

Wie sicher sind Protonenpumpenhemmer?

Indikationsspektrum, Nebenwirkungen und Risiken unter der Lupe

Protonenpumpenhemmer (PPI) gehören weltweit zu den meistverschriebenen Medikamenten (1). Diese in der Regel gut verträglichen Arzneistoffe sind Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung säureassoziierter Erkrankungen, da sie die Magensäuresekretion nachweislich äusserst wirksam unterbinden. Nach Jahrzehnten der breiten Anwendung wurde in den letzten Jahren vermehrt über Nebenwirkungen berichtet, die man bei einer Langzeitanwendung dieser Wirkstoffe im Auge behalten sollte. Neuere Publikationen bestätigen die unerwünschten Effekte.

In der Schweiz sind mit Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol fünf Protonenpumpenhemmer im Handel, die sich in ihrer chemischen Struktur und ihrer Wirkungsweise kaum unterscheiden und somit weitgehend austauschbar sind.

Indikationen und Verschreibungspraxis

PPI gehören zu den meistverordneten Arzneimitteln weltweit (1). Zu ihren wichtigsten Indikationsbereichen gehören die Behandlung der (nicht erosiven und erosiven) gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), des Barrett-Ösophagus, die Therapie und Prophylaxe des Magen- und Duodenalulkus sowie die Eradikation von Helicobacter-pylori-Infektionen, aber auch die Sekundärprophylaxe gastroduodenaler Läsionen bei längerfristiger Anwendung von ASS und COX-2-Hemmern beziehungsweise nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Aus der einschlägigen Literatur ist jedoch seit längerem bekannt, dass PPI in vielen Fällen mangels therapeutischer Alternativen auch bei gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Reizmagensyndrom) verordnet werden, für die weder Empfehlungen der Guidelines noch überzeugende wissenschaftliche Evidenz vorliegen, wobei auch Behandlungsdauer und Dosierungen häufig die empfohlenen Richtlinien überschreiten (2, 3). Kritiker gehen davon aus, dass bis zu 70 Prozent aller PPI-Verschreibungen nicht angemessen sind.

Aktuelle Publikationen und Reviews berichten derzeit wieder einmal über potenzielle Nebenwirkungen der PPI, die nach

Von Claudia Reinke

Kurzzeit-, insbesondere aber nach Langzeittherapien beobachtet wurden. Die vorliegenden Daten lassen eine erhöhte Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes durchaus sinnvoll erscheinen, denn sie weisen darauf hin, dass der langfristige Einsatz dieser Medikamente nicht so unbedenklich ist, wie lange angenommen wurde.

Häufige Nebenwirkungen – was findet sich in den Packungsbeilagen?

Als häufige akute Nebenwirkungen (> 1/100) werden neben Kopfschmerzen vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Blähungen angegeben. Warnhinweise erwähnen unter anderem das bei Langzeiteinnahme mögliche erhöhte Frakturrisiko (> 1/1000 und < 1/100) sowie das mögliche Auftreten einer Hypomagnesiämie beziehungsweise einer Vitamin-B12-Malabsorption, die ebenfalls bei Langzeiteinnahme auftreten können.

Potenzielle Nebenwirkungen bei Langzeiteinnahme

Verringerte Vitamin B₁₂-, Kalzium- und Magnesiumresorption

Nicht nur PPI, sondern auch H₂-Rezeptor-Antagonisten können als säurehemmende Medikamente die Freisetzung und Resorption von Cyanocobalamin vermindern. Vor allem bei älteren Personen, bei Patienten mit reduzierten Körperspeichern sowie Vegetariern und Veganern sollte auf die Möglichkeit einer verminderten Vitamin-B₁₂-Resorption unter Gabe von PPI geachtet werden. Behandlungsdauer und Dosis der Medikation spielen hierbei eine entscheidende Rolle (4). Auch für die Resorption von Kalzium ist ein saurer pH-Wert erforderlich. Ist eine Langzeitbehandlung mit PPI indiziert, sollten osteoporosegefährdete Patienten sicherheitshalber auf eine Vitamin-D- und kalziumreiche Ernährung achten. Ausserdem kann es nach mehrmonatiger Dauermedikation mit PPI auch zu Störungen der Magnesiumresorption und damit zum Auftreten einer Hypomagnesiämie kommen (5). Nur bei saurem Magenmilieu kann Magnesium in seine ionische Form umgewandelt und resorbiert werden.

PPI aus der fachärztlicher Sicht

Dr. med. Carl Oneta, Facharzt FMH für Innere Medizin und Gastroenterologie in Winterthur, beantwortet die wichtigsten Fragen zu seinen Erfahrungen mit Protonenpumpenhemmern (PPI), ihren potenziellen Langzeitnebenwirkungen und erläutert, auf was zu achten ist.



Carl Oneta

doXmedical: Herr Dr. Oneta, in den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass PPI zu häufig, nicht immer indikationsgemäss und zu hoch dosiert eingesetzt werden. Haben die Verschreibungen der PPI in den letzten Jahren auch in der Schweiz zugenommen?

Carl Oneta: Mir liegen dazu zwar keine offiziellen Zahlen vor, ich kann mir das jedoch sehr gut vorstellen.

Epidemiologische Studien berichten schon seit einiger Zeit über potenzielle Langzeitnebenwirkungen dieser Substanzgruppe – wie gravierend ist Ihrer Erfahrung nach beispielsweise das Osteoporoserisiko?

Neben den akuten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung wird immer wieder über chronische Nebenwirkungen der PPI berichtet. Was die Osteoporose betrifft, so ist die Datenlage uneinheitlich. Es gibt zwar eine Studie, die gezeigt hat, dass das Risiko für Schenkelhalsfrakturen erhöht ist, aber die Daten sind noch nicht überzeugend. Ich empfehle meinen Patienten, die zum Beispiel aufgrund eines Barrett-Syndroms eine Dauermedikation mit PPI brauchen, die niedrigst mögliche Dosis, regelmässig eine Symptomkontrolle zu machen und auf eine ausreichende Vitamin-D- und Kalziumversorgung zu achten. Das teile ich auch den entsprechenden Hausärzten mit. Bei Patienten, die zusätzliche Osteoporoserisikofaktoren haben, sollte man sicherheitshalber eine Osteodensitometrie machen, um die Knochendichte zu ermitteln.

Haben Sie bei Ihren Patienten unter PPI-Behandlung Erfahrungen mit Vitamin-B₁₂- oder Magnesiummangel gemacht?

Wie in der Literatur beschrieben, kann es unter PPI-Behandlung tatsächlich zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel kommen. Mein Eindruck ist jedoch, dass dies relativ selten ist – ich habe einen Vitamin-B₁₂-Mangel durch PPI bei meinen Patienten bisher nur ein oder zweimal diagnostiziert. Dennoch sollte man diese Möglichkeit im Auge behalten. Dies gilt vor allem für ältere Patienten, da hier ein etwas höheres Risiko besteht, allerdings sollte der Vitamin-B₁₂-Spiegel bei älteren Menschen ohnehin von Zeit zu Zeit kontrolliert werden. Auch die beschriebenen Hypomagnesiämien unter PPI-Langzeitmedikation sind ausgesprochen selten. Auch die akute interstitielle Nephritis beziehungsweise die Niereninsuffizienz, über die im Zusammenhang mit PPI in der Presse berichtet wurde, kommt extrem selten vor. Trotzdem muss man an solche Komplikationen denken und den Einsatz der PPI hinsichtlich Indikation, Therapiedauer und Dosierung immer wieder neu beurteilen.

Diskutiert werden auch infektiös bedingte Komplikationen unter PPI-Behandlung. Wie schätzen Sie das Risiko hier ein?

Dass das Risiko für Clostridium-difficile-Colitiden aufgrund des Säuremangels unter PPI-Einnahme erhöht ist, ist bekannt. Pneumonien, über die in diesem Zusammenhang auch gelegentlich berichtet wird, habe ich in der Praxis allerdings noch nie gesehen, das kommt eher im Spital vor, zum Beispiel bei intensivmedizinisch betreuten Patienten. Im gewöhnlichen Alltag ist das selten. Es gibt auch Angaben zu einem erhöhten Risiko für Reisediarrhöen – hier gibt es meines Wissens jedoch keine eindeutigen Daten.

In der neueren Literatur wird über ein erhöhtes Herzinfarkt- und Demenzrisiko berichtet, das unter einer Dauermedikation mit PPI beobachtet wurde. Was bedeuten solche Studienergebnisse für die Praxis?

Diese Komplikationen sollte man als mögliche, aber sehr seltene Vorkommnisse im Auge behalten. Welche Pathomechanismen dahinterstecken und welchen Einfluss Protonenpumpenhemmer hier tatsächlich haben, ist meines Wissens noch gar nicht abschliessend geklärt. In meiner Praxis habe ich mit so gravierenden Nebenwirkungen nach oder bei einer Langzeittherapie mit PPI keine Erfahrungen gemacht.

Muss nach Beendigung einer PPI-Therapie mit Reboundeffekten gerechnet werden?

Ja, das kann vorkommen. Ich empfehle daher allen meinen Patienten, das Medikament nie einfach abzusetzen. Ich behandle viele Patienten hochdosiert für sechs Wochen, dann gehe ich zunächst auf eine niedrigere Dosis zurück und schleiche die Therapie sukzessive aus. Das vermindert das Auftreten eines Rebound-Phänomens.

Wie beurteilen Sie PPI hinsichtlich ihrer Sicherheit und Verträglichkeit?

PPI sind nach meiner Erfahrung wirksame, gut verträgliche und sichere Substanzen – auch bei Langzeitgabe. Entscheidend ist dabei jedoch, dass sie indikationsgerecht eingesetzt werden und dass die Notwendigkeit der Therapie insbesondere bei Langzeitbehandlungen immer wieder überprüft wird und dass man versucht, die Dosis zu reduzieren oder wenn möglich die Medikation abzusetzen.

Worauf sollte man aus Ihrer Sicht im Umgang mit PPI achten?

Das Wichtigste ist, die Patienten regelmässig zu sehen, jeweils Indikation und Therapieerfolg zu überprüfen und die Dosis, falls erforderlich, entsprechend anzupassen. Zudem sollte man bei jungen Patienten Langzeitbehandlungen mit PPI möglichst vermeiden. Ausserdem sollten die Patienten unbedingt darauf hingewiesen werden, dass sehr viele konservative Antirefluxmassnahmen existieren, die dazu beitragen können, die Beschwerden zu lindern. Dazu gehört beispielsweise der Abbau von Übergewicht, das Rauchen möglichst aufzugeben und auf gewisse Nahrungsmittel wie zum Beispiel fettreiche Lebensmittel, kohlenstoffhaltige Getränke, Alkohol und Kaffee zu verzichten.

Besten Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Claudia Reinke.

Sicherheitshalber sollten Patienten, insbesondere bei einer langfristig erforderlichen PPI-Behandlung, auf entsprechende Symptome beobachtet werden. Meist lässt sich die Hypomagnesiämie durch Zufuhr von Magnesium bessern, in einigen Fällen kann dafür jedoch das Absetzen der Behandlung erforderlich werden.

Osteoporose

Das saure Milieu im Magen und proximalen Duodenum wird als wichtige Voraussetzung für die Kalziumfreisetzung aus der Nahrung sowie für die Kalzium- und Vitamin-D-Resorp-

tion angesehen. Aus diesem Grund könnte der durch die Säurehemmung entstehende Salzsäuremangel durchaus mit einem erhöhten Osteoporoserisiko in Zusammenhang stehen. Die zahlreichen Studien, die diese Fragestellung untersuchten, kamen teils zu kontroversen Ergebnissen: Während verschiedene retro- beziehungsweise prospektive Fallkontroll- und Querschnittstudien über eine erhöhte Frakturrate von Schenkelhals und Wirbelkörper unter einer Langzeit-PPI-Behandlung berichten, konnte in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Osteoporose nachgewiesen werden. Ein aktuelles, Ende Juli 2016 pu-

bliziertes Review, in dem Studien zum Osteoporose- und Frakturrisiko unter PPI-Behandlung aus den letzten 18 Monaten analysiert wurden, kommt jetzt zu dem Schluss, dass die Einnahme von PPI – unabhängig von der Einnahmedauer – durchaus einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose beziehungsweise für osteoporosebedingte Frakturen darstellt. Da die Pathogenese derzeit jedoch noch nicht eindeutig geklärt sei und somit keine entsprechenden Interventionsmöglichkeiten existierten, bleibe nur, bei der Verschreibung der PPI insgesamt zurückhaltender zu sein und – falls der Einsatz unvermeidlich ist – die niedrigst mögliche Dosierung zu verabreichen, so die Autoren in ihrem Fazit (6). Letztlich sind hier jedoch weitere, insbesondere prospektive, randomisierte Studien erforderlich, um eindeutig zu klären, wie die Säurehemmung das Frakturrisiko beeinflusst und in welchem Ausmass patientenspezifische Risikofaktoren (z.B. Rauchen) an dem Geschehen mitwirken.

Kardiovaskuläre Ereignisse, Demenz und chronische Nierenschädigungen

Zu weiteren diskutierten Krankheitsrisiken, über die im Zusammenhang mit einer PPI-Langzeiteinnahme berichtet wurde, gehören Herzinfarkt, Demenz und chronische Nierenschädigungen.

Erhöhtes Herzinfarktrisiko: So berichtete eine umfangreiche Analyse der Universität Stanford kürzlich über ein erhöhtes Herzinfarktrisiko unter einer Langzeittherapie mit PPI. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Gesundheitsdaten von 2,9 Millionen Patienten ausgewertet. Dabei fanden sich insgesamt 300 000 Erwachsene, die wegen Sodbrennens längere Zeit mit PPI behandelt worden waren. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten, die mit PPI wie Omeprazol, Lansoprazol oder Pantoprazol behandelt worden waren, ein deutlich erhöhtes Risiko hatten, später einen Herzinfarkt zu erleiden, als jene, die H₂-Rezeptorblocker wie Cimetidin oder Ranitidin eingenommen hatten. Das betraf auch ansonsten gesunde Patienten unter 45 Jahren. Die Risikoerhöhung lag je nach der für die Datenanalyse verwendeten statistischen Methode bei 16 bis 21 Prozent (7).

Demenz: In einer prospektiven Kohortenstudie mit über 75-jährigen Patienten wurde über eine erhöhte Demenzrate nach Einnahme von PPI berichtet. Für die Studie wurden die Daten von rund 74 000 bei einer gesetzlichen Krankenkasse (AOK) versicherten Senioren ausgewertet, die zu Studienbeginn 2004 nicht an einer Demenz erkrankt waren. Zwischen 2004 und 2011 wurden 2950 unter ihnen auf ärztliche Verordnung hin öfter mit PPI behandelt. In dieser Gruppe wurde während des Beobachtungszeitraums bis 2011 signifikant häufiger eine Demenzerkrankung diagnostiziert – der An-

stieg des Risikos lag bei etwa 40 Prozent (Hazard ratio 1,44 [KI: 1,36–1,52]; $p < 0,001$). Die Autoren sind sich darin einig, dass diese Assoziation keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang darstellt, insbesondere solange die zugrundeliegende Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist. Im Übrigen könnten auch hier patienteneigene Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum, Multimorbidität) Demenzerkrankungen fördern (8). Weitere Untersuchungen sind daher nötig, um den Sachverhalt zu klären. Allerdings ist auch hier die Wachsamkeit der verschreibenden Ärzte gefordert.

Chronische Nierenerkrankungen: Wie eine Anfang 2016 publizierte Beobachtungsstudie der Johns Hopkins University in Baltimore berichtet, scheint die Langzeiteinnahme von PPI auch das Risiko für chronische Nierenschädigungen zu erhöhen (9). Für die Studie wurden 12- beziehungsweise 15-Jahres-Daten von 10 482 durchschnittlich 63-jährigen Teilnehmern der populationsbasierten ARIC-(Atherosclerosis Risk in Communities-)Studie ausgewertet. Die Einnahme von PPI erwies sich dabei als unabhängiger Risikofaktor für chronische Nierenschädigungen (CKD), der die Wahrscheinlichkeit für die Nierenerkrankung um 20 bis 50 Prozent erhöhte. Der Zusammenhang blieb auch bestehen, wenn potenzielle Störfaktoren (z.B. sozioökonomischer Status, Komorbiditäten, der Einsatz zusätzlicher Medikamente) berücksichtigt wurden. Die zusätzliche Analyse von Daten weiterer rund 250 000 Patienten, die in Pennsylvania durch einen speziellen Pflegeanbieter betreut wurden, bestätigte die Ergebnisse der ersten Analyse. Darüber hinaus fiel den Autoren auf, dass die zweimal tägliche PPI-Einnahme mit einem höheren Risiko für chronisches Nierenversagen assoziiert war als die einmal tägliche Gabe. Zwar betonen die Autoren, dass Beobachtungsstudien per se keine Evidenz für einen Kausalzusammenhang liefern können. Angesichts der breiten Anwendung könnte ein kausaler Zusammenhang zwischen PPI-Einsatz und CKD jedoch einen beträchtlichen Effekt auf die Gesundheit der Bevölkerung haben. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren, diese Medikamente abzusetzen, wenn keine zwingende Indikation gegeben ist.

Schädigen PPI auf Dauer die Endothelfunktionen der Blutgefäße?

Eine mögliche Erklärung für diese überraschenden Erkenntnisse könnten Funktionsstörungen des Endothels und hier insbesondere der Lysosomen sein, die durch PPI nach längerer Einnahme offenbar ausgelöst werden und langfristig zu Schädigungen der betroffenen Blutgefäße sowie vorzeitiger Zellalterung führen. Diese Veränderungen beobachtete ein Forscherteam des Houston Methodist Research Institut, als es Endothelkulturen in vitro über längere Zeit einer in der kli-

nischen Anwendung üblichen Dosis des PPI Esomeprazol aussetzte (10). Lysosomen sind lebenswichtig für die Regeneration und Funktionsfähigkeit der Zellen und Gewebestrukturen, denn sie verdauen zellfremdes und zelleigenes Material (Autophagie) und tragen so zu «Abfallbeseitigung und Recycling» bei. Die Autoren sind der Ansicht, dass ihre Erkenntnisse eine mögliche Erklärung sein könnten, warum in verschiedenen epidemiologischen Studien die häufige, insbesondere langfristige Einnahme von PPI mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte, Demenz und Nierenschäden assoziiert war. Hier sind allerdings noch weitere Untersuchungen erforderlich, die diesen zunächst plausibel klingenden pathologischen Mechanismus möglichst in vivo bestätigen sollten. Dennoch weisen auch diese Erkenntnisse darauf hin, dass Dauermedikationen hin und wieder hinterfragt und die bedenkenlose Verschreibung der PPI – auch und gerade über das empfohlene Indikationsspektrum hinaus – kritischer erfolgen sollte. **x**

Literatur:

1. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al.: Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (2): 238–246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193.
2. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J et al.: Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189–193.
3. Pham CQ, Regal RE, Boswick TR et al.: Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1261–1266.
4. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310 (22): 2435–2442.
5. Park CH, Kim EH, Roh YH et al.: The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (11): e112558.
6. Andersen BN, Johansen PB, Abrahamsen B: Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28 (4): 420–425.
7. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT et al.: Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0124653.
8. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K et al.: Association of Proton Pump Inhibitors with Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73 (4): 410–416. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
9. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y et al.: Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (2): 238–246.
9. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ et al.: Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res* 2016; 118 (12): e36-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308807.