

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera

Rammer M, Kirchgatterer A

Knoflach P

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (4), 12-15

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera

M. Rammer, A. Kirchgatterer, P. Knoflach

Eine Primärprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera sollte für Patienten über 65 Jahre, für Patienten mit einer Ulkusanamnese, bei gleichzeitiger Dauertherapie mit Glukokortikoiden, bei gleichzeitiger Antikoagulation oder niedrig dosierter Aspirin-Gabe durchgeführt werden. Eine Möglichkeit, NSAR-induzierte Ulzera zu verhindern, ist die Kombination des NSAR mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) oder mit Misoprostol. Eine *H. pylori*-Eradikation sollte bei positivem *H. p.*-Status erwogen werden. Eine Alternative stellt die Gabe eines COX-2-Inhibitors dar. Die Effizienz der drei Möglichkeiten erscheint gleichwertig. Eine mögliche Entscheidungsgrundlage kann die Komedikation darstellen: Da niedrig dosiertes Aspirin die niedrigere gastrointestinale Nebenwirkungsrate der COX-2-Inhibitoren aufzuheben scheint, sollte für diese Patienten ein konventionelles NSAR in Kombination mit einem PPI oder mit Misoprostol gewählt werden. Ist es unter einer NSAR-Therapie zum Auftreten eines Ulkus gekommen, sollte der *H. p.*-Status erhoben und bei positivem Befund eine Eradikation durchgeführt werden. Darüber hinaus muß eine Sekundärprophylaxe mit einer PPI- oder Misoprostol-Komedikation oder der alternativen Gabe eines COX-2-Inhibitors durchgeführt werden.

Primary prophylaxis of NSAID-induced ulcers should be considered in patients older than 65 years, in patients with history of ulcer disease, in case of concomitant long-term therapy with steroids and in case of comedication with anticoagulants or low-dose aspirin. One possibility of preventing NSAID-induced ulcers is the coadministration of a proton pump inhibitor (PPI) or misoprostol when using NSAID's. In case of *H. pylori* infection eradication therapy should be considered. The administration of a COX-2 inhibitor represents an alternative. The efficacy of these three strategies seems to be equal but comedication should be taken into account: as low-dose aspirin seems to offset the lower rate of gastrointestinal side-effects of COX-2 inhibitors, a conventional NSAID in combination with a PPI or misoprostol should be preferred in these patients. If a patient develops an ulcer while on NSAID's, *H. pylori* status should be assessed and if positive, eradication therapy should be performed. Furthermore secondary prevention with a PPI or misoprostol or the alternative administration of a COX-2 inhibitor is recommended if NSAID therapy has to be continued. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (4): 12–15.**

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können bei knapp der Hälfte der Patienten Symptome wie Dyspepsie, Übelkeit oder Appetitlosigkeit verursachen. Allerdings entwickeln nur ein bis vier Prozent der Patienten symptomatische Ulzera oder Ulkuskomplikationen. Diese Zahl mag gering erscheinen, gewinnt jedoch angesichts der weit verbreiteten Anwendung dieser Medikamentengruppe an Relevanz. So stellen NSAR die häufigste Ursache arzneimittelinduzierter Nebenwirkungen dar [1].

In diesem Artikel wird eine Übersicht über das heute gesicherte Wissen über die Ulkusprophylaxe unter NSAR-Einnahme unter Einbeziehung von Empfehlungen des Konsensusstatements der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie und der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie von 2001 und neueren, seither in mehreren Studien gewonnenen Erkenntnissen dargestellt.

Pathogenese NSAR-induzierter Ulzera: Das COX-Konzept

Im physiologischen Zustand wird die Magenschleimhaut vor der Selbstandauung durch die Magensäure durch eine Schleimschicht geschützt. Diese dient als Diffusionsbarriere und beinhaltet Bikarbonat, das die Salzsäure abpuffert. Eine zentrale Bedeutung in der Bildung der Schleimschicht besitzen die Prostaglandine der Magenschleimhaut. Prostaglandine fördern nicht nur die Sekretion von Schleim und Bikarbonat, sie regen auch die Schleimhautdurchblutung und Epithelzellregeneration an und hemmen die Bildung von Pepsinogen und Salzsäure.

Die ulzerogene Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) beruht einerseits auf einem direkten toxischen Effekt. Die meisten NSAR sind schwache lipid-

lösliche Säuren. Als solche diffundieren sie durch die Oberflächenmembranen der Schleimhautepithelzellen, dissoziieren hier bei einem neutralen pH-Wert, akkumulieren in den Zellen, schädigen Zellmembranen und entkoppeln die mitochondriale oxidative Phosphorylierung.

Andererseits führen NSAR zu einer Schleimhautschädigung aufgrund einer systemischen Hemmung der Cyclooxygenase (COX), dem Schlüsselenzym der Prostaglandinsäurebiosynthese (Abb. 1). Die COX liegt in zwei Isoformen vor, die zwar einander strukturell sehr ähnlich sind, aller-

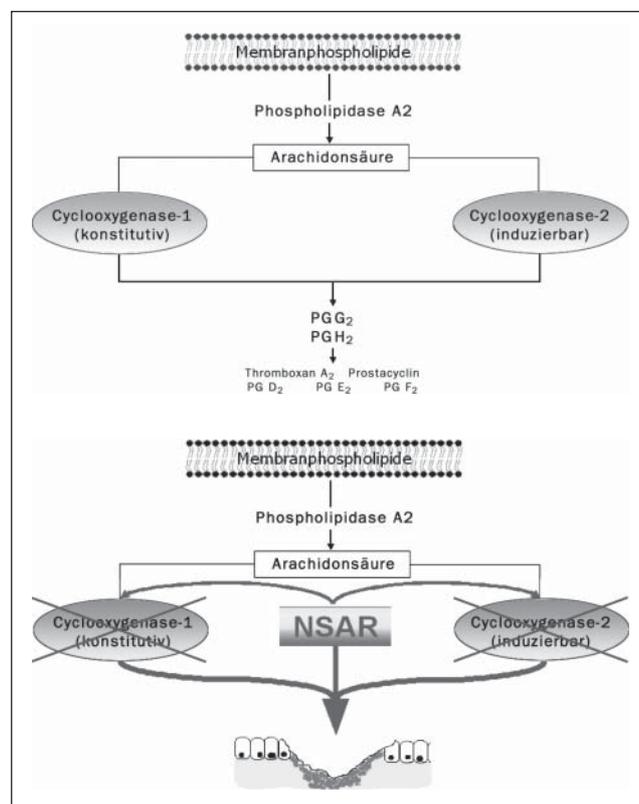


Abbildung 1: Das COX-Konzept: Die gleichzeitige Hemmung der COX-1 und COX-2 führt zur gastroduodenalen Schleimhautschädigung.

Eingelangt am: 05. 03. 2004, angenommen nach Review am: 24. 05. 2004

Aus der I. Internen Abteilung, Klinikum Kreuzschwestern Wels

Korrespondenzadresse: Dr. Martin Rammer, I. Interne Abteilung/Gastroenterologie, Klinikum Kreuzschwestern Wels, Grieskirchner Straße 42, A-4600 Wels, E-Mail: martin.rammer@klinikum-wels.at

dings von unterschiedlichen Genen kodiert werden und unterschiedliche biologische Funktionen haben. COX-1 ist konstitutiv vorhanden, d. h. sie ist in den meisten Geweben in relativ konstanter Form vorzufinden. Demgegenüber ist COX-2 induzierbar, beispielsweise durch entzündliche Stimuli wie bakterielle Polysaccharide oder verschiedene Zytokine. NSAR hemmen unselektiv beide Isoformen der COX und damit die Bildung der schleimhautprotektiven Prostaglandine. Zusammen mit der topisch-toxischen Wirkung kann es zur Schleimhautschädigung und Ulkusentstehung kommen. Während früher angenommen wurde, daß die Hemmung der COX-1 für die Schleimhautschädigung verantwortlich zu machen ist, zeigen Ergebnisse jüngerer Studien, daß die gleichzeitige Hemmung der COX-1 und der COX-2 für eine Schleimhautschädigung erforderlich ist [2].

NSAR-Therapie: Patienten mit Risiko für Ulzera

NSAR gehören zu den am häufigsten in Österreich verordneten und verwendeten Medikamenten. Bei regelmäßiger Einnahme kommt es bei 10–25% der Patienten zum Auftreten gastroduodenaler Ulzera [3, 4]. Viele dieser Patienten bleiben jedoch asymptomatisch, nur 1–4% der Patienten entwickeln Ulkuskomplikationen wie Blutungen, Perforationen oder Magenausgangstenosen [5–7]. Um eine für den einzelnen Patienten und auch gesundheitsökonomisch sinnvolle Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera durchführen zu können, ist es wichtig, jene Patienten zu erkennen, die besonders gefährdet sind, Ulkuskomplikationen zu entwickeln. Ein erhöhtes Lebensalter geht mit einem erhöhten Risiko für Ulkuskomplikationen einher. So haben über 60jährige Patienten, die NSAR einnehmen, ein um das über 13fache erhöhtes Risiko [8]. Patienten mit positiver Ulkusanamnese weisen ein auf das gut 17fache erhöhte Risiko auf, wenn sie unter einer NSAR-Dauertherapie stehen [8]. Die NSAR-Dosis stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Patienten mit mehr als der doppelten der üblichen Standarddosierung sind gefährdet, Komplikationen zu erleiden [9]. Zudem ist die Komedikation zu beachten. Die gleichzeitige Einnahme von NSAR und Glukokortikoiden erhöht das Komplikationsrisiko auf das knapp 15fache [10], bei gleichzeitiger Antikoagulation erhöht sich das Blutungsrisiko auf das etwa 13fache [11]. Patienten mit diesen Risikofaktoren sollte eine Ulkusprophylaxe im Falle einer NSAR-Therapie zuteil werden, wie österreichische und amerikanische Fachgesellschaften empfehlen (Tab. 1 und 2) [12, 13].

Tabelle 1: Risikofaktoren für Patienten unter NSAR-Therapie (Konsensusstatement der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie und der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie, 2001)

- Alter über 65 Jahre
- Ulkusanamnese
- Gleichzeitige Dauertherapie mit Glukokortikoiden
- Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure
- Gleichzeitige Therapie mit Antikoagulantien

Tabelle 2: Risikofaktoren für Patienten unter NSAR-Therapie (Richtlinien des American College of Gastroenterology, 1998)

- Alter über 60 Jahre
- Ulkusanamnese / frühere gastrointestinale Blutung
- Gleichzeitige Therapie mit Glukokortikoiden
- Hochdosierte (mehr als das Doppelte der üblichen Dosis) NSAR-Gabe
- Gleichzeitige Therapie mit Antikoagulantien

Primärprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera

Zur Ulkusprophylaxe bieten sich mehrere Möglichkeiten an: Für das Prostaglandin-Analogen Misoprostol konnte in mehreren Studien die Wirksamkeit in der Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera und Ulkuskomplikationen gezeigt werden [14–16]. Ähnliches gilt für Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Auch diese führen zu einer signifikanten Risikoreduktion für das Auftreten NSAR-induzierter Ulzera [17–19]. Eine andere Möglichkeit stellt die alternative Gabe eines selektiven COX-2-Hemmers anstelle eines klassischen NSAR dar. Sowohl für Celecoxib als auch für Rofecoxib konnte im Vergleich zu konventionellen NSAR ein signifikant vermindertes Auftreten von symptomatischen Ulzera und Ulkuskomplikationen gezeigt werden [20, 21]. H₂-Blocker vermögen lediglich das Risiko NSAR-induzierter Ulzera im Duodenum zu senken, auf die Entstehung von Magenulzera haben sie keinen Einfluß [22]. Lediglich für die hoch dosierte Famotidin-Gabe (2 x 40 mg) konnte eine signifikante Reduktion von NSAR-induzierten Magenulzera gezeigt werden [23]. In der üblichen Dosierung von 2 x 20 mg ließ sich in der gleichen Studie kein signifikanter Unterschied zu Placebo zeigen.

Einen möglichen neuen Ansatz in der Prophylaxe NSAR-induzierter Ulzera stellen die CINODs (Cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donators) dar. Es handelt sich dabei um klassische NSAR, die über eine Esterbindung an ein Stickstoffmonoxid (NO) gekoppelt sind. Nach Ingestion wird NO freigesetzt und entfaltet an der Schleimhaut Wirkungen, die denen der Prostaglandine ähnlich sind: Die Schleimsekretion wird angeregt, die Durchblutung gefördert und die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion unterstützt. Erste Studien mit vielversprechenden Ergebnissen wurden in den letzten Jahren veröffentlicht [24, 25].

Primärprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera und *Helicobacter pylori*

Neben den NSAR stellt der *Helicobacter pylori* (H. p.) die wichtigste Ursache gastroduodenaler Ulzerationen dar. Somit läge die Schlußfolgerung nahe, daß das gleichzeitige Vorhandensein einer H.p.-Infektion und einer NSAR-Exposition das Ulkusrisiko vervielfacht. Verschiedene frühere Studien haben jedoch konträre Resultate geliefert. Die Ergebnisse reichten von einer Erhöhung des Ulkusrisikos durch eine H.p.-Infektion bis zu einer Senkung der Gefahr NSAR-induzierter Ulzera [9]. Eine im Jahr 2002 veröffentlichte Metaanalyse von 25 Studien zeigte allerdings doch ein auf das über 6fache erhöhtes Ulkusblutungsrisiko für Patienten mit NSAR-Einnahme, die H.p.-positiv waren, während H.p.-negative Patienten mit NSAR-Einnahme nur ein 4,85fach erhöhtes Risiko aufwiesen [26].

Mit der Frage, ob eine H.p.-Eradikation einen Effekt auf das Auftreten NSAR-induzierter Ulzera in der Primärprophylaxe hat, beschäftigte sich eine ebenfalls 2002 erschienene Studie [27]. H.p.-positive Patienten mit einer Ulkusanamnese oder dyspeptischen Beschwerden wurden vor Einleitung einer Diclofenac-Dauertherapie in zwei Gruppen randomisiert. Während in der einen Gruppe der H.p. eradiziert wurde, erhielt die zweite Gruppe Placebo. Nach sechs Monaten fanden sich in der Gruppe mit Eradikationstherapie signifikant weniger Ulzera und Ulkuskomplikationen. Somit kann für Patienten mit erhöhtem Risiko für Ulkuskomplikationen die prophylaktische Eradikation vor Beginn einer NSAR-Dauertherapie empfohlen werden.

Sekundärprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera

Ist es unter einer NSAR-Therapie zum Auftreten eines Ulkus gekommen, so sollte der H. p.-Status des Patienten erhoben werden.

Sekundärprophylaxe bei H. p.-positiven Patienten

Es kommen sowohl die NSAR-Exposition, die H. p.-Infektion als auch ein möglicher synergistischer Effekt als Ulkursorsache in Frage. Wie bei jedem H. p.-positiven gastroduodenalen Ulkus sollte eine Eradikation des H. p. durchgeführt werden.

Mit der Frage, ob eine alleinige Eradikationstherapie ausreicht, um ein Wiederauftreten einer Ulkusblutung unter Fortführung einer NSAR-Therapie zu verhindern, beschäftigte sich eine 2001 erschienene Arbeit [28]: 150 H. p.-positive Patienten mit anamnestischer oberer gastrointestinaler Blutung unter NSAR-Therapie wurden nach Ulkusheilung vor Fortführung der NSAR-Therapie in zwei Gruppen randomisiert: Die erste Gruppe erhielt als Ulkusprophylaxe eine Dauertherapie mit Omeprazol, in der zweiten Gruppe wurde eine Eradikationstherapie durchgeführt. Nach sechs Monaten fand sich in der Eradikationsgruppe bei 18,8 % der Patienten eine Rezidivblutung, verglichen mit 4,4 % in der Omeprazolgruppe. Eine alleinige Eradikationstherapie scheint somit nicht auszureichen, um das Wiederauftreten einer Ulkuskomplikation zu verhindern. In einer 2003 erschienenen Studie wurden 43 H. p.-positive Patienten mit einem Ulkus unter NSAR-Therapie nach Eradikation und Ulkusheilung in zwei Gruppen randomisiert: 22 Patienten erhielten eine Ulkusprophylaxe mit Lansoprazol unter Fortführung der NSAR-Medikation, 21 Patienten nur das NSAR ohne weitere Ulkusprophylaxe [29]. Nach acht Wochen war es bei zwei Patienten in der Lansoprazolgruppe und bei neun Patienten in der Gruppe ohne Lansoprazol zum Wiederauftreten eines Ulkus gekommen. Ulkuskomplikationen (vier) fanden sich nur in der Gruppe ohne PPI. Es kann somit der Schluß gezogen werden, daß für H. p.-positive Patienten mit einem Ulkus unter NSAR-Einnahme auch nach H. p.-Eradikation eine Sekundärprophylaxe notwendig ist, wenn die NSAR-Behandlung fortgesetzt wird.

Sekundärprophylaxe bei H. p.-negativen Patienten

In diesem Fall ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, daß das NSAR für die Ulkusergenese verantwortlich ist. Ist eine Fortführung der NSAR-Therapie erforderlich, so bieten sich in der Sekundärprophylaxe die Komedikation mit Misoprostol, die Komedikation mit einem PPI oder die alternative Gabe eines COX-2-Inhibitors an. In den letzten Jahren sind mehrere Studien veröffentlicht worden, die die Effizienz dieser Optionen miteinander verglichen haben. Im folgenden soll ein kurzer Überblick gegeben werden.

Die Effizienz der Sekundärprophylaxe NSAR-induzierter Ulzera mit einem PPI versus Misoprostol wurde in einer 2002 publizierten Arbeit verglichen [19]: Über 500 Patienten mit einem Ulkus unter NSAR-Einnahme – sämtliche Patienten waren H. p.-negativ – wurden in vier Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt Placebo, die zweite 4 x 200 µg Misoprostol, die dritte und vierte Gruppe erhielten 1 x 15 mg bzw. 1 x 30 mg Lansoprazol. Nach zwölf Wochen zeigten sich alle drei Wirkstoffgruppen der Placebogruppe bezüglich des Wiederauftretens eines Ulkus überlegen. Die beiden Lansoprazolgruppen waren gleich gut wirksam, am wenigsten Ulzera fanden sich allerdings in der Misoprostolgruppe, der Unterschied war signifikant. Neben-

wirkungen, insbesondere Durchfall, traten jedoch unter der Misoprostolbehandlung signifikant am häufigsten auf. Ein weiterer Nachteil des Misoprostol war, daß es kaum gegen NSAR-induzierte dyspeptische Beschwerden wirkt, so daß in der Misoprostolgruppe häufiger als in den PPI-Gruppen Antazida verwendet wurden. Auch muß Misoprostol, um einen ausreichenden Wirkungsgrad zu erreichen, im Gegensatz zu PPI mehrmals täglich verabreicht werden, so daß es häufiger zu Complianceproblemen kommt. Diese Gründe führten zu signifikant häufigeren Therapieabbrüchen in der Misoprostolgruppe. Wird ein Therapieabbruch ebenso wie das Auftreten eines Ulkus als Therapieversagen gewertet, waren die beiden PPI-Gruppen gleich wirksam wie die Misoprostolgruppe.

Die Wirksamkeit der beiden Therapiealternativen NSAR in Kombination mit einem PPI versus einem COX-2-Inhibitor wurde in einer 2002 veröffentlichten Studie verglichen [30]: Knapp 290 H. p.-negative Patienten mit einer Ulkusblutung unter NSAR-Einnahme wurden zur Sekundärprophylaxe in zwei Gruppen randomisiert: Die eine Gruppe erhielt einen COX-2-Inhibitor, die andere ein konventionelles NSAR in Kombination mit Omeprazol. Nach sechs Monaten fand sich kein Unterschied bezüglich des Wiederauftretens einer Ulkusblutung. Die beiden Therapiestrategien sind somit als gleichwertig einzustufen. Für jene Patienten, die unter einer niedrig dosierten Aspirin-Therapie stehen, ist diese Empfehlung allerdings differenziert zu betrachten. Tierexperimentelle Daten zeigen, daß die alleinige Aspiringabe zu Magenschleimhautschäden führt. Die zusätzliche Gabe eines selektiven COX-2-Inhibitors verstärkt diesen Schleimhautschaden dosisabhängig [31]. Diese Ergebnisse sind auch auf den Menschen übertragbar, wie eine Subgruppenanalyse der CLASS-Studie zeigte [20]. In dieser Studie wurde die Überlegenheit des COX-2-Inhibitors Celecoxib gegenüber klassischen NSAR bezüglich des Auftretens von Ulkuskomplikationen und symptomatischen Ulzera an über 8.000 Patienten gezeigt. In der Subgruppe der Patienten, die keine gleichzeitige niedrig dosierte Aspirin-Therapie (≤ 325 mg/Tag) erhielt, fanden sich signifikant weniger Ulkuskomplikationen in der Celecoxib-Gruppe verglichen mit der NSAR-Gruppe. Dieser Vorteil war in der Subgruppe mit gleichzeitiger niedrig dosierter Aspirin-Gabe aufgehoben: Hier fanden sich in der Celecoxib-Gruppe gleich viele Ulkuskomplikationen wie in der NSAR-Gruppe. Die Ergebnisse dieser Arbeiten weisen darauf hin, daß die Gabe eines niedrig dosierten Aspirins den Vorteil eines COX-2-Inhibitors aufzuheben scheint.

Anmerkung des Autors

Die APPROVE-Studie untersuchte placebokontrolliert den Einfluß des COX-2-Hemmers Rofecoxib in einer Tagesdosis von 25 mg auf das Wiederauftreten von Dickdarpolyphen. Am 23. September 2004 – acht Wochen vor der planmäßigen Beendigung der Studie – forderte das Safety Monitoring Board den Abbruch der Untersuchung wegen Hinweisen auf eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse in der Rofecoxib-Gruppe (1,48 Ereignisse pro 100 Patientenjahre versus 0,75 Ereignisse pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe). Die weltweite Marktrücknahme von Rofecoxib durch den Hersteller war die Folge.

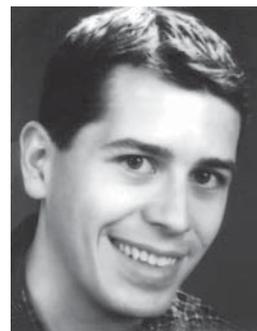
Literatur:

1. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J Rheumatol 1999; 56: 18–24.

2. Tanaka A, Araki H, Hase S, Komoike Y, Takeuchi K. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 2: 90–101.
3. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153–8.
4. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2: 1277–80.
5. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18–24.
6. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9.
7. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1681–90.
8. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–72.
9. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521–35.
10. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–40.
11. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665–70.
12. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037–46.
13. Bröll H, Krejs GJ et al. Magenschutz bei NSARs – Konsensus-Statement. *Clinicum* 2002, Sonderausgabe Mai: 1–8.
14. Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257–62.
15. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344–50.
16. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9.
17. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 719–26.
18. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727–34.
19. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169–75.
20. 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: 247–55.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
22. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321–32.
23. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435–9.
24. Fiorucci S, Santucci L, Gresele P, Faccino RM, Del Soldato P, Morelli A. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003; 124: 600–7.
25. Hawkey CJ, Jones JJ, Atherton CT, Skelly MM, Bebb JR, Fagerholm U, Jonzon B, Karlsson P, Bjarnason IT. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donor: proof of concept study in humans. *Gut* 2003; 52: 1537–42.
26. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14–22.
27. 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.
28. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai 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: 967–73.
29. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, Hu HC, Wong WM, Chan OO, Chan CK. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users – a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829–36.
30. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104–10.
31. Fiorucci S, de Lima OM Jr, Mencarelli A, Palazzetti B, Distrutti E, McKnight W, Dickey M, Ma L, Romano M, Morelli A, Wallace JL. Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology* 2002; 123: 1598–606.

Dr. med. Martin Rammer

Geboren 1974 in Linz. Von 1993 bis 1999 Medizinstudium an der Universität Wien. Von 2000 bis 2003 Turnusausbildung im Klinikum Kreuzschwestern Wels. Seit März 2003 in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der I. Internen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Klinikum Kreuzschwestern Wels.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)