

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

CME-Fortbildung Pharmakotherapie: Protonenpumpenhemmer für alle Fälle

Dr. med. Rainer Burkhardt
Facharzt für Innere Medizin, Oldenburg

Einleitung

Laut Arzneiverordnungsreport 2016 (1) haben im Jahre 2015 die Verordnungen von Protonenpumpenhemmern (PPI) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) weiter zugenommen. Die 2015 insgesamt verordnete Menge umfasst 3,683 Milliarden definierte Tagesdosen (DDD). Gegenüber 2006 hat sich die Menge der verordneten PPI verdreifacht.¹ Vergleichbare Trends werden in anderen Ländern beobachtet.²

Es ist offensichtlich, dass die gesicherten Behandlungsindikationen nicht in diesem Umfang zugenommen haben. Vielmehr handelt es sich zumindest teilweise um Überverordnung, beispielsweise Verordnung ohne Vorliegen einer Indikation, in unnötig hoher Dosierung oder für eine unnötig lange Dauer.

Bereits 1995 wurde aus England berichtet, dass knapp die Hälfte der PPI-Verordnungen bei unkomplizierter Dyspepsie oder unspezifischen abdominalen Beschwerden und damit außerhalb der zugelassenen Indikationen erfolgte.³ Bei einer

Befragung von Patienten in italienischen Apotheken bestätigte sich 2015, dass etwa die Hälfte der Verordnungen ohne das Vorliegen einer der zugelassenen Indikationen erfolgte, vor allem als unspezifischer Magenschutz.⁴

In dieser Aktualisierung einer 2009 im Niedersächsischen Ärzteblatt erschienenen cme-Fortbildung⁵ soll die Evidenzlage zum Nutzen der Protonenpumpenhemmer für verschiedene Indikationen dargestellt und möglichen Behandlungsrisiken gegenübergestellt werden. Die wichtigsten zugelassenen Indikationen sind die gastroösophageale Refluxerkrankung und die prophylaktische Gabe bei Risikopatienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden (siehe dosisbezogene Zusammenstellung der Indikationen in Tabelle 1). Nicht zuletzt soll das Vorgehen beim Absetzen nicht indizierter Verordnungen angesprochen werden. Das Zollinger-Ellison-Syndrom, für dessen Behandlung die höher dosierten Präparate zugelassen sind, soll hier nicht weiter erörtert werden.

Ulcus ventriculi/duodeni

Der medizinische Fortschritt durch die Einführung des ersten PPI (Omeprazol) ist nicht in Frage zu stellen. Bereits durch die Einführung der H₂-Rezeptorenblocker (Cimetidin, Ranitidin und andere) waren Operationsindikationen für gutartige Magen- und Duodenalgeschwüre ohne Komplikationen drastisch zurückgegangen. Mit der Verfügbarkeit von PPI wurden sie eine Rarität.

Zusätzlich wurde durch die Entdeckung der Rolle des *Helicobacter pylori* (Hp) für die Verursachung eines Großteils der Ulcera die Möglichkeit der antibiotischen Behandlung („Eradikation“, überwiegend unter Einbeziehung von PPI^{6,7}) und Ausheilung der peptischen Ulcuskrankheit

geschaffen. Für die Therapie manifester Ulzera ist daher in den meisten Fällen nur noch ein kurzfristiger Einsatz der PPI erforderlich, der zum eingangs erwähnten Anstieg der Verordnungen nicht beiträgt.

Aufgrund der weithin praktizierte Ulcusprophylaxe bei Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID, siehe unten) geht auch der Anteil der durch NSAID verursachten Ulzera zurück, so dass der relative Anteil der weder durch NSAID noch durch Hp induzierten Ulzera ansteigt. Bei Blutungen dieser Ulzera ist das Rezidivrisiko hoch, so dass eine langfristige PPI-Prophylaxe empfohlen wird.⁶

Die gastroösophageale Refluxerkrankung

Auch bei Gesunden kommt es durch physiologische transiente Relaxationen des unteren Ösophagus-sphinkters unabhängig vom Schluckakt intermittierend zu einem Reflux von Mageninhalt. Eine gastroösophageale Refluxerkrankung (gastroesophageal reflux disease, GERD) entwickelt sich

nach der von der AWMF-Leitlinie⁸ übernommenen Montreal-Klassifikation⁹, wenn der Reflux von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht, überwiegend aufgrund einer quantitativen Abweichung vom Normalen.

Wirkstoff	Arzneimittel		Reflux	Ulcus	Zollinger-Ellison-Sy.	NSAR	H.p.
Omeprazol	Omeprazol/ Antra MUPS 10	Rp	GER symptomatisch, Rezidivprophylaxe Refluxös.	Rezidivprophylaxe Ulcus duodeni			
	Omeprazol/ Antra MUPS 20	Rp	Refluxösophagitis, auch Rezidivprophylaxe und symptomatisch	Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, auch Rezidivprophylaxe	Zollinger-Ellison-Sy.	Behandlung NSAR-Ulzera + Prophylaxe bei Risikopat.	H.p. Eradikation bei Ulcus ventriculi/duodeni – zweimal täglich
	Omeprazol 40	Rp	schwere Refluxösophagitis, in der Regel 8 Wochen	Ulcus duodeni (in der Regel 4 Wochen) und Ulcus ventriculi (in der Regel 8 Wochen) bei unzureichendem Ansprechen auf 20 mg, auch Rezidivprophylaxe	Zollinger-Ellison-Sy.		H.p. Eradikation bei Ulcus ventriculi/duodeni – einmal täglich
	Omeprazol akut 20	Ap	Sodbrennen und saures Aufstoßen				
Esomeprazol	Esomeprazol/ Nexium 20	Rp	GER symptomatisch, auch bedarfsweise, Rezidivprophylaxe Refluxös.			Behandlung NSAR-Ulzera + Prophylaxe bei Risikopat.	H.p. Eradikation bei Ulcus ventriculi/duodeni – zweimal täglich
	Esomeprazol/ Nexium 40	Rp	erosive Refluxösophagitis, 4–8 Wochen	Blutungsrezidivprophylaxe Ulcus ventriculi, 4 Wochen	Zollinger-Ellison-Sy.		
	Esomeprazol 20 bei Sodbrennen	Ap	Sodbrennen und saures Aufstoßen				
Pantoprazol	Pantoprazol/ Pantozol 20	Rp	Refluxösophagitis, auch Rezidivprophylaxe und symptomatisch, incl. bei Bedarf			Prophylaxe NSAR-Ulzera bei Risikopat.	
	Pantoprazol/ Pantozol 40	Rp	Refluxösophagitis, auch zweimal täglich, 4–8 Wochen	Ulcus duodeni, 2–4 Wochen, Ulcus ventriculi, 4–8 Wochen, auch zweimal täglich	Zollinger-Ellison-Sy.		H.p. Eradikation bei Ulcus ventriculi/duodeni – zweimal täglich
	Pantoprazol 20 bei Sodbrennen/ Pantozol control	Ap	Refluxsymptome kurzzeitig				
Lansoprazol	Lansoprazol/ Agopton 15	Rp	GER symptomatisch, Rezidivprophylaxe Refluxös.			Prophylaxe NSAR-Ulzera	
	Lansoprazol/ Agopton 30	Rp	Refluxösophagitis, 4–8 Wochen, auch Rezidivprophylaxe und symptomatisch	Ulcus duodeni, 2–4 Wochen, Ulcus ventriculi, 4–8 Wochen	Zollinger-Ellison-Sy.	Prophylaxe + Behandlung NSAR-Ulzera	H.p. Eradikation – zweimal täglich
Dexlansoprazol	Dexilant 30	Rp	symptomatische nicht-erosive Refluxösophagitis, bis 4 Wochen, Erhaltungstherapie nach abgeheilter erosiver Refluxösophagitis, bis 6 Monate				
	Dexilant 60	Rp	erosive Refluxösophagitis, 4–8 Wochen				
Rabeprazol	Rabeprazol/ Pariet 10	Rp	GER symptomatisch, auch bedarfsweise, Langzeitbehandlung der Refluxkrankheit				
	Pariet 20	Rp	erosive ulzerative Refluxösophagitis, 4–8 Wochen, auch Langzeitbehandlung und symptomatisch	Ulcus duodeni, 4–8 Wochen, Ulcus ventriculi, 6–12 Wochen	Zollinger-Ellison-Sy.		H.p. Eradikation – zweimal täglich
	Rabeprazol 20	Rp	erosive ulzerative Refluxösophagitis, 4–8 Wochen, auch Langzeitbehandlung und symptomatisch	Ulcus duodeni, 4–8 Wochen, Ulcus ventriculi, 6–12 Wochen	Zollinger-Ellison-Sy.		

Tabelle 1: Auf dem deutschen Markt verfügbare Protonenpumpenhemmer mit ihren zugelassenen Indikationen und Angaben der Fachinformationen zur Therapiedauer. Rp.= rezeptpflichtig, Ap.= nicht rezeptpflichtig, H. p.= Helicobacter pylori.

Die häufigsten Varianten der gastroösophagealen Refluxerkrankung sind die Refluxösophagitis einerseits und die endoskopisch negative oder nicht-erosive Refluxerkrankung andererseits. Der Anteil der Fälle mit endoskopisch unauffälligem Befund wird auf mehr als die Hälfte geschätzt. Die meisten klinischen Studien zur medikamentösen Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung wurden an Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Refluxösophagitis durchgeführt. Bei den Ergebnisparametern ist zu unterscheiden zwischen der Abheilung der Ösophagitis bei einer endoskopischen Kontrolle einerseits und der Besserung der Symptome andererseits.

Als pathophysiologischer Mechanismus der Refluxerkrankung wird eine Motilitätsstörung im Bereich des gastroösophagealen Übergangs angenommen. Diese kann derzeit pharmakologisch jedoch nicht mit hinreichend wirksamen und hinsichtlich der Risiken vertretbaren Mitteln beeinflusst werden. Daher wird in erster Linie das Prinzip der Säurehemmung verfolgt, die die durch den sauren Magensaft im distalen Ösophagus ausgelösten Beschwerden und Gewebsläsionen vermindern soll.

Erosive Refluxösophagitis

Eine systematische Übersicht zur Abheilung der Refluxösophagitis wurde von einer Cochrane Arbeitsgruppe zuletzt 2006 aktualisiert.¹⁰ Obwohl dieses Review mittlerweile wegen der seither unterbliebenen Aktualisierung zurückgezogen wurde, liegen die Ergebnisse den meisten aktuellen Leitlinien zugrunde: Durch mehrere Studien ist eine relevante Überlegenheit der PPI in Standarddosierungen gegenüber Placebo und gegenüber

den H₂-Blockern und Prokinetika belegt. Eine Abheilung der entzündlichen Veränderungen konnte nach 8 Wochen durch Standarddosierungen aller PPI bei ca. 70–90% der Patienten erreicht werden. Niedrig dosierte PPI schnitten signifikant schlechter ab, der Unterschied war jedoch gering. Höher dosierte PPI (außer Esomeprazol) verbesserten die Abheilung nicht signifikant (Tabelle 2).

	abgeheilte Refluxösophagitis	Symptomlinderung
Placebo	20 – 30 %	5 – 20 %
PPI Standarddosis	70 – 90 %	40 – 80 %
PPI reduzierte Dosis	65 %	80 %
PPI erhöhte Dosis (alle)	80 – 95 %	75 %
PPI erhöhte Dosis (ohne Esomeprazol)	80 – 90 %	70 – 80 %
Esomeprazol 40 mg	90 – 95 %	40 – 70 %
H ₂ -Blocker	40 – 60 %	40 – 60 %

Tabelle 2: Ergebnisse der Kurzzeittherapie der erosiven Refluxösophagitis, gerundete Mittelwerte durch Zusammenfassung verschiedener Vergleiche aus dem Cochrane Review¹⁰

In diesem Cochrane Review wurde zur besseren Vergleichbarkeit beim Esomeprazol 20 mg als Standarddosis gewertet, obwohl nach den Angaben des Herstellers 40 mg Esomeprazol als Standarddosis angesehen und damit 20 mg Omeprazol gleichgesetzt wird. Ein Vergleich der säurehemmenden Potenz der einzelnen Wirkstoffe wird weiter unten referiert. Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen PPIs fanden sich bei paarweisen Vergleichen der Standarddosierungen nicht. 40 mg Esomeprazol führte zu einer geringen aber signifikanten Verbesserung der Abheilungsrate im Vergleich zu PPIs in Standarddosierungen.

Da die Abheilung vom initialen Schweregrad der Ösophagitis abhängt, wird für die Schweregrade Los Angeles A und B (Erosionen auf die Mukosafalten beschränkt) eine 4-wöchige Therapie mit an-

schließendem Auslassversuch, für die Schweregrade Los Angeles C und D eine 8-wöchige Therapie mit anschließender Dosisreduktion empfohlen.⁸ Bei unzureichender Symptomkontrolle oder fehlender Abheilung nach 8 Wochen (sofern eine endoskopische Kontrolle erfolgte) wird die Fortsetzung der PPI-Behandlung in doppelter Dosis empfohlen. In therapierefraktären Fällen ist eine erneute endoskopische und funktionelle Diagnostik angezeigt.

Die Ergebnisse bezüglich der Symptombefreiung oder -linderung sind stärker von den Methoden zur Erfassung der Beschwerden abhängig und daher heterogen. Insgesamt zeigt sich im Vergleich zur Abheilung bei endoskopischer Kontrolle ein Trend zu geringeren Erfolgsraten in allen PPI-Studien, in denen dieser Ergebnisparameter ausgewertet wurde (Tabelle 2).

Reflux ohne Ösophagitis

Wie sieht es aus mit der Behandlung der endoskopisch negativen gastroösophagealen Refluxerkrankung und der symptomatischen Behandlung endoskopisch nicht untersuchter Patienten? In Studien an Patienten mit unauffälligem endoskopischen Befund hörte das Sodbrennen unter PPI nach dem Ergebnis einer weiteren Cochrane Übersicht¹¹ nur in 25–50 % der Fälle auf (Placebo 5–20 %).

Bei der Bewertung des Nutzens einer Behandlung ohne vorherige endoskopische Untersuchung wurden auch Studien ausgewertet, in denen die Patienten zwar endoskopierte wurden, die Therapie jedoch unabhängig vom Untersuchungsergebnis erfolgte. In diesen Studien kam es unter PPI in 65–75 % zur Remission des Sodbrennens.

Eine Studie¹² enthielt einen direkten Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Nachweis entzündlicher Veränderungen. Die symptomlindernde Wirksamkeit von Esomeprazol (relativ zu Placebo) war bei den Patienten mit nachgewiesenen erosiven Läsionen deutlicher. Bei Patienten ohne endosko-

pisch nachgewiesene Erosionen scheint die Wirksamkeit von Omeprazol mit dem Ausmaß des in einer pH-Metrie nachweisbaren sauren Refluxes zuzunehmen.¹¹

Die endoskopisch negative Refluxerkrankung ist nur über die typische Symptomatik (Sodbrennen und saures Aufstoßen) und den Ausschluss anderer Ursachen definiert und damit im Einzelfall nicht oder nur durch das Ansprechen auf eine säurehemmende Therapie von der Dyspepsie abzugrenzen. pH-Metriem werden nur in wenigen Fällen durchgeführt. Die Beschwerden sprechen individuell unterschiedlich gut auf die säurehemmende Behandlung an. Daher kann angenommen werden, dass verschiedene und teilweise noch ungeklärte pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen, darunter auch säureunabhängige. Differentialdiagnostisch sind auch Thoraxschmerzen kardialer und anderer nicht-ösophagealer Ursache in Betracht zu ziehen. Wird eine säureabhängige Verursachung aufgrund der typischen Symptomatik (Sodbrennen) vermutet, so sollte eine PPI Therapie anderen medikamentösen Behandlungen überlegen sein. Dennoch kann aus einem Anspre-

chen auf die säurehemmende Therapie nicht mit Sicherheit auf die Verursachung rückgeschlossen werden. Das ist vor allem zu berücksichtigen, wenn die symptomatische Besserung erst nach sukzessiven Dosissteigerungen eintritt.

Seit Mitte 2009 ist Omeprazol 20 mg, mittlerweile auch Esomeprazol 20 mg und Pantoprazol 20 mg in rezeptfreien Packungen von 14 Tabletten für

eine auf maximal 2 Wochen (Pantoprazol bei nicht täglicher Einnahme auch bis 4 Wochen) begrenzte Behandlung von Reflux-Symptomen (z. B. Sodbrennen und saures Aufstoßen) bei Erwachsenen rezeptfrei erhältlich. Bei Beachtung der Hinweise in der Packungsbeilage gilt die Selbstmedikation als sicher in Bezug auf relevante Nebenwirkungen oder eine eventuelle Verschleppung erforderlicher Diagnostik.¹³

Lebensstilveränderung angezeigt?

Es gibt umfangreiche Untersuchungen über die epidemiologischen Assoziationen der Refluxerkrankung mit Übergewicht und anderen lebensstilbezogenen Risikofaktoren. Die Datenlage zur Beeinflussung der Ösophagitis und der Refluxsymptomatik durch Veränderungen im Bereich des Lebensstils ist jedoch sehr lückenhaft. Die vorliegenden Interventionsstudien sind meist klein und methodisch oftmals mangelhaft. Die vorgeschlagenen Interventionen sind in ihrer Umsetzung zum Teil problematisch.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit¹⁴ bestätigt unter Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien und prospektiver Beobachtungsstudien den Nutzen einer Gewichtsreduktion bei adipösen Refluxpatienten. Bei normgewichtigen Rauchern bessert Nikotinkarenz die Refluxsymptome. Außerdem wird eine Schlafposition mit erhöhtem Kopfteil

(Nutznachweis nur für 28 cm, nicht für 15 cm!) oder in Linksseitenlage empfohlen.¹⁵ Der Abstand der letzten Mahlzeit zum Schlafenlegen wurde in einer Crossover Studie getestet. Es zeigte sich weniger Reflux bei 6 Stunden Abstand im Vergleich zu 2 Stunden.¹⁴

Eine Fülle von weiteren Vorschlägen wurde mit inkonsistenten Ergebnissen getestet: reduzierter Konsum von Alkohol, Kaffee und Fruchtsäften, Vermeiden von schnellem Essen, großen, fettreichen oder kohlehydratreichen Mahlzeiten, kohlen säurehaltigen Getränken, Zwiebeln und Schokolade, vermehrt faserreiche Kost, einstündiger Spaziergang oder das Kauen von Kaugummi 30 – 60 Minuten nach den Mahlzeiten.¹⁶ Viele Refluxpatienten nutzen die eine oder andere dieser Maßnahmen aufgrund ihrer persönlichen Erfahrungen und reduzieren damit erfolgreich die Häufigkeit der Beschwerden und bei symptomgesteuerter Therapie auch den Verbrauch der Medikamente.¹⁵

Dauertherapien zur Rezidivverhütung

Nach dem Absetzen der säurehemmenden Medikamente kommt es bei erosiver Refluxösophagitis häufig zu Rezidiven, so dass sich die Frage nach einer medikamentösen Dauerbehandlung stellt. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Refluxösophagitis im Allgemeinen keine progrediente Erkrankung ist. Sind durch die initiale Endoskopie Komplikationen wie Barrett-Ösophagus, Adenocarcinom und Strikturen ausgeschlossen, so ist im weiteren Verlauf nicht mit einem Fortschreiten und der Ausbildung von Komplikationen zu rechnen. Routinemäßige endoskopische Kontrollen gehören nicht zum Standard.^{8,17} Die Dauerbehandlung kann weitgehend nach der Symptomatik ausgerichtet werden.

Der Nutzen einer säurehemmenden Dauertherapie bei Barrett-Ösophagus ist nicht durch kontrollierte Studien belegt, wird aber aufgrund von theoretischen Überlegungen erhofft.¹⁸ Die AspECT Studie (NCT00357682) untersucht derzeit, ob Esomeprazol (20 oder 80 mg/Tag) alleine oder in Kombination mit 300 mg ASS die Inzidenz der Ösophagus-Adenokarzinome reduziert. Ein Placeboarm ist nicht vorgesehen. Ergebnisse werden 2017 erwartet.¹⁹

Nach einer 2004 erschienenen und seither nicht mehr aktualisierten Cochrane Übersicht²⁰ sind für die Erhaltungstherapie PPI sowohl in der Standarddosierung als auch in einer halbierten Erhaltungsdosis deutlich besser als Placebo in Bezug auf die anhaltende Rückbildung der endoskopisch sichtbaren Entzündung als auch in Bezug auf die Beschwerden. Der Unterschied zwischen den Dosierungen ist gering (Tabelle 3). H₂-Blocker sind nur in Bezug auf die Symptomlinderung signifikant besser als Placebo. Den PPI sind sie bei der erosiven Refluxösophagitis unterlegen.

Bei der endoskopisch negativen gastroösophagealen Refluxerkrankung bleiben ca. 50 % der Patienten in Studien mit Beobachtungszeiträumen von 6–12 Monaten unter Placebo rezidivfrei.⁸ Da das Behandlungsziel für diese Patienten sich auf die Beschwerdereduktion beschränkt, kann hier eine symptomabhängige Weiterbehandlung („on demand“) erfolgen. Dabei können auch H₂-Blocker¹¹ und Antacida einen Stellenwert haben.

	Anhaltend abgeheilte Refluxösophagitis	Anhaltende Symptomlinderung
Placebo	20 %	25 %
Standarddosis	80 %	70 %
Erhaltungsdosis	70 %	60 %

Tabelle 3: Ergebnisse der Langzeittherapie der erosiven Refluxösophagitis mit PPI, gerundete Mittelwerte durch Zusammenfassung verschiedener Vergleiche aus dem Cochrane Review²⁰

Prophylaxe bei Behandlung mit NSAR?

Die Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zur Behandlung von Arthrosen²¹ gehen davon aus, dass während einer Dauertherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) unabhängig von der COX-1- oder COX-2-Selektivität innerhalb von 6 Monaten bei 12 bis 20 % ein gastroduodenales Ulkus auftritt.²² Daher sollte geprüft werden, ob auch weniger nebenwirkungsträchtige Mittel wie Paracetamol oder topische NSAR zur Schmerzbehandlung ausreichen. Zur Senkung des Risikos wird außerdem empfohlen, NSAR in der niedrigsten wirksamen Dosierung und nur für die unbedingt erforderliche Dauer anzuwenden. Eine Bevorzugung bestimmter Wirkstoffe lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht begründen. Etoricoxib sollte wegen eines schlechteren Kosten-Nutzen-Verhältnisses nachrangig eingesetzt werden.

Eine längerfristige Behandlung mit NSAR bei Arthrose soll laut NICE immer durch eine prophylaktische Verordnung von PPI ergänzt werden. Dadurch wird das Ulcusrisiko auf 3–5 % gesenkt und das Risiko ernsterer gastrointestinaler Nebenwirkungen von 2,7 auf 1 %. Eine Beschränkung der Prophylaxe auf Hochrisikopatienten erscheint angesichts des Überwiegens der hohen Risiko-

Kategorie unter den Arthrosepatienten²³ ebenso wenig sinnvoll wie eine Orientierung an NSAR-induzierten Symptomen – diese gehen den relevanten Komplikationen nicht regelhaft voran. Als weitere Nebenwirkungen und (relative) Kontraindikationen der NSAR sind Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Risikofaktoren zu beachten und bei der Wirkstoffauswahl zu berücksichtigen.²⁴

Die wissenschaftliche Datenlage ergibt bei der Prophylaxe der durch NSAR induzierten Ulzera eine Überlegenheit von PPI gegenüber H₂-Blockern und bezüglich der Verhütung des Ulcus duodeni auch gegenüber Misoprostol. Zur Prophylaxe der durch NSAR induzierten Ulzera sind Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol in den 20 mg Dosierungen zugelassen, Lansoprazol 15 und 30 mg. Bei Nachweis einer *Helicobacter pylori* Infektion (ohne anamnestisches Blutungsereignis) ist eine H. p. Eradikation ebenso effektiv zur Verhütung eines NSAR-induzierten Ulcus wie eine PPI-Begleitmedikation.²⁵ Nach einer Fall-Kontrollstudie werden auch die seltenen Blutungen im Jejunum und Ileum durch NSAR begünstigt. PPI haben hier keinen protektiven Effekt.²⁶

Prophylaxe bei Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS?

Eine generelle Empfehlung zur vorbeugenden Verordnung von PPI neben den zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eingenommenen Acetylsalicylsäure-(ASS)-Präparaten wird wegen bestehender Unklarheiten bezüglich des Nettonutzens nicht ausgesprochen.²⁷ In einer Metaanalyse von randomisierten und Beobachtungsstudien wurde das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen unter ASS Monotherapie quantifiziert:²⁸ Unter ASS kam es zu 1,2 zusätzlichen Blutungen je 1000 Patientenjahren.

Angesichts der weitverbreiteten Verordnung von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer kommt es trotz des insgesamt niedrigen Risikos zu einer relevanten Inzidenz der gastrointestinalen Blutungskomplikationen. Daher liegt es nahe, Gruppen mit höherem Risiko zu ermitteln und präventive Strategien zu testen. Das Blutungsrisiko gilt als erhöht bei Patienten mit Ulcusanamnese bzw. anamnestischer gastrointestinaler Blutung, bei über 65 (oder 75)-jährigen, *Helicobacter* Positiven, gleichzeitiger Behandlung mit NSAR, Glucocorticoiden,

einem weiteren Plättchenhemmer oder Antikoagulans. In einer Metaanalyse von Placebo kontrollierten Studien (Dauer von 4 bis 52 Wochen) bei Patienten mit hohem gastrointestinalem Blutungsrisiko senkten PPI die Anzahl oberer gastrointestinaler Blutungen von 1,8 % auf 0,3 %.²⁹ Die größte einbezogene Studie (COGENT) verglich zusätzlich zu ASS verabreichtes Clopidogrel mit und ohne Omeprazol und zeigte eine Senkung der oberen gastrointestinalen Blutungen durch den PPI von 1,2 % auf 0,2 % mittels Kaplan-Meyer-Verfahren hochgerechnet auf 180 Tage.³⁰

Eine mögliche nachteilige Auswirkung von PPI auf das kardiovaskuläre Risiko wurde erstmals aufgrund einer pharmakokinetischen Interaktion von Omeprazol/Esomeprazol mit Clopidogrel vermutet.³¹ In der bereits erwähnten randomisierten und kontrollierten COGENT-Studie hat sich die klinische Relevanz der Interaktion nicht bestätigt.³⁰ Nach einer Metaanalyse von randomisierten und Beobachtungsstudien handelt es sich eher um eine Assoziation, die sich aus der häufigeren PPI-Verordnung bei Patienten mit gleichzeitig erhöhtem kardiovaskulären Risiko ergibt.³² Weitere Beobach-

tungsstudien haben unabhängig von der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bei PPI-Anwendern eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten³³ und Schlaganfällen³⁴ gefunden, die hypothetisch auf eine direkte Wirkung von PPI auf Blutgefäße zurückgeführt wird. Eine Berücksichtigung dieser Hinweise bei Therapieentscheidungen ist bei dem derzeitigen Erkenntnisstand weder möglich noch ratsam.

Auch für die duale Plättchenhemmung wird eine prophylaktische Begleitmedikation mit PPI nur beim Vorliegen zusätzlicher Risiken für obere gastrointestinale Komplikationen empfohlen.³⁵ Bei antithrombotischen Kombinationstherapien ist zu berücksichtigen, dass das ebenfalls erhöhte Risiko nicht gastrointestinaler Blutungen sowie von Blutungen aus dem mittleren und unteren Gastrointestinaltrakt durch PPI nicht beeinflusst wird. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich. Unter den in den Fachinformationen der PPI aufgeführten zugelassenen Indikationen findet sich die Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen unter Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung nicht.

Off Label Anwendungen

Zum Nutzen von PPI bei funktioneller Dyspepsie findet ein aktuelles Cochrane Review 23 randomisierte Studien (davon 16 mit Placebo Kontrolle) von maximal 8 Wochen Dauer und insgesamt mäßiger Qualität. In den Placebogruppen persistierten relevante dyspeptische Beschwerden im Durchschnitt bei 30 % der Patienten, unter PPI mit 25 % signifikant weniger.³⁶ Eine Beschwerdebesserung unter PPI wäre bei nicht endoskopierten oder endoskopisch negativen Refluxpatienten (nicht sicher von Dyspepsie abgrenzbar) nicht überraschend. Die Evidenz der PPI bei Dyspepsie wurde im Deutschen Ärzteblatt als „nicht überzeugend“ beurteilt.³⁷

Eine Glucocorticoidtherapie steigert das Risiko NSAID-induzierter Ulzera und Blutungen. In der Monotherapie ist das Risiko jedoch so gering, dass ein „Magenschutz“ durch PPI nicht indiziert ist.³⁸ Auch für einen relevanten Nutzen eines „Magenschutzes“ bei Multimedikation⁴ oder bei Krebspatienten³⁹ gibt es keine ausreichende Evidenz.

Anderweitig nicht erklärter chronischer Husten und diverse Symptome im Halsbereich werden gelegentlich als Symptom einer Refluxkrankheit gedeutet und versuchsweise mit PPI behandelt. Die Evidenz spricht jedoch nicht für eine Wirksamkeit, wenn keine typischen Symptome oder Befunde eines gastroösophagealen Refluxes vorliegen.^{40,41}

Interaktionen

Ein unterschiedliches Potential für Arzneimittelwechselwirkungen der PPI wird seit der Markteinführung des ersten Analogpräparates (Pantoprazol) aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung diskutiert.⁴² Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu klinisch relevanten Interaktionen zwischen PPI und anderen Medikamenten fand viele Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen randomisierter und Beobachtungsstudien. Unterschiede zwischen den einzelnen PPI waren nicht eindeutig zu belegen.⁴³ Bezüglich des Auftretens akuter Herzinfarkte und der Gesamtmortalität bei Kombination mit Throm-

bozytenaggregationshemmern schnitten Pantoprazol und Rabeprazol in Beobachtungsstudien eher ungünstiger ab als andere PPI. Es gibt Hinweise auf eine reduzierte Wirksamkeit der folgenden Wirkstoffe bei Kombination mit PPI: Bisphosphonate, Antibiotika, Antikoagulantien, Metformin, Mycophenolat Mofetil und Nelfinavir. Das Ansprechen von metastasierten Mammakarzinomen auf die Kombination von Docetaxel und Cisplatin könnte dagegen durch PPI sogar verbessert werden. Die Qualität der Evidenz für diese Interaktionen ist jedoch gering.⁴³

Relative Potenz der Wirkstoffe

Alle PPI werden nach der Resorption über die Blutbahn in die Canaliculi der Parietalzellen transportiert. Im dort herrschenden sauren Milieu werden sie durch Protonierung vollständig zu optisch inaktiven tetrazyklischen Sulfenamiden umgewandelt, die die H⁺/K⁺ ATPase („Protonenpumpe“) durch eine kovalente Bindung an einen Cysteinrest irreversibel hemmen.⁴⁴ Die Einnahme 30 Minuten präprandial soll die Wirkung durch das Zusammentreffen des maximalen Plasmaspiegels mit der prandial stimulierten Säuresekretion verbessern. Die Säurebildung kommt durch die bei abfallenden Plasmaspiegeln neu synthetisierte H⁺/K⁺ ATPase wieder in Gang. Die Wirkdauer geht damit über die Plasmahalbwertszeit hinaus. Eine vorzeitige intragastrale „Aktivierung“ der PPI durch Magensäure macht sie unwirksam und wird durch eine entsprechende Galenik verhindert.⁴⁴ Hinweise der Hersteller zur Anwendbarkeit über eine Magensonde müssen beachtet werden.

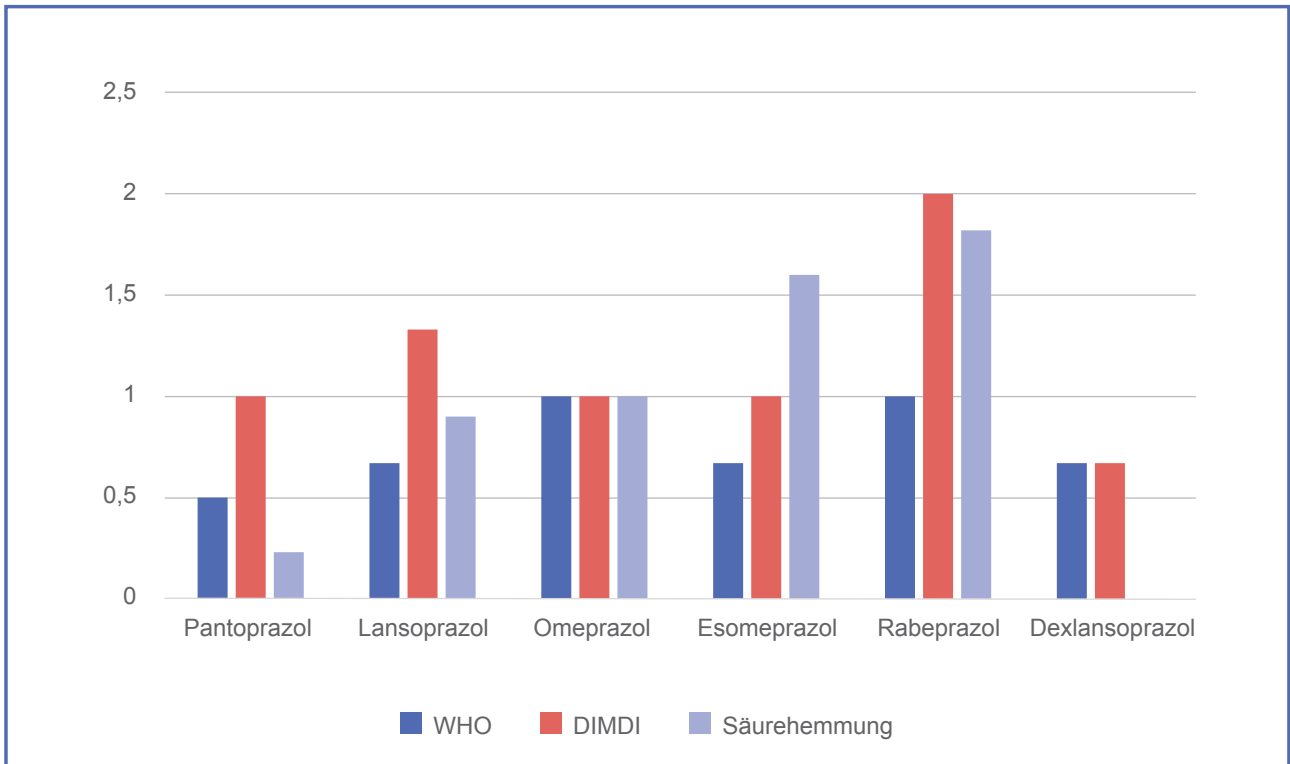
Anders als bezüglich der klinisch relevanten Interaktionen scheint es in der dosisabhängigen Wirksamkeit Unterschiede zwischen den Wirkstoffen aus der Gruppe der PPI zu geben. Die in den jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Präparate aufgeführten zugelassenen Indikationen sind nach den

verfügbaren Dosierungen differenziert (Tabelle 1). Dieser Differenzierung liegen die Dosierungen zugrunde, die in den für die Zulassung vorgelegten klinischen Studien angewandt wurden. Entsprechendes gilt für die Definition der Standardtagesdosen (DDD) durch die WHO. Bei den DDD wurde durch das dafür zuständige DIMDI eine „Anpassung an Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland“ vorgenommen, die zu einer Absenkung der DDD für 4 Wirkstoffe geführt hat.⁴⁵ Pantoprazol und Esomeprazol sind damit auf mg-Basis als gleich wirksam wie Omeprazol eingestuft. Die Äquivalenzdosierungen (Vergleichsgrößen) für die Festbetragsfestsetzung wurden an die vom DIMDI festgelegten DDD angepasst.

In einer Metaanalyse wurden aus Studien mit dem Surrogatparameter der 24-Stunden-Magen-pH-Messung Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt.⁴⁶ Die Analyse musste in 3 Gruppen stratifiziert werden, da Patienten mit Refluxkrankheit für eine angestrebte pH-Anhebung fast die doppelte Dosierung im Vergleich mit gesunden Freiwilligen benötigten, während bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten eine entsprechende pH-Anhebung bereits mit 20% der Dosis erreicht wurde. Die maximal mit den einzelnen PPI erreich-

bare Säurehemmung unterschied sich nicht. Es zeigte sich, dass bezogen auf die eingesetzte Wirkstoffmenge in mg Esomeprazol und Rabeprazol stärker, Pantoprazol und Lansoprazol schwächer als die Referenzsubstanz Omeprazol waren. Die Ergebnisse sind in der Grafik den aus der DDD-Fest-

legung abgeleiteten relativen Wirkstärken gegenübergestellt. Der Wirkstärkenvergleich kann helfen, die Auswahl des Wirkstoffes und die Festlegung der Dosierung im Rahmen der zugelassenen Indikationen je nach dem erwünschten Ausmaß der Säurehemmung zu treffen.



Grafik: Relative Potenz der PPI im Vergleich zu Omeprazol, abgeleitet aus den DDD nach WHO und DIMDI sowie den Dosis-Wirkungs-Beziehungen der zitierten Metaanalyse. Werte unter 1 entsprechen einer geringeren, Werte über 1 entsprechen einer stärkeren Säurehemmung.

Nebenwirkungen – echte und vermutete

PPI gelten allgemein als gut verträglich und nebenwirkungsarm. Die Nebenwirkungen der verschiedenen Wirkstoffe stimmen weitgehend überein. In den entsprechenden Fachinformationen sind als häufige Nebenwirkungen genannt: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen. Derartige Be-

schwerden sind so häufig, dass eine kausale Zuordnung zum Arzneimittel nicht sicher möglich ist. Auch die als selten auftretend angegebenen Nebenwirkungen werden sich im Einzelfall nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dem Arzneimittel zuordnen lassen.

Infektionen

Eine physiologische Funktion der Magensäure liegt in der Keimreduzierung des Magens und Dünndarms.⁴⁷ Eine Säurehemmung verändert das Mikrobiom des Darms. Es ist aber nicht abschließend geklärt, ob die Einnahme von Säurehemmen das Risiko für Darminfektionen⁴⁸ mit Salmonellen, *Campylobacter* oder *Clostridium difficile* erhöht,⁴⁹ oder Rezidive *Clostridium difficile* assoziierter Erkrankungen begünstigt.⁵⁰ Ein Verzicht auf indizierte PPI-Verordnungen stellt im Gegensatz zu Hygiene-Maßnahmen keinen Beitrag zur Eindämmung von Infektionen dar.

Die vermutete Assoziation von PPI mit ambulant erworbenen Pneumonien hat sich in aktuelleren Untersuchungen⁵¹ nicht bestätigt. Aufgrund von Fall-Kontrollstudien werden Assoziationen zwischen PPI-Einnahme und Listeriosen⁵² bzw. Säurehemmung und Tuberkulosen⁵³ vermutet, können aber zur Zeit nicht als belegt angesehen werden.

Frakturen

Durch eine Fall-Kontrollstudie aus Großbritannien mit Aufarbeitung von 13 556 Hüftfrakturen entstand 2006 der Verdacht einer Förderung osteoporotischer Frakturen durch PPI.⁵⁴ Insgesamt ist die Datenlage nicht einheitlich.⁵⁵ Eine 2011 publizierte Metanalyse von 9 Beobachtungsstudien fand eine signifikante odds ratio von 1,25 für das Auftreten von Hüftfrakturen unter PPI-Einnahme (NNH = number needed to harm: 2672), für Wirbelfrakturen war die odds ratio 1,5 (NNH: 337).⁵⁶ Dieses Ergebnis hat aufgrund der Heterogenität und Verzerrungsrisiken einen niedrigen Evidenzlevel.

Knöchel und Rippen) bei über 60-jährigen vor und nach der jeweils ersten PPI Verordnung verglichen. Es fand sich ein erhöhtes Frakturrisiko unter PPI für die über 85-jährigen: Von 45 vier Jahre mit PPI behandelten über 85-jährigen Patienten erlitt zusätzlich einer eine Fragilitätsfraktur.⁵⁷ Der mögliche Mechanismus ist weiterhin unklar. Weder die Calcium-Resorption^{58,59} noch der Knochenmineralgehalt⁶⁰ werden durch PPI beeinflusst. Eine relevante Beeinflussung der Osteoblasten und Osteoklasten ist nicht bewiesen. Sie wird zellbiologisch untersucht.⁶¹

Eine aktuelle britische Fall-Kontrollstudie hat das Auftreten stationär behandelte Fragilitätsfrakturen (Wirbel, Hüfte, Handgelenk, Oberarm, Becken,

Demenz

2016 wurde aufgrund einer als Längsschnittstudie durchgeführten Analyse von Versichertendaten der AOK über eine Assoziation von PPI mit Demenz berichtet.⁶² In einer regen Leserbriefdiskussion wurde auf eine suboptimale statistische Methodik, ungenaue Erfassung der Diagnosen und unzureichende

Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren hingewiesen, unter anderem der mit PPI häufig verbundenen Polymedikation. Eine ebenfalls in Deutschland (mit Daten aus Hausarztpraxen) durchgeführte Fall-Kontrollstudie bestätigte die Assoziation der PPI mit einer neu diagnostizierten Demenz nicht.⁶³

Niere

In 3 prospektiven Kohortenstudien wurde bestätigt, dass es bei Langzeitanwendung von PPI etwas häufiger im Vergleich zu H₂-Blockern und Nichtanwendern zu einer Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz kommt.^{64,65} Ein

akutes Nierenversagen geht nicht regelhaft voran. Es kann sich um Fälle mit einer interstitiellen Nephritis handeln, die aufgrund der unspezifischen Symptomatik nicht immer erkannt werden.⁶⁶

Magnesium und Co.

Seit 2006 wurden unter PPI wiederholt Hypomagnesiämien mit Tremor, Parästhesien, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, Lethargie und/oder Herzrhythmusstörungen als Symptomen beobachtet. Zum Teil waren stationäre Behandlung erforderlich.⁶⁷ Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung sind eine PPI-Dauertherapie und parallele Verordnungen von Diuretika oder Digitalispräparaten.⁶⁸ Herzrhythmusstörungen werden durch eine

Parallelverordnung von QT-Zeit verlängernden Medikamenten begünstigt (<https://crediblemeds.org/>).

Eine ungünstige Beeinflussung der Resorption von Eisen⁶⁹ und Vitamin B12⁷⁰ durch eine Säurehemmung ist theoretisch möglich und scheint sich durch Ergebnisse epidemiologischer Studien zu bestätigen. Es ist jedoch nicht gesichert, dass PPI klinisch manifeste Mangelzustände induzieren.⁷¹

Gegenregulation

Bei Einführung der PPI wurde in Tierversuchen eine reaktive Hypergastrinämie beobachtet, die eine Hyperplasie der (Histamin bildenden) enterochromaffinartigen Zellen (ECL) des Magens induzierte. Die Entwicklung von Carcinoid-Tumoren wurde befürchtet. Diese Bedenken haben sich nicht bestätigt.^{72,73} Sicher ist jedoch, dass die Hemmung eines physiologischen Regelkreises auch eine Gegenregulation auslöst. In zwei Studien mit gesunden Probanden wurde belegt, dass PPI in den ersten 4 Wochen nach Absetzen zu verstärktem Auf-

treten Säure bedingter Symptome führen.⁷⁴ Der Effekt ist am ehesten auf eine reaktive Säurehypersekretion zurückzuführen. Obwohl unklar ist, ob dieser Effekt auch der Beendigung eines therapeutischen Einsatzes von PPI auftritt, wird nach längerer Therapie eine stufenweise Herabdosierung gegenüber einem abrupten Absetzen bevorzugt.⁷⁵

Wie alle wirksamen Medikamente sind auch PPI nicht frei von Nebenwirkungen. Zu den genannten kommen noch seltene idiosynkratische Reaktio-

nen.⁷⁶ Daher sollten die Indikationen für den Einsatz der PPI sorgsam gestellt und regelmäßig überprüft werden. Darüber hinaus sollte die im Einzelfall niedrigste wirksame Dosis, bzw. die mit der geringsten noch ausreichenden säurehemmenden Effektivität verordnet werden. Bei weniger häufigen oder weniger schwerwiegenden Beschwerden können auch nichtmedikamentöse Maßnahmen erwogen werden. In der eingangs erwähnten italienischen Untersuchung wurde nach Aufklärung der Patienten über das Fehlen einer Indikation des PPI das Absetzen von 40 % der Patienten befürwortet und gelang bei 30 %.⁴

Eine aktuelle Übersicht zeigt bei insgesamt niedrigem Evidenzgrad, dass systematisch implementierte Strategien der individuellen Medikationsüberprüfung eher zu einer Reduktion nicht indizierter PPI-Verordnungen führen als allgemeine Fortbildungsmaßnahmen oder bevölkerungsbezogene Aufklärungskampagnen.⁷⁷ Zum Effekt auf klinisch relevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität gibt es allerdings keine Daten. Angesichts der allenfalls schwachen Assoziation bzw. des seltenen Auftretens der zur Zeit diskutierten Nebenwirkungen der PPI ist es wichtig, die eindeutig indizierten Behandlungen nicht unbedacht abzusetzen, sondern im Einzelfall eine rationale Abwägung von Nutzen und Risiko vorzunehmen.⁷⁸

Fazit

Protonenpumpenhemmer sind gut verträgliche, wirksame und nützliche Arzneimittel. Dennoch sollte nicht aus den Augen verloren werden, dass jede medikamentöse Therapie einen Eingriff in physiologische Abläufe darstellt, der bei breiter Anwendung unvermeidlich für einen Teil der Patienten auch nachteilige Auswirkungen haben kann. Bei der Entscheidung sollte daher für jeden einzelnen Patienten geprüft werden, ob der voraussichtliche Nutzen überwiegt. Dabei ist zu bedenken, dass die Säure bedingten organischen Läsionen sich unter PPI-Behandlung mit großer Wahrscheinlichkeit zurückbilden. Die Beschwerdesymptomatik spricht

oftmals weniger gut darauf an, besonders wenn sie primär ohne organische Läsion auftritt. Dosissteigerungen tragen möglicherweise mehr zur Perpetuierung der Beschwerden bei als zur Symptomlinderung. Neben der strikteren Überprüfung der Indikationen kann die Beratung zu nichtmedikamentösen Maßnahmen einen Beitrag zur Abbremsung des international konstatierten Trends zur Überverordnung von PPI² leisten.

Dr. med. Rainer Burkhardt, Oldenburg (Oldb)

Literaturangaben

- Mössner, J. Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. *U. Schwabe und D. Paffrath (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2016, Berlin* 531–552 (2016).
- Lanas, A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol* **111**, 1085–1086 (2016).
- Bashford, J. N. R., Norwood, J. & Chapman, S. R. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* **317**, 452–456 (1998).
- Pasina, L. *et al.* Evidence-based and unlicensed indications for proton pump inhibitors and patients' preferences for discontinuation: a pilot study in a sample of Italian community pharmacies. *J Clin Pharm Ther* **41**, 220–223 (2016).
- Burkhardt, R. CME-Fortbildung – Protonenpumpenhemmer für alle Fälle? *Nieders Aerztebl Heft* **12**, 48–52 (2009).
- Koop, H. & Labenz, J. Ulkuskrankheit – Update. *Gastroenterologie up2date* **12**, 193–208 (2016).
- Xin, Y. *et al.* Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* **16**, 80 (2016).
- Koop, H. *et al.* Gastroösophageale Refluxkrankheit. *AWMF* **021/013** (2014).
- Vakil, N., Zanten, S. V. van, Kahrilas, P., Dent, J. & Jones, R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* **101**, 1900–1920 (2006).
- Moayyedi, P., Santana, J., Khan, M., Preston, C. & Donnellan, C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochr Database Syst Rev* **2**, CD003244 (2007).
- Sigterman, K., Pinxteren, B. van, Bonis, P., Lau, J. & Numans, M. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochr Datab Syst Rev* **5**, CD002095. (2013).
- Johnsson, F., Hatlebakk, J., Klintonberg, A. & Román, J. Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn. *Scand J Gastroenterol* **38**, 347–353 (2003).
- Johnson, D. A. *et al.* The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: an evidence-based review and delphi consensus. *Drugs* **77**, 547–561 (2017).
- Ness-Jensen, E., Hveem, K., El-Serag, H. & Lagergren, J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **14**, 175–182.e3 (2016).
- Csendes, A. & Burdiles, P. Bases científicas del tratamiento médico referente a dieta, hábitos y postura en pacientes con síndrome de reflujo gastroesofágico crónico. *Cir Esp* **81**, 64–69 (2007).
- Vemulapalli, R. Diet and lifestyle modifications in the management of gastroesophageal reflux disease. *Nutr Clin Pract* **23**, 293–298 (2008).
- Lübbbers, H., Mahlke, R., Lankisch, P. G. & Stolte, M. Kontrollendoskopie in der Gastroenterologie. *Dtsch Arztebl International* **107**, 30–36 (2010).
- Elias, P. S. & Castell, D. O. The role of acid suppression in Barrett's esophagus. *Am J Med* **130**, 525–529 (2017).
- Jankowski, J., Bennett, C. & JA., J. Management of Barrett esophagus: a practical guide for clinicians based on the BADCAT and BoB CAT recommendations. *Pol Arch Med Wewn* **125**, 765–770 (2015).
- Donnellan, C., Preston, C., Moayyedi, P. & Sharma, N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochr Datab Syst Rev* **4**, CD003245 (2004).
- National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis – care and management in adults – clinical guideline CG177. (2014).at
<<https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence>>
- Scheiman, J. M. *et al.* Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors – prevention of ulcers by esomeprazole. *Am J Gastroenterol* **101**, 701–710 (2006).
- Vanderstraeten, G. *et al.* Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: The GIRANO study. *J Rehabil Med* **48**, 705–710 (2016).
- Anonymous. Kardiovaskuläre und gastrointestinale UAW nichtsteroidaler Antiphlogistika. *Arzneimittelbrief* **47**, 67 (2013).
- Malfertheiner, P., Chan, F. K. & McColl, K. E. Peptic ulcer disease. *Lancet* **374**, 1449–1461 (2009).
- Nagata, N. *et al.* Acute middle gastrointestinal bleeding risk associated with NSAIDs, anti-thrombotic drugs, and PPIs: a multicenter case-control study. *PLOS ONE* **11**, e0151332 (2016).
- Bibbins-Domingo, K. & U.S. Preventive Services Task Force., al. in behalf of the Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* **164**, 836–845 (2016).
- Valkhoff, V., Sturkenboom, M., Hill, C., Zanten, S. Veldhuyzen van & Kuipers, E. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Can J Gastroenterol* **27**, 159–167 (2013).
- Mo, C. *et al.* Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* **21**, 5382–5392 (2015).

30. Bhatt, D. L. *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* **363**, 1909–1917 (2010).
31. Juurlink, D. N. *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* **180**, 713–718 (2009).
32. Cardoso, R. N. *et al.* Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* **2**, e000248 (2015).
33. Shah, N. H. *et al.* Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE* **10**, e0124653 (2015).
34. Wang, Y.-F. *et al.* Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol* (2017). doi:10.1038/ajg.2017.101
35. Levine, G. N. *et al.* 2016 ACC/AHA Guideline – focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **68**, 1082–1115 (2016).
36. Pinto-Sanchez, M., Yuan, Y., Bercik, P. & Moayyedi, P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochr Datab Syst Rev* **3**, CD011194 (2017).
37. Mössner, J. Indikationen, Nutzen und Risiken von Protonenpumpeninhibitoren. *Dtsch Arztebl International* **113**, 477–483 (2016).
38. Dorlo, T. P. C., Jager, N. G. L., Beijnen, J. H. & Schellens, J. H. M. Protonpomprenmers bij systemisch glucocorticoidgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* **157**, A5540 (2013).
39. Numico, G., Fusco, V., Franco, P. & Roila, F. Proton pump inhibitors in cancer patients: how useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol* **111**, 144–151 (2017).
40. Gibson, P. *et al.* Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **149**, 27–44 (2016).
41. Powell, J., O'Hara, J. & Wilson, J. A. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ* **349**, g5813 (2014).
42. Wedemeyer, R.-S. & Blume, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* **37**, 201–211 (2014).
43. Shamlivan, T. A., Middleton, M. & Borst, C. Patient-centered outcomes with concomitant use of proton pump inhibitors and other drugs. *Clin Ther* **39**, 404–427. e36 (2017).
44. Wallace, J. L. & Sharkey, K. A. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. In L. L. Brunton (ed.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York. 1309–1322 (2011).
45. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Hrsg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Köln 2017. at <<https://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>>
46. Kirchheiner, J. *et al.* Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* **65**, 19–31 (2009).
47. Schubert, M. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* **31**, 479–465 (2015).
48. Eusebi, L. H. *et al.* Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* **32**, 1295–1302 (2017).
49. Novack, L. *et al.* Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS ONE* **9**, e110790 (2014).
50. McDonald, E., Milligan, J., Frenette, C. & Lee, T. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* **175**, 784–791 (2015).
51. Othman, F., Crooks, C. J. & Card, T. R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* **355**, i5813 (2016).
52. Kvistholm Jensen, A., Simonsen, J. & Ethelberg, S. Use of proton pump inhibitors and the risk of listeriosis: a nationwide registry-based case-control study. *Clin Infect Dis* **64**, 845–851 (2017).
53. Hsu, W.-H. *et al.* Acid suppressive agents and risk of *Mycobacterium Tuberculosis*: case-control study. *BMC Gastroenterol* **14**, 91 (2014).
54. Yang, Y., Lewis, J., Epstein, S. & Metz, D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* **296**, 2947–2953 (2006).
55. Schnoll-Sussman, F. & Katz, P. O. Clinical implications of emerging data on the safety of proton pump inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol* **15**, 1–9 (2017).
56. Ngamruengphong, S., Leontiadis, G. I., Radhi, S., Dentino, A. & Nugent, K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* **106**, 1209–1218 (2011).
57. Zirk-Sadowski, J. *et al.* Proton-pump inhibitors and fragility fractures in vulnerable older patients. *Am J Gastroenterol* **112**, 521–524 (2017).
58. Hansen, K. E. *et al.* Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Min Res* **25**, 2786–2795 (2010).
59. Sharara, A. I. *et al.* Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: A prospective matched controlled study. *Metabolism* **62**, 518–526 (2013).

60. Moayyedi, P., Yuan, Y. & Leontiadis, G. on behalf of the C. C. A. Canadian Association of Gastroenterology position statement: hip fracture and proton pump inhibitor therapy – a 2013 update. *Can J Gastroenterol* **27**, 593–595 (2013).
61. Costa-Rodrigues, J., Reis, S., Teixeira, S., Lopes, S. & Fernandes, M. H. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* **280**, 5052–5064 (2013).
62. Gomm, W., Holt, K. von, Thomé, F. & al, et Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* **73**, 410–416 (2016).
63. Booker, A., Jacob, L. E., Rapp, M., Bohlken, J. & Kostev, K. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatr* **28**, 1059–1065 (2016).
64. Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F. & al, et Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* **176**, 238–246 (2016).
65. Xie, Y. *et al.* Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidn Int* **91**, 1482–1494 (2017).
66. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Akute intersitielle Nephritis unter Protonenpumpeninhibitoren. *Dtsch Aerztebl* **104**, A3053 (2007).
67. Zipursky, J. *et al.* Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med* **11**, e1001736 (2014).
68. Stammschulte, T. & Ujeyl, M. Protonenpumpen-Inhibitoren können bei Langzeitanwendung zur Hypomagnesiämie führen. *Arzneiverordnung in der Praxis* **39**, 90–91 (2012).
69. Lam, J. R., Schneider, J. L., Quesenberry, C. P. & Corley, D. A. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterol* **152**, 821–829.e1 (2017).
70. Lam, J., Schneider, J., Zhao, W. & Corley, D. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* **310**, 2435–2442 (2013).
71. Johnson, D. A. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? *Curr Opin Gastroenterol* **32**, 136–140 (2016).
72. Song, H., Zhu, J. & Lu, D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric premalignant lesions. *Cochr Datab Syst Rev* **12**, CD010623 (2014).
73. Waldum, H. L., Hauso, Ø., Brenna, E. & Fossmark, G. Q. & R. Does long-term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scand J Gastroenterol* **51**, 767–773 (2016).
74. Lødrup, A. B., Reimer, C. & Bytzer, P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* **48**, 515–522 (2013).
75. Haastrup, P., Paulsen, M. S., Begtrup, L. M., Hansen, J. M. & Jarbøl, D. E. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* **31**, 625–630 (2014).
76. Jones, M., Tsega, S. & Cho, H. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors in the setting of steroid use: A teachable moment. *JAMA Intern Med* **176**, 594–595 (2016).
77. Wilsdon, T. D., Hendrix, I., Thynne, T. R. J. & Mangoni, A. A. Effectiveness of interventions to deprescribe inappropriate proton pump inhibitors in older adults. *Drugs & Aging* **34**, 265–287 (2017).
78. Koop, H. Säuresuppression im Alter. *Der Gastroenterologe* **7**, 308–313 (2012).