

Regeln für die Anwendung von PPI

Praxisempfehlungen aus den USA

Die American Gastroenterological Association hat auf Basis eines Expertenreviews die Langzeitrisiken evaluiert und Empfehlungen zur Verwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) formuliert.

Gastroenterology

PPI werden oft unangemessen verschrieben. Der Review stellt jedoch nur auf drei akzeptierte Indikationen ab: gastroösophageale Refluxkrankheit (gastroesophageal reflux disease, GERD), Barrett-Ösophagus und Blutungsprophylaxe bei Einnahme von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Autoren gehen von einem Klasseneffekt der PPI aus, da keine Evidenz hoher Qualität belegt, dass hinsichtlich potenzieller Nebenwirkungen zwischen verschiedenen PPI signifikante Unterschiede bestehen.

Welches sind die Risiken von Langzeit-PPI?

Nierenerkrankungen: Fallberichte haben PPI seit 1992 mit akuter interstitieller Nephritis und akuter Nierenschädigung in Verbindung gebracht. Zwei Studien fanden einen Zusammenhang zwischen PPI und einem Exzessrisiko für chronische Nierenerkrankungen, das nicht nur durch das Risiko für akute Nierenaffektionen unter PPI zu erklären war. Eher verwirrend war die Beobachtung, dass eine Langzeit-PPI-Einnahme mit höheren Nierenrisiken einherging, aber Patienten, die einen PPI zwei Jahre oder länger einnahmen, tatsächlich gegen chronische Nierenerkrankungen geschützt waren. Die retrospektiven Studien haben die bekannten Einschränkungen, und es muss offenbleiben, ob nicht erfasste Ausgangsrisiken die Resultate beeinflusst haben.

Demenz: Im Mäusemodell können PPI Isoformen von Amyloid beta erhöhen. Davon gingen zwei klinische Studien aus, die untersucht haben, ob PPI das Demenzrisiko erhöhen. In der einen Untersuchung waren PPI mit einem um 38 Prozent erhöhten Demenzrisiko assoziiert, mit ähnlichen Risiken für Alzheimer- und Nicht-Alzheimer-Demenz. In der anderen Studie, einer retrospektiven Auswertung von Krankenversicherungsdaten, hatten regelmässige PPI-Nutzer im Vergleich zu Nichtbenutzern ein um 44 Prozent höheres Demenzrisiko, bei gelegentlichen PPI-Nutzern war es um 16 Prozent höher. Es ist gut dokumentiert, dass Patienten, bei denen eine PPI-Behandlung begonnen wird, mehr Begleiterkrankungen haben, was besonders auf Ältere zutrifft. So hatten die PPI-Nutzer in dieser Studie wesentlich höhere Ausgangsraten von Depression, Hirnschlag und Polypharmazie.

Knochenfrakturen: Für eine Beziehung zwischen PPI und erhöhtem Frakturrisiko kommen verschiedene Mechanismen infrage, beispielsweise eine durch die Säurehemmung hervorgerufene Malabsorption von Kalzium und Vitamin B₁₂, eine gastrininduzierte Nebenschilddrüsenhyperplasie sowie eine Hemmung der Protonenpumpe in den Osteoklasten. Zahlreiche Studien haben diese Frage untersucht, und viele, aber nicht alle fanden eine positive Assoziation. Allerdings waren diese Beobachtungsdaten durch nicht erfasste Störfaktoren limitiert. Auch die Resultate hinsichtlich einer Abhängigkeit des Effekts auf die Frakturhäufigkeit von Dosis oder Behandlungsdauer waren inkonsistent, ebenso wie Knochenmineraldichtemessungen mit verschiedenen Methoden. Zurzeit unterstützen keine Daten eine routinemässige Überwachung der Knochenmineraldichte bei PPI-Nutzern.

Myokardinfarkt: PPI werden hauptsächlich über das Zytochrom-P450-Isoenzym CYP2C19 metabolisiert, das für die Aktivierung von Clopidogrel notwendig ist, weshalb spekuliert wurde, dass PPI den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel reduzieren und so vermehrte Herzinfarkte auslösen könnten. Die Ergebnisse der COGENT-Studie mit 3761 Patienten machen eine starke Erhöhung des Myokardrisikos bei Patienten unter Clopidogrel hochgradig unwahrscheinlich. Eine neuere Studie prüfte die Hypothese, dass PPI die NO-Synthese direkt hemmen und so die Gefässkontraktilität erhöhen könnten. Zwar ergab sich eine Erhöhung des

MERKSÄTZE

- ▶ PPI können potenziell viele unerwünschte Effekte haben, darunter Förderung von Nierenfunktionsstörungen, Demenz, Myokardinfarkt, Infektionen und Mikronährstoffmangel.
- ▶ Zwar ist die Liste potenzieller PPI-Nebenwirkungen lang, aber die Qualität der Daten zu den Assoziationen ist durchgehend tief bis sehr tief.
- ▶ Die derzeit besten Strategien zur Abschwächung der potenziellen Risiken von Langzeit-PPI sind der Verzicht auf diese Substanzen, wenn sie nicht indiziert sind, und die Reduktion bis zu einer minimalen Dosis, wenn sie indiziert sind.

Kasten 1:

Zehn Empfehlungen zum Einsatz von PPI in der Praxis

1. Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) und säurebedingten Komplikationen (z.B. erosive Ösophagitis, peptische Striktur) sollen einen PPI zur kurzfristigen Abheilung, zur Aufrechterhaltung der Heilung und zur langfristigen Symptomkontrolle einnehmen.
2. Patienten mit unkomplizierter GERD, die auf kurzfristige PPI ansprechen, sollen anschliessend versuchen, diese abzusetzen oder in der Dosis zu reduzieren. Patienten, die die PPI nicht reduzieren können, sollen eine ambulante pH-Metrie/Impedanzmessung in Betracht ziehen, bevor sie sich zu einer lebenslangen PPI-Therapie entschliessen, um eine GERD von einem funktionellen Syndrom zu unterscheiden. Für dieses Vorgehen am geeignetsten dürften Patienten mit überwiegend atypischen Symptomen oder ohne offensichtliche GERD-Prädisposition (z.B. Rumpfadipositas, grosse Hiatushernie) sein.
3. Patienten mit Barrett-Ösophagus und symptomatischer GERD sollen einen Langzeit-PPI erhalten.
4. Asymptomatische Patienten mit Barrett-Ösophagus sollen einen Langzeit-PPI in Betracht ziehen.
5. Patienten mit hohem Ulkusblutungsrisiko unter nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) sollen einen PPI einnehmen, wenn sie weiter NSAR benötigen.
6. Die Dosis von Langzeit-PPI soll periodisch überprüft werden, sodass die niedrigste effektive PPI-Dosis zur Kontrolle der Erkrankung verschrieben wird.
7. Langzeit-PPI-Benutzer sollen nicht routinemässig Probiotika zur Infektionsvorbeugung einnehmen.
8. Langzeit-PPI-Benutzer sollen ihre Zufuhr von Kalzium, Vitamin B₁₂ oder Magnesium nicht über die empfohlene tägliche Versorgung hinaus steigern.
9. Bei Langzeit-PPI-Benutzern sollen keine Routinescreenings oder Kontrollen von Knochenmineraldichte, Serumkreatinin, Magnesium oder Vitamin B₁₂ erfolgen.
10. Spezifische PPI-Präparate sollen nicht auf Basis potenzieller Risiken ausgewählt werden.

relativen Myokardinfarkttrisikos um 9 bis 16 Prozent nach einer medianen Dauer der PPI-Einnahme von vier Jahren. Nach Einschätzung der Autoren können diese Ergebnisse aber eher durch nicht erfasste Unterschiede bei Nutzern und Nichtnutzern von PPI erklärt werden als durch die Auswirkungen der PPI.

Infektionen: Durch die Säurehemmung entfällt auch die bakterizide Wirkung der Magensäure, was eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms fördert. In einer Studie liess sich dies gut nachweisen, die Teilnehmer blieben aber asymptomatisch. In einer anderen Untersuchung waren hingegen Bakterienlast und Symptome erhöht. Insgesamt fanden Studien anhand von Dünndarmaspiraten ein achtfach erhöhtes relatives Risiko für eine bakterielle Überwucherung; Studien, in denen ein Atemtest eingesetzt wurde, ergaben eine Verdoppelung des Risikos. Retrospektive Fallkontrollstudien zeigen

eine ungefähr dreifache Erhöhung des relativen Risikos für Salmonellen- und Campylobacterinfektionen nach PPI-Exposition. Studien ergaben auch ein zweifach erhöhtes relatives Risiko für bakterielle Peritonitis im Zusammenhang mit PPI-Exposition. Obwohl PPI keinen direkten Einfluss auf den pH-Wert im Dickdarm haben, scheinen sie die Zusammensetzung der Kolonbakterien zu beeinflussen. Beobachtungsstudien deuten auf ein um etwa 50 Prozent erhöhtes Risiko für Clostridium-difficile-Infektionen, angesichts der immer noch geringen Häufigkeit erscheint diese Schätzung jedoch als ungewiss. Im Vergleich zu traditionellen Risikofaktoren wie Antibiotika ist das mit PPI assoziierte Risiko bescheiden, könnte aber bei Kindern doch ins Gewicht fallen. Obwohl eine Beeinflussung des oropharyngealen Mikrobioms durch PPI denkbar ist, weisen die Daten bis anhin nicht zuverlässig auf eine Beeinflussung der Pneumoniehäufigkeit durch PPI hin.

Mikronährstoffmangel: Eine ausgeprägte Säurehemmung kann die Kalziumaufnahme beeinträchtigen. Diese Wirkung gilt aber nicht für wasserlösliche Kalziumsalze oder in Milch oder Käse enthaltenes Kalzium. Bei Achlorhydrie kann die Kalziummalabsorption im Übrigen durch gleichzeitige Einnahme einer leicht sauren Mahlzeit völlig ausgeglichen werden. Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom war eine sechsjährige PPI-Behandlung nicht mit geringeren Eisenvorräten im Körper oder einem Eisenmangel assoziiert. Demgegenüber bewirkten PPI bei Hämochromatosepatienten eine geringere Aufnahme von Nichteiseneisen sowie seltener notwendige Aderlässe. Über einzelne Fälle von schwerer Hypomagnesiämie unter PPI wurde berichtet, dabei dürfte es sich aber um eine Form von idiosynkratischen Reaktionen handeln. Verschiedene Studien haben eine Assoziation zwischen PPI und Vitamin-B₁₂-Mangel untersucht. Einige, aber nicht alle fanden unter PPI ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für einen Mangel.

Gastrointestinale Malignome: PPI haben zwar ein Potenzial zur Erhöhung des Risikos für Magendarmmalignome, Studien beim Menschen haben jedoch eine Assoziation zwischen PPI und Magenkrebs oder neuroendokrinen Tumoren nicht bestätigt. Bevölkerungsbasierte retrospektive Studien fanden übereinstimmend keine Erhöhung des Risikos für Dickdarmkrebs durch PPI, auch nicht bei Teilnehmern mit sehr langem (> 7 Jahre) PPI-Konsum.

Welches sind die Nutzen von PPI?

In der Behandlung der GERD sind kurzzeitig verabreichte PPI äusserst effektiv. Bei komplizierter GERD verhindert eine Langzeit-PPI-Therapie Ösophagitisrezidive und Speiseröhrenstrikturen. Bei nicht komplizierter GERD besteht weniger Gewissheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer langfristigen Erhaltungstherapie mit PPI. Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass eine Mehrheit der Patienten mit unkomplizierter GERD ohne Langzeit-PPI oder mit langfristiger Bedarfsmedikation einen guten Verlauf hat.

Bei Patienten mit symptomatischer GERD und Barrett-Ösophagus sind PPI zur Symptomlinderung höchst effektiv und können einen potenziell vorbeugenden Effekt auf refluxbedingte Adenokarzinome der Speiseröhre haben. Bei asymptomatischen Patienten mit Barrett-Ösophagus werden PPI daher primär aus Präventionsgründen verabreicht. Diese Pra-

Kasten 2:

PPI kritischer einsetzen!

In «Gastroenterology» setzen sich Michael Dougherty und Evan S. Dellon mit einer Kohortenstudie auseinander, welche die Alarmglocken läuten lassen sollte (1). Deren Autoren nutzten die umfangreichen Daten des Gesundheitssystems der United States Veterans Affairs (VA), um retrospektiv PPI-Einnahmen und Mortalität in Beziehung zueinander zu setzen (2). Als primäres Resultat ergab sich, dass PPI-Benutzer im Vergleich zu Benutzern von H2-Antagonisten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 5,71 Jahren 1,25-mal früher starben (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,23–1,28). Die beobachtete Korrelation blieb auch in allen Subgruppen signifikant und nahm mit steigender PPI-Exposition zu.

Die Autoren waren angesichts der grossen Zahlen im VA-Gesundheitssystem in der Lage, Störfaktoren statistisch weitgehend auszuschliessen. Die Ergebnisse sollten für praktisch tätige Ärzte Anlass sein, innezuhalten und zu überprüfen, warum ein PPI verschrieben wird, und angesichts des generellen Überkonsums von PPI den Einsatz auf medizinische Indikationen zu beschränken, bei denen ein Patientennutzen belegt wurde. Wie für alle anderen Medikamente gilt auch für einen PPI, der keinen Nutzen bringt, dass dieser nur ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil haben kann. «Selbst bei einem pharmakologischen Nulleffekt auf die Gesamtmortalität kann ein nicht indizierter PPI das Wohlergehen insgesamt über unnötige Medikationskosten oder Pillenverwechslungen und Medikamenteninteraktionen bei Polypharmazie beeinträchtigen», mahnen Dougherty und Dellon.

Quellen:

1. Dougherty M et al.: And now, death by proton pump inhibitor? *Gastroenterology* 2018; 154: 746–751.
2. Xie Y et al.: Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017; 7:e015735.

von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Verabreichung umgestellt werden. Wenn Patienten mit nicht erosiver Erkrankung nicht völlig von PPI entwöhnt werden können, genügt oft eine Einnahme nach Bedarf. Da eine Reduktion der PPI-Dosis bei unkomplizierter GERD oft gelingen kann, sollte die Verschreibung periodisch überprüft und angepasst werden, um sicherzustellen, dass die niedrigstmögliche PPI-Dosis zur Anwendung kommt.

Patienten mit komplizierter GERD können hingegen gewöhnlich die PPI-Dosis nicht erfolgreich reduzieren. In dieser Kategorie stellen die Patienten, die zwar symptomatisch auf einen einmal täglichen PPI ansprechen, aber die Dosierung nicht weiter senken können, die grösste Herausforderung dar. Da hier eine lebenslange PPI-Einnahme in Aussicht steht, sollte mit geeigneter Diagnostik (pH-Metrie, Impedanzmessung) nach einer säurebedingten Störung gesucht werden. Bei einer Untergruppe von Patienten kann so eine sehr schlechte Korrelation zwischen Säurereflux und Symptomen aufgedeckt werden, die besondere Anstrengungen zum Absetzen oder Reduzieren des PPI rechtfertigt.

Die Literatur zu Supplementen, mit denen potenzielle PPI-Risiken verringert werden können, ist ebenfalls sehr beschränkt. Probiotika haben zwar eine Wirkung bei antibiotikaassoziierten Diarrhöen, bieten aber angesichts des sehr geringen Infektionsrisikos unter PPI kaum einen Nutzen. Die Autoren raten daher von Probiotika ebenso wie von Kalzium- oder Vitamin-D-Supplementen ab. Ebenso sehen sie keine Rechtfertigung für routinemässige Knochenmineraldichtemessungen und kommen zur Quintessenz: «Die derzeit besten Strategien zur Abschwächung der potenziellen Risiken von Langzeit-PPI sind der Verzicht auf diese Substanzen, wenn sie nicht indiziert sind, und die Reduktion bis zu einer minimalen Dosis, wenn sie indiziert sind.» ▲

xis wird durch epidemiologische Untersuchungen gestützt, es gibt bis anhin aber keine randomisierten Daten dazu.

In randomisierten, kontrollierten Studien ergab sich bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko unter NSAR-Behandlung nach einer 6- bis 12-monatigen PPI-Prophylaxe eine Reduktion des absoluten Risikos für Ulzera und ulkusbedingte Blutungen von 10 bis 15 Prozent im Vergleich zu Placebo.

Wie sind die potenziellen Risiken von Langzeit-PPI zu mindern?

Zwar ist die Liste potenzieller PPI-Nebenwirkungen lang, aber die Qualität der Daten zu den Assoziationen ist durchgehend tief bis sehr tief. Zudem ist das Ausmass der absoluten Risikoerhöhung für den einzelnen Patienten bescheiden, besonders bei einmal täglicher Dosierung. Die Autoren kommen daher zur Empfehlung für Langzeit-PPI bei komplizierter GERD sowie bei unkomplizierter GERD mit objektiven Hinweisen auf einen Säureüberschuss und bei Barrett-Ösophagus (Kasten 2). Ebenfalls werden PPI zur Blutungsprophylaxe bei NSAR-Einnahme empfohlen. Für Patienten, die nicht in diese Kategorien fallen, fehlt solide Evidenz, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist weniger klar.

Eine Abschwächung des Nebenwirkungsrisikos lässt sich bei PPI durch Dosisreduktion erzielen. Dies wurde bislang nur bei Patienten mit unkomplizierter GERD untersucht. Bei vielen dieser Patienten kann nach erzielter Symptomlinderung

Halid Bas

Quelle: Freedberg DE et al.: The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152(4): 706–715.

Interessenlage: Interessenkonflikte werden in der Originalpublikation nicht deklariert.