



Magenschutz mit PPI bei NSAR-Therapie

Gastroprotection with PPI in NSAID Therapy

Frage

Bei einer Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) verschreiben Ärzte immer öfter zum Magenschutz Protonenpumpenhemmer (PPI). In welchen Fällen ist diese Magenschutztherapie wirklich indiziert, und bietet eine hohe Dosierung der PPI besseren Schutz vor ernsthaften gastrointestinalen Komplikationen als eine Standarddosierung?

Antwort

Da eine Magenschutztherapie mit PPI bei NSAR- oder ASS-Dauertherapie die Inzidenz ernstzunehmender gastrointestinaler Komplikationen deutlich senken kann, wird die Indikation zur Magenschutztherapie mit PPI recht großzügig gestellt, wenn eine NSAR- oder ASS-Dauertherapie notwendig ist (deren Indikation im Gegensatz dazu streng zu stellen ist).

Einfache und präzise Empfehlungen zur Magenschutztherapie bei NSAR-Dauertherapie, die darüber hinaus das kardiovaskuläre Risiko der NSAR-Dauertherapie miteinbeziehen, geben die Leitlinien des *American College of Gastroenterology*: Je nach Höhe von gastrointestinalem und kardiovaskulärem Risiko empfehlen diese zu den konkreten Konstellationen den PPI-Magenschutz zusammen mit Dauertherapien mit allen nichtsteroidalen Antiphlogistika (einschließlich COX-2-Hemmern) oder aber den kompletten Verzicht auf diese Medikamente zugunsten von reinen Analgetika oder Opiaten (Details siehe Volltext).

Ob eine höhere Dosierung als „eine Standarddosis PPI einmal täglich“ einen besseren oder eine niedrigere Dosis auch einen ausreichenden Schutz vor ernsthaften gastrointestinalen Komplikationen bei NSAR- oder ASS-Dauertherapie bietet, ist nicht bekannt.

Question

Doctors prescribe ever more proton pump inhibitors (PPI) for gastric protection when nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) or inhibitors of platelet aggregation such as aspirin are administered. In which situations is this gastric protection therapy really indicated, and does a high dose of PPI provide a better protection from serious gastrointestinal complications than a standard dose?

Answer

Treatment with PPI as gastric protection with NSAID or aspirin long term therapy may clearly reduce the incidence of serious gastrointestinal complications. The indication for gastric protection therapy with PPI can be generously provided when an NSAID or aspirin long term therapy is necessary (their indication, in contrast, shall be made severely).

Simple and precise recommendations for gastric protection therapy in NSAID long term therapy, which also involve the cardiovascular risk of NSAID long term therapy, are given by the guidelines of the American College of Gastroenterology. Depending on the level of gastrointestinal and cardiovascular risk, these guidelines recommend (for the specific constellation described) either PPI gastroprotection together with NSAIDs including COX-2 inhibitors, or the complete waiver of these drugs in favor of pure analgesics or opiates (for details see full text). It is not known whether a higher dose than “a standard dose PPI once a day” provides better protection, or a lower dose also provides adequate protection against serious gastrointestinal complications with NSAID or aspirin therapy.

Hintergrund

Die Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) stellt zur heutigen Zeit die meistverschriebene Therapie in Europa und Nordamerika dar. Dies beruht auf ihrer schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Wirkung. Die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS ist als

Sekundärprophylaxe bei Koronarer Herzkrankheit, Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien und peripherer arterieller Verschlusskrankheit etabliert.

Die Gastrottoxizität von ASS und NSAR beruht auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase COX-1 in der Magenschleimhaut, das in der Produktion der Magenschleimhaut-Prostaglandine mengenbestimmend ist. Diese gewähr-

leisten – neben einer geringen Hemmung der Magensäurebildung (antisekretorisch) – den Schutz der Magenschleimhaut vor der Magensäure (Zytoprotektion) über folgende Mechanismen:

- Sie sorgen in den Epithelzellen der Magenschleimhaut für die Bildung des schützenden Oberflächen-schleims, des intrazellulär säureneu-

tralisierenden Bikarbonats und der schützenden Phospholipide der Zellmembran,

- sie erhöhen die Durchblutung und Oxygenierung der Schleimhaut durch Vasodilatation und
- sie erhöhen das Nachwachsen (Regeneration) und das Nachrücken (Restitution) abgestorbener Epithelzellen der Magenschleimhaut [1].

Die gastrointestinale Toxizität von NSAR und ASS kann sich klinisch in drei verschiedenen Arten auswirken: dyspeptische Beschwerden (Breachreiz und epigastrische Schmerzen) ohne Geschwüre, gastroscopisch nachweisbare Erosionen und Geschwüre mit oder ohne Beschwerden sowie gefährliche gastrointestinale Komplikationen wie Gastrointestinalblutungen, Magenperforation und Todesfälle. Diese drei Entitäten korrelieren schlecht miteinander: Bei Patienten in chronischer Therapie mit NSAR findet man in 40 % der Fälle endoskopisch nachweisbare Magengeschwüre, die aber zu 85 % keinerlei Beschwerden machen. Ernstzunehmende Komplikationen treten „nur“ bei 1,5 % der Patienten in chronischer NSAR-Therapie pro Jahr auf, aber bei der Häufigkeit der lebenslang verschriebenen NSAR- und ASS-Therapien stellt dies ein beträchtliches klinisches und wirtschaftliches Problem dar [2].

Nach Entdeckung der „selektiveren“ COX-2-Hemmer mit ihrer vergleichsweise geringeren gastrointestinalen Toxizität hatte sich das Verschreibungsverhalten der Ärzteschaft in Richtung dieser neuen Substanzklasse geändert. Allerdings stellte sich mit der Zeit der Unterschied als nicht so groß wie erwartet dar; dazu kam deren höhere kardiovaskuläre Toxizität zum Vorschein [3].

Kurzdauernde Behandlungen mit NSAR, bis zu einer Woche, führen normalerweise zu keiner ernsthaften gastrointestinalen Toxizität [1]. Diese ist „durchschnittlich nicht vor Ablauf einiger Wochen“ Therapie mit NSAR oder ASS zu erwarten [3], laut einer Metaanalyse bedarf es einer durchgehenden Therapie mit NSAR von durchschnittlich 84 Tagen bis zum Auftreten ernstzunehmender gastrointestinaler Komplikationen, außer beim Indometacin, bei dem schon bei Therapien unter einer Woche das Risiko erhöht war und nach 14 Tagen am höchsten war [4]. Die meis-

ten gastrointestinalen Komplikationen treten innerhalb der ersten drei Monate der Therapie mit NSAR oder ASS auf, danach nimmt die Inzidenz wieder deutlich ab [1].

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

NSAID, Aspirin, gastrointestinal risk, gastrointestinal toxicity, NSAID-related ulcer, drug induced gastrointestinal mucosal injury, NSAID-induced gastrointestinal complication, NSAID-related gastrointestinal side effects, gastroprotection, proton pump inhibitors, PPI

Suchstrategie

Wir durchsuchten die internationalen Leitliniensammlungen sowie die Sekundärdatenbanken *Cochrane*, *Clinical Evidence* und *UpToDate*. Die Primärliteratur haben wir nicht systematisch durchsucht.

Ergebnisse

- Die gastrointestinale Toxizität von NSAR und ASS wird durch mannigfaltige Faktoren beeinflusst. Das Patientenalter gilt allgemein als Risikofaktor für gastrointestinale Komplikationen bei Dauertherapien mit NSAR oder ASS. Bei jungen Patienten ohne weitere anamnestiche oder klinische Risikofaktoren kann auch bei einer NSAR-Dauertherapie eine Magenschutzbehandlung mit PPI unterbleiben [2, 3, 6]. Mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko ernstzunehmender gastrointestinaler Komplikationen linear zu [7], und einige Leitlinien zählen das Alter ab dem 60. Lebensjahr [8], andere ab dem 65. [2, 6, 9, 10] oder dem 70. Lebensjahr [11] als unabhängigen Risikofaktor.
- Die Komorbiditäten können das Risiko ernstzunehmender gastrointestinaler Komplikationen bei einer Therapie mit NSAR oder ASS erhöhen. Patienten mit rheumatoider Arthritis haben im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung bei derselben NSAR-Therapie ein höheres Risiko ernstzunehmender gastrointestina-

ler Komplikationen [4] genauso wie Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa [9]. Die bedeutendste Komorbidität stellt aber die *Helicobacter pylori*-Infektion dar: Bei Ulkuskrankheit in der Anamnese oder nach einer Gastrointestinalblutung durch NSAR sollte bei Patienten, die eine Dauertherapie mit NSAR oder ASS beginnen oder weiterführen müssen, eine H.p.-Testung obligat sein [3, 12, 13]. Aber auch bei asymptomatischen Patienten, die eine chronische Therapie mit NSAR oder ASS beginnen müssen, kann die Testung auf H. p. – mit eventuell folgender Eradikation – das Risiko ernsthafter gastrointestinaler Komplikationen senken [3] und wird von einigen Autoren empfohlen [3, 6].

- Verschiedene Komedikationen können die gastrointestinale Toxizität einer Dauertherapie mit NSAR oder ASS erhöhen. Bei Patienten, die gleichzeitig Glukokortikoide (ulzerogen) oder orale Antikoagulanzen (blutungsfördernd) einnehmen, ist die Risikohöherung für gastrointestinale Komplikationen gut belegt [7–10, 13]. Neulich wurde aber auch für die Komedikation von NSAR mit Clopidogrel [1, 12] (da blutungsfördernd) sowie mit Bisphosphonaten [9] oder SSRI [14] (beide ulcerogen) ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen nachgewiesen.
- Die individuelle „anamnestische gastrointestinale Unverträglichkeit auf NSAR und ASS“, frühere Ulkuserkrankungen oder gar Gastrointestinalblutungen gelten als starke Risikofaktoren für erneute gastrointestinale Komplikationen [1, 6–10, 12, 13, 15]. Man vermutet hinter dieser individuellen genetischen Veranlagung eines Patienten den Polymorphismus des Zytochroms P450 2C9, wobei NSAR langsamer abgebaut werden und die Patienten einer längeren und stärkeren ulzerogenen Wirkung des NSAR exponiert sind [1].
- Zur Schädigung der Magenschleimhaut unter NSAR- oder ASS-Dauertherapie bedarf es der Magensäure, ohne die es zu keiner Schädigung kommt [1]. Die Protonenpumpenhemmer (PPI) können durch die Blockade der Säurebildung nicht nur die dyspeptischen Beschwerden [2] und die endoskopisch nachweisbaren Ulzera in

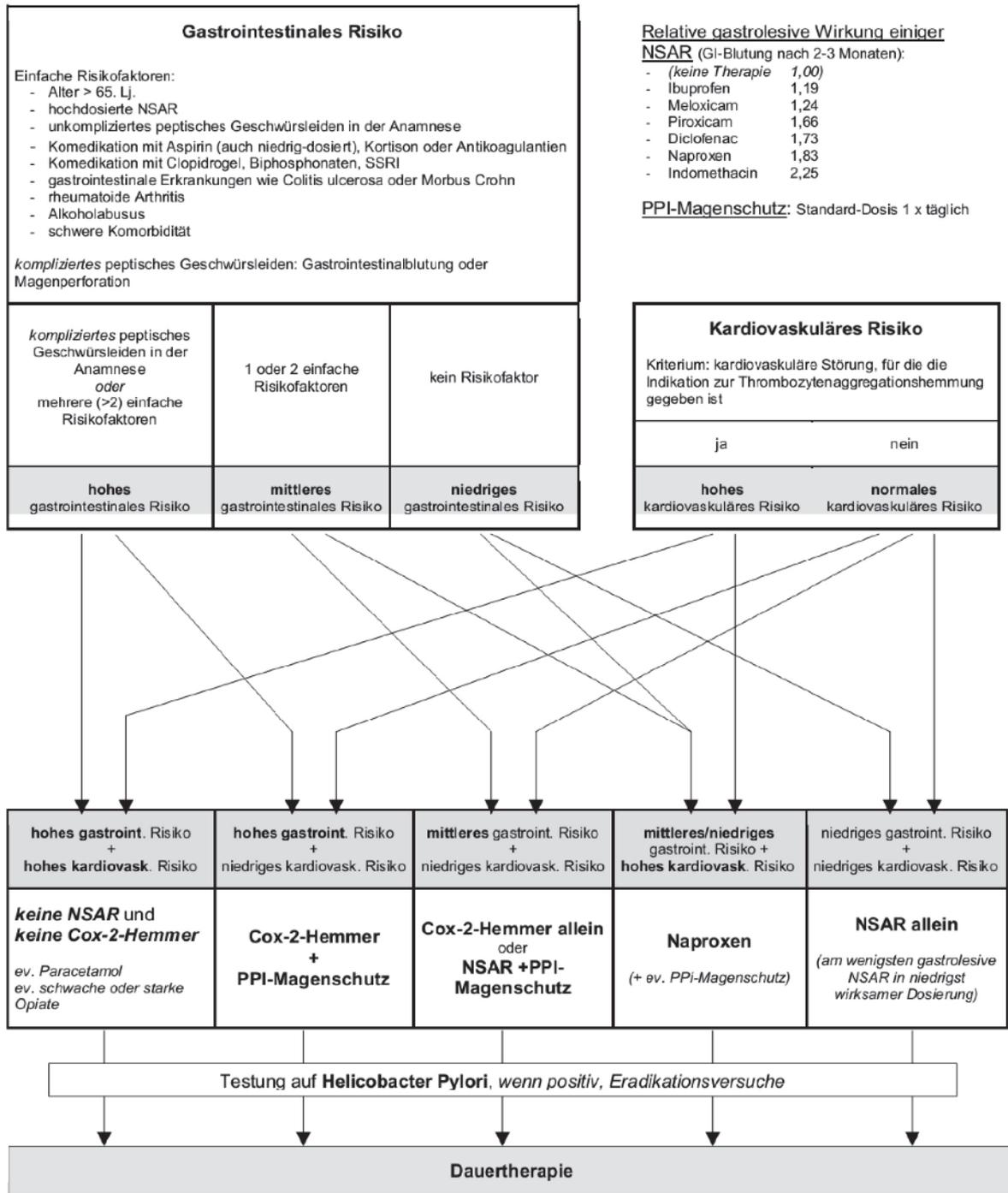


Abbildung Empfehlungen zur PPI-Magenschutztherapie bei NSAR-Dauertherapie (modifiziert nach Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728)

Magen und Duodenum reduzieren [2, 16], sondern auch die symptomatischen Ulzera [3, 17] und die gastrointestinalen Blutungen [13].

- In den Leitlinien, Reviews und zitierten Studien ist bei den Magenschutztherapien mit Protonenpumpenhemmern fast ausschließlich von „Standarddosierungen“ der PPI (Omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Panto-

prazol 40 mg, Esomeprazol 20 mg) einmal täglich die Rede [2, 9, 10, 18–20]. In einem Vergleich schnitten 20 mg und 40 mg Esomeprazol ohne signifikante Unterschiede ab [3]. Darüber hinaus liegen offensichtlich keine dosisvergleichenden Studien vor.

- Die Überwachung von Patienten in Dauertherapie mit NSAR ist nicht leicht, denn viele Patienten sind bis

kurz vor Eintreten schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen beschwerdefrei. Neben den epigastrischen Schmerzen sollte man auch auf Zeichen von Anämie und/oder Eisenmangel bzw. Melena achten [3].

- Es sei daran erinnert, dass auch die PPI-Dauertherapien nicht frei von Risiken sind: Wechselwirkung mit Antikoagulantien, erhöhtes Risiko für

Clostridium difficile-Colitis, langfristig erhöhtes Risiko für Osteoporose [2], die allerdings kürzlich infrage gestellt wurde [22].

- Die bisher detailliertesten Empfehlungen zur PPI-Magenschutztherapie bei NSAR-Dauertherapie gibt das *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology* in seinen *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications* [6] (siehe Abbildung).

Kommentar

Wir schließen uns den Empfehlungen des *American College of Gastroenterology* an.

September 2012

Simon Kostner für das EbM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

Literatur

1. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. UpToDate. Literature review current through: Jul 2012. This topic last updated: Nov 1, 2010. Online available: www.uptodate.com (aufgerufen 31.08.2012)
2. Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296
3. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. UpToDate. Literature review current through: Jul 2012. This topic last updated: Mai 8, 2012. Online available: www.uptodate.com (aufgerufen 31.08.2012)
4. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a metaanalytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 759
5. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther* 1993; 15: 314
6. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123). Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> (aufgerufen 31.08.2012)
8. Michigan Quality Improvement Consortium. Medical management of adults with osteoarthritis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2011 Aug. 1 p.
9. New Zealand Guidelines Group. Management of Dyspepsia and Heartburn. Evidence-based Best Practice Guideline June 2004. Online available: <http://www.nzgg.org.nz> (aufgerufen 26.08.2012)
10. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/001. Online verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001_S3_Helicobacter_pylori_und_gastroduodenale_Ulkuskrankheit_12-2008_12-2013.pdf (aufgerufen 31.08.2012)
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Langfassung. Version 1.X. 2010. Online verfügbar: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz> (aufgerufen 31.08.2012)
12. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2890
13. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/001. Online verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-001_S3_Helicobacter_pylori_und_gastroduodenale_Ulkuskrankheit_12-2008_12-2013.pdf (aufgerufen 31.08.2012)
14. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31
15. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): Treatment of gastroduodenal toxicity. UpToDate. Literature review current through: Jul 2012. This topic last updated: Aug 4, 2011. Online available: www.uptodate.com (aufgerufen 31.08.2012)
16. Göttsche PC. NSAIDs. *Clin Evid* 2010; 06: 1108
17. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321
18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008. Online available: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39720/39720.pdf> (aufgerufen 31.08.2012)
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain, early management of persistent non-specific low back pain. NICE clinical guideline 88, Issue date: May 2009. Online available: www.nice.org.uk/CG88 (aufgerufen 31.08.2012)
20. Guidelines and Protocols Advisory Committee (BC). Osteoarthritis in Peripheral Joints – Diagnosis and Treatment. Effective Date: September 15, 2008 Online available: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/oa.pdf> (aufgerufen 31.08.2012)
21. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. S3-Leitlinie. Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. (AWMF- Register Nr. 041/001) Stand: 21.05.2007 inkl. Änderungen vom 20. 04. 2009. Online verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-001_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_aktualisierte_Fassung_04-2009_05-2011.pdf (aufgerufen 31.08.2012)
22. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1361–1369