

## **Protonenpumpenhemmer, Einsatz, Nutzen und Risiken 5/18**

Autor: Matthias Tischer

### **Zusammenfassung**

PPI sind eine exzellente und potente therapeutische Option bei richtiger Indikation, werden jedoch zu häufig und zu lange eingesetzt.

Eine lediglich zahlenmäßige Assoziation zwischen PPI und einem anderen Ereignis (z.B. Pneumonie oder Demenz) in retrospektiven Studien ist kein Beleg für einen echten Zusammenhang, wenn die zugrunde liegende Krankheit Einfluss auf das Ergebnis der Studie hat.

PPI können Interferenzen mit anderen Medikamenten haben. Es wird z.B. empfohlen, einen zeitlichen Abstand von Clopidogrel und PPI zu halten. Bei hohem Risiko einer oberen Gastrointestinalblutung unter dualer Plättchenhemmung ist jedoch PPI weiterhin obligat.

Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter PPI unabhängig vom Clopidogrel wird aus retrospektiven Daten vermutet, allerdings können die zugehörigen Symptome (retrosternaler Schmerz) konfundieren und die PPI Gabe veranlasst haben.

Der Vit. B12-Spiegel sollte unter mehrjähriger regelmäßiger PPI – Einnahme unabhängig vom Alter kontrolliert und ggf. substituiert werden.

Eine orale Eisengabe sollte möglichst nicht mit PPI kombiniert werden.

Langjährige PPI-Einnahme führt nicht zur Osteoporose, geht aber mit einem erhöhten Frakturrisiko einher, wahrscheinlich aufgrund verminderter Osteoklastenaktivität

PPI möglichst meiden bei Reisen in Länder mit geringem Hygienestandard, C. difficile – Therapie, rezidivierende Candidosen.

Keinen Einsatz als Prophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung.

Hinweise für eine Assoziation der PPI – Therapie mit Demenz sind bisher spekulativ und bedürfen weiterer Daten mit kontrollierten Analysen.

### **Hintergrund**

Für Protonenpumpeninhibitoren (PPI) besteht eine gesicherte Indikation zur kurzzeitigen und längerfristigen Therapie bei Sodbrennen, Refluxerkrankung, Prophylaxe und Therapie von peptischen Ulzera, in Kombination von NSAR und Steroiden (die automatische Mitverordnung von PPI bei NSAR wird nicht empfohlen), bei der H.pylori – Eradikation (1).

Kurzfristige Einnahme (3-8 Wochen): gute Verträglichkeit und geringes Nebenwirkungsprofil

- UAW (z.B. Kopf-, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Diarrhoe) auf Placebo - Niveau (1)

Langfristige Einnahme: ab ca. 3 Monate zeigen qualitativ unterschiedliche Studien Hinweise für

1. Wechselwirkungen mit Medikamenten
2. Kardiovaskuläres Risiko (Herzinfarkt, ischämischer Insult)
3. Interstitielle Nephritis
4. Chronische Nierenschädigung
5. Infektionen

6. Vitaminmangelzustände und Elektrolytverschiebungen
7. Osteoporose – und Frakturrisiko
8. Infektionen
9. Entwicklung einer Demenz
10. Dysplasie bzw. Neoplasie - Risiko

#### Zu 1. Wechselwirkungen mit Medikamenten (1)

##### Genetische Polymorphismen der Isoenzyme Cytochrom P450 (CYP)

- Langsame/ intermediäre Metabolisierung (besonders Asiaten)
- Plasmaspiegel v. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol werden erhöht, nicht aber Rabeprazol
- Interferenzen mit erhöhten Wirkspiegel von Citalopram, trizykl. Antidepressiva, MTX
- ultraschnelle Metabolisierer (selten) benötigen 200-400% der PPI
- erhöhter pH-Wert vermindert Löslichkeit und Resorption von Medikamenten
  - o z.B. HIV Medikation nicht in Kombination mit PPI geben
  - o Tyrosinkinase Inhibitoren (Pazopanib, Bosutinib...)
- Clopidogrel ist inaktive Vorstufe, konkurriert am Cytochrom CP2C19unter PPI verminderte Aktivierung, vermehrt ACS, Herzinfarkt?
  - o Studienlage widersprüchlich, Metaanalyse von 33 Studien unter schiedl. Qualität bei ca. 50% Risikoerhöhung, bei einer prospektiven Studie Risiko sogar gesenkt
  - o bei geringem kardiovaskulären Risiko, pragmatisches Vorgehen
    - da kurze Plasmahalbwertszeiten von ca. 2h ist zeitversetzte Einnahme zu erwägen (1)
  - o bei sehr hohem kardiologischen Risiko (akutes Koronarsyndrom, Mehrgefäß- und Hauptstamminterventionen, Stentthrombosen)
    - möglichst auf PPI verzichten, bei hohem Risiko für gastrointest. Blutungen PPI jedoch obligat, dann neue Trombozytenaggregationshemmer (Prasugrel, Ticagrelor) erwägen (Positionspapier DGVS und DGK 2010)
  - o PPI Schutz z.B. bei ASS/NSAR Einnahme wirkt nur im oberen Gastrointestinaltrakt, dagegen treten im unteren und mittleren GIT tendenziell vermehrt Läsionen auf, hypothetisch werden dafür eine Dysbiose durch Reduktion der Magensäure und konsekutive Gallensäurestoffwechselstörung erwogen (2)

#### Zu 2. Kardiovaskuläres Risiko/ Myokardinfarkt/ ischämischen Insult

- Kohortenstudie in Dänemark ergab eine Assoziation für ACS und PPI, jedoch kausaler Zusammenhang nicht zu beweisen, da PPI ein konfundierender Faktor für krankere Patienten

- Experimentelle Studien deuten auf beschleunigte Alterung der Endothelzellen durch Störung der lysosomalen Proteostase mit Akkumulation von Proteinkomplexen
- weitere noch nicht veröffentlichte dänische Kohortenstudie weist auf dosisabhängigen Zusammenhang mit ischämischen Insult hin
- eine hochdosierte Substitution von Vitamin B12, um einer postulierten Hyperhomozysteinämie entgegen zu wirken hatte in Studien keine Effekt (3)

#### zu 3. Interstitielle Nephritis

- Einzelfallberichte und Hinweise in Kohortenstudien, jedoch geringe Fallzahl und konfundierender Faktor „gleichzeitige NSAR – Einnahme“ lassen keine eindeutige Aussage zu
- Risiko für akutes Nierenversagen nicht bei PPI erhöht, bei NSAR bekanntermaßen schon

#### zu 4. Chronische Nierenerkrankungen (CN)

- in zwei großen Studien kein Beweis für einen Zusammenhang zwischen PPI und CN (1)

#### zu 6. Vitaminmangel und Elektrolytverschiebungen

- Vit. B12 Mangel unterschiedlicher Ätiologie haben zwischen 3-15% der Menschen über 50 Lj., einige Studien zur Assoziation mit PPI zeigen eine Korrelation, andere nicht, bei langjähriger Einnahme (über 2 Jahre) wird auch bei jüngeren Patienten (< 30 Lj) eine Kontrolle und ggf. Substitution empfohlen (1)
- Hypomagnesiämie mit neuromuskulären und neurologischen Symptomen wird als seltene Komplikation bei Kombination mit Diuretika, Cisplatin und Carboplatin beschrieben
  - o Pathophysiologisch besteht eine Inhibition der TRPM 6/7 Kation Kanäle durch PPI, die erst mit Diuretikagabe nach längerer Zeit dekompensiert (14d – 13 Jahre!)
- Eisenresorption vermindert
  - o durch PPI wird die Konzentration der aktiven Form der Ascorbinsäure (Vit. C) gesenkt, welche die Umwandlung von Eisenkomplexen in unlösliche Verbindungen hemmt
- Kalziumresorption fragl. vermindert, Vd. aus pathophysiologischen Überlegungen abgeleitet
  - o Ascorbinsäure begünstigt Freisetzung von ionisiertem Kalzium aus unlöslichen Salzen
  - o in placebokontroll., doppelblinder Crossover Studie nicht belegt (4)

#### zu 7. Osteoporose – und Frakturrisiko

- PPI Medikation macht KEINE messbare Osteoporose (5)
  - o Populationsbasierte Studie, Vergleich der Knochendichte nach 5 und 10a PPI
- Frakturrisiko doppelt erhöht, nach ca. 10 jähriger PPI Therapie mit doppelter Standarddosis
  - o Ursache wahrscheinlich fehlende Knochenumbauvorgänge (6)

- o Möglicher pathophysiolog. Hintergrund Protonenpumpen Inhib. bei Osteoklasten

#### zu 8. Infektionen

- unter PPI leicht veränderte Schutzbarriere des Magens, da Magensäure per se bakterizid und ein Anheben des pH Wertes ein optimales Wirkmilieu für Pepsin vermindert
- bei konsequenter PPI-Therapie (in einigen Studien, nicht allen) leicht erhöhte Rate an Infektionen mit Clostridium difficile, Salmonella, Campylobacter, Listeria u.a.
- bei gleichzeitiger Antibiotikatherapie eher erhöhtes Risiko für C. difficile – Toxin Enteritis
  - o Studienlage uneinheitlich, konfundierender Faktor „multimorbide Pat.“
- Candida– Besiedlung im Oropharynx, Ösophagus und postoperative intraabdominelle Candida-Infektionen unter PPI Therapie nachweislich erhöht
- erhöhte Rate an Reisediarrhoen bis 50%, Indikation der PPI-Therapie vor Reisen überprüfen!
- Risiko der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms erhöht
  - o mögliche Ursache der gastrointestinalen Beschwerden, Diversität des Mikrobioms nimmt vorübergehend ab, ca. 4 Wochen nach Absetzen normalisiert sich diese jedoch wieder spontan (8)
  - o keine Beeinflussung durch ein Probiotika Lactobacillus casei in kleiner Studie (7)
- Entwicklung einer mikroskopischen Kolitis durch PPI getriggert möglich, Pathomechanismus nicht geklärt (9)
- Pneumonierisiko in einigen Studien erhöht
  - o jedoch konfundierende Faktoren durch multimorbides Patientenkollektel und Beginn der PPI Therapie bei retrosternalem bzw. thorakalem Schmerz, was auch Vorbote der beginnenden Pneumonie gewesen sein konnte, in einer großen Kohorten-Studie keine Assoziation (10)
- bei dekompensierter Leberzirrhose birgt PPI Therapie ein erhöhtes Risiko für spontan bakt. Peritonitis, hepatorenales Syndrom und Letalität
  - o Eine prophylaktische Wirkung zur Verhinderung einer Ösophagusvarizenblutung ist nicht belegt!
  - o Langzeittherapie nur mit strenger Indikation und Dosisanpassung bei verlängerter Halbwertszeit
- Intensivpatienten und PPI Komedikation
  - o erhöhtes Risiko für C. difficiletoxin- Colitis und (gering s.o.) Pneumonien
  - o alternativ Sucralfat – Applikation zur Ulkusprophylaxe, Probiotika und frühe enterale Ernährung erwägen
  - o bei parenteraler Ernährung Indikation als Stressulkusprophylaxe (deutliches Risiko)

## zu 9. Entwicklung einer Demenz – eher Spekulation

- Basis der Vermutung ist eine deutsche Datenanalyse von AOK-Patienten >75 J mit PPI Einnahme, die gleichzeitig die ICD – 10 Diagnose für Demenz verschlüsselt hatten
- pathophysiologisch spricht dafür derzeit nur ein Mausmodell, wo PPI die Spiegel von Beta-Amyloid im Gehirn von Mäusen erhöht
- konfundierende Faktoren, wie unterschiedliche Grunderkrankungen bzw. zunehmende Operationszahlen (z.B. Endoprothesen) wurde bei o.g. Datenanalyse NICHT berücksichtigt

## zu 10. Säureüberproduktion, Dysplasie bzw. Neoplasie – Risiko

- bei Abrupten Absetzen der PPI Risiko des Säure-Rebound (Gastrinspiegel kompensat. erhöht)
- „Ausschleichen“ erscheint sinnvoll, keine höherwertige Studien vorhanden
  - o z.B. 1-2 Wochen 40mg, dann 1 Wo. 20mg, dann 1 Woche jeden 2. Tag 20mg und ab
  - o alternativ zu o.g. Schema ist ein symptomorientiertes Vorgehen ebenso zu vertreten
- eine Assoziation zur Ausbildung von Drüsenkörperzysten wird vermutet (Martin et. Al 2016)
  - o eindeutige prospektive Studien liegen dafür nicht vor
  - o bisherige Datenlage ergibt keine Hinweise für Drüsenkörperzysten als Präkanzerose
- keine Hinweise für Förderung prämaligener Läsionen durch PPI im Magen (11)

## Literatur

- 1 Hendrik Ueberschaer, Hans-Dieter Allescher Zeitschrift für Gastroenterologie 1/2017; 55(01): 63-74 Nebenwirkungen und Risiken der langfristigen Protonenpumpenhemmereinnahme
- 2 Washio E, Esaki M Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;14(6):809-815.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.022. Epub 2015 Oct 30 "Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial"
- 3 Dayal S<sup>1</sup>, Lentz SR, Vasc Med. 2005 Jul;10 Suppl 1:S27-33 ADMA and hyperhomocysteinemia.
- 4 Hansen et al 2010 J Bone Miner Res. 2010 Dec;25(12):2786-95. doi: 10.1002/jbmr.166. Epub 2010 Jun 24. "Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption?"
- 5 Gray SL et al. Arch Intern Med. 2010 May 10;170(9):765-71. doi: 10.1001/archinternmed.2010.94. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative.
- 6 Mizunashi K et al. Calcif Tissue Int. 1993 Jul;53(1):21-5 Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase, on bone resorption in humans
- 7 Fujiwara Y, Hepatogastroenterology. 2015 Mar-Apr;62(138):268-72. Association between chronic use of proton pump inhibitors and small-intestinal bacterial overgrowth assessed using lactulose hydrogen breath tests.
- 8 Jacobs C et al., Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jun;37(11):1103-11. doi: 10.1111/apt.12304. Epub 2013 Apr 10 Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth
- 9 Tong J et al. Am J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):265-76; quiz 277. doi: 10.1038/ajg.2014.431. Epub 2015 Jan 27. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis.
- 10 Filion KB et al. Stomach Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis, Gut 2014;63:552-558
- 11 Song H et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 2;(12):CD010623. doi: 10.1002/14651858.CD010623.pub2. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of **gastric pre-malignant lesions**