

# Peptische Störungen

## Teil 2: Peptische Ulzera

Michael Steuerwald, Rémy Meier



### Definition

Das Adjektiv «peptisch» wird im heutigen klinischen Sprachgebrauch nur noch mit dem Wort «Ulkus» verwendet. Peptisch bedeutet «die Verdauung betreffend», Ulkus (lat. *ulcus*) bedeutet «Substanzverlust der Haut oder Schleimhaut». Mit dem Begriff der peptischen Ulkuskrankheit wird die Disposition umschrieben, Oberflächendefekte der Mukosa zu entwickeln. Ein Ulkus ist pathologisch-anatomisch ein Verlust der mukosalen Oberfläche, welcher mindestens bis in die Muscularis mucosae reicht, klinisch wird von einem Ulkus gesprochen, wenn dieser Oberflächenverlust mindestens 5 mm gross ist, dies in (arbiträrer) Abgrenzung zu kleineren Läsionen, welche Erosionen genannt werden. Peptische Ulzera kommen in der Schleimhaut des Magens, des Zwölffingerdarms, an gastrojejunalen Anastomosen und im Bereich ektoper Magenschleimhaut vor, beispielsweise in einem Meckel-Divertikel.

### Pathogenetische Konzepte

Bis vor etwa 20 Jahren nahm man an, dass die Ulkuskrankheit eine multifaktoriell bedingte, chronisch rezidivierende Krankheit sei, bei welcher ein Gleichgewicht zwischen «aggressiven Faktoren» und «defensiven Mechanismen» gestört sei. Nur eine bestimmte Gruppe von Menschen, welche mit einer «Ulkusdiathese» behaftet waren, glaubte man, würden an einem Ulkus erkranken.

In den 1980er und 1990er Jahren wurde diese Vorstellung durch die Erkenntnis ersetzt, dass die wichtigsten Risikofaktoren für eine Ulkuskrankheit die Infektion mit *Helicobacter pylori* (H.p.) und der Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Azetylsalizylsäure (ASS) sind. Dieses Konzept ist durch eine Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien zweifelsfrei belegt. Die Pathogenese der H.p.-positiven Ulzera ist weitgehend, aber noch immer nicht vollständig, geklärt. Bei den duodenalen Ulzera ist die Säureexposition der duodenalen Schleimhaut, bei den Magenulzera die H.p.-induzierte Gastritis der wesentlichste pathogenetische Mechanismus. NSAR schädigen die Schleimhaut durch topische Effekte, durch

eine systemische Hemmung der Prostaglandinsynthese und durch Förderung der Adhärenz von Neutrophilen an das Gefässendothel der intestinalen Mukosa.

Neueste Studien zeigen, dass die bisher seltenen Nicht-*Helicobacter*-/Nicht-NSAR-assoziierten Ulzera in den USA zunehmen [1–4]. Deren Pathogenese ist zurzeit noch unklar. Ein weiterer Risikofaktor für die Ulkuskrankheit ist das Rauchen [5]. Seltene Ursachen von Ulzera sind Infektionen mit bestimmten Viren (CMV, HIV, Herpes simplex), M. Crohn, Sarkoidose, Gastrin-sezernierende Tumoren und ein erhöhter intrakranieller Druck.

### Epidemiologie

Die Epidemiologie der Ulkuskrankheit ist im wesentlichen durch die Risikofaktoren *Helicobacter pylori*-Infektion und ASS/NSAR-Medikation determiniert [5]. 90–95% der duodenalen und 60–90% der gastralen Ulzera sind H.p.-positiv, im industrialisierten Norden mit deutlich sinkender Tendenz im Verlauf der vergangenen 15 Jahre. In Drittweltländern ist die Durchseuchung mit *Helicobacter* unverändert hoch. In der Schweiz ist die Prävalenz bei Migranten aus Südosteuropa und der Türkei höher als bei der einheimischen Bevölkerung. Die Ulkusprävalenz in den Industrienationen nimmt stetig ab, die sogenannte «life-time prevalence» wird auf etwa 10% geschätzt.

Die Punktprävalenz von Ulzera beträgt bei Patienten, die regelmässig NSAR einnehmen, zwischen 15–30%. Die Minderheit dieser Patienten erleidet eine Komplikation (Blutung, narbige Stenose, Perforation), die Komplikationsrate nimmt jedoch mit höherem Alter, Komorbidität, bei gleichzeitiger Gabe von ASS oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen und Steroiden zu. Die Punktprävalenz von Ulzera bei Patienten unter ASS ist nicht genau bekannt, hingegen ist ein erhöhtes, gegenüber NSAR aber tieferes Risiko für Hospitalisationen wegen Ulzera und oberen Gastrointestinalblutungen beschrieben worden.

Korrespondenz:  
PD Dr. Rémy Meier  
Abt. für Gastroenterologie,  
Hepatology und  
Klinische Ernährung  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4410 Liestal

[remy.meier@ksli.ch](mailto:remy.meier@ksli.ch)

## Klinische Präsentation und Abklärung

Das Kardinalsymptom eines Ulkus ist der Oberbauchschmerz. Dieser wird als «nagend» oder «bohrend» beschrieben, ähnlich einem starken Hungergefühl. Duodenale Ulzera sind mit einem Nüchternschmerz assoziiert, welcher sich nach einer Mahlzeit bessert, die Schmerzen gastraler Ulzera verschlimmern sich typischerweise nach Mahlzeiten. Ein weiteres Merkmal ist die Periodizität der Beschwerden: Nach monatelangen symptomfreien Intervallen kommt es zu einem neuerlichen Auftreten der Symptome. Diese klassische Präsentation ist jedoch die Ausnahme. Bei den meisten Patienten sind die Beschwerden unbestimmt und von der – vor allem bei jüngeren Patienten – wesentlich häufigeren funktionellen Dyspepsie (des Ulkustyps) nicht zu unterscheiden. Bei der Erhebung der Anamnese sind gezielt nach Alarmsymptomen (ungewollter Gewichtsverlust, Leistungsknick, chronische Müdigkeit, Zeichen der Obstruktion, gastrointestinale Blutung), Ulzera in der Vergangenheit und die Medikation mit NSAR, ASS und anderen Thrombozytenaggregationshemmern, Steroiden und Antikoagulanzen zu erfragen. Im Status ist nach Zeichen der peritonealen Reizung zu suchen. Diese kann bei älteren Patienten oder solchen unter einer NSAR-Therapie auch bei einem perforierten Ulkus fehlen.

Die Abklärungsmodalität der Wahl ist die Endoskopie. Radiologische Abklärungen sind obsolet. Die Indikation richtet sich prinzipiell nach der Wahrscheinlichkeit, dass der Patient

tatsächlich ein Ulkus hat (pre-test probability nach Massgabe der Klinik und des epidemiologischen Risikoprofils) und nach der Wichtigkeit, mit welcher ein Ulkus ausgeschlossen werden muss (Alarmsymptome, familiäre Belastung mit Magenkarzinomen).

Während der Endoskopie muss bei Patienten mit einem Ulkus eine Biopsie für die *Helicobacter*-Diagnostik entnommen werden. Die Sensitivität des (billigen) H.p.-Schnelltests wird durch vorgängige oder gleichzeitige Therapie mit einem PPI und/oder Antibiotikum negativ beeinflusst, nicht aber die Diagnostik durch den Pathologen. Die H.p.-Diagnostik bei allen wegen Dyspepsie endoskopierte Patienten ohne Ulkus ist eine Ermessensfrage: Die Eradikationstherapie bringt nur bei 5–10% der Patienten eine nachhaltige Symptomlinderung, sie ist allerdings billiger als eine, meist über längere Zeit verschriebene PPI-Therapie. Mit der Information des *Helicobacter*-Status kann zu einem späteren Zeitpunkt immer noch entschieden werden, ob eine Eradikationstherapie überhaupt indiziert ist. Ulzera der Magenschleimhaut müssen zum Ausschluss eines Malignoms biopsiert und ihre vollständige Abheilung nach 8–10 Wochen endoskopisch dokumentiert werden.

Aufgrund der Häufigkeit der funktionellen Dyspepsie ist die Endoskopie, schon allein aus Kostengründen, nicht bei allen Patienten sinnvoll. Bei Patienten, die jünger als 45 Jahre alt sind, keine NSAR einnehmen und keine Alarmsymptome aufweisen, ist die nicht-invasive Diagnostik für *Helicobacter-pylori*-Infektionen (Antigennachweis im Stuhl oder C<sup>13</sup>-Urea-Atemtest), gefolgt von einer Eradikationstherapie, zum heutigen Zeitpunkt ein rationaler, aber umstrittener Approach [6]. Aufgrund der Abnahme der *Helicobacter*-Prävalenz und der unbefriedigenden Wirksamkeit dürfte diese Strategie in Zukunft jedoch an Bedeutung verlieren.

## Die Behandlung des Magen- und Duodenalulkus

Die Behandlungsziele sind die Ulkusheilung, die Vermeidung von Komplikationen, die Verhinderung von Rezidiven, Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität. Die wichtigsten in der Ulkustherapie verwendeten Medikamente sind solche, welche die Säureproduktion hemmen (z.B. Protonenpumpen-Inhibitoren [PPI]), die Resistenz der Schleimhaut fördern (z.B. Misoprostol) und die Antibiotika zur H.p.-Eradikation.

Der Markt für säurehemmende Medikamente ist hart umkämpft. Dies hat zur Entwicklung einer ganzen Reihe von Protonenpumpenblockern, Nachfolgeprodukten und Generika geführt, von denen jedes vom jeweiligen Her-

**Tabelle 1.**  
Empfehlungen für die Behandlung der *Helicobacter-pylori*-Infektion [6].

| Medikament   | Dosis  | Dauer             |
|--|--|-------------------|
| <b>Primärtherapie</b>  |  |                   |
| <b>PPI</b>   | Omeprazol 2 × 20 mg  | mindestens 7 Tage |
|  | Lansoprazol 2 × 30 mg  |                   |
|  | Rabeprazol 2 × 20 mg   |                   |
|  | Pantoprazol 2 × 40 mg  |                   |
| <b>Antibiotika</b>   | Amoxicillin 2 × 1000 mg plus                                   | mindestens 7 Tage |
|  | Clarithromycin 2 × 500 mg                                      |                   |
| <b>Sekundärtherapie:</b> Rücksprache mit Spezialist, H.p.-Resistenzprüfung zweckmässig |  |                   |
| <b>PPI</b>   | s. oben  | mindestens 7 Tage |
| <b>Antibiotika</b>   | Wechsel von Clarithromycin auf Metronidazol*<br>oder umgekehrt | mindestens 7 Tage |
|  | oder:<br>Wismut-Subsalicylat/citrat** 120 mg plus              |                   |
|  | Metronidazol 2 × 500 mg plus                                   |                   |
|  | Tetracyclin 500 mg 4 × 1                                       |                   |

\* Resistenzrate bis 35%; \*\* In der Schweiz nicht erhältlich

**Tabelle 2. Wirksamkeit einer PPI-Monotherapie mit Omeprazol [14].**

| Ulkuslokalisation und Therapiedauer | Heilungsrate |
|-------------------------------------|--------------|
| Ulcus duodeni 2 Wochen              | 62%          |
| 4 Wochen                            | 88%          |
| Ulcus ventriculi 2 Wochen           | 69%          |
| 4 Wochen                            | 86%          |

**Tabelle 3. Wirksamkeit einer PPI-Therapie bei NSAR-induzierten Ulzera [15, 16].**

| Ulkuslokalisation und Therapiedauer | Heilungsrate [15] (Omeprazol 20 mg/40 mg) | Heilungsrate [16] (Omeprazol 20 mg/40 mg) |
|-------------------------------------|---|---|
| Ulcus duodeni 4 Wochen              | 79/87%                                    | 88/83%                                    |
| 8 Wochen                            | 93/89%                                    | 91/88%                                    |
| Ulcus ventriculi 4 Wochen           | 70/66%                                    | 67/67%                                    |
| 8 Wochen                            | 87/79%                                    | 84/86%                                    |

steller als wirksamer und/oder kostengünstiger angepriesen wird. Die Protonenpumpenblocker haben die H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten verdrängt und sind im Laufe der letzten 10 Jahre deutlich billiger geworden. Die heute vermarkteten PPI unterscheiden sich durch ihr Interaktionsprofil, die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts und ihre Halbwertszeit. Für die Behandlung gastraler und duodenaler Ulzera sind diese Unterschiede jedoch irrelevant.

Die Behandlung H.p.-positiver Ulzera ist die Säurehemmung (Tab. 2) und die H.p.-Eradikation (Tab. 1). Es gibt erste Daten, die zeigen, dass bei unkomplizierten Duodenalulzera die Eradikationstherapie allein ohne nachfolgende Säureblockade während mehrerer Wochen ausreichend ist [7–9]. H.p.-positive duodenale und gastrale Ulzera heilen unter einer PPI-Therapie etwa gleich schnell ab (Tab. 2).

NSAR-induzierte Ulzera werden mit PPI behandelt, wobei *duodenale* Ulzera schneller als *ventrikuläre* Ulzera abheilen (Tab. 3). Für den klinischen Alltag gelten folgende Grundsätze: Erstens müssen die NSAR-Indikation und therapeutischen Alternativen (andere Analgetika, Wechsel auf einen COX-2-Inhibitor) geprüft werden. Zweitens muss die Ko-Medikation (Steroide, ASS) überdacht werden, und drittens muss bei notwendiger NSAR-Therapie entschieden werden, ob eine Ulkusprophylaxe, sei es mit einem PPI oder Misoprostol, installiert werden soll.

## Strategien zur Minimierung NSAR-assoziiertes Ulkuskomplikationen

In den industrialisierten Gesellschaften nimmt der Anteil an alten und betagten Menschen zu, und damit auch die Prävalenz degenerativer und entzündlicher Erkrankungen des Bewegungsapparates. In den USA allein werden jedes Jahr 100 000 Patienten wegen NSAR-assoziierten Komplikationen hospitalisiert, die direkten medizinischen Kosten werden auf 4 Mia. USD geschätzt [10].

Wie eingangs erwähnt, beträgt die Punktprävalenz intestinaler Ulzera bei Patienten mit längerdauernder NSAR-Medikation 15–30%. Wichtiger als solche endoskopischen Daten sind Outcomes wie Ulkuskomplikationen (Blutung, Perforation, Stenose). In den vergangenen Jahren wurde die Frage nach Möglichkeiten der Verhinderung solcher Komplikationen eingehend untersucht. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass PPI und Misoprostol in allen Dosierungen sowie H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (in hoher Dosis) die Häufigkeit gastraler und duodenaler Ulzera um etwa 40% reduzieren. Misoprostol wird wegen der Nebenwirkung Diarrhoe schlechter als PPI und H<sub>2</sub>-RA vertragen [11]. Misoprostol in einer Dosierung von 800 mg vermag in dieser Analyse als einzige Substanz die Ulkuskomplikationen signifikant zu reduzieren. Dieses Ergebnis ist erstaunlich und mit methodologischen Unterschieden der untersuchten Originalstudien, wenn auch nur teilweise, erklärbar. Das Nebenwirkungsprofil von Misoprostol schränkt im klinischen Alltag dessen Brauchbarkeit als Prophylaktikum ein.

Die neuen COX-2-Inhibitoren werden vor allem mit dem Argument der geringeren gastrointestinalen Komplikationen vermarktet. Tatsächlich konnte in zwei randomisierten Doppelblindstudien (CLASS und VIGOR) eine Reduktion von Ulkuskomplikationen von 50% über 6–9 Monate gezeigt werden. Allerdings zeigten die Follow-up-Daten der CLASS-Studie keinen langfristigen Vorteil von Celecoxib gegenüber Diclofenac, und ebenfalls keine Risikoreduktion bei ASS-Ko-Medikation [12]. In der VIGOR-Studie wurde die Häufigkeit klinisch relevanter Komplikationen zwischen Naproxen und Rofecoxib verglichen. Auch hier zeigte sich der COX-2-Inhibitor den Standard-NSAR überlegen (0,6 vs. 1,4 Komplikationen pro 100 Patientenjahre). Die Autoren fanden, dass ein Alter über 65, ein Zustand nach einer Komplikation sowie höheres Alter und schwerere rheumatoide Arthritis unabhängige Risikofaktoren für eine Komplikation waren. Die «number needed to treat» (NNT), um eine gastrointestinale Komplikation zu verhindern, betrug

für Rofecoxib in der höchsten Risikoklasse 10–12, in der niedrigsten Risikoklasse 42–106 [13].

In einer Decision-Analysis wurde errechnet, dass die direkten medizinischen Kosten bei einer generellen Abgabe von COX-2-Inhibitoren gegenüber einer restriktiven, risikostratifizierten Verschreibungspraxis mehr als 3mal höher sind (831 USD vs. 239 USD pro Jahr). Die Rate an Ulkuskomplika­tionen beträgt bei genereller COX-2-Verschreibung 0,23 pro 100 Patientenjahre, bei restriktiver Handhabung 1,18 pro 100 Patientenjahre. Diese Daten haben die sozialen Kosten (Produktivitätsausfall) nicht berücksichtigt. Die Autoren vermuten, dass der geringere Produktivitätsausfall bei Verschreibung von COX-2-Inhibitoren deren höhere medizinische Kosten gegenüber den Standard-NSAR in der Gesamtrechnung wieder wettmachen könnte [10].

Eine interessante Frage ist die Rolle der H.p.-Infektion bei Patienten unter NSAR-Therapie. In einer Metaanalyse konnte die Kontroverse dahingehend geklärt werden, dass *Helicobacter pylori* ein synergistischer Risikofaktor für das Entstehen peptischer Ulzera und von Ul-

kusblutungen ist (Ulkusprävalenz H.p./H.p.- bei mit NSAR-behandelten Patienten 41% vs. 25,9%). NSAR sind dabei der gewichtigere Risikofaktor. Die Evidenz bezüglich Eradikationstherapie ist weit weniger eindeutig. Der Maastricht-II-Consensus-Report empfiehlt – mit level «advisable» – die H.p.-Eradikation zur Reduktion des Ulkusrisikos. Dies kann jedoch nicht als generelle Empfehlung für alle Patienten, welche NSAR einnehmen, gelten. Diese Empfehlung gilt sinngemäss für diejenigen Patienten, die ein hohes Risiko haben, ein Ulcus oder eine Ulkuskomplika­tion unter NSAR zu erleiden.

## Offene Fragen und Ausblick

Trotz massenweisen medizinischen Publikationen bleiben einige klinisch relevanten Fragen der Ulkuskrankheit ungeklärt:

- Werden PPI und COX-2-Inhibitoren tatsächlich zu einer Reduktion von Ulkuskomplika­tionen führen?
- Werden spezielle Aspirin-Formulierungen wie z.B. das NO-Aspirin die Erwartungen bezüglich Reduktion von ASS-Komplikationen erfüllen?
- Werden Nicht-NSAR-/Nicht-*Helicobacter pylori*-Ulzerationen auch in Europa zunehmen und was sind die diagnostischen und therapeutischen Implikationen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Abnahme der H.p.-Prävalenz und der Zunahme der gastroösophagealen Refluxkrankheit?

In kommenden Jahren und Jahrzehnten werden wir Änderungen bei der Abklärung des Oberbauchschmerzes und bei der Behandlung der Ulkuskrankheit wegen sinkender *Helicobacter*- und Ulkusprävalenz erleben. Die generelle Empfehlung einer H.p.-Eradikation bei jungen Patienten mit Dyspepsie wird sich in unserem Niedrigendemiegebiet wohl nicht halten können.

## Quintessenz

- In den Ländern des industrialisierten Nordens nimmt die Prävalenz der *Helicobacter-pylori*-Infektion ab.
- NSAR-induzierte Ulzera sind ein Problem der alten Menschen mit entsprechender Multimorbidität.
- Die *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie erfordert nach den Maastricht-II-Empfehlungen zwei Antibiotika und eine PPI-Therapie in zwei Tagesdosen.
- Ulkustherapie: Säurehemmung plus der Elimination der Ursache (H.p. oder NSAR).

## Literatur

- 1 Ciociola AM, McSorley DJ, Turner K, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. Am J Gastroenterol 1999;94:1834–40.
- 2 Henry A, Batey RG. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in an Australian duodenal ulcer population: NSAIDitis or the effect of ten years of *H. pylori* treatment: Aus N Z J Med 1998;28:345.
- 3 McColl KEK, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. Gut 1993;34:762–8.
- 4 Bytzer P, Teglbjaerg PS and the Danish Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis-results from a randomized trial with 2-year follow-up. Am J Gastroenterol 2001; 96:1409–16.
- 5 Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. J Clin Gastroenterol 1997; 24:2–17.
- 6 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht-II-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167–80.

- 7 Sung JJ, Leung WK, Ling TK, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:725-30.
- 8 Harris AW, Misiewicz JJ, Bardhan KD, et al. Incidence of duodenal ulcer healing after 1 week of proton pump inhibitor triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. The lansoprazole helicobacter study group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:741-5.
- 9 Colin R, The Hepylog Investigator Study Group. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1157-62.
- 10 Fendrick AM, Bandekar RR, Chernew ME, et al. Role of initial NSAID choice and patient risk factors in the prevention of NSAID gastropathy: a decision analysis. *Arthritis Care Res* 2002;47:36-43.
- 11 Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002296.
- 12 Chan FKL, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002;360:933-41.
- 13 Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
- 14 Eriksson S, Långström G, Rikner L, et al. Omeprazole an H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:467-75.
- 15 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski BS. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- 16 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.