sind für den Therapieerfolg von Bedeutung. Die Medikamente sollen vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Probiotika können gastrointestinale Nebenwirkungen der Antibiotika senken und dadurch die Compliance erhöhen.

Beim Versagen der Erstlinientherapie wird eine Zweitlinientherapie mit Reserveantibiotika durchgeführt (Levofloxacin, Rifabutin). Schlägt die Behandlung zweimal fehl, sollte der Patient an einen Spezialisten mit Erfahrung in der Resistenzbestimmung und Reserveregimen überwiesen werden.

Der Therapieerfolg muss beim MALT-Lymphom, beim *Ulcus ventriculi* und beim komplizierten *Ulcus duodeni* mittels Kontrollendoskopie und Testung auf HP überprüft werden. Beim unkomplizierten *Ulcus duodeni* ist ein Atem- oder Stuhltest ausreichend. Um falsche Testergebnisse zu vermeiden, muss zwischen dem Ende der Antibiotikatherapie und einem Atem- oder Stuhltest ein Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Zum Ende der PPI-Therapie muss der Abstand mindestens zwei Wochen betragen. Bei zu früher Testung besteht die Gefahr, dass die Keime nur supprimiert und nicht abgetötet sind [10].

Therapie und Prophylaxe von NSAR-induzierten Ulcera

Therapie

Für die Therapie von NSAR-induzierten Magen- und Duodenalulcera stehen Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H₂-Rezeptor-Antagonisten und Prostaglandin-Analoga (Misoпростol) zur Verfügung.

Treten durch NSAR verursachte Ulcera auf, sollte die Einnahme der NSAR wenn möglich gestoppt oder zumindest

Kasten 2

Ernährungshinweise bei Gastritis und Ulcus

Gastritis:

- Bei schweren Formen: Nahrungskarenz und ausreichend Flüssigkeitszufuhr (Tee, elektrolythaltige Lösungen)
Kaffee, Alkohol, Nikotin meiden
- Bei Besserung: Haferschleim, Griess- oder Reisbrei, Toast
- Bei guter Verträglichkeit: Quark, Fisch, gekochtes Kalbfleisch, langsamer Übergang zu normaler Kost

Ulcus:

- Rauchen aufgeben!
- Gemischte, vollwertige und leicht verdauliche Kost in kleinen Portionen
- Säurelocker meiden (Alkohol, Kaffee, starker Tee)
- Stark gebratene, sehr saure, heisse oder kalte Speisen und Getränke meiden

Peptische Erkrankungen

Kasten 3

Helicobacter pylori

Über die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit HP infiziert, eine Übertragung findet von Mensch zu Mensch statt (Schmierinfektionen durch Erbrochenes, Stuhlgang, Speichel). Die Infektion induziert eine chronisch aktive Gastritis, deren Folgen u. a. die Ulcuskrankheit sein können [10].

HP besitzt eine Reihe komplexer Eigenschaften, die es ihm ermöglichen, Jahrzehnte in der Magenschleimhaut zu überleben. Mit Hilfe des Enzyms Urease spaltet es Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid, was ihm einen kurzen Aufenthalt im sauren Milieu des Magenlumens ermöglicht. Ein unipolares Geiselsbündel und chemotaktische Sensoren lassen es den Weg in den fast neutralen, epithelialen Magenschleim finden. HP hat als Folge einer hohen Mutationsrate eine extreme genetische Variabilität. Praktisch jeder Patient trägt seinen eigenen Bakterienstamm, welcher unterschiedlich virulent ist. Es ist allerdings noch nicht möglich, aufgrund der genetischen Ausstattung des Bakteriums vorherzusagen, welcher Patient eine Folgekrankheit entwickeln wird. Dies scheint auch vom genetischen Hintergrund des Wirts abzuhängen [9].

die Dosis reduziert werden. Auch der Wechsel auf ein NSAR mit geringerem ulcerogenem Potenzial (z. B. Ibuprofen) ist sinnvoll.

Unter Gabe von PPI heilen auch grosse Ulcera rasch ab (ca. 90 % nach acht Wochen trotz fortgesetzter NSAR-Therapie). Die meisten Erfahrungen liegen mit Omeprazol vor. Die Gabe von 20–40 mg sollte einmal täglich morgens vor dem Essen erfolgen.

Die Wirkung von H₂-Rezeptor-Antagonisten ist mit einer Abheilungsrate von 70 % nach acht Wochen und bestehender NSAR-Einnahme etwas schwächer als unter PPI. Die empfohlene Dosis beträgt für Ranitidin 1 x 300 mg abends. Misoprostol (3 x 200 µg), ein Prostaglandin-E₁-Analogon, ist in seiner Wirkung vergleichbar mit der von Ranitidin, führt aber häufig zu Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen und Diarrhoe und wird deshalb heute nur noch vereinzelt angewendet.

Bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden HP-Infektion sollte diese eradiziert werden.

Medikamentöse Prophylaxe

Patienten, die aufgrund einer Erkrankung nicht auf die Einnahme von NSAR oder COX-2-Inhibitoren verzichten können und bei denen ein oder mehrere Risikofaktoren für die Entstehung eines Ulcus vorliegen, sollten eine Ulcusprophylaxe erhalten. Grundsätzlich stehen hierfür die gleichen Medikamente zur Verfügung wie für die Therapie, wobei den PPI die grösste Bedeutung zukommt [5]. Problematisch sind ältere Patienten, da sie oftmals wegen kardiovaskulärer Beschwerden zusätzlich zum NSAR oder COX-2-Inhibitor noch ASS einnehmen. Wird ASS mit einem COX-2-Inhibitor kombiniert, hebt es die magen-

schonende Wirkung des COX-2-Inhibitors wieder auf [11]. Eine Übersicht über die Möglichkeiten der Ulcusprophylaxe gibt Tabelle 2.

Medikamente

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Wirkmechanismus

PPI stellen das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie peptischer Ulcera dar, da durch die Blockade der Protonenpumpe eine fast vollständige Unterdrückung der Magensäureproduktion erreicht werden kann. Chemisch handelt es sich um die Benzimidazolderivate Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol. Letzteres ist das S-Enantiomer von Omeprazol (Kasten 4). Benzimidazolderivate sind Prodrugs. Sie werden nach der Magenpassage im Dünndarm resorbiert und gelangen über den Blutweg in die Kanikuli der Belegzelle. Dort entsteht im sauren Milieu die eigentliche Wirkform, das zyklische Sulphenamid. Dieses blockiert die Protonenpumpe irreversibel. Eine Enzymregeneration ist nur durch Neubildung möglich, sodass die Wirkung der PPI weit länger als ihre biologische Halbwertszeit (ein bis zwei Stunden) über etwa ein bis drei Tage anhält. Die Säuresekretion wird an ihrer letzten Stelle, der Protonenpumpe, und deshalb unabhängig vom Stimulus (Nahrung etc.) gehemmt. Durch die anhaltende pH-Anhebung im Magen erleichtern die PPI die HP-Eradikation, besitzen selbst jedoch keine antibakterielle Wirkung.

Ein interessantes Phänomen ist der Abfall des Magen-pH während der Nacht unter einer Therapie mit PPI (*nocturnal gastric acid breakthrough*). Dieser nächtliche «Säure-

Tabelle 2

Empfehlungen zur Ulcusprophylaxe bei Patienten mit dauerhafter NSAR-Medikation [10]

Medikation der Grunderkrankung	Prophylaxe
NSAR	Bei mindestens einem Risikofaktor: PPI Alternativ: Gabe eines selektiven COX-2-Inhibitors anstatt NSAR + PPI
ASS + COX-2-Inhibitor	Bei früheren gastrointestinalen Blutungen oder sonstigem Risikofaktor: PPI empfohlen
ASS + NSAR	PPI in jedem Fall

Tabelle 3

Präparateübersicht

	Wirkstoff	Präparate (Beispiele)
Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)	Esomeprazol	Nexium®
	Lansoprazol	Agopton® Lansoprazol-Teva® Lansoprax®
	Omeprazol	Antramups® Omezol-Mepha® Omeprazol Spirig®
	Pantoprazol	Pantozol® Pantoprazol Sandoz® Zurcal®
	Rabeprazol	Pariet®
H₂-Blocker	Cimetidin	Cimetidin-Mepha®
	Ranitidin	Zantic® Ranimed® Ulcidin®
Antazida	Algeldrat, Magnesiumhydroxid	Alucol®
	Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat	Rennie®
	Calciumcarbonat, Magnesiumtrisilikat	Zeller Magen
	Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, weisser Ton, Magnesium- trisilikat	Neutroses®
	Magaldrat (Aluminium- Magnesiumhydroxid- sulfathydrat)	Riopan®
	Hydrotalcit (Aluminium- Magnesiumhydroxid- carbonathydrat)	Rennie® Gel Hydrotalcit
	Aluminiumhydroxid/ Magnesiumcarbonat	Andursil® (in Kombination mit Simethicon)
Sucralfat	Sucralfat	Ulcogant®
Prostaglandin E	Misoprostol	Cytotec® Arthrotec® (in Kombination mit Diclofenac)

durchbruch», welcher noch nicht befriedigend erklärt werden kann, kann durch die abendliche Gabe eines H₂-Blockers gemindert werden [18].

Für die Wirkung ist es wichtig, dass die PPI die Belegzellen von der Blutbahn aus erreichen können und nicht schon bei der Magenpassage, in der Magensäure, umgewandelt werden. Deshalb werden PPI immer in magensaftresistenten Arzneiformen verabreicht.

Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind PPI gut verträglich. Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Stuhlverfärbung und Geschmacksstörungen. Selten treten Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erhöhung der Leberenzyme sowie Hautveränderungen auf. Eine wichtige Funktion der Magensäure ist die Abtötung von Keimen im Magen. Eine verminderte Azidität (wie diese nach der Gabe von PPI eintritt) kann die intragastische Bakterienzahl erhöhen. Daher kann unter PPI das Risiko einer Salmonellen- und/oder Campylobacterinfektion leicht erhöht sein. Patienten, die eine Reise in Länder mit niedrigem hygienischem Standard unternehmen, sollten auf eine ausreichende Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene hingewiesen werden. Sinnvoll kann auch eine Behandlung mit *Saccharomyces boulardii* sein, um einer Besiedlung mit pathogenen Keimen vorzubeugen.

Interaktionen

Bei den PPI ist eine Reihe von Interaktionen zu beachten. Durch die Anhebung des Magen-pH-Wertes kann die gastrointestinale Resorption anderer Arzneistoffe beeinflusst werden. Die Resorption und Bioverfügbarkeit wird beispielsweise bei den Antimykotika Itraconazol und Ketoconazol vermindert. pH-Erhöhung und Eingriff in Transportprozesse erhöhen Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel von Digoxin, was zu einer Zunahme der Digitalistoxizität führt. Von grosser Bedeutung sind die Einflüsse auf die hepatische Biotransformation. PPI werden hauptsächlich über CYP2C19 und in geringerem Ausmass über CYP3A metabolisiert. Daher können sie die Elimination von Substanzen, die ebenfalls oxidativ biotransformiert werden, verzögern. Betroffen sind beispielsweise Diazepam, Phenytoin und Warfarin. Wechselwirkungen gibt es ebenfalls mit Johanniskraut, das ein Induktor von CYP2C19 ist. Dies kann zu einem beschleunigten Abbau des PPI führen und dessen Wirksamkeit einschränken. Weitere Interaktionen bestehen mit antiretroviralen Arzneimitteln, deren Serumspiegel gesenkt werden, z. B. bei Atazanavir und Nelfinavir. Im Rahmen der HP-Eradikationstherapie konkurriert Clarithromycin mit Omeprazol und Esomeprazol um CYP3A4, wobei die Bioverfügbarkeit beider Stoffe erhöht wird. Dies ist jedoch kein Hindernis für die kombinierte Therapie. Interaktionen mit Nahrungsmitteln, Alkohol oder Koffein spielen keine nennenswerte Rolle.

Peptische Erkrankungen

Kasten 4

Spieglein, Spieglein an der Wand...

Ein Racemat ist ein 1:1-Gemisch von zwei spiegelbildlichen Arzneistoffen (Enantiomeren). Durch den Einsatz von reinen Enantiomeren verspricht man sich eine Verbesserung der Therapie gegenüber dem Racemat, wenn ein Enantiomer wirksamer als das andere ist [15].

Auch bei Omeprazol handelt es sich um ein Racemat. Nachdem 1999 der Patentschutz für Omeprazol abgelaufen war, brachte die Firma den patentgeschützten linksdrehenden Anteil als Esomeprazol auf den Markt. Die Vorsilbe «Es» zeigt die (S)-Konfiguration an [15, 16].

Bei Omeprazol ist der Schwefel im Sulfoxid das Chiralitätszentrum mit vier verschiedenen Substituenten. Bei der Aktivierung im sauren Milieu der Belegzelle geht allerdings das Chiralitätszentrum verloren, aus den beiden Enantiomeren entsteht dabei das gleiche achirale Sulfenamid. Die Pharmakodynamik ist somit bei beiden Enantiomeren identisch.

Unterschiede bestehen hingegen in der Pharmakokinetik, genauer in der stereoselektiven Biotransformation. Die drei Hauptmetabolite von Omeprazol sind nicht mehr biologisch aktiv, ihre Gesamtmenge ist allerdings bei (R)-Omeprazol dreimal höher als bei der S-Form, welche langsamer inaktiviert und ausgeschieden wird [15].

... wer ist nun das bessere Spiegelbild?

Eine umstrittene Frage. Die geringere Metabolisierungsrate von Esomeprazol führt bei gleicher Dosierung zu etwas höheren Plasmaspiegeln als bei Omeprazol [17]. Klinisch ist das offensichtlich nicht relevant, beide Enantiomere werden in der gleichen Dosierung gegeben [15]. Des Weiteren ist anzumerken, dass eine Überlegenheit von Esomeprazol nur in einigen Untersuchungen mit Dosierungen von 40 mg Esomeprazol gegenüber 20 mg Omeprazol gezeigt werden konnte [17].

Beim Vergleich der verschiedenen PPI kann man Unterschiede in den Interaktionspotenzialen feststellen, da die Affinität zu den Cytochromen unterschiedlich ist. So weisen Rabeprazol und Pantoprazol nur geringe Interaktionspotenziale auf und werden deshalb mit Vorteil bei älteren, multimorbiden Patienten eingesetzt [14]. Grundsätzlich ist jedoch bei der Anwendung von PPI Vorsicht geboten [8].

Aktuell sind Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel durch eine Hemmung der metabolischen Aktivierung von Clopidogrel durch CYP2C19. Einer kanadischen Studie zufolge besteht kein erhöhtes Risiko für Pantoprazol, wohl aber für die anderen PPI Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol. Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, steigt mit der Dauer der Anwendung, scheint aber von der Dosierung unabhängig zu sein [12]. Die Therapie mit einem PPI sollte bei Patienten mit einer Clopidogrel-Behandlung sorgfältig erwogen werden. Eventuell ist zur Säuresuppression die Therapie mit einem H₂-Blocker wie Ranitidin (aber nicht Cimetidin! Ebenfalls Interaktionen!) ausreichend [12].

Den vielfältigen Wechselwirkungen der PPI kommt besondere Bedeutung zu, da Omeprazol und Pantoprazol in der Schweiz auch zur Selbstmedikation zugelassen sind. Symptome, die auf die Grenzen der Selbstmedikation hinweisen, sind in Kasten 5 aufgeführt.

Beratungshinweise

Bei der Einnahme der PPI sind ebenfalls einige Dinge zu beachten. Damit die PPI durch den Kontakt mit der Magensäure nicht vorzeitig aktiviert werden, enthalten die Präparate den Wirkstoff als magensaftresistent überzogene Tablette bzw. magensaftresistent überzogene Pellets in einer Trägermatrix oder Hartgelatine kapsel. Bei der MUPS®-Galenik (*multiple-unit-pellet-system*) werden Eudragit®-überzogene Mikropellets eingesetzt. Diese haben den Vorteil, dass sie schneller aus der Zellulose-Matrix freigesetzt und den Magen auch bei *Pylorus*stenose rascher passieren können. Die Tabletten sollten vor dem Essen eingenommen und zum Schutz der magensaftresistenten Überzüge nicht zerkaut werden. Da jedes einzelne Pellet magensaftresistent überzogen ist, können die PPI bei Patienten mit Schluckbeschwerden auch als Suspension eingenommen werden. Hierzu werden die Matrix-Tabletten bzw. die Kapseln nach Öffnen in kohlensäurefreiem Wasser suspendiert. Dies ist bei monolithischen Tabletten nicht möglich, da dabei der magensaftresistente Film zerstört wird [8].

H₂-Blocker

Wirkmechanismus

H₂-Blocker (H₂-Antihistaminika, Histamin-H₂-Blocker) sind in der Ulcusterapie Mittel der zweiten Wahl, da sie hinsichtlich der Heilungsrate den PPI unterlegen sind. Sie blockieren kompetitiv die H₂-Rezeptoren des Histamins an den Belegzellen der Magenschleimhaut und hemmen damit die basale (nächtliche) und die Histamin-stimulierte Säuresekretion. Darüber hinaus unterdrücken sie nicht-kompetitiv die Vagus- und Gastrin-induzierte Säurefreisetzung, dies jedoch in geringerem Ausmass. Zur Verfügung stehen Ranitidin, Cimetidin und Famotidin. Bei Einnahme der üblichen Einzeldosis am Abend wird der Magen-pH für vier bis sechs Stunden auf Werte > 5 angehoben (Famotidin zwölf Stunden). Der Magen-pH wird also durch die H₂-Blocker für einen kürzeren Zeitraum angehoben als durch die PPI, was zu der Überlegenheit der PPI in der Therapie peptischer Erkrankungen führt.

Nebenwirkungen

Unter einer Therapie mit H₂-Blockern werden gelegentlich Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Durchfall oder Verstopfung, Geschmacksstörungen (Cimetidin), Gelenk- und Muskelschmerzen und vorübergehende Anstiege der Serumtransaminasen beobachtet. Unter der Cimetidin-Therapie traten reversible antiandrogene Effekte und Störungen der sexuellen Potenz auf.

Kasten 5**Protonenpumpenhemmer in der Selbstmedikation**

In der Schweiz sind die PPI Pantoprazol (Pantozol Control®) und Omeprazol (AntraPro®, Omed® antacid 10) auch in Dosierungen für die Selbstmedikation erhältlich. In der Apotheke dürfen sie zur kurzzeitigen Therapie von Refluxsymptomen wie Magenbrennen und saurem Aufstossen bei Erwachsenen in einer Einzel- und Tageshöchstdosis von max. 20 mg abgegeben werden. Die max. Anwendungsdauer beträgt bei Omeprazol zwei und bei Pantoprazol vier Wochen. Bei folgenden Situationen sollte dringend zum Arztbesuch geraten werden:

- ▶ Magen- oder Darmgeschwür in der Vorgeschichte
- ▶ Lang anhaltende Symptome ohne ärztliche Abklärung
- ▶ Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Bluterbrechen, blutiger oder dunkler Stuhl, Schluckbeschwerden
- ▶ Alter ≥ 55 Jahre und neue oder veränderte Symptome
- ▶ Beschwerden werden schlimmer
- ▶ Beschwerden unter Omeprazol nach 14 Tagen noch vorhanden, unter Pantoprazol nach 14 Tagen noch nicht besser und nach vier Wochen noch vorhanden

Darüber hinaus ist zu beachten:

- ▶ Der Abstand zu einem geplanten Atem- oder Stuhltest muss mindestens zwei Wochen betragen
- ▶ Aufgrund zahlreicher Interaktionen ist ein besonderes Augenmerk auf allfällige zusätzlich eingenommene Medikamente zu richten

Interaktionen

Die Gefahr von Wechselwirkungen besteht hauptsächlich bei Cimetidin, das verschiedene Cytochrome hemmt. Eine vorsichtige Dosierung ist bei Nifedipin nötig, auch bei Phenytoin und Theophyllin sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Bei gleichzeitiger Antikoagulantientherapie sollte die Prothrombinzeit überwacht werden. Einige trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine werden bei gleichzeitiger Cimetidingabe verzögert ausgeschieden. Die pH-Erhöhung vermindert die Wirkung von Ketoconazol und Itraconazol. Verstärkt wird die Wirkung von Alkohol, Carbamazepin und Chinidin. Bei Ranitidin bestehen hinsichtlich des CYP in üblichen therapeutischen Dosen keine Wechselwirkungen. Bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird eine Überwachung der Prothrombinzeit empfohlen. Der veränderte Magen-pH kann eine verstärkte Resorption von z. B. Triazolam, Midazolam, Didanosin und eine verringerte Resorption von z. B. Ketoconazol und Atazanavir zur Folge haben. Sucralfat in Dosen > 2 g vermindert die Resorption von Ranitidin und sollte daher erst zwei Stunden nach der Ranitidin-Gabe eingenommen werden.

Beratungshinweise

Wie bei den PPI erhöht auch hier der pH-Anstieg (insbesondere bei einer Infusion hoher Dosen) das Risiko einer Besiedlung des Magens mit pathogenen Keimen. Da die H_2 -Blocker die Säureproduktion aber nicht komplett hemmen, ist das Risiko einer bakteriellen Besiedlung bei einer oralen Therapie geringer als unter PPI. Die Behandlung mit einem H_2 -Blocker kann die Symptome eines Magenkarzinoms maskieren und die Diagnosestellung verzögern, die Behandlungsdauer in der Selbstmedikation sollte deshalb zwei Wochen nicht überschreiten.

Antazida**Wirkmechanismus**

Antazida sind basische Substanzen, welche die Salzsäure des Magens neutralisieren oder binden. Ausserdem wird diskutiert, dass sie zusätzlich Gallensäuren binden, die Prostaglandinsynthese oder -freisetzung stimulieren und einen lokalen Schutzeffekt besitzen. Substanzen, die als Antazida eingesetzt werden, sind beispielsweise Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Hydrotalcit und Magaldrat. Um den pH-Wert effektiv anzuheben, wird eine Einzeldosis empfohlen, die 50 mmol HCl neutralisieren kann. Gut wirksam und verträglich sind Magnesium- und Aluminiumverbindungen bzw. deren Kombinationen. Die Einnahme sollte ein bis drei Stunden nach dem Essen und vor dem Schlafengehen erfolgen.

Nebenwirkungen

Bei der Einnahme von Magnesiumoxid bzw. -hydroxid besteht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nach längerer Einnahme die Gefahr einer Hypermagnesiämie. Magnesiumionen wirken durch ihren osmotischen Effekt laxierend. Aluminiumhydroxid kann nach Langzeitanwendung bei Dialysepatienten zur zerebralen Einlagerung von Aluminiumionen führen, was eine Enzephalopathie zur Folge haben kann. Bei ansonsten gesunden Patienten besteht bei längerfristiger Anwendung die Gefahr einer Phosphatverarmung. Dem daraus entstehenden Hyperparathyreoidismus kann eine Osteomalazie folgen. Ausserdem wirkt Aluminiumhydroxid schwach obstipierend. Calciumcarbonat hat stark an Bedeutung verloren. Bei längerer Anwendung besteht die Gefahr einer Hyperkalzämie sowie einer Ablagerung von Kalksalzen v. a. in der Niere. Natriumhydrogencarbonat gilt heute als obsolet.

Interaktionen

Wegen ihrer adsorptiven Eigenschaften sollten Antazida nie zusammen mit anderen Medikamenten eingenommen werden. Sie setzen die Resorption von Eisensalzen, Tetrazyklinen, Gyrasehemmern, Schilddrüsenhormonen und Bisphosphonaten durch Adsorption oder Komplexbildung herab. Der Einnahmeabstand zu jeglichen anderen Arzneimitteln sollte generell ein bis zwei Stunden betragen [2].

Peptische Erkrankungen

Sucralfat

Wirkmechanismus

Das basische Aluminium-Saccharose-Sulfat bildet auf der Ulcusoberfläche und auf den Läsionen der Magenschleimhaut Komplexverbindungen mit Proteinen und verhindert dadurch den Angriff aggressiver Faktoren wie Salzsäure, Pepsin und Galle. Ausserdem verstärken freigesetzte Aluminiumionen die Prostaglandinsynthese. Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre heilen nach Sucralfatgabe schneller ab. Die Einnahme sollte möglichst nüchtern erfolgen. Da für die Vernetzung der Einzelmoleküle ein saures Magenmilieu notwendig ist, sollten Antazida oder PPI nicht gleichzeitig mit Sucralfat eingenommen werden.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung kann es durch die adstringierende Wirkung der Aluminiumionen zu Obstipation kommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Sucralfat wegen der Gefahr einer Aluminium-Enzephalopathie kontraindiziert. Ausserdem wird die Resorption verschiedener Arzneistoffe beeinträchtigt.

Interaktionen

Wechselwirkungen bestehen u. a. mit Tetrazyklinen, Phenytoin, Sulpirid, Digoxin, Cimetidin, Ranitidin, Levothyroxin und Chinolonen. Bei gleichzeitiger Antikoagulationstherapie wird eine Überwachung der Prothrombinzeit empfohlen.

Misoprostol

Wirkmechanismus

Misoprostol ist ein Prostaglandin-E₁-Analogon. Es stimuliert wie die natürlichen Prostaglandine die Schleimproduktion und hemmt über Prostaglandin-Rezeptoren an der Belegzelle die Säuresekretion. Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen wird Misoprostol heute nur noch bei Risikopatienten zur Prophylaxe als Begleittherapie bei der Gabe von NSAR eingesetzt.

Nebenwirkungen

Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören v. a. gastrointestinale Störungen wie abdominale Schmerzen, Durchfall, Nausea, Dyspepsie, Erbrechen, Flatulenz und Obstipation. Weiter können Kopfschmerzen, Benommenheit und Menstruationsstörungen auftreten. Kontraindiziert ist Misoprostol bei Schwangeren wegen der Gefahr einer Uteruskontraktion und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme hoher Antazidadosen vermindert die Bioverfügbarkeit von Misoprostol.

Fazit und Ausblick

Magentherapeutika wandern in der Apotheke im Rahmen der Selbstmedikation täglich über den Ladentisch. Beim Apothekenpersonal ist Sachkenntnis gefragt, denn falsch behandelt, kann ein «Magenzwicken» für den Patienten schwerwiegende Folgen haben.

Kenntnisse in Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie liefern das nötige Hintergrundwissen, um entscheiden zu können, ob eine Selbstmedikation möglich ist oder der Patient an den Arzt verwiesen werden soll.

Die Tatsache, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Ulcera durch Schmerzmittel ausgelöst wird, zeigt, wie wichtig es für die Beratung ist, beim Kunden gezielt zu erfragen, welche Arzneimittel er regelmässig einnimmt oder ob er zu einer Risikogruppe zählt.

In der Schweiz sind Omeprazol und Pantoprazol auch als OTC-Präparate verfügbar, wobei beim Fachpersonal ein besonderes Augenmerk auf die Interaktionen sowie auf Symptome, die auf schwere Erkrankungen hinweisen, gerichtet werden sollte.

Möglicherweise sind die so genannten Prazane (erster Vertreter Soraprazan) eine Verbesserung in der Therapie. Sie hemmen die Protonenpumpe reversibel und zeichnen sich durch einen raschen Wirkeintritt und lang anhaltende Säuresekreteionskontrolle aus [1]. Sie sind in der Schweiz allerdings noch nicht zugelassen.

Von besonderem Interesse ist die Entwicklung eines Impfstoffes gegen HP. Ansatzmöglichkeiten bieten Antigene wie z. B. die Proteine CagA und VagA, wichtige Pathogenitätsfaktoren des Bakteriums. Ein weiterer Ansatz ist, die Untereinheiten A und B des Enzyms Urease als Antigene zu nutzen [13].

An der Geschichte der Ulcustherapie wird also weiterhin eifrig geschrieben und sie bleibt spannend.

Literaturverzeichnis

- 1 Syha Y, Popescu L, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Geschichte der Ulcustherapie. Pharmazie in unserer Zeit 2005;34:188–192
- 2 Tietze N. Oberbauchbeschwerden: Auf den Magen geschlagen. Pharmazeutische Zeitung online 2008;10
- 3 Hotz J, Madisch A. Ratgeber für Patienten: Gastritis und Geschwüre des Magens und Zwölffingerdarms. Gastro Liga e.V.
- 4 NSAR-bedingte peptische Geschwüre: Wie vorbeugen? arznei-telegramm 2000;31:91–97
- 5 Lehmann S, Beglinger C. Standortbestimmung in der Prophylaxe und Therapie NSAR-induzierter Ulzera. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1999; 129:1073–1080
- 6 Gysling E, Marty-Nekora N, Redle S. COX-2-Hemmer. EMH medkalender. EMH Schweizerischer Ärzteverlag, 2008 (126. Aufl.)
- 7 Seager JM, Hawkey CJ. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. British medical journal 2001;323:1236–1238
- 8 Martin E. Protonenpumpenhemmer in der Apotheke. Pharmazie in unserer Zeit 2005;3:228–235
- 9 Kist M, Glocker E, Suerbaum S. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2005;48:669–678
- 10 Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiß JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-Leitlinie «Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit» der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Zeitschrift für Gastroenterologie 2009;47:68–102
- 11 Chan F, Wong V, Suen B, Wu J, Ching J, Hung L, Hui A, Leung V, Lee V, Lai L, Wong G, Chow D, To K, Leung W, Chiu P, Lee Y, Lau J, Chan H, Ng E, Sung J. 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
- 12 Alban S, Dinger mann T, Griesse N, Kämmerer W, Schubert-Zsilavecz M, Schulz M, Trenk D, Zagermann-Muncke P. Klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren: Gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission

der Deutschen Apotheker (AMK) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. (DPhG). 09. April 2009. Pharmazeutische Zeitung online 2009;16

- 13 Becker C. Impfstoffe gegen Ulcus und Magenkrebs. Pharmazeutische Zeitung online 2005;38
- 14 Fessler B. Dosis-Wirkäquivalenz von PPIs belegt. Pharmazeutische Zeitung online 2006;16
- 15 Wünsch B. Die bessere Hälfte bewährter Arzneistoffe. Pharmazeutische Zeitung online 2005;30
- 16 Protonenpumpenhemmer Esomeprazol. arznei-telegramm 2000;31:82–83
- 17 Schubert-Zsilavecz M, Stark H. Protonenpumpeninhibitoren. Pharmazie in unserer Zeit 2005;3:194–199
- 18 Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. Cochrane Database Systematic Reviews 2009;4:CD004275

Lehrbücher und Internetadressen

- ▶ Mutschler E, Schaible H, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2007 (6. Aufl.)
- ▶ Schäffler A, Menche N (Herausgeber). Mensch Körper Krankheit. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 1999 (3. Aufl.)
- ▶ Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001 (8. Aufl.)
- ▶ Weihrauch TR (Herausgeber). Internistische Therapie 2008/2009. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2008 (17. Aufl.)
- ▶ Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 (2. Aufl.)
- ▶ Furger P, Suter T. SURF med© Guidelines Innere Medizin der Schweiz. Editions D&F GmbH Neuhausen am Rheinfall/Schweiz, 2009 (2. Aufl.)

Autorin

Eva Moser
Heimentalstrasse 30
CH-5430 Wettingen
memoser@bluewin.ch