



Heber Ferraz-Leite, *Altes Paar plaudert über seine Schmerzen*, Mischtechnik auf Stoff, 130 x 100 cm, 07.11.2020 (Ausschnitt)

## DFP PPI zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe

NSAR zählen zu den verbreitetsten Medikamenten gegen Schmerzen. Um deren gastrointestinales Nebenwirkungsrisiko zu minimieren, werden sie häufig mit PPI, manchmal auch mit Misoprostol oder – nicht zielführend – mit Histamin-2-Rezeptorantagonisten, kombiniert. Das ist nach bisheriger Einschätzung in vielen Fällen indiziert, aber nicht immer. Daher sollten PPIs vorderhand mit Bedacht und nur indikationengerecht eingesetzt werden.

**N**ichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind wichtige, nicht verzichtbare Arzneimittel in der Schmerztherapie und fixer Bestandteil der symptomatischen Dauertherapie bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen, bei entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen oder chronischen Rückenschmerzen. Von ihnen ist aber kein wesentlicher Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder die Gelenkerstörung bzw. die Progression der Erkrankung zu erwarten. NSAR werden auch als „saure Analgetika“ bezeichnet, weil viele Vertreter dieser Substanzklasse organische Säuren sind und typischerweise eine Carboxygruppe (COOH) enthalten. Je länger und je höher dosiert NSAR eingesetzt werden, desto höher wird



Von  
**PD Dr. Burkhard Leeb**  
Universitätsklinikum  
St. Pölten und KLI für  
Klinische Rheumatologie,  
Hollabrunn, Chairman  
BioReg

und



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl**  
Ordensklinikum Linz,  
Barmherzige Schwestern  
Elisabethinen, Interne IV –  
Gastroenterologie

das Risiko möglicher Nebenwirkungen, vor allem im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt). Wenn Risikofaktoren für gastrointestinale Ereignisse bei NSAR-Gabe vorliegen, ist in vielen Fällen die gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI) erforderlich und empfehlenswert. Im Gegensatz zu Misoprostol lösen PPIs selbst höchst selten dyspeptische Beschwerden aus, was sie zu der primär eingesetzten Gruppe gastroprotektiver Medikamente prädestiniert.

Österreichische Guidelines, unter welcher Voraussetzung eine PPI-Komedikation indiziert ist und welche Präparate wann und in welcher Dosierung eingesetzt werden müssen, liegen aktuell nicht vor. Es hat sich aber eine klinische Praxis dazu etab-

liert. Rezente Studienergebnisse könnten diese in Zukunft allerdings in Frage stellen, sollten diese in derzeit laufenden Nachanalysen bestätigt werden.

### CYCLOOXYGENASE-HEMMER

NSAR oder auch NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs) gehören zu den meistverschriebenen Medikamenten weltweit. Das ist auch in Österreich nicht anders. Laut Statistik Austria nehmen jährlich 2,9 Millionen Patientinnen und Patienten NSAR ein. 2016 (Daten der letzten Auswertung) hat die Sozialversicherung 6,3 Millionen Packungen erstattet, am häufigsten Diclofenac (584.000 Packungen), gefolgt von Dexibuprofen (472.000), Naproxen, Metamizol und Paracetamol. Einen Überblick über die gängigen NSAR zeigt Tabelle 1.

NSAR sind grundsätzlich Substanzen mit sehr guter, allerdings unterschiedlich gewichteter analgetischer, antiinflammatorischer, antipyretischer und thrombozytenaggregationshemmender Wirksamkeit, indem sie die Cyclooxygenasen (COX-1, COX-2) hemmen. Denn je nach NSAR findet die Hemmung von COX-1 bzw. COX-2 in unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Konzentration statt. Die antiinflammatorische Wirkung der NSAR findet über eine Hemmung der COX-2 statt. COX-1 sind für die Produktion von spezifischen Prostaglandinen zur Aufrechterhaltung der mukösen Blutversorgung sowie der Synthese und Sekretion von Schleim und Bicarbonat zuständig.<sup>1</sup> Diese COX-1-Hemmung begründet auch die Hemmung der Plättchenaggregation. Eine Hemmung der von COX-1 abhängigen Prostaglandinsynthese bringt – neben den gewünschten Effekten – immer auch den unerwünschten Effekt einer gewissen Risikoerhöhung für GI-Nebenwirkungen mit sich. Das ist bei jeder NSAR-Therapie zu berücksichtigen.

Neben der Cyclooxygenase-Hemmung sind es mehrere alternative Mechanismen, die sowohl für die antiinflammatorische Wirkung der NSAR, aber auch für etwaige Nebenwirkungen verantwortlich gemacht werden können. Dazu gehört vor allem die Lipoxygenase-Hemmung mit verminderter Leukotrienproduktion, aber auch die Hemmung von Funktionen der Neutrophilen wie die Zellaggregation oder die Bildung von Hydroperoxid.

Wesentliche rheumatologische Indikationen, in denen NSAR als chronische Thera-

**Tabelle 1: Überblick über zugelassene NSAR**

Gruppe	Substanzen
<b>Anthranilsäurederivate (Fenamate)</b>	Etofenamat Mefenaminsäure
<b>COX-2-Hemmer</b>	Celecoxib Etoricoxib
<b>Indolessigsäurederivate</b>	Indometacin Acemetacin
<b>Arylessigsäurederivate</b>	Aceclofenac Diclofenac Ketorolac
<b>Oxicame</b>	Lornoxicam Meloxicam Piroxicam
<b>Propionsäurederivate</b>	Dexibuprofen Flurbiprofen Ibuprofen Ketoprofen Naproxen
<b>Salicylate</b>	Acetylsalicylsäure Diflunisal

pie eingesetzt werden, sind degenerative Gelenkerkrankungen wie Arthrose, ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew), Gicht sowie andere Kristallarthropathien. Bei Patientinnen und Patienten mit Spondylitis ankylosans und anderen Spondylarthropathien kann das Ansprechen auf NSAR sogar als diagnostisches Hilfsmittel für die Abgrenzung des entzündlichen Rückenschmerzes vom degenerativ bedingten Schmerz herangezogen werden. Auch für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis oder unspezifischem Rückenschmerz ist eine längerfristige NSAR-Therapie eine von mehreren Therapieoptionen. Aus dem Österreichischen Biologika-Register ist bekannt, dass etwa 75 Prozent der Patientinnen und Patienten – zumindest unregelmäßig – NSAR und andere Analgetika einnehmen.

Nicht außer Acht lassen sollte man die mittelfristige Anwendung von NSAR bei Unfallfolgen und Sportverletzungen, zumal Komplikationen einer NSAR-Therapie häufig zu Beginn der Behandlung auftreten. Darüber hinaus muss eine relativ hohe, nicht eindeutig zu quantifizierende Selbstmedikation durch Patientinnen und Patienten angenommen werden, da viele NSAR rezeptfrei „over the counter“ erhältlich sind.

### NEBENWIRKUNGEN VON NSAR

Unerwünschte Nebenwirkungen der NSAR betreffen vorwiegend Schädigungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt sowie negative Auswirkungen kardiovaskulär, Nierenfunktionseinschränkung mit Natrium- sowie Wasserretention, Ödemeigung und Blutdruckanstieg, Störungen der Hämatopoese sowie der Leberfunktion, allergische Reaktionen sowie in seltenen Fällen zentralnervöse Erscheinungen.<sup>2</sup> Aufgrund der COX-1-Hemmung wird zudem die Thrombozytenaggregation gehemmt, wodurch die Blutungsneigung zunimmt.

Die unterschiedlichen Substanzen aus der Gruppe der NSAR weisen eine unterschiedlich stark ausgeprägte COX-1- und COX-2-Hemmung auf, wodurch sich ihre Nebenwirkungsprofile zum Teil deutlich unterscheiden. Diclofenac zum Beispiel hat eine vergleichsweise stärkere COX-2-Hemmung und dadurch auch eine stärkere Hemmung des antiaggregatorisch und dadurch vasoprotektiv wirkenden Prostazyklin, was zu Vasokonstriktion der Arterien mit endothelialer Thrombozytenanlagerung und somit zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen kann. Bei Naproxen hingegen ist die COX-1-Hemmung stärker und somit auch das



Risiko für gastrointestinale Ereignisse. Dieses Präparat zeigt in klinischen Studien ein vorteilhafteres kardiovaskuläres Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen NSAR.<sup>3,4</sup> Da Naproxen diesbezüglich jedoch nicht nebenwirkungsfrei ist, muss es in der geringsten effektiven Dosis in der kürzest notwendigen Zeit verordnet werden.

Um das Nebenwirkungsrisiko der NSAR zu minimieren, soll die Einnahme dieser Präparate auch an die Chronobiologie des Schmerzrhythmus angepasst werden. Das heißt: Hat die Patientin/der Patient Schmerzen vor allem am Tag, sollen NSAR tagsüber und nicht abends verordnet werden und umgekehrt.

Insgesamt steigen die NSAR-assoziierten Risiken mit der Dosis und mit der Dauer der Therapie an. Grundsätzlich gilt daher, dass NSAR in der niedrigstmöglichen wirksamen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden sollten.

Durch den Einsatz von Basistherapeutika wie Methotrexat und Biologika wie Infliximab, Adalimumab, Golimumab, von IL12/23-Antagonisten, Januskinasehemmern oder physikalischer Therapie lassen sich NSAR gegebenenfalls einsparen – und damit assoziierte Komplikationen vermeiden.

### GASTROINTESTINALE RISIKEN

Gastrointestinale Störungen bis hin zu Erosionen, Ulzerationen, Blutungen und Perforationen (PUBs) sind die am häufigsten mit NSAR assoziierten Nebenwirkungen, vor allem bei den traditionellen unselektiv COX-1 und COX-2 hemmenden NSAR. Allerdings ist nur für die Acetylsalicylsäure bewiesen, dass sie direkt Erosionen im GI-Trakt auslösen kann, alle anderen NSAR verursachen PUBs durch Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Besonders unangenehm in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass die klinische Symptomatik nicht mit den morphologischen Veränderungen in Einklang stehen muss. Das heißt: Ein knapp vor der Perforation stehendes Ulkus kann völlig symptomfrei sein.

Laut Tramer et al. entwickelt bei einer Therapie mit NSAR über mehr als zwei Monate einer von fünf Patienten ein endoskopisch nachweisbares Ulkus, einer von



Heber Ferraz-Leite, *Painkillers (Analgésicos)*, Mischtechnik auf Hartplatte, 70 x 50 cm, 05.11.2020

68 ein symptomatisches Ulkus, einer von 145 ein blutendes Ulkus. Ein Patient von 1.220 verstirbt daran.<sup>3</sup>

Bei langfristiger NSAR-Therapie ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse des oberen Gastrointestinaltraktes besonders groß. Aber auch für Ulzerationen im unteren GI-Trakt gibt es ein erhebliches Risiko. Auch unter COX-2-Hemmern (Coxibe) können gastrointestinale Beschwerden auftreten. Ulzerationen und sonstige Komplikationen wurden aber nicht nur im oberen, sondern vor allem auch im unteren Gastrointestinaltrakt in signifikant geringerer Zahl beobachtet.<sup>2</sup>

Allgemein zu beobachten ist auch eine Zunahme der Symptomatik Meläna/gastrointestinale Blutung. Das dürfte auch darauf zurückzuführen sein, dass in zunehmendem Maße ältere Menschen unter NSAR-Therapie gleichzeitig auch antikoaguliert sind. Aber nicht nur eine Kombination von NSAR mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern oder Kortikoiden erhöht die Blutungsneigung

bzw. das relative gastrointestinale Risiko massiv, sondern auch die Komedikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs).

Vor dem Start einer langfristigen NSAR-Therapie ist es sehr empfehlenswert (wenn auch nicht verpflichtend), den *Helicobacter pylori* (HLO)-Status zu erheben, weil die Kombination das Risiko beider Komponenten für eine Magenblutung nicht addiert, sondern multipliziert. Eine NSAR-Therapie weist ein 4-fach erhöhtes Risiko auf, HLO-Positivität ebenfalls, in Kombination ist es 16-fach so hoch.

Risikofaktoren für schwerwiegende gastrointestinale Toxizität sind höheres Lebensalter, höhere NSAR-Dosen, längere Behandlungsdauer, Anamnese von Magenblutungen/Ulzerationen, gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Corticosteroiden oder selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern. Ganz allgemein sollten Stress, Nikotin- und Alkoholabusus ebenfalls berücksichtigt werden.

**Tabelle 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhtem gastrointestinalem Risiko**

<b>PPI-Prophylaxe unter NSAR-Therapie wird derzeit empfohlen:</b>
Therapeutisch notwendige hohe NSAR-Dosierung
Lange Behandlungsdauer
Alter über 65 Jahre
Gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, Kortikosteroiden, SSRI*
Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese
<b>Ulkus mit oder ohne Komplikationen in der Anamnese</b>
Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung
<b>Gastrisches und/oder duodenales Ulkus in der Vorgeschichte bzw. Blutungen im Gastrointestinaltrakt</b>
Lebensstilfaktoren: Stress, Alkohol, Rauchen

\* Eine gleichzeitige Gabe unterschiedlicher unselektiver oder selektiver NSAR- Präparate ist nicht zulässig, da sich dadurch das Nebenwirkungsrisiko potenziert.

**Tabelle 3: Protonenpumpenhemmer und ihre gastroprotektive Dosis**

Esomeprazol	20 mg
Lansoprazol	15 mg
Omeprazol	20 mg
Pantoprazol	20 mg
Rabeprazol	10 mg

Bei NSAR, die über das (CYP-)Isoenzym 2C9 metabolisieren (etwa Ibuprofen), muss bei einer vorliegenden Komedikation mit CYP2C9-Hemmern eine Dosisangleichung erwogen werden.<sup>4</sup>

Kontraindikationen für eine NSAR-Therapie: aktive bzw. anamnestisch erhobene rezidivierende peptische Ulzera und Blutungen, NSAR-bedingte Blutungen und Perforationen in der Anamnese, entzündliche Darmerkrankungen, mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz ab KDOQI-Stadium IV (eGFR <30 ml/min), schwere dekompensierte Herzinsuffizienz sowie letztes Trimenon der Schwangerschaft. Des Weiteren zu beachten sind anamnestisch bekannte asthmatische Anfälle und Allergien.<sup>2</sup>

#### PROTONENPUMPENHEMMER

Protonenpumpeninhibitoren sind Prodrugs, die im Dünndarm resorbiert werden. Über den Blutkreislauf gelangen sie nach der Leberpassage in die Belegzellen der Magenwand. Dort werden sie chemisch in ihre aktive Form umgewandelt und blockieren irreversibel die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-

ATPase. Erst nach erneuter Synthese von Protonenpumpen erfolgt wieder eine Säurebildung im Magen.

PPI Präparate sollten idealerweise 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden, weil nach der Resorption mittlerweile die Protonenpumpen durch die Mahlzeit aktiviert und im aktivierten Zustand besser gehemmt werden.

Zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe haben sich PPI als effektive Möglichkeit etabliert. Eine PPI-Komedikation zu einem NSAR kann die Rate an Ulcera, Blutungen und sonstigen Komplikationen sowie die Dyspepsie-Rate senken. Die Verschreibung von PPIs muss allerdings indikationengerecht erfolgen. So haben PPIs zum Beispiel keine Wirkung am unteren GI-Trakt.

Diese Feststellung scheint insofern notwendig, als PPI gelegentlich immer noch als unbedenklich eingeschätzt und in der Folge immer wieder ohne ausreichende Indikation verschrieben werden. Manchmal erfolgt die Verschreibung auch für zu

lange Zeiträume, in zu hohen Dosen und ein Absetzen ohne Step-down.

#### PPI NEBENWIRKUNGEN

Eine nicht indikationengerechte Verschreibung ist vor allem deshalb problematisch, weil auch PPIs nicht unerhebliche, wenn auch meist moderate Langzeitnebenwirkungen haben können. Sie können sich negativ auf den Blut- und Knochenstoffwechsel auswirken (Eisenresorption, Calcium-Resorption > Osteoporose) und mit vielen anderen Medikamenten interagieren. Ferner wurde ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Auftreten von Pneumonien und der langfristigen Einnahme von PPIs diskutiert.

Manche PPIs hemmen das Cytochrom CYP2C19. Daher kann es für Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, zu einer Wirkverstärkung kommen. Auch Assoziationen von PPIs mit allergischen Reaktionen oder Demenz wurden diskutiert. Letztere haben sich mittlerweile nicht bestätigt. Man darf Assoziation allerdings nicht, das sei an dieser Stelle auch erwähnt, mit Kausalität verwechseln. Denn valide Daten dafür aus randomisierten Studien liegen nicht vor.

#### PPI-KOMEDIKATION BEI NSAR-THERAPIE

Nicht jede NSAR-Therapie braucht zwingend eine begleitende PPI-Komedikation. Es sollte aber in jedem Fall vorab ein Risiko-Assessment durchgeführt werden. Treffen bei einer geplanten längerfristigen NSAR-Therapie nämlich bestimmte Risikofaktoren, patientenbezogene Faktoren und medikamentöse Faktoren zusammen, wird eine PPI-Prophylaxe unbedingt empfohlen (*siehe Tabelle 2*).

Aktuelle österreichische Guidelines dafür, wann eine PPI-Prophylaxe bei einer NSAR-Therapie indiziert ist, wie ein Risiko-Assessment vor dem Einsatz aussieht, welche Kombinationen wann eingesetzt werden sollen und wie das Therapiemanagement zu erfolgen hat, liegen nicht vor, weil die alten Guidelines eingezogen und bisher nicht ersetzt wurden. Die letzte Publikation auf dem Gebiet der Rheumatologie liegt bereits über zehn Jahre zurück.

Das American College of Gastroenterology hat drei Risikoprofile bezüglich möglicher GI-Komplikationen bei Langzeit-NSAR-Therapie definiert<sup>5</sup>:



### Niedriges Risiko:

- ▶ keine Risikofaktoren

### Moderates Risiko

#### (1-2 Risikofaktoren erfüllt):

- ▶ Alter > 65 Jahre
- ▶ Hochdosierte NSAR-Therapie
- ▶ Status post unkomplizierter Ulkus-Erkrankung
- ▶ Begleitende Behandlung mit ASS (inklusive Niedrigdosierung), Corticosteroiden oder Antikoagulantien

### Hohes Risiko:

- ▶ Status post komplizierter Ulkus-Erkrankung
- ▶ > 2 Risikofaktoren erfüllt

Während bei moderatem und hohem Risiko eine begleitende Therapie mit PPIs bzw. ein Verzicht auf NSAR nahegelegt wird, so kann laut Guidelines bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risiko für GI-Komplikationen und ebenfalls niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine PPI-Therapie entfallen. Dies gilt, solange ein möglichst wenig ulzerogener Wirkstoff in der niedrigstmöglichen Dosierung gewählt wird.<sup>2</sup>

### KLINISCHE PRAXIS

In der klinischen Praxis in Österreich hat sich aufgrund fehlender nationaler Guidelines folgende Vorgangsweise etabliert: Wenn eine Patientin/ein Patient älter als 65 Jahre ist und/oder in ihrer/seiner Vorgeschichte ein Magen- bzw. Zwölffingerdarmgeschwür mit oder ohne Blutungskomplikation aufscheint oder in der Anamnese eine Antikoagulation sowie SSRI, ASS oder Glucocorticoide als Komedikation festgestellt werden, dann ist bei einer Langzeitgabe von NSAR eine PPI-Komedikation indiziert. Die Dosis dafür ist mit der halben Standarddosis definiert (siehe Tabelle 3). Die PPI-Einnahme sollte ca. 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen, da dann die Protonenpumpen aktiviert werden und im aktivierten Zustand besser gehemmt werden.

Je nach kardiovaskulärem und gastrointestinalem Risiko wird das NSAR-Therapiemanagement wie folgt vorgeschlagen<sup>2</sup>:

- ▶ Ist bei diesen Patientinnen und Patienten das GI-Risiko hoch, sollte ein PPI dazu gegeben werden.
- ▶ Bei mehreren Risiken oder vorangegangenen GI-Ereignissen werden Coxib plus PPI empfohlen.

- ▶ Ist das CV-Risiko alleine hoch, sollte Naproxen bevorzugt werden.
- ▶ Ist bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das GI-Risiko ebenfalls hoch, sollte man NSAR überhaupt vermeiden oder, falls ein NSAR notwendig ist, Naproxen bevorzugen und mit einem PPI kombinieren.
- ▶ Bei durchschnittlichem GI-Risiko in der kardiovaskulären Hochrisikogruppe sollte je nachdem, ob die Patientin/der Patient ASS erhält oder nicht, Naproxen alleine oder mit einem PPI verabreicht werden.
- ▶ Eine ASS-Therapie in der kardiologisch-angiologischen Dosierung sollte während einer NSAR-Therapie nicht unterbrochen werden.

### KOMBINATIONSPRÄPARATE

Ist absehbar, dass eine Patientin oder ein Patient eine längerfristige NSAR-Therapie benötigt, und die angeführten Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen liegen vor, so kann neben der Einzelgabe von NSAR und PPI auch eine der beiden in Österreich zugelassenen Fixkombinationen in Betracht gezogen werden. Ein Kombinationspräparat enthält Diclofenac und Misoprostol, das andere Naproxen und Esomeprazol.<sup>6</sup> Bei diesem Kombinationspräparat löst sich nach der Einnahme zunächst der PPI auf, anschließend das NSAR.

Der Vorteil von Fixkombinationen liegt vor allem in einer verbesserten Compliance und Adhärenz. Das trifft, wie auch Erfahrungen aus anderen Therapiebereichen zeigen, vor allem auf ältere Patientinnen und Patienten und/oder Patientinnen und Patienten mit Polymedikation zu. Sie bilden auch die größte Patientengruppe mit NSAR-Langzeittherapie. Vor dem Hintergrund, dass 30 Prozent der NSAR-Anwender ihren Magenschutz nicht wie verordnet einnehmen, hat das Argument einer verbesserten Compliance durch eine geringere Anzahl von Tabletten, die täglich eingenommen werden müssen, natürlich Gewicht. Eigentlich eine Selbstverständlichkeit, aber es sei trotzdem erwähnt, dass neben derartigen Fixkombinationen die zusätzliche Gabe von gastroprotektiven Medikamenten nicht indiziert ist.

Es muss aber immer gewährleistet sein, dass die Fixkombination im Vergleich zur Gabe von Einzelpräparaten bei gleicher Wirksamkeit nicht mehr Nebenwirkungen hat.<sup>6</sup> Selbstverständlich muss darüber

hinaus auch bei Fixkombinationen, wie in der Schmerztherapie generell, auf die Chronobiologie des Schmerzes geachtet werden. Treten die Schmerzen vorwiegend bei Tag auf, wird oft eine einmalige Gabe ausreichen. Zu beachten ist auch, dass der Höhepunkt der Inflammation am frühen Morgen liegt. Das heißt, dass manchmal die abendliche Gabe zu erwägen ist, um einen besseren Start in den Tag zu ermöglichen.

### AUSBLICK

Erste Rohdaten aus rezenten internationalen randomisierten Studien, die derzeit in Auswertung und noch nicht publiziert sind, lassen vermuten, dass es in Zukunft verstärkt in Richtung Fixkombinationen gehen könnte. Das könnte in der Folge auch eine Überprüfung bzw. Neudefinition der in diesem Artikel beschriebenen klinischen Praxis erforderlich machen.

### Referenzen:

- 1 Bhatt DL et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517.
- 2 Update von 10 Empfehlungen zur Therapie mit NSAR, 2010, DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243231> Online-Publikation: 10.3.2010 *Akt Rheumatol* 2010; 35: 260 - 265 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ISSN 0341-051X.
- 3 Tramèr et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169-182.
- 4 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIG) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020.
- 5 Theken KN et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications Frank L. Lanza, MD, FACP, FICG, Francis K.L. Chan, MD, FRCP, FACP, Eamonn M.M. Quigley, MD, FACP and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.
- 6 Sostek MB, Fort JG et al. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011 Apr;27(4):847-54. doi: 10.1185/03007995.2011.555756.

### REDAKTION:

Mag. Volkmar Weilguni

### LECTURE BOARD:

#### ÖÄ Dr. Waltraud Stromer

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Landeskrankenhaus Horn, Vizepräsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft

#### ÖA Dr. Raimund Lunzer

Leiter der Rheumatologischen Spezialambulanz Barmherzige Brüder KH Graz

### FORTBILDUNGSANBIETER:

Österreichische Schmerzgesellschaft

### SPONSOR: Gebro Pharma

# PPI zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe

**2 DFP-PUNKTE**

**So machen Sie mit:** Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für einen positiven Abschluss ist erforderlich, dass Sie **vier der sechs Fragen** richtig beantworten.

Bei korrekter Beantwortung werden **zwei DFP-Punkte** angerechnet.

**Fax & Post:** Schicken Sie diese Seite bitte per E-Mail an office@bkkommunikation.com, per Post an Schmerznachrichten, Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung, Liechtensteinstraße 46a/1/1/9, 1090 Wien oder per Fax an: 01/319 43 78-20

**Internet:** Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsartikel finden Sie auch auf [www.oesg.at](http://www.oesg.at) und [www.pains.at](http://www.pains.at) sowie der Plattform „Akademie Lernwelt“ der Österreichischen Akademie der Ärzte unter [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at), wo Sie die Fragen auch online beantworten können.

**Ihre Teilnahmebestätigung** ist auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) unter „Meine Statistik“ downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben.

**Gültig bis:** 11/2023

<p><b>1. Welche NSAR werden der chemischen Gruppe der Arylpropionsäuren zugeordnet? (zwei richtige Antworten)</b></p> <p>a) Diclofenac <input type="checkbox"/></p> <p>b) Ibuprofen <input type="checkbox"/></p> <p>c) Naproxen <input type="checkbox"/></p> <p>d) Parecoxib <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2. Vor dem Start einer langfristigen NSAR-Therapie sollte der Helicobacter-Status erhoben werden, weil eine Helicobacter-pylori-Infektion und NSAR-Gabe das Risiko einer Magenblutung massiv erhöhen – um das Wievielfache? (eine richtige Antwort)</b></p> <p>a) 4-fache <input type="checkbox"/></p> <p>b) 8-fache <input type="checkbox"/></p> <p>c) 16-fache <input type="checkbox"/></p> <p>d) 32-fache <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. Welche möglichen Langzeitnebenwirkungen werden mit PPIs assoziiert? (drei richtige Antworten)</b></p> <p>a) Osteoporose <input type="checkbox"/></p> <p>b) Eisenmangel(anämie) <input type="checkbox"/></p> <p>c) Allergische Reaktionen <input type="checkbox"/></p> <p>d) Nierenschaden <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4. Bei welchen PPI-Substanzen liegt die gastroprotektive Dosis unterhalb von 20 mg? (zwei richtige Antworten)</b></p> <p>a) Esomeprazol <input type="checkbox"/></p> <p>b) Lansoprazol <input type="checkbox"/></p> <p>c) Pantoprazol <input type="checkbox"/></p> <p>d) Rabeprazol <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5. Die Guidelines des American College of Gastroenterology hat drei Risikoprofile bezüglich möglicher GI-Komplikationen bei Langzeit-NSAR-Therapie definiert. Welche Faktoren bestimmen ein moderates Risiko? (drei richtige Antworten)</b></p> <p>a) Alter &gt; 75 Jahre <input type="checkbox"/></p> <p>b) Hochdosierte NSAR-Therapie <input type="checkbox"/></p> <p>c) Status post unkomplizierter Ulkus-Erkrankung <input type="checkbox"/></p> <p>d) Begleitende Behandlung mit ASS (inkl Niedrig-Dosierung), Corticosteroiden oder Antikoagulantien <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6. Bei welchen Voraussetzungen wird in der klinischen Praxis die Gabe von PPI zur NSAR-Therapie empfohlen? (drei richtige Antworten)</b></p> <p>a) Alter über 65 Jahre <input type="checkbox"/></p> <p>b) Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese <input type="checkbox"/></p> <p>c) Ulkus mit oder ohne Komplikationen in der Anamnese <input type="checkbox"/></p> <p>d) Männliches Geschlecht <input type="checkbox"/></p>

Name: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_ PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_ ÖÄK-Arztnummer:

Bitte informieren Sie mich über neue DFP-Angebote unter folgender E-Mail-Adresse: \_\_\_\_\_

**Durotiv 20 (40) mg magensaftresistente Tabletten: Zusammensetzung:** Jede magensaftresistente Tablette enthält 22,3 (44,5) mg Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat, entsprechend 20 (40) mg Esomeprazol. *Hilfsstoffe:* 28 (30) mg Saccharose, Glycerolmonostearat 40-55, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Eisenoxid (20 mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40 mg Tabletten: rötlich-braun) (E172), Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(I-I) Dispersion 30%, mikrokristalline Cellulose, synthetisches Paraffin, Macrogol, Polysorbat 80, Crospovidon, Natriumstearylfumarat, Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** Durotiv Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen: Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD): Behandlung von erosiver Refluxösophagitis; Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven; Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). Zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur: Heilung von mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus duodeni; Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus. Bei Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen: Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID Therapie; Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAID Therapie bei Risikopatienten. Zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen. Zur Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom. Durotiv Tabletten sind indiziert bei Jugendlichen ab 12 Jahren: Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). Behandlung von erosiver Refluxösophagitis. Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven. Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. ATC-Code: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 20 mg, 40 mg: Blisterpackungen zu 7, 14, 30 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** Mai 2017. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

<sup>1</sup> Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 739-746; <sup>2</sup> Castell et al., J Gastroenterol 2002; 97:575-583; <sup>3</sup> Richter et al., Am J Gastroenterol 2001; 96:656-665; <sup>4</sup> Miner P et al., Am J Gastroenterol 2003; 98:2616-2620; <sup>5</sup> Labenz et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:803-811.

**Seractil 200 mg - Filmtabletten, Seractil 300 mg - Filmtabletten, Seractil forte 400 mg - Filmtabletten, Seractil akut 400 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension. Zusammensetzung:** **Filmtablette:** Eine Filmtablette enthält 200/300/400 mg Dexibuprofen. *Hilfsstoffe:* Tablettkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Carmellose Calcium, hochdisperses Siliciumdioxid, Talk. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Glyceroltriacetat, Talk, Macrogol 6000. **Pulver:** Ein Beutel enthält 400 mg Dexibuprofen. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,4 g Saccharose. *Hilfsstoffe:* Saccharose, Zitronensäure, Orangenaroma, Saccharin, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** Seractil 200mg/300mg/ forte 400mg - **Filmtabletten** werden angewendet bei Erwachsenen. Zur symptomatischen Behandlung von > Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose. > Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe), leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates, Kopf- oder Zahnschmerzen, schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen, und zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von > rheumatoider Arthritis, wenn andere, längerfristige Therapieoptionen (Basistherapie: Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) nicht in Betracht gezogen werden. **Pulver:** Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose. - Akute symptomatische Behandlung von Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe). Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen. **Gegenanzeigen:** Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten: > mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen, gegen andere NSAR oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. > bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z.B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen. > mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen, die im Zusammenhang mit einer vorhergehenden NSAR-Therapie steht. > mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden von nachgewiesener Ulzeration oder Blutung). > mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen. > mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa. > mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV). > mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min). > ab dem sechsten Monat der Schwangerschaft. **ATC-Code:** M01AE14 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 200 mg Filmtabletten: 30, 50 Stück, 300/ forte 400 mg Filmtabletten: 10, 30, 50 Stück, 10 Beutel pro Schachtel mit einem gelblichen Pulver. **Kassenstatus:** **Tabletten:** Green Box (400 mg 30 Stück: No Box). **Pulver:** No-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, A-6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** Juli 2015. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**IMPRESSUM:** SCHMERZnachrichten Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft – Sondernummer **Herausgeber:** Österreichische Schmerzgesellschaft; **Medieninhaber und Verlag:** B&K Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung GmbH **Medieninhaber-, Verlags- und Redaktionsadresse:** A-1090 Wien, Liechtensteinstr. 46a; A-7100 Neusiedl, Untere Hauptstraße 99/3/2 **Geschäftsführung und Chefredaktion:** Mag. Roland Bettschart, Dr. Birgit Kofler **Chef vom Dienst:** Mag. Volkmar Weiguni **Projektmanagement:** Monica Friedmann, BA **Redaktion:** Mag. Volkmar Weiguni; **Projektmanagement:** Katharina Losbichler, BA. **Hersteller:** Donau Forum Druck; **Verlags- und Herstellungsort:** Wien; **Website:** www.bkcommunication.com, www.pains.at **Lektorat:** Mag. Katrin Kofler **Grafische Gestaltung:** Patricia Handl **Diese Sondernummer der Schmerznachrichten erscheint mit freundlicher Unterstützung von Gebro Pharma.**  
**Gender-Mainstreaming-Policy:** Wir sind bemüht, in den Texten Männer wie Frauen in gleicher Weise sichtbar zu machen, und verwenden daher an vielen Stellen sowohl die männliche als auch die weibliche Personen- oder Berufsbezeichnung. Im Interesse der Lesbarkeit wird aber auch immer wieder nur eine Form verwendet, wobei es sich ausdrücklich um keine Bevorzugung eines Geschlechtes handelt.

GPB:GEB 201201



**Dexibuprofen**  
 analgetisch  
 antipyretisch  
 antiphlogistisch

die Kraft  
 gegen Schmerz  
 und Entzündung  
**Seractil®**  
 Dexibuprofen



\* Seractil® Filmtabletten  
 in der Green Box:  
 200 mg: 30 und 50 Stk.  
 300 mg: 10, 30 und 50 Stk.  
 400 mg forte: 10 und 50 Stk.



Gebro Pharma

**Seractil® akut 400 mg Pulver auch zum Trinken**  
 Fachkurzinformation siehe oben

GPB:SER 200304



# Die Nr. 1

Österreichs meist verordnete  
Esomeprazol-Monatspackung\*



**stark  
bei  
Reflux<sup>1-5</sup>**



# Durotiv<sup>®</sup>

## Esomeprazol

**Mikro-Pellet-Galenik**



+

**wasserlöslich,  
trinkbar**



+

**sondengängig**



+

**laktosefrei**



\* IMS DATEN DPMÖ 05/2020 nach Absatz und Umsatz Durotiv® 40 mg/30 Stk.  
Fachkurzinformation siehe Seite 7