

Sinn und Unsinn der PPI-Therapie

Dario Fontanel
Gastroenterologie / **Hepato**logie SRFT

Spitalregion Fürstentum TESS



1

hot topic

- **Historia: von der Antike zur PPI-Ära**
- **Wichtige Fakten**
- **Indikationen**
- **Wirkungsmechanismus**
- **Sinn → Vorteile**
- **Unsinn → Nachteile**
- **Schlussfolgerungen Sinn und Unsinn**
- **„take home messages“**

Spitalregion Fürstentum TESS



2

2

Welches «statement» stimmt?

Können Sie nach dem Vortrag die Frage beantworten?

→ *Go-Go PPI*

oder

→ *Bye-Bye-PPI*

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



3

3

Historia: PPI-Ära ab 1992

Arzneimittel auf dem deutschen Markt [[Bearbeiten](#) | [Quelltext bearbeiten](#)]

INN	Handelspräparat(e)	Darreichungsform(en)
Omeprazol	Antra MUPS, Gastracid, sowie zahlreiche Generika	magensaftresistente Tabletten/Kapseln mit 10, 20 oder 40 mg; Infusion
Esomeprazol	Nexium, sowie diverse Generika	magensaftresistente Tabletten/Kapseln mit 10, 20 oder 40 mg; Infusion
Pantoprazol	Rifun, Pantozol, Pantoloc, sowie zahlreiche Generika	magensaftresistente Tabletten bzw. Kapseln mit 20 oder 40 mg; Infusion
Lansoprazol	Agopton, Lanzor, sowie diverse Generika	magensaftresistente Kapseln mit 15 oder 30 mg
Dexlansoprazol	Dexilant	Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 30 oder 60 mg
Rabeprazol	Pariet	magensaftresistente Tabletten mit 10 oder 20 mg

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



4

4

PPI: ein paar Fakten ...

- PPI gehören – nach Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern – weltweit zu den am meisten verordneten Medikamenten!
- PPI zählen mit einem globalen Umsatz von etwa 30-50 Mrd. US-Dollar zu einer der weltweit umsatzstärksten Medikamentengruppe!
- In vielen EU-Ländern ist jede 14. verordnete Medikamentenpackung eine PPI-Packung!

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



5

5

PPI: ein paar Fakten ...

- PPI-Verordnungen in den letzten 10 Jahren fast verdoppelt, was nicht an einer ebenso großen Zunahme von säurebedingten gastrointestinalen Erkrankungen liegt!
- Seit Jahren nimmt die Verordnung von Protonenpumpenhemmern (PPI) kontinuierlich zu – obwohl sich z.B. die Helicobacter-assoziierte Ulkuskrankheit wegen der nachlassenden Keimbeseidung auf dem Rückzug befindet.
- Auch das vermehrte Auftreten der Refluxkrankheit erklärt nicht den „PPI-Boom“!

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



6

6

Fakten: PPI

- Immerhin nehmen 5 bis 10 Prozent der Bevölkerung in den Industrieländern PPI ein!
- Etwa jeder zehnte Patient-in in Austria hat bereits eine PPI-Dauertherapie!
- Aber oft werden sie über lange Zeit eingenommen, ohne dass eine Indikation vorliegt!

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



7

7

Wichtige Indikationen ...

- Refluxkrankheit (NERD und GERD)
- Barrett-Ösophagus
- Therapie und Prophylaxe des Magen- und Duodenalulkus
- Eradikation von Helicobacter-pylori-Infektionen
- Sekundärprophylaxe gastroduodenaler Läsionen bei längerfristiger Anwendung von ASS, COX-2-Hemmern und NSAR

Spitalregion Fürstentum Toggenburg



8

8

Seltene Indikationen ...

- Hypersensitiver Ösophagus
- Eosinophile Ösophagitis (EE)
- Extraintestinale Manifestation einer GERD/NERD (Husten, ..)
- Funktionelle Refluxbeschwerden (EPS, ...)
- Stressulkusprophylaxe (IPS-Patienten)

Spitalregion Fürstentum Tuggenbergr



9

9

PPI: Wirkmechanismus

- Prodrug → Belegzellen → blockiert irreversibel Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase) → pH-Anstieg → Wirkung 1-3 Tage → aktivitätsabhängigen Wirkung (*use dependency*) → Einnahme 1/2h vor Essen

PPI über die Leber (CytochromP450) verstoffwechselt (CYP2C19 + CYP3A4 →gehemmt):
→ Serumkonzentrationen von Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin) ansteigen → Dosisanpassung!
→ Auch bei verschiedenen Antibiotika (Clarithromycin, Ampicillin oder Cefpodoxim) Erhöhung der
→ Grundsätzlich jedes Medikament über diese Signalweg metabolisiert, kann zu Interaktionen führen (Methotrexat, HIV-Protease-Inhibitoren, Cumarine,)!

Spitalregion Fürstentum Tuggenbergr



10

10

Sinn - Vorteile

- seit 1990er hat die Rate operationswürdiger Geschwüre (häufigster Grund Magenresektion: Billroth I + II) in der westlichen Welt dank PPI drastisch abgenommen → auf praktisch Null!
- Sehr gute Wirksamkeit:
 - NNT für PPI: 3-10
 - NNT für Paracetamol: 3.7
 - NNT für NSAR: 2.7
 - NNT für Statine SP (PP): 30-80 (ab 200)
 - NNT für ASS SP (PP): 40 (1430)

Sinn - Vorteile

- verbesserte Symptomkontrolle vieler Krankheitsbilder im oberen GI-Trakt
- deutliche Reduzierung der Blutungsrate im oberen GI-Trakt
- Einnahme während SS und Stillzeit möglich (v.a. Omeprazol: siehe embryotox.de)
- bei Kindern grundsätzlich ab 2 Jahren einsetzbar!
- Etc, etc, etc ...
- und last but not least → **gute Verträglichkeit ohne relevante NW!!!**

Sinn - Vorteile

→ gute Verträglichkeit ohne relevante NW!!!

→ stimmt das???

Spitalregion Fürstentum TESS



13

13

Unsinn – Häufige NW -> Packungsbeilage!



- Als häufige akute Nebenwirkungen ($> 1/100$):
 - Kopfschmerzen, v.a. gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Blähungen), selten Sehstörungen!
- Warnhinweise:
 - bei Langzeiteinnahme mögliches erhöhtes Frakturrisiko ($> 1/1000$ und $< 1/100$) sowie das mögliche Auftreten einer Hypomagnesiämie beziehungsweise einer Vitamin-B12-Malabsorption.

Spitalregion Fürstentum TESS



14

14

Unsinn – Nachteile?



Langzeitanwendung

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl Patienten über mehrere Jahre mit Pantoprazol behandelt. Diese begrenzte Langzeiterfahrung muss bei einer Behandlung, die 1 Jahr übersteigt, bei der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung berücksichtigt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Spitalregion Fürstentum TESSIN



15

15

Unsinn – Nachteile bei Langzeiteinnahme?

- C.-difficile assoziierte Diarrhoe
- Frakturen
- Interaktion mit Clopidogrel
- Hypomagnesiämie
- Infektionen: Pneumonie, Enteritiden
- SBP bei Zirrhotiker
- Erhöhte Mortalität bei Zirrhotiker
- Akute interstitielle Nephritis
- Erhöhte Mortalität nach PEG-Einlage
- Akuter Myokardinfarkt
- Mikroskopische Kolitis
- VitB12-Mangel
- Demenz
- Interaktion mit Methotrexat

Spitalregion Fürstentum TESSIN



16

16

Unsinn – Nachteile bei Langzeiteinnahme?

- C.-difficile assoziierte Diarrhoe
- **Frakturen**
- Interaktion mit Clopidogrel
- Hypomagnesiämie
- Infektionen: Pneumonie, Enteritiden
- SBP bei Zirrhotiker
- Erhöhte Mortalität bei Zirrhotiker
- Akute interstitielle Nephritis
- Erhöhte Mortalität nach PEG-Einlage
- Akuter Myokardinfarkt
- Mikroskopische Kolitis
- VitB12-Mangel
- Demenz
- Interaktion mit Methotrexat

Unsinn – Frakturrisiko bei PPI?

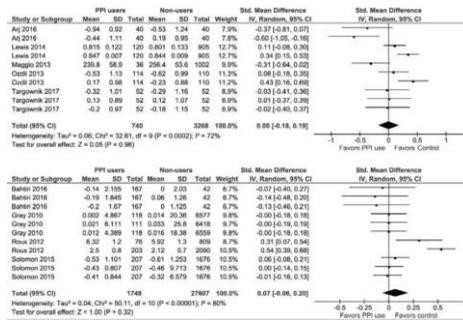
Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (>1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäss den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

Unsinn – Frakturrisiko bei PPI?

• **Systematischer Review aus 2018 (J Bone Metab. 2018 Aug; 25(3): 141–151):**

- 2,714,502 individuals with a mean age of 66.91 years
- Overall, fracture incidence was 22.04% (95% CI, 16.10–27.97) in PPI users and 15.57% (95% CI, 12.28–18.86) in controls. Trend towards increased fracture incidence from short duration use: OR 1.29 (95% CI, 1.19–1.40), medium duration use: OR 1.33 (95% CI, 1.12–1.55) and long duration use: OR 1.62 (95% CI, 1.33–1.90).



→ **Conclusions:**

Pooling of ORs, HRs, and RRs suggested that PPI use **might increase fracture risk**. However, there was no effect of PPI use on BMD.



Unsinn – Frakturrisiko bei PPI?

**Evidenz mässig:
NNH für PPI: up to 2000**

Long-term PPI users should not routinely screen or monitor bone mineral density

Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association.



Unsinn – Nachteile bei Langzeiteinnahme?

- **C.difficile assoziierte Diarrhoe**
- Frakturen
- Interaktion mit Clopidogrel
- Hypomagnesiämie
- **Infektionen: Pneumonie, Enteritiden**
- SBP bei Zirrhotiker
- Erhöhte Mortalität bei Zirrhotiker
- Akute interstitielle Nephritis
- Erhöhte Mortalität nach PEG-Einlage
- Akuter Myokardinfarkt
- Mikroskopische Kolitis
- VitB12-Mangel
- Demenz
- Interaktion mit Methotrexat

Unsinn – Infektionsrisiko bei PPI?

- Darmentzündungen: Enteritiden durch Salmonellen oder Campylobacter treten durch PPI bis zu dreimal häufiger auf und werden mit dem Verlust der natürlichen Säurebarriere erklärt.
- Metaanalyse 300 000 Patienten mitrelativem Risiko für C.-difficile-Infektionen unter PPI auf 1,69, jedoch primär bei Risikokollektive (schwere Begleiterkrankungen, fortgeschrittenes Lebensalter).

Neuere Studien bzw. systematische Übersichten zeigen diesen Trend bei einer **NNH von knapp 4000!**

Long-term PPI users should not routinely use probiotics to prevent infection.

I. C. Logan et al.: *Gastric acid suppressants – too much of a good thing?* In: *Age and Ageing*, 39, 2010, S. 410–411
II. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association.

Unsinn – Nachteile bei Langzeiteinnahme?

- C.-difficile assoziierte Diarrhoe
- Frakturen
- **Interaktion mit Clopidogrel**
- Hypomagnesiämie
- Infektionen: Pneumonie, Enteritiden
- SBP bei Zirrhotiker
- Erhöhte Mortalität bei Zirrhotiker
- Akute interstitielle Nephritis
- Erhöhte Mortalität nach PEG-Einlage
- Akuter Myokardinfarkt
- Mikroskopische Kolitis
- VitB12-Mangel
- Demenz
- Interaktion mit Methotrexat

Unsinn – PPI-Clopidogrel-Interaktion?

**PPI stehen im Verdacht, die schützende
Wirkung von Clopidogrel abzuschwächen!**

**→ Neuere Studien bzw. systematische Übersichten
konnten diesen Verdacht nicht erhärten!**

Unsinn – Nachteile bei Langzeiteinnahme?

- C.-difficile assoziierte Diarrhoe
- Frakturen
- Interaktion mit Clopidogrel
- **Hypomagnesiämie**
- Infektionen: Pneumonie, Enteritiden
- SBP bei Zirrhotiker
- Erhöhte Mortalität bei Zirrhotiker
- Akute interstitielle Nephritis
- Erhöhte Mortalität nach PEG-Einlage
- Akuter Myokardinfarkt
- Mikroskopische Kolitis
- **VitB12-Mangel**
- Demenz
- Interaktion mit Methotrexat

Unsinn – Magnesiummangel + VitB12-Mangel?

Einfluss auf die Vitamin B12-Resorption

Die tägliche Behandlung mit säureunterdrückenden Arzneimitteln über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre) kann durch eine Hypo- oder Achlorhydrie eine Malabsorption von Cyanocobalamin (Vitamin B12) verursachen. Ein Cyanocobalamin-Mangel sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen pathologischen Hypersekretionserkrankungen, die eine langfristige Behandlung erfordern. Ebenso bei Personen mit vermindertem Körperspeicher oder mit Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin B12-Resorption (wie ältere Menschen) während einer Langzeittherapie oder wenn relevante klinische Symptome beobachtet werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit PPI's (Protonenpumpenhemmern), wie Pantoprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer). Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs (Protonenpumpenhemmer) mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Unsinn – Magnesiummangel + VitB12-Mangel?

- Verschiedene Studien (retrospektiv und Korrelationsstudien) haben in der Vergangenheit gezeigt, dass Patienten mit Langzeit-PPI erniedrigte **VitB12- und Mg-Spiegel** aufwiesen ...da die Magensäure für die Resorption von Vitamin B12 gebraucht wird, erhöht die Sekretionsdrosselung das Risiko für einen Mangel.
- **Hypomagnesiämie** unter PPI-Gabe sind selten (gelegentlich publiziert). Bei potenziell ernster Konsequenzen (z.B. Tachykardien, neurologische Symptome) sollte man den Magnesiumspiegel im Auge behalten.

Long-term PPI users should not routinely raise their intake of calcium, vitamin B12, or magnesium beyond the Recommended Dietary Allowance (RDA).

Long-term PPI users should not routinely screen or monitor bone mineral density, serum creatinine, magnesium, or vitamin B12.

- I. C. Logan et al.: *Gastric acid suppressants – too much of a good thing?* In: *Age and Ageing*, 39, 2010, S. 410–411
- II. *Gastroenterology*, 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017. The Risks and Benefits of Long-term Use of PPI's: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association.
- III. Walsh K, et al. Deprescribing in a Family Health Team: A Study of Chronic Proton Pump Inhibitor Use. *J Prim Health Care* 8 (2), 164-171. 6 2016
- IV. Heidelberg JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4:125–133.

Spitalregion Fürstentum Tuggenbergr



27

27

Schlussfolgerungen

- **Evidenz ist mässig bis dürftig → lediglich Korrelations- und retrospektiv Studien mit mässiger Qualität, trotzdem kann ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen!**
- **Deshalb sind potentielle NW zu beachten, ev. zu kontrollieren im Rahmen einer Risikogruppe → NNH ist aber hoch (Frakturisiko über 2000)!**
- **Langzeittherapie in regelmässigen Abständen evaluieren**
- **Dosis der Langzeittherapie regelmässig evaluieren, nach Möglichkeit auf ein Minimum senken**
- **Alternative Therapie evaluieren (Antazida, H2-Blocker, ERB, alternativmed. Ansätze,)**

Spitalregion Fürstentum Tuggenbergr



28

28

Welches «statement» stimmt?

Können Sie nun die Frage beantworten?

→ **Go-Go PPI**

oder

→ **Bye-Bye-PPI**



„take home messages“

- trotz ihrer guten Verträglichkeit nicht nebenwirkungsfrei!
 - an die etablierten Indikationen halten und die Notwendigkeit dieser regelmäßig prüfen!
- Gelegentliche Kontrolle der Resorptionsparameter (VitB12, Mg, VitD, ...) bei Risikogruppen, gegebenenfalls DEXA bei bekannter Osteopenie/Osteoporose
- Bei langfristigem PPI-Einsatz Ernährungsberatung evaluieren
- PPI-Dosierung: weniger ist mehr:
 - möglichst tiefe Dosis und nur solange wie nötig!
 - gilt für alle Medikamente!

Each capsule contains your medication,
plus a treatment for each of its side effects



**HERZLICHEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT.
HABEN SIE FRAGEN?**

Spitalregion Fürstentum TESSIN

