

Ulkus-Therapie im Wandel?

Rudolf Arnold

Aus der Abteilung für Gastroenterologie und Stoffwechsel
Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen

Die gegenwärtige Ulkus-Therapie stellt eine symptomatische, aber keinesfalls eine kurative Therapie dar. Die H_2 -Rezeptor-Antagonisten und die nebenwirkungsarmen Anticholinergika haben keinen prinzipiellen Wandel in das Ulkus-Therapie-Konzept gebracht, auch nicht hinsichtlich der Indikation zur Operation. Allerdings ist heute eine Ulkus-Prophylaxe bei Patienten mit hohem Operationsrisiko möglich. Einen Wandel könnte vielleicht der Einsatz von nebenwirkungsfreien Prostaglandinanaloga bringen, da diese Stoffgruppe nicht nur über eine Säurehemmung, sondern über eine Unterstützung der defensiven Schleimhautfaktoren ihre therapeutische Wirkung entfaltet. Der folgende Beitrag versucht eine Standortbestimmung der gegenwärtigen Ulkustherapie. Es wird die Frage geprüft, ob sich unser therapeutisches Vorgehen beim Gastroduodenal-Ulkus in den letzten Jahren prinzipiell gewandelt hat und inwieweit in nächster Zukunft richtungweisende Impulse zu erwarten sind, die das therapeutische Spektrum in unserer Praxis sinnvoll ergänzen oder sogar grundlegend verändern.

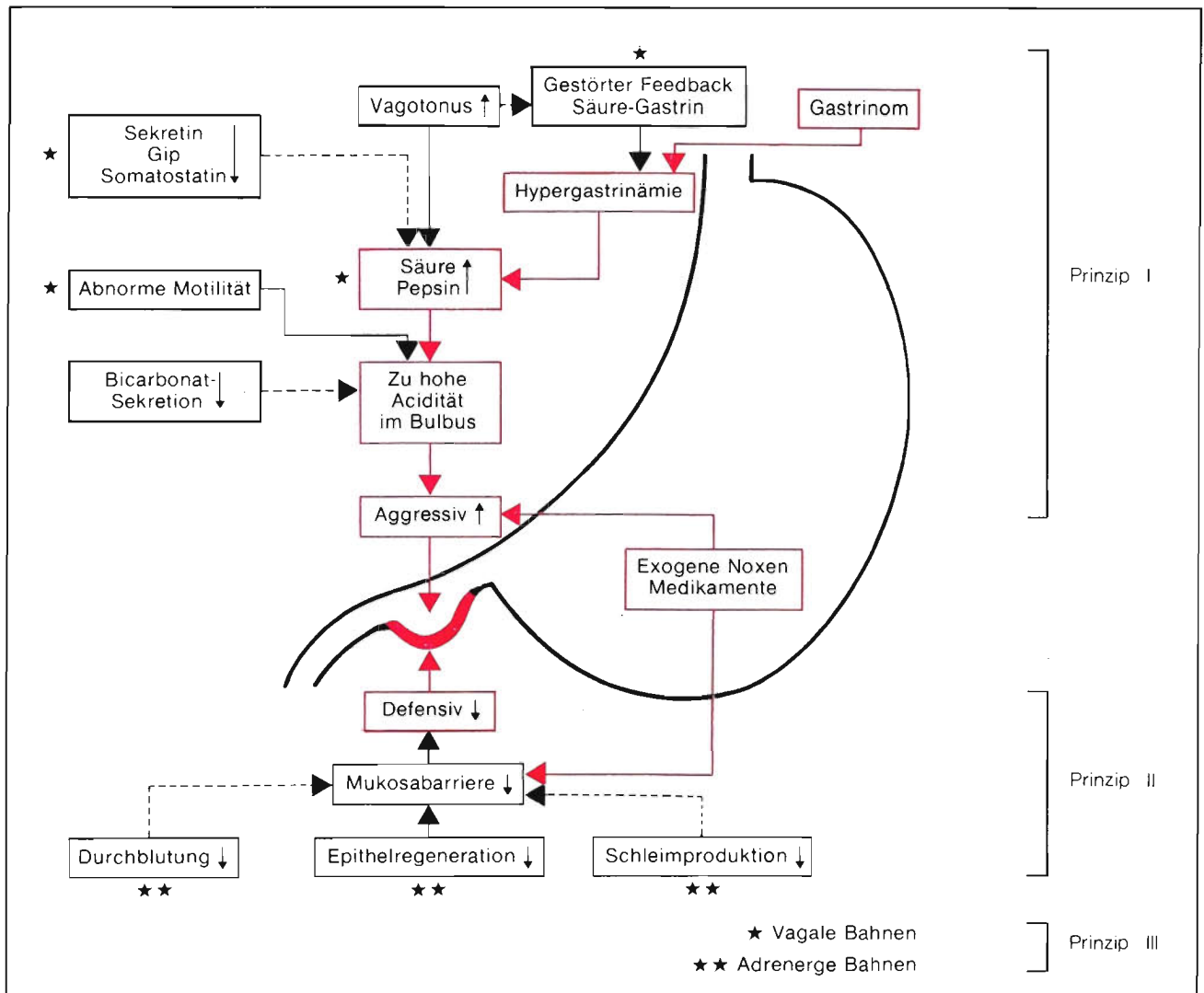
Einleitung

Auf dem diesjährigen XI. Internationalen Kongreß für Gastroenterologie in Hamburg waren neun Sitzungen mit insgesamt 88 Einzelbeiträgen Fragen der Ulkus-Therapie gewidmet, des weiteren fanden sechs zum Teil ganztägige Symposien statt, auf denen Wirkungsmechanismus, Wirksamkeit und Nebenwirkungen verschiedener Säurehemmer, Antazida und schleimhautprotektiver Substanzen besprochen wurden. Dieses selbst vom interessantesten Kongreß-Besucher nicht mehr zu bewältigende Informationsangebot spiegelt die enorme Flut der in der nationalen und internationalen Fachpresse publizierten Beiträge zur konservativen und chirurgischen Ulkus-Therapie wider. Deutet diese publizistische Aktivität eine prinzipielle Neuorientierung unseres bisherigen therapeutischen Vorgehens an, das in der Ausschaltung der Säure als dem entscheidenden Faktor der Ulkus-Pathogenese seinen Ansatz sieht? Skeptikern könnte sich andererseits der Verdacht aufdrängen, daß die absatzorientierte pharmazeutische Industrie verständlicherweise danach strebt, immer neue Substanzen auf den Markt zu werfen, die bei der bekanntermaßen hohen Spontanheilungstendenz des Gastroduodenal-Ulkus und angesichts seines primär gutartigen Verlaufs stets gute Chancen haben, zumindest kurzfristig als Ulkus-Therapeutika Beachtung zu finden.

1. Prinzipien der Ulkus-Therapie

Nach wie vor gilt der von Schwartz geprägte Satz, daß „ohne Säure kein Ulkus“ entstehen kann. Als Beweis für diese Theorie wird die Beobachtung herangezogen, daß Patienten mit Achlorhydrie, also zum Beispiel Patienten mit perniziöser Anämie, kein Ulkus bekommen. Andererseits kennen wir Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom, die trotz exzessiv gesteigerter Säuresekretion niemals an einem peptischen Geschwür erkranken. Hier manifestiert sich das Gastrinom durch andere Symptome der Säurehypersekretion wie Diarrhö und Steatorrhö oder durch das Tumorleiden selbst. Dieses, zugegeben seltene, andere Extrem, nämlich „kein Ulkus trotz exzessiver Säurehypersekretion“ zeigt klar, daß eine zweite Prämisse in der Ulkuspathogenese gegeben sein muß. Diese bezeichnet man pauschal als den Mangel an defensiven Faktoren, wobei unter diesem Begriff alle Mechanismen zusammenzufassen sind, die den Schutz der Schleimhaut des Magens und des Bulbus duodeni vor den aggressiven Wirkungen der Säure und der potentiell toxischen Bestandteile des Duodenalsaftes (Gallensäuren, Lysolecithin) gewährleisten. Die Gewichtung der aggressiven und defensiven Faktoren für das Entstehen eines Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi geht aus den Darstellungen 1 und 2 hervor. Es wird verständlich, daß nicht nur eine Säureüberproduktion, sondern

Ulkus-Therapie



Darstellung 1: Pathogenese des Ulcus duodeni. Die Darstellung zeigt, wie ein Überwiegen von aggressiven Faktoren (Prinzip I) und/oder ein Mangel an defensiven Faktoren (Prinzip II) zur Ulkusetstehung beitragen. Die zum Teil noch hypothetischen Einflüsse des zentralen Nervensystems (Prinzip III) auf die Regulation der aggressiven Faktoren (Säure und Pepsin) sowie auf die Integrität der Duodenalschleimhaut sind durch Sterne markiert: * = vagale Bahnen, ** = adrenerge Bahnen (Rot = gesicherter Zusammenhang, schwarz = wahrscheinlicher Zusammenhang, gestrichelt = hypothetischer Zusammenhang)

auch eine normale Säuresekretion bei reduzierter defensiver Kapazität (Beispiel: Ulcus duodeni) und ebenso auch die Gegenwart von sehr wenig Säure bei stark verminderter Schleimhautprotektion (Beispiel: hochsitzendes Ulcus ventriculi) zur Ulkusetstehung führen.

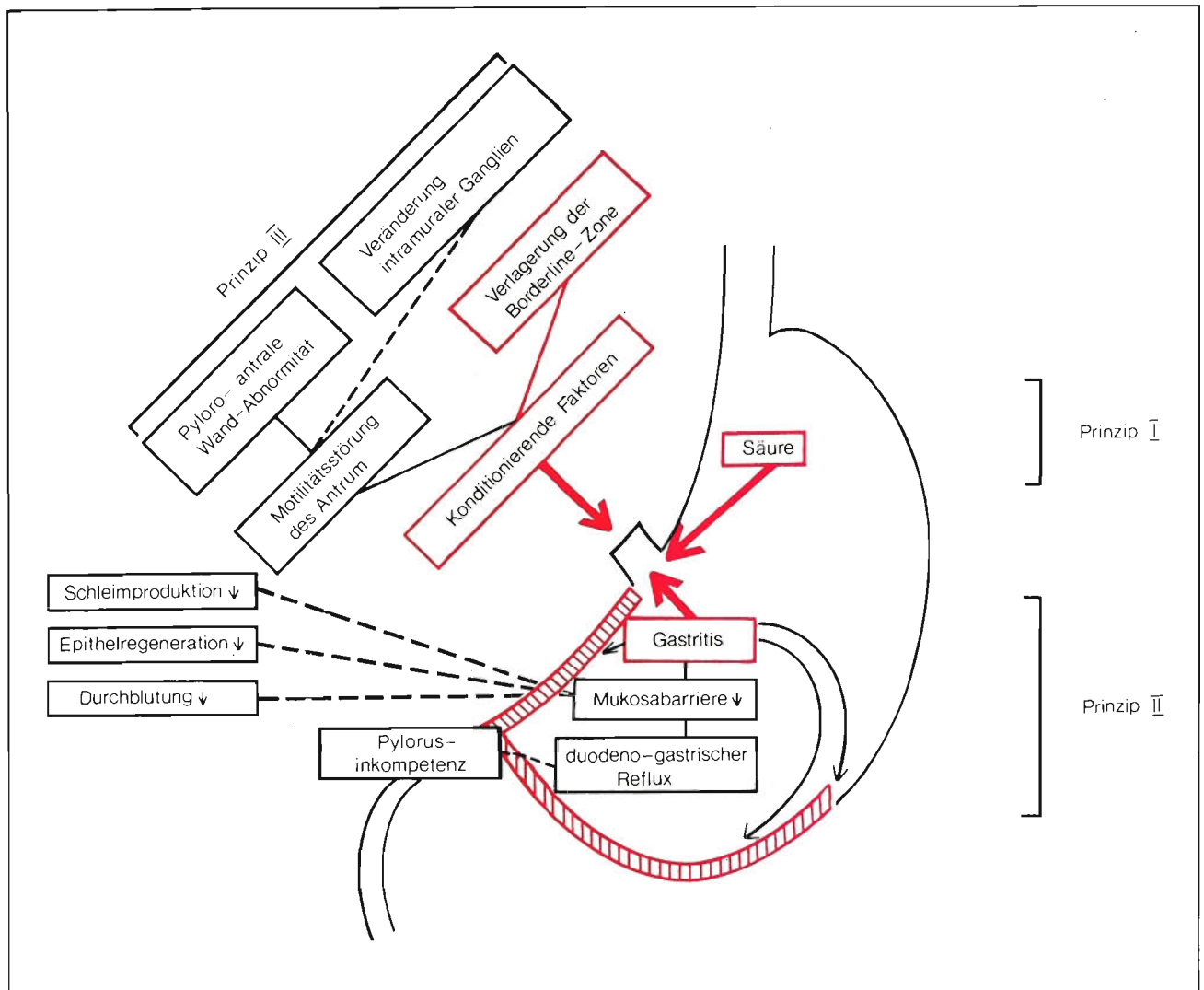
Aus diesen Vorstellungen zur Pathogenese von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi leitet sich das heute gültige und in Tabelle 1 zusammengefaßte Konzept der Ulkus-Therapie ab, das entweder in der Ausschaltung der „aggressiven Faktoren“ be-

steht oder die Unterstützung der zytoprotektiven Schleimhautfaktoren anstrebt.

2. Synopsis der gegenwärtigen Ulkustherapie

Betrachtet man die gegenwärtig verfügbaren Ulkustherapeutika unter den soeben skizzierten pathogenetischen Gesichtspunkten, so wird ganz offensichtlich, daß es sich bei der Standardbehandlung des Gastroduodenal-Ulkus nach wie vor um eine symptomatische, nicht um eine

kurative Therapie handelt. Ziel ist in allererster Linie die Beschwerdefreiheit des Patienten, die durch den Schutz des Ulkus vor der den Schmerz verursachenden Säure erreicht wird. Dies gilt sowohl für das Ulcus duodeni als auch für das Ulcus ventriculi. Die nachfolgenden therapeutischen Empfehlungen machen deshalb keinen Unterschied zwischen Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi. Dies schließt jedoch nicht aus, daß zu Therapiebeginn der Ulkustyp gastroscopisch gesichert werden muß, da im Falle eines Ulcus ventriculi nach sechswöchiger The-



Darstellung 2: Pathogenese des Ulcus ventriculi. Die Darstellung zeigt, wie als Folge des Refluxes von toxischem Duodenalsaft eine Gastritis (Prinzip II) entsteht. In Gegenwart von Säure (Prinzip I) und zusätzlicher konditionierender Faktoren (Prinzip III) entsteht an der Grenze von gastritisch veränderter zu normaler Magenschleimhaut das Ulkus (Rot = gesicherter Zusammenhang, schwarz = wahrscheinlicher Zusammenhang, gestrichelt = hypothetischer Zusammenhang)

rapie unbedingt eine erste gastroscopische Kontrolle mit Biopsien erfolgen sollte, damit kein Karzinom übersehen wird.

Schmerzfreiheit läßt sich in vielen Fällen allein durch die säureabpuffernde Wirkung einer regelmäßigen Nahrungsaufnahme erreichen. Man empfiehlt dem Patienten drei bis fünf über den Tag verteilte Mahlzeiten. Diese bestehen aus Wunschkost, das heißt, der Patient wird aufgefordert, nur die Nahrungsmittel zu meiden, von denen er meist seit längerem weiß, daß er sie schlecht ver-

trägt. Alkohol und Kaffee in geringen Mengen werden erlaubt, falls sie gut vertragen werden. Das Rauchen wird dagegen verboten, da in einigen Studien der ungünstige Einfluß des Rauchens auf die Ulkusabheilung belegt werden konnte. Durch konsequente Einnahme eines potenten Antazidums eine Stunde nach dem Essen oder besser eine Stunde und drei Stunden nach jeder Mahlzeit läßt sich der säureneutralisierende Effekt des Nahrungspuffers so verlängern, daß eine ausreichende Säureneutralisation über den ganzen Tag und einen Teil der Nacht

erreicht wird (1)*). Es ist wichtig, das Antazidum nach und nicht vor dem Essen zu verabfolgen, da der leere Magen das Antazidum schneller entleert und der säureneutralisierende Effekt dann nur kurz anhält. Antazida in Gelform sind Tabletten vorzuziehen. Die meisten der heute verwendeten Präparationen enthalten Aluminium- und Magnesiumhydroxide. Im Gegensatz zu den früher üblichen Calcium-haltigen Antazida verursachen Aluminium- und Magne-

*) Die in Klammern stehenden Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Ulkus-Therapie

siumhydroxide keinen Säurerebound. Die meisten zur Zeit verfügbaren Antazida enthalten darüber hinaus weniger Natrium und sind so auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Niereninsuffizienz geeignet. Zu den Antazida mit der stärksten säureneutralisierenden Wirkung zählen Locid®, Maaloxan® und Solugastril®.

Über vier Wochen durchgeführt, wird durch regelmäßige Nahrungsaufnahme und Antazidagabe neben Beschwerdefreiheit auch eine Beschleunigung der Ulkusabheilung erzielt. Wir empfehlen dieses Behandlungsregime allen Ulkuspatienten, die zum erstenmal an einem Ulkus erkranken, sowie auch Patienten mit Rezidivulzera, die darunter beschwerdefrei werden.

Gegen die zu Anfang meist bei Patienten mit *Ulcus ventriculi* bestehende Übelkeit hilft in der Regel Paspertin® (Metoclopramid).

Wenn diese Therapie nicht innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu Beschwerdefreiheit führt, was auf eine ungenaue Befolgung des vorstehend genannten Therapieplanes zurückzuführen sein kann oder mit der Persistenz einer das Auftreten des Erstulcus oder Ulkusrezidivs begünstigenden emotionalen Stresssituation zusammenhängt, muß auf Pharmaka mit mäßiger (Anticholinergika) oder starker säuresupprimierender Wirkung (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten) zurückgegriffen werden. Der Autor bevorzugt wegen seiner ausgeprägteren Säurehemmung den Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin. Cimetidin wird in einer Dosierung von 3mal 200 mg über den Tag und 400 mg vor dem Schlafengehen verordnet. Die Weiterführung der Antazidatherapie wird dem Patienten mit der Maßgabe empfohlen, diese nach Schmerzlinderung zu reduzieren beziehungsweise abzusetzen.

Vier Wochen nach Therapiebeginn und anhaltender Beschwerdefreiheit erfolgt bei Patienten mit *Ulcus duodeni*, die allein durch Antazida und regelmäßiges Ernährungsverhalten

beschwerdefrei werden, eine Reduktion der Antazida mit der Empfehlung, diese für weitere vier Wochen nur noch vor dem Schlafengehen einzunehmen. Patienten unter Cimetidin oder Pirenzepin werden über weitere vier Wochen abends mit entweder 400 mg Cimetidin oder mit 25 mg Pirenzepin behandelt.

Patienten mit einem *Ulcus ventriculi* müssen nach vier- bis sechswöchiger Therapie nachgastroskopiert und aus dem Ulkusbereich biopsiert werden. Auch bei histologisch nicht suspektem Befund sind sie so lange weiterzubehandeln und endoskopisch zu kontrollieren, bis das Ulkus vollständig abgeheilt ist. Wenn in diesem Bericht dem Einsatz von Carbenoxolon beim *Ulcus ventriculi* keine besondere Beachtung gewidmet ist – obgleich diese Substanz im Gegensatz zu den Säurehemmern und den Antazida den Vorzug hat, gewisse zytoprotektive Wirkung auf die Zusammensetzung des Magenschleims und auf die Zellregeneration zu entfalten –, so nicht, weil die Wirksamkeit dieser Substanz nicht gesichert ist. Carbenoxolon ist jedoch den Säurehemmern, was Schmerzfreiheit und Ulkusabheilung anbetrifft, keinesfalls überlegen, bezüglich Nebenwirkungen (Aldosteron-artige Effekte: Ödeme, Natriumretention, Hypertension) dem neuen Anticholinergikum Pirenzepin sowie den H₂-Rezeptorantagonisten jedoch klar unterlegen.

3. Wie lange konservative Therapie? – Wann Operation?

An dieser Stelle soll nochmals betont werden, daß die gegenwärtige Ulkustherapie eine symptomatische und keinesfalls eine kurative Therapie darstellt. Die Mehrzahl der Gastroduodenal-Ulzera heilt auch ohne jede Therapie spontan ab. Kein Ulkusmedikament verhindert auf der anderen Seite, wenn nicht ständig gegeben, das Ulkusrezidiv.

Wenn nun nicht jedes Ulkus nach seiner, von uns medikamentös un-

terstützten, spontanen Abheilung rezidiert, so liegt das daran, daß der Verlauf der Ulkuskrankheit im Einzelfall nicht vorhersehbar ist.

Wir alle kennen Patienten, deren Ulzera nach ein- oder zweimaligem Rezidiv nicht mehr auftreten, und andere, deren Ulkuskrankheit über Jahre rezidiert. Führt man bei letzteren Patienten über Monate eine Therapie mit Cimetidin (400 mg zur Nacht) durch, kann ein Ulkusrezidiv in der Mehrzahl der Fälle verhindert werden. Nach Absetzen der Therapie rezidiert die Ulkuskrankheit jedoch wie zuvor.

Eine langfristige, das heißt eine mehr als acht- bis zwölfwöchige Einnahme von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten kann jedoch derzeit nicht uneingeschränkt befürwortet werden, da dem Cimetidin – allerdings vorwiegend in hohen Dosierungen – nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen zugeschrieben werden. Zu diesen zählen unter anderen eine Prolaktinstimulation, eine Gynäkomastie, Veränderungen des weißen Blutbildes, Verwirrheitszustände und Rhythmusstörungen.

Unverändert behält also die Regel ihre Gültigkeit, daß Patienten, bei denen innerhalb von zwei Jahren die Ulkuskrankheit zweimal rezidiert, bei vertretbarem Operationsrisiko in die Hand des Chirurgen gehören.

Dies gilt sowohl für das *Ulcus duodeni* als auch für das *Ulcus ventriculi*, da mit jedem Ulkusschub die Gefahr ulkusbedingter Komplikationen wie Blutung, Perforation, Stenosierung zunimmt. Darüber hinaus muß jedes *Ulcus ventriculi*, welches innerhalb von zwölf Wochen nicht vollständig abheilt, unabhängig von der Dignität des histologischen Befundes wegen der immer bestehenden Karzinomgefahr dem Chirurgen zugeführt werden.

Insofern hat also die Einführung des Cimetidins und des Pirenzepins keinen Wandel in der Strategie unserer Therapie des Gastroduodenalulkus gebracht.

4. Worin besteht derzeit ein Wandel in der Ulkus-Therapie?

Der Wandel der Ulkustherapie betrifft derzeit Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom und Patienten, bei denen Ulzera im Gefolge anderer Erkrankungen auftreten oder bei denen das Ulkus Folge der Behandlung einer anderen Grundkrankheit ist. Hierzu zählen Patienten mit Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Streßulcus-gefährdete Patienten auf Intensivstationen und Patienten, die, bedingt durch ihre Grundkrankheit, längerfristig ulzerogene Medikamente wie Antirheumatika, Analgetika oder Glukokortikoide einnehmen müssen.

Bei Gastrinompatienten war bislang die totale Gastrektomie die Therapie der Wahl. Da das Gastrinom häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert hat oder multipel auftritt, wird durch Entfernung der sichtbaren Tumoren im Pankreas und im Duodenum nicht immer sämtliches Tumorgewebe entfernt. Die totale Gastrektomie, also die Entfernung des Erfolgsorgans des Gastrins, stellte daher lange Zeit die einzige Möglichkeit dar, die Ursache der Ulkusschübe, nämlich die exzessiv gesteigerte Säuresekretion, zu beherrschen. Heute kann man sich in der Hoffnung, der Metastasierung noch zuvorzukommen, auf die Tumorentfernung beschränken, was allerdings bei Sitz des Tumors im Pankreaskopf häufig nur durch eine Whipplesche Operation zu erreichen ist. Sollte Tumorgewebe zurückgelassen worden sein, worauf postoperativ eine nicht oder nur ungenügend reduzierte Säuresekretion und eine persistierende Hypergastrinämie hinweisen, kann durch hochdosierte Gabe von Cimetidin (2 bis 3 g/die und mehr), eventuell in Verbindung mit Pirenzepin, eine so weitgehende Säuresuppression erreicht werden, daß die totale Gastrektomie umgangen werden kann. Ebenfalls durch eine ausreichend dosierte Cimetidintherapie (400 mg bis 1,2 g/die) läßt sich bei Patienten, die ständig ulzerogene Medikamente einnehmen, und bei solchen mit Grunderkrankungen und erhöhter

Tabelle 1: Prinzipien der Ulkustherapie

<p>1. Ausschaltung von aggressiven Faktoren</p> <p>1.1. Ausschaltung von Säure und Pepsin durch</p> <p>1.1.1. Säureneutralisation <i>Im Magen:</i> Nahrungspuffer, Antazida <i>Im Duodenum:</i> Stimulation von Bikarbonat durch Sekretin</p> <p>1.1.2. Hemmung der Säure- und Pepsinsekretion <i>Konservativ:</i> Anticholinergika, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Hemmung der Na-K-ATPase der Parietalzelle, Prostaglandine, Somatostatin, Sekretin <i>Chirurgisch:</i> Vagotomie, distale Magenresektion</p> <p>1.1.3. Beschleunigung der Säure- und Pepsinelimination: Metoclopramid, Sulpirid</p> <p>1.2. Verhütung einer zytotoxischen Wirkung von Bestandteilen des Duodenalsaftes (Gallensalze, Lysolecithin) im Magen durch:</p> <p>1.2.1. Adsorption: Colestyramin, Aluminiumhydroxyd-haltige Antazida</p> <p>1.2.2. Beschleunigte Elimination: Metoclopramid, Sulpirid</p>
<p>2. Unterstützung zytoprotektiver Faktoren</p> <p>2.1. Normalisierung des Zell-turnovers des Oberflächenepithels und Verbesserung der Schleimproduktion durch Carbenoxolon-Na entglycyrrhetinisierte Süßholzextrakte</p> <p>2.2. Erhöhter Schleimhautschutz durch Prostaglandine</p>
<p>3. Filmbildner</p> <p>Kolloidales Wismut</p> <p>Sulfatierte Disaccharide (Sucralfate)</p>
<p>4. Hypothetischer Angriffspunkt</p> <p>4.1. Zentrales Nervensystem? Tritiozin (Tresanil): anticholinerge Wirkung? Trimipramin (Surmontil, Stangyl): anticholinerge Wirkung?</p> <p>4.2. Gastrin-Rezeptor der Parietalzelle? Proglumid (Milid)</p>

Ulkus-Therapie

Ulkusinzidenz ein Ulkusrezidiv sicher verhindern. Hier hat die Einführung potenter Säurehemmer in der Tat einen wesentlichen Fortschritt gebracht. Das gleiche gilt für Streß-ulkusgefährdete Patienten auf Intensivstationen.

5. Neue Tendenzen der Ulkus-Therapie

Mit den derzeit verfügbaren Ulkustherapeutika wird das wahrscheinlich wichtige Glied in der Ulkushatogenese, nämlich die Unterstützung der protektiven Schleimhautfaktoren (Schleimbildung, Epithelregeneration, Schleimhautdurchblutung) (Tabelle 1), medikamentös viel zu wenig berücksichtigt. Es kann daher nicht verwundern, daß das Ulcus ventriculi, in dessen Pathogenese die Gastritis als Ausdruck der Zerstörung zytoprotektiver Schleimhautfaktoren einen hohen Stellenwert einnimmt, auf die gegenwärtig verfügbaren Ulkustherapeutika, die überwiegend über eine Beeinflussung der Säurebildung wirken, weniger gut anspricht als das Ulcus duodeni. Ein entscheidender Durchbruch in der Ulkustherapie wird also erst dann zu erwarten sein, wenn es gelingt, die für die Defension der aggressiven Komponenten des Magen- und Duodenalsaftes verantwortlichen Schleimhautfaktoren zu charakterisieren und gezielt medikamentös zu substituieren beziehungsweise ihre Synthese zu beschleunigen.

Ein anderer Weg wäre die komplette „Trockenlegung“ des Magens mittels Pharmaka, die noch stärker als die derzeit verfügbaren H_2 -Rezeptor-Antagonisten die basale und stimulierte Säuresekretion hemmen. Dieser Durchbruch scheint auf dem Gebiet der Zytoprotektion mit dem wachsenden Verständnis über die Wirksamkeit der Prostaglandine und auf dem Gebiet der Säureinhibition mit der Entdeckung neuer Substanzen in greifbare Nähe gerückt zu sein. Im Gegensatz dazu fehlen nach wie vor überzeugende Ansatzpunkte einer pharmakologischen Beeinflussung der vor allem für die Pathoge-

nese des Ulcus duodeni diskutierten Einflüsse des zentralen Nervensystems (Prinzip III in Darstellung 1). Dies gilt auch für die in Tabelle 1 erwähnten, sich von den zyklischen Antidepressiva ableitenden Substanzen Tritoizin und Trimipramin.

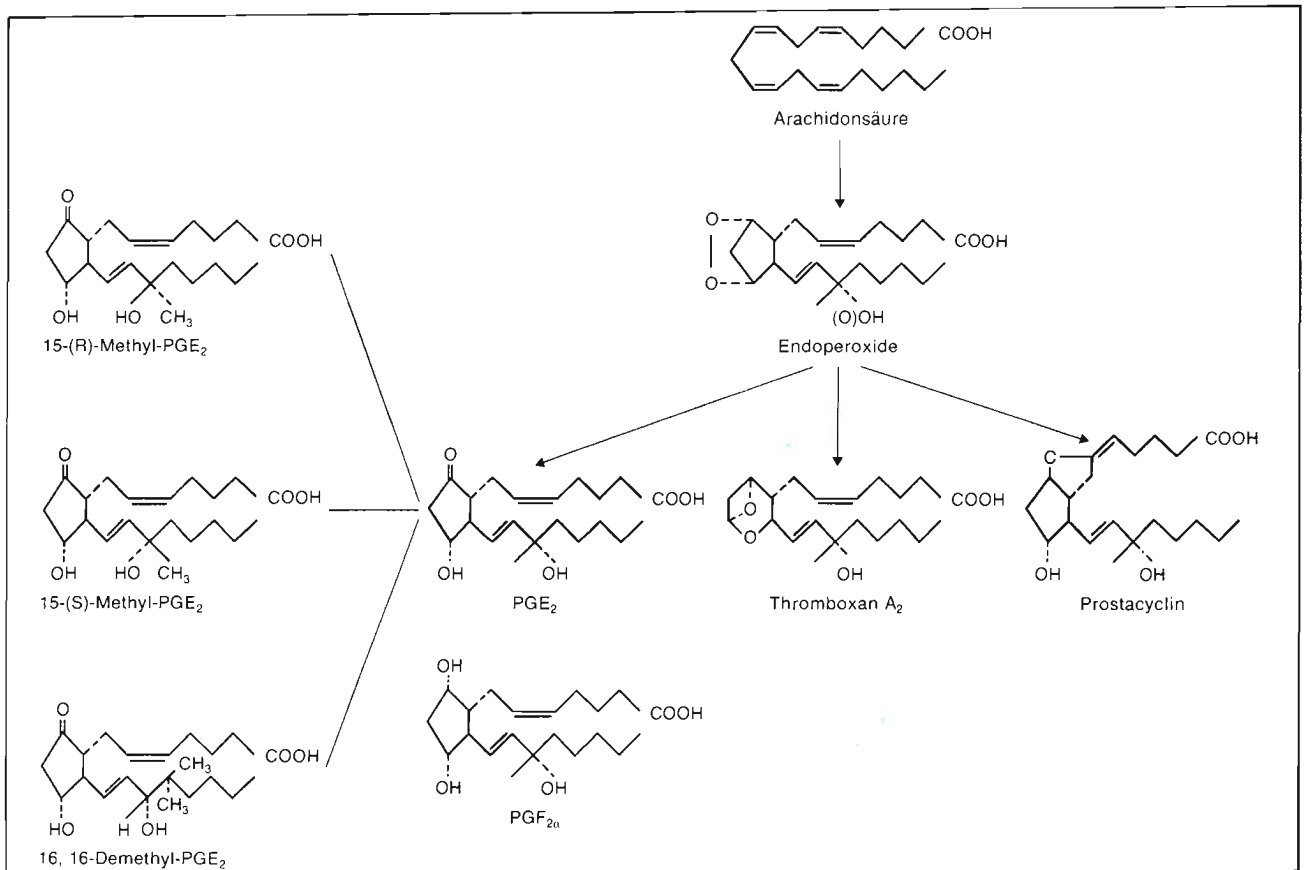
5.1 Prostaglandine: Mediatoren der Zytoprotektion?

Prostaglandine sind langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die aus der Vorstufe Arachidonsäure über verschiedene Zwischenstufen synthetisiert werden und wahrscheinlich in jeder Säugetierzelle vorkommen. Die wichtigsten Prostaglandine und ihr Bildungsweg sind in Darstellung 3 aufgeführt. Die antiulzerogene Wirkung von Prostaglandinen muß bereits im alten China bekannt gewesen sein, wo der Seminalflüssigkeit junger Männer in der Behandlung von Magengeschwüren heilende Kraft zugesprochen wurde. Der pathophysiologische Hintergrund, Prostaglandine in die Therapie des Gastroduodenal-Ulkus einzuführen, beruht auf zwei Beobachtungen. So hemmen natürlich vorkommende Prostaglandine der Gruppe A und E nach intravenöser Verabfolgung die Pentagastrin- und Histamin-stimulierte Säuresekretion des Magens (2). Oral verabreicht tritt keine Säurehemmung auf, weil der Magensaft ein Enzym enthält, das die natürlich vorkommenden Prostaglandine schnell inaktiviert. Diese der oralen Applikation im Wege stehende Inaktivierung konnte durch Einführung von Methylgruppen am Kohlenstoffatom 15 und 16 in in vitro synthetisierten Prostaglandinanaloga verhindert werden. Oral verabfolgt, vermögen beim Menschen 16,16-Dimethyl-PGE₂, 15(S)-15methyl-PGE₂ und 15(R)-15methyl-PGE₂ die basale sowie alle Formen der stimulierten Säuresekretion zu hemmen (3). Der Mechanismus, über den Prostaglandine wirken, ist allerdings noch weitgehend unbekannt.

Die Beeinflussung der Säuresekretion ist zwar ein willkommener, wahrscheinlich aber nicht der ent-

scheidende antiulzerogene Effekt der Prostaglandine. Robert und Mitarbeiter (4) konnten nämlich zeigen, daß PGE₂ und PGF₂β experimentell induzierte Ulzera auch schon in Dosen verhindern, die keinen Einfluß auf die Säuresekretion haben. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte diesen zytoprotektiven Effekt der Prostaglandine auch an anderen Modellen aufzeigen. So besitzen Prostaglandine die geradezu unglaubliche Eigenschaft, die Magenschleimhaut vor der Wirkung von kochendem Wasser, absolutem Alkohol, konzentrierter Salzsäure oder starken Laugen zu bewahren, wenn sie im Tierexperiment unmittelbar vor Instillation des schädigenden Agens verabfolgt werden (5). Diese zytoprotektive Wirkung der Prostaglandine ist bereits mit geringsten Mengen, die sich im Nanogrammbereich bewegen, zu beobachten. Der Modus, über den Prostaglandine diese erstaunliche Wirkung erzielen, liegt allerdings noch weitgehend im dunkeln. Untermauert wird der zytoprotektive Effekt der Prostaglandine durch die dem Kliniker wohlbekannte Beobachtung, daß Substanzen, die die Prostaglandin-Synthese hemmen, wie zum Beispiel Indometacin, Acetylsalicylsäure sowie eine Reihe weiterer Antiphlogistika, die Magenschleimhaut bis zur Ulkusbildung schädigen können.

Klar ist, daß die klinisch-therapeutische Verfügbarkeit einer solchen Stoffgruppe die Ulkustherapie revolutionieren wird. Noch limitieren eine ungenügende Galenik sowie eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen wie die Beeinflussung von Blutgerinnung, Kontraktion der glatten Muskulatur (Bronchialspasmus), von Puls und Blutdruck sowie die Auslösung sekretorischer Diarrhöen derzeit die breite klinische Anwendung dieser Stoffgruppe. Vom theoretischen Ansatz her verdienen die Prostaglandine jedoch höchstes therapeutisches Interesse. Filmbildner wie kolloidales Wismut und sulfatierte Disaccharide, die neuerdings Eingang in die Ulkustherapie finden, könnten möglicherweise über eine Stimulation endogener Prostaglandine wirken.



Darstellung 3: Biosynthese von Prostaglandinen. Durch Methylierung der Prostaglandine PGE₂ am Kohlenstoffatom 15 und 16 entstehen die auch oral wirksamen Prostaglandinderivate

5.2 Langwirkende Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten und substituierte Benzimidazole

Nachteile der derzeit im Handel befindlichen Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten sind einmal ihre wenn auch seltenen Nebenwirkungen, zum anderen aber auch ihre relativ kurze Wirkungsdauer, die eine Einnahme mehrmals am Tage erforderlich macht. Eine Steigerung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verlängerung der Wirkungsdauer versprechen neue Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten, die von verschiedenen pharmazeutischen Firmen in der Zwischenzeit entwickelt und in die klinische Prüfung gegeben wurden. Sollte es sich bestätigen, daß mit 1 bis 2 Tabletten pro Tag eine fast vollständige Säuresuppression des Magens zu erreichen ist, würde dies auch im Hinblick auf eine dann eher gewährleistete zuverlässige Medikamenteneinnahme Fortschritt

te im Hinblick auf eine Langzeitprophylaxe der Ulkuskrankheit bedeuten. Weitere Indikationen wären die Behandlung des Rezidivulkus nach Operation sowie natürlich das Zollinger-Ellison-Syndrom. Eine neue Stoffgruppe mit völlig anderem Wirkungsmechanismus stellen substituierte Benzimidazol-Verbindungen dar, die im Gegensatz zu den Anticholinergika und H₂-Rezeptor-Antagonisten nicht über eine Verminderung der Transmitterkonzentration beziehungsweise als Rezeptor-Antagonist wirken, sondern im Stoffwechsel der Parietalzelle das für die Säurebildung entscheidende Natrium-Kalium-ATPase-System hemmen (6). Damit stünde eine Substanz zur Verfügung, die die Parietalzellfunktion unabhängig von der Art und Potenz des Stimulus blockiert. Die Zukunft wird zeigen, ob die hochgespannten Erwartungen in diesen „idealen“ Säurehemmer gerechtfertigt sind.

Literatur

- (1) Holtermüller, K.-H.: Renaissance der Antazida? Dtsch. Ärzteblatt **47** (1979) 3117-3123
 - (2) Robert, A.; Nezamis, J. E.; Phillips, J. P.: Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. Am. J. dig. Dis. **9** (1976) 1073-1076
 - (3) Robert, A.; Magerlein, B. J.: 15-Methyl PGE₂ and 16, 16-dimethyl PGE₂: Potent inhibitors of gastric secretion. Adv. Biosci. **9** (1973) 247-253
 - (4) Robert, A.: Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins, in: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, New York, Raven Press (1975) 507
 - (5) Robert, A.; Nezamis, J. E.; Lancaster, C.; Hanchar, A. J.: Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology **77** (1979) 433-443
 - (6) Olbe, L.; Sjöstrand, S. E.; Fellenius, E.: Present situation and future prospects of medical treatment, in: Gastrins and the Vagus, J. F. Rehfeld and E. Amdrup (eds.), Academic Press Inc. (London) Ltd. (1979) 245-250
- Weitere Literatur beim Verfasser.

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med. Rudolf Arnold
Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universität Göttingen
Abteilung für Gastroenterologie
und Stoffwechsel
Robert-Koch-Str. 40, 3400 Göttingen