

Wissen



teilen
vermitteln
lernen
fördern

CME-Fortbildung Pharmakotherapie: Protonenpumpenhemmer für alle Fälle

Aktualisierte Version 2020

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

Einleitung

Laut Arzneiverordnungsreport 2019¹ waren im Jahre 2018 die Verordnungen von Protonenpumpenhemmern (PPI) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im zweiten Jahr in Folge leicht rückläufig. Die 2018 insgesamt verordnete Menge umfasst 3,572 Milliarden definierte Tagesdosen (DDD). Im Vergleich zu 2006 liegt die Menge der verordneten PPI über dem Dreifachen. Erhebliche Steigerungen wurden auch in anderen Ländern beobachtet.² Als Ursachen der rückläufigen Verordnungsmenge kommen die Verfügbarkeit rezeptfreier Präparate¹ und die Verbreitung von Meldungen zu unerwünschten Wirkungen³ sowohl bei den verordnenden Ärzten als auch bei den Patienten in Frage.

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.⁴ 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.⁵ Ebenso hoch war der Anteil inadäquater PPI-Verordnungen bei Krankenhausentlassung über 65-jähriger Patienten (2014, Turin).⁶ Eine Analyse von Patientendaten aus Hausarztpraxen in der Region Bologna zeigte das Fehlen einer vom staatlichen Gesundheitsdienst anerkannten Indikation bei 30% der PPI-Anwender. Andererseits waren bei einer vergleichbaren Anzahl von Patienten trotz einer vorliegenden Indikation die PPI-Verordnungen unterblieben.⁷

In dieser Aktualisierung einer 2009 im Niedersächsischen Ärzteblatt erschienenen cme-Fortbildung⁸ soll die aktuelle Evidenzlage zum Nutzen der Protonenpumpenhemmer für verschiedene Indikationen dargelegt und möglichen Behandlungsrissen gegenübergestellt werden. Die quantitativ wichtigsten zugelassenen Indikationen sind die gastroösophageale Refluxerkrankung und die prophylaktische Gabe bei Risikopatienten, die mit nicht-steroidalen 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) 1989 ist nicht in Frage zu stellen. Bereits durch die Einführung der H₂-Rezeptorblocker (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^{9,10}) 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 praktizierten 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 idiopathischen Ulzera ist das Rezidivrisiko hoch, so dass eine langfristige PPI-Prophylaxe empfohlen wird.⁹

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-Leitlinie¹¹ übernommenen Montreal-Klassifikation¹², wenn der Reflux von Mageninhalt störende Symptome und/oder Komplikationen verursacht, häufig 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 Rezidivpro- phylaxe	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 An- sprechen auf 20 mg, auch Rezidivprophylaxe	Zollinger- Ellison-Sy.		H.p. Eradikation bei Ulcus ventriculi/ duodeni – einmal täglich
	Omeprazol 20 mg bei Sodbrennen	Ap	Sodbrennen und saures Aufstoßen kurzzeitig				
Esomeprazol	Esomeprazol/ Nexium mups 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 mups 40	Rp	erosive Refluxösophagitis, 4–8 Wochen	Blutungsrezidivprophylaxe Ulcus ventriculi, 4 Wochen	Zollinger- Ellison-Sy.		
	Esomeprazol 20 bei Sodbrennen/ Nexium Control 20 mg	Ap	Sodbrennen und saures Aufstoßen kurzzeitig				
Pantoprazol	Pantoprazol/Pan- tozol 20	Rp	GER symptomatisch, auch bedarfsweise, Rezidivprophy- laxe Refluxös.			Prophylaxe NSAR-Ulzera bei Risikopat.	
	Pantoprazol/Pan- tozol 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	Sodbrennen und saures Aufstoßen kurzzeitig				
Lansoprazol	Lansoprazol/ Agopton 15	Rp	GER symptomatisch, Rezidivprophylaxe Refluxös.			Prophylaxe NSAR-Ulzera bei Risikopat.	
	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.	Behandlung NSAR-Ulzera + Prophylaxe bei Risikopat.	H.p. Eradikation – zweimal täglich
Dexlansoprazol	Dexilant 30	Rp	symptomatische nicht-erosive Refluxösophagitis, bis 4 Wo- chen, Erhaltungstherapie nach abgeheilte erosiver Refluxöso- phagitis, bis 6 Monate				
	Dexilant 60	Rp	erosive Refluxösophagitis, 4–8 Wochen				
Rabeprazol	Rabeprazol/ Pariet 10	Rp	GER symptomatisch, auch bedarfsweise, Langzeitbehand- lung der Refluxkrankheit				
	Rabeprazol/ Pariet 20	Rp	erosive ulzerative Refluxöso- phagitis, 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

Tabelle 1: Auf dem deutschen Markt verfügbare Protonenpumpenhemmer mit ihren für Erwachsene 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 funktionelle und/oder anatomische Störung der Ventilfunktion 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.¹³ 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 Review¹³

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.¹¹ 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 mit Patienten mit unauffälligem endoskopischen Befund hörte das Sodbrennen unter PPI nach dem Ergebnis einer weiteren Cochrane Übersicht¹⁴ 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 Studie¹⁵ 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 endo-

skopisch nachgewiesene Erosionen scheint die Wirksamkeit von Omeprazol mit dem Ausmaß des in einer pH-Metrie nachweisbaren sauren Refluxes zuzunehmen.¹⁴

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-Metrien 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. Belegt ist eine verstärkte Wahrnehmung der Magensäure im Ösophagus bei Patienten mit persistierenden Symptomen und bei endoskopisch negativer Refluxerkrankung.¹⁶ Hier besteht ein möglicher Ansatzpunkt für psychotherapeutische Interventionen, die allerdings bislang nicht syste-

matisch untersucht wurden.¹⁷ 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 Ansprechen 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.¹⁸

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 Übersichtsarbeit¹⁹ bestätigte 2016 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 (Nutzensnachweis nur für 28 cm, nicht für 15 cm!)

oder in Linksseitenlage empfohlen.²⁰ 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.¹⁹

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.²¹ 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.²⁰

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.²² 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.^{11,23} Die Dauerbehandlung kann weitgehend nach der Symptomatik ausgerichtet werden.

Der Nutzen einer säurehemmenden Dauertherapie bei bestehendem Barrett-Ösophagus ist nicht durch placebokontrollierte Studien belegt, wird aber aufgrund von theoretischen Überlegungen erhofft.²⁴ Die nicht verblindete AspECT Studie untersuchte an über 2500 Patienten, ob Esomeprazol (20 oder 80 mg/Tag) alleine oder in Kombination mit 300 mg ASS über 8 Jahre die Inzidenz eines kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, Ösophagus-Adenokarzinomen oder hochgradigen Dysplasien reduziert. Die höhere Esomeprazol-Dosis verlängerte die Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes signifikant gegenüber der niedrigeren Dosis um 27 % (time ratio 1,27).²⁵ ASS führte im

Vergleich zu Placebo zu einem Trend in die gleiche Richtung, der keine Signifikanz erreichte. Eine wesentliche Auswirkung auf die Inzidenz der Karzinome alleine ließ sich für keinen der Vergleiche belegen.²⁵

Nach einer 2004 erschienenen und 2009 wegen unterbliebener Aktualisierungen zurückgezogenen Cochrane Übersicht²⁶ 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.¹¹ Da das Behandlungsziel für diese Patienten sich auf die Beschwerdereduktion beschränkt, kann hier eine symptomabhängige Weiterbehandlung („on demand“) erfolgen. Dabei können auch H₂-Blocker¹⁴ und Antacida einen Stellenwert haben.

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

Tabelle 3: Ergebnisse der Langzeittherapie der erosiven Refluxösophagitis mit PPI, gerundete Mittelwerte durch Zusammenfassung verschiedener Vergleiche aus dem Cochrane Review²⁶

Prophylaxe bei Behandlung mit NSAR?

Die Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zur Behandlung von Arthrosen²⁷ 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.²⁸ 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 Auswertung der Datenlage 2017 hat die Notwendigkeit einer Aktualisierung der Empfehlungen mit einer differenzierteren Beurteilung der oralen Analgetika und NSAR gezeigt.²⁹ Die Wirksamkeit von Paracetamol bei Hüft- und Kniearthrosen wurde durch eine Netzwerkmetaanalyse³⁰ in Zweifel gezogen. In 2 Studien wurde eine größere gastrointestinale Sicherheit von Celecoxib im Vergleich zu Naproxen und Ibuprofen bei einer Begleitmedikation von 20–40 mg Esomeprazol pro Tag belegt.^{31,32}

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 Risikokategorie unter den Arthrosepatienten³³ ebensowenig sinnvoll wie eine Orientierung an NSAR-

induzierten Symptomen – diese gehen den relevanten Komplikationen nicht regelhaft voran. In randomisierten Studien waren bei Patienten ohne Ulcusanamnese andererseits Ulcuskomplika­tionen unter NSAR so selten, dass eine signifikante Senkung durch PPI nicht zu belegen war.³⁴ Als weitere Nebenwirkungen und (relative) Kontraindikationen der NSAR sind Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Riskofaktoren zu beachten und bei der Wirkstoffauswahl zu berücksichtigen.³⁵

Die wissenschaftliche Datenlage ergibt bei der Prophylaxe der durch NSAR induzierten Ulzera eine Gleichwertigkeit der verschiedenen PPI,³⁴ 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.³⁶ Nach einer NSAID-induzierten Ulcusblutung mit H. p.-Nachweis ist bei einer erforderlichen Wiederaufnahme der NSAR-Therapie eine PPI-Begleittherapie zu empfehlen.³⁷ Nach einer Fall-Kontrollstudie werden auch die seltenen Blutungen im Jejunum und Ileum durch NSAR begünstigt. PPI haben hier keinen protektiven Effekt.³⁸ Bei kombinierter Einnahme von NSAR und PPI kommt es häufiger zu einer mikroskopischen Kolitis.³⁹

Prophylaxe bei Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS?

Eine generelle Empfehlung zur vorbeugenden Verordnung von PPI neben den zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eingenommenen Acetylsalicylsäure-(ASS)-Präparaten wurde 2016 wegen bestehender Unklarheiten bezüglich des Nettoutzens nicht ausgesprochen.⁴⁰ In drei 2018 publizierten Primärpräventionsstudien mit niedrig dosierter ASS zeigte sich ein Überwiegen der Blutungsrisiken im Vergleich zum kardiovaskulären Nutzen.^{41–43} In einer aktuellen Metaanalyse der randomisierten Primärpräventionsstudien wurde das Risiko relevanter Blutungen (major bleeding) unter ASS mit 1,47 % im Vergleich zu 1,02 % unter Placebo angegeben.⁴⁴ In der großen 2019 publizierten COMPASS-Studie waren bei den Teilnehmern mit stabiler atherosklerotischer Erkrankung unter niedrig dosiertem ASS, Rivaroxaban oder einer Kombination beider die gastrointestinalen Ereignisraten niedrig und konnten durch eine randomisiert zugeteilte Prophylaxe mit Pantoprazol nicht signifikant reduziert werden. Bezüglich des sekundären Endpunktes der oberen gastrointestinalen Blutungen zeigte sich eine Verminderung (signifikant ohne Adjustierung für multiple Testungen) mit einer NNT von 1770.⁴⁵

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 75-jährigen,⁴⁶ Helicobacter Positiven, gleichzeitiger Behandlung mit NSAR, Glucocorticoiden, einem weiteren Plättchenhemmer oder Antikoagulans. Es sollte nicht versäumt werden, die Indikation der Thrombozytenaggregationshemmung in diesen Fällen zu überprüfen (Primärprophylaxe bei Hochbetagten?).

In der COGENT-Studie wurde Omeprazol mit Placebo als Magenschutz bei dualer Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel) verglichen. Es zeigte sich eine Senkung der oberen gastrointestinalen Blutungen durch den PPI von 1,2 % auf 0,2 % mittels Kaplan-Meyer-Verfahren hochgerechnet auf 180 Tage.⁴⁷

Eine mögliche nachteilige Auswirkung von PPI auf das kardiovaskuläre Risiko wurde erstmals aufgrund einer pharmakokinetischen Interaktion von Omeprazol/Esomeprazol mit Clopidogrel vermutet.⁴⁸ In der bereits erwähnten randomisierten und kontrollierten COGENT-Studie hat sich die klinische Relevanz der Interaktion nicht bestätigt.⁴¹ 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.⁴⁹

Weitere Beobachtungsstudien haben unabhängig von der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bei PPI-Anwendern eine erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten⁵⁰ und Schlaganfällen⁵¹ gefunden, die hypothetisch auf eine direkte Wirkung von PPI auf Blutgefäße zurückgeführt wird. Eine Metaanalyse von Daten randomisierter Studien mit Refluxpatienten ohne Thrombozytenaggregationshemmer zeigte ein erhöhtes Risiko als Sicherheitsparameter erfasster kardialer Ereignisse, vor allem durch Omeprazol (Verdreifachung) und bei länger als 8 Wochen (Verdoppelung) durchgeführter Therapie.⁵² Ein kausaler Zusammenhang von PPI und kardiovaskulären Ereignissen ist jedoch nach der weiter unten referierten COMPASS-Studie⁵³ mit prospektiver und systematischer Erfassung dieser Ereignisse jedoch unwahrscheinlich.

Während einer dualen Plättchenhemmung kommt es laut bevölkerungsbezogenen Daten aus Dänemark bei 1,7 % der Hochrisiko-Patienten (nach der

Definition der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft – ESC) zu einer oberen gastrointestinalen Blutung pro Jahr, bei niedrigem Risiko 0,7%.⁵⁴ Eine prophylaktische Begleitmedikation mit PPI wird nur beim Vorliegen zusätzlicher Risiken empfohlen.⁵⁵ Nach einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien wird durch den zusätzlichen PPI die Inzidenz der gastrointestinalen Blutungen und der postinterventionellen Angina pectoris (nur in 2 der 5 Studien erfasster sekundärer Endpunkt mit grenzwertiger Signifikanz) gesenkt.⁵⁶ Herzinfarkte, Schlaganfälle, Revaskularisationen

und die kardiovaskuläre Mortalität waren nicht erhöht. 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 fand ein 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.⁵⁷ Eine Beschwerdebesserung unter PPI wäre bei nicht endoskopierten oder endoskopisch negativen Refluxpatienten (nicht sicher von Dyspepsie abgrenzbar) nicht überraschend. Der Einsatz von PPI bei Dyspepsie wurde im Deutschen Ärzteblatt als „evidenzbasiert“ bezeichnet.⁵⁸ In der amerikanischen Leitlinie wird empfohlen, bei ausbleibendem Ansprechen die Therapie zu beenden. Eine Dosissteigerung ist nicht sinnvoll. Alle 6–12 Monate soll ein Auslassversuch unternommen werden.⁵⁹

Eine Glucocorticoidtherapie steigert das Risiko NSAID-induzierter Ulzera und Blutungen. In der Monotherapie ist das Risiko jedoch gering (0,4 – 1,8 %). Eine Häufung von Ulkusblutungen unter oralen Glucocorticoiden ist nicht eindeutig belegt,^{60,61} so dass ein „Magenschutz“ durch PPI nicht indiziert ist.⁶² Auch für einen relevanten Nutzen eines „Magenschutzes“ bei Krankenhausbehandlung auf einer Allgemeinstation ohne zusätzliche Risikofak-

toren,^{63,64} bei Multimedikation⁵ oder bei Krebspatienten⁶⁵ gibt es keine ausreichende Evidenz. 2018 wurde eine multinationale Studie publiziert, in der sich durch die Initiierung einer intravenösen Pantoprazoltherapie (40 mg/Tag) auf Intensivstationen (ca. 60 % internistisch) keine Senkung der Mortalität (nach 90 Tagen) erreichen ließ.⁶⁶ Von 10000 gescreenten Patienten wurden 3298 einbezogen. Die wichtigsten Ausschlussgründe waren Säureblocker-Vorbehandlung, vorangegangene gastrointestinale Blutungen und endoskopisch belegte peptische Ulzera während desselben stationären Aufenthaltes.

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.^{67,68}

Interaktionen

Ein unterschiedliches Potential für Arzneimittelwechselwirkungen der PPI wird seit der Markteinführung des ersten Analogpräparates (Pantoprazol) aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung diskutiert.⁶⁹ 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.⁷⁰ Bezüglich des Auftretens akuter Herzinfarkte und der Gesamtmortalität bei Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern 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, Azol-Antimycotika, Antikoagulantien, Metformin, Mycophenolat Mofetil, Atazanavir, Nelfinavir und Ledipasvir.⁷¹ Die Resorption der antineoplastischen Mittel Dacomitinib, Dasatinib, Erlotinib, Lapatinib und Pazopanib hängt vom Magen-pH ab und kann daher durch PPI beeinträchtigt sein.⁷² Beobachtungsdaten zeigen Hinweise auf negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg.⁷³ 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.⁷⁰

Relative Potenz der Wirkstoffe

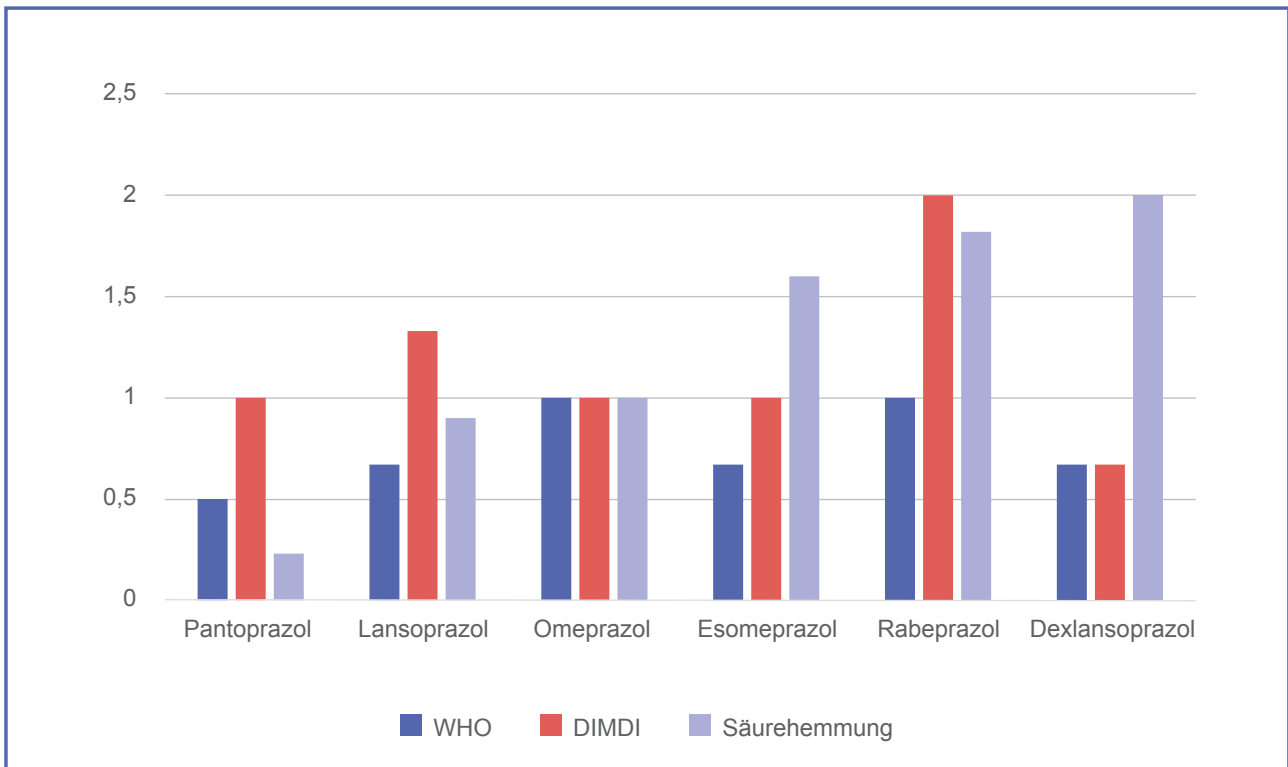
Alle PPI werden nach der Resorption über die Blutbahn in die Canaliculi der Parietalzellen transportiert. Im dort herrschenden sauren Milieu werden sie durch Protonierung vollständig zu optisch inaktiven tetrazyklischen Sulfenamiden umgewandelt, die die H⁺/K⁺ ATPase („Protonenpumpe“) durch eine kovalente Bindung an einen Cysteinrest der aktivierten Form irreversibel hemmen.⁷⁴ Die Einnahme 30 Minuten präprandial soll die Wirkung durch das Zusammentreffen des maximalen Plasmaspiegels mit der prandial durch Aktivierung der H⁺/K⁺ ATPase stimulierten Säuresekretion verbessern. Die Säurebildung kommt durch die bei abfallenden Plasmaspiegeln zusätzlich aktivierte bzw. neu synthetisierte H⁺/K⁺ ATPase wieder in Gang. Die Wirkdauer geht über die Plasmahalbwertszeit hinaus. Die maximale Säuresuppression wird erst nach einigen Tagen erreicht.⁷⁵ Eine vorzeitige intragastrale „Aktivierung“ der PPI durch Magensäure macht sie unwirksam und wird durch eine entsprechende Galenik verhindert.⁷⁴ 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.⁷⁶ 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-Mes-

sung Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt.⁷⁷ 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 erreichbare 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 Er-

gebnisse sind in der Grafik den aus der DDD-Festlegung abgeleiteten relativen Wirkstärken gegenübergestellt. In einer aktuelleren Übersicht wurden die Ergebnisse im Wesentlichen bestätigt.⁷⁸ Es wird hervorgehoben, dass mit Ausnahme von Dexlansoprazol eine zweimal tägliche Verabreichung bezüglich der Zeit mit einem Magen-pH über 4 effektiver ist, als eine einmal täglich verabreichte höhere Dosis. 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 Metaanalyse⁷⁷, für Dexlansoprazol nach Graham und Tansel⁷⁸. 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 der Fachinformation von Omeprazol (als Beispiel) sind als häufige Nebenwirkungen genannt: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen. Derartige Beschwerden 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. Umfangreiche Sicherheitsdaten wurden für Pantoprazol (40 mg täglich) aufgrund einer nachträglichen Ergänzung des Studienprotokolls in einem randomisierten und verblindeten Vergleich zu Placebo bei den 17 598 Teilnehmern der COMPASS-Studie^{79*}, die keine PPI-Vorthera-

pie hatten, erhoben. Die Daten wurden mit Ausnahme der kardiovaskulären Ereignisse durch halbjährliche Befragung der Teilnehmer erhoben. Bei einer im Median 3-jährigen Studienteilnahme kam es zu signifikant vermehrten Darminfektionen unter dem PPI (1,4 % versus 1,0 % unter Placebo), jedoch nicht zu signifikanten Veränderungen der Gesamtmortalität, der Inzidenz von Pneumonien, Frakturen, Nieren-erkrankungen, Diabetes, COPD, Demenz, Krebs-, kardiovaskulären Erkrankungen oder stationären Behandlungen.⁵³ Auf diesem Hintergrund relativieren sich die Assoziationen mit diversen potentiellen Nebenwirkungen und sogar einer erhöhten Gesamtmortalität⁸⁰ in Beobachtungsstudien. Clostridium difficile Infektionen traten in der COMPASS-Studie so selten auf (9 unter Pantoprazol, 4 unter Placebo), dass sich keine Signifikanz ergab.

* Vergleich von Rivaroxaban mit und ohne ASS versus ASS-Monotherapie bei Patienten mit stabiler atherosklerotischer Erkrankung.

Infektionen

Eine physiologische Funktion der Magensäure liegt in der Keimreduzierung des Magens und Dünndarms.⁸¹ Eine Säurehemmung verändert das Mikrobiom des Darms. Es spricht viel dafür, dass die Einnahme von Säurehemmen das Risiko für Reisediarrhoe und Darminfektionen^{82–84} mit Salmonellen, Campylobacter oder Clostridium difficile⁸⁵ erhöht, Rezidive Clostridium difficile assoziierter Erkrankungen⁸⁶ und eine intestinale Besiedlung mit multiresistenten Organismen⁸⁷ begünstigt. Ein Verzicht auf eindeutig indizierte PPI-Verordnungen stellt im Gegensatz zu Hygiene-Maßnahmen keinen Beitrag zur Eindämmung von Infektionen dar.

Eine vermutete Assoziation von PPI mit ambulant erworbenen Pneumonien wird durch systematische Übersichtsarbeiten nicht ausreichend gestützt,^{88,89} da das Auftreten im ersten Monat der PPI-Therapie für eine Verzerrung durch die Indikationsstellung spricht.⁹⁰ Aktuellere Beobachtungsstudien scheinen die Assoziation für Patienten ab 60 Jahren (England)⁹¹, Diabetiker (China)⁹² und Schlaganfallpatienten (Korea, mittlere Beobachtungsdauer 3,95 Jahre nach dem Akutereignis)⁹³ andererseits zu untermauern.

Frakturen

Durch eine Fall-Kontroll-Studie aus Großbritannien mit Aufarbeitung von 13 556 Hüftfrakturen entstand 2006 der Verdacht einer Förderung osteoporotischer Frakturen durch PPI⁹⁴. Insgesamt ist die Datenlage nicht einheitlich.⁹⁰ Aktuelle Metanalysen von Beobachtungsstudien finden eine signifikante Risikosteigerung um 20 bis 30 % für Hüftfrakturen^{95–97} bzw. Frakturen insgesamt^{96,98} unter PPI-

Einnahme. Dieses Ergebnis hat aufgrund der Heterogenität und Verzerrungsrisiken einen niedrigen Evidenzlevel und sollte Therapieentscheidungen nicht beeinflussen. Der mögliche Mechanismus ist weiterhin unklar. Weder die Calcium-Resorption^{99,100} noch der Knochenmineralgehalt¹⁰¹ werden durch PPI beeinflusst.

Demenz

2016 wurde aufgrund einer als Längsschnittstudie durchgeführten Analyse von Versichertendaten der AOK über eine Assoziation von PPI mit Demenz berichtet.¹⁰² In einer regen Leserbriefdiskussion wurde auf eine suboptimale statistische Methodik, ungenaue Erfassung der Diagnosen und unzurei-

chende Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren hingewiesen, unter anderem der mit PPI häufig verbundenen Polymedikation. Eine aktuelle Metaanalyse von 6 Beobachtungsstudien fand keine signifikante Assoziation der PPI mit einer Demenz.¹⁰³

Niere

Mehrere große Beobachtungsstudien haben eine Assoziation der Langzeitanwendung von PPI im Vergleich zu H₂-Blockern und Nichtanwendern mit einer Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz gezeigt.¹⁰⁴ Die Risikoerhöhung liegt im Bereich von 30 %. 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.¹⁰⁵ Obwohl der Zusammenhang quantitativ nicht sehr ausgeprägt ist, spricht die Homogenität der Untersuchungser-

gebnisse für eine Kausalität. Für eine alternative Erklärung durch nicht gemessene Einflussgrößen müssten diese einen wenig wahrscheinlichen starken Zusammenhang sowohl mit der PPI-Verordnung als auch mit Nierenerkrankungen aufweisen.¹⁰⁶ In der zitierten COMPASS-Studie betrug die odds ratio für chronische Nierenerkrankungen 1,17 (nicht signifikant).⁵³ Wie für andere potentiell nephrotoxische Medikamente wird bei einer Dauertherapie eine jährliche Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.⁹⁰

Magnesium und Co.

Seit 2006 wurden unter PPI wiederholt Hypomagnesiämien mit Tremor, Parästhesien, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, Lethargie und/oder Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit-Verlängerung) als Symptomen beobachtet. Zum Teil war eine stationäre Behandlung erforderlich.¹⁰⁷ Risikofaktoren für das Auftreten dieser seltenen, wohl als idiosynkratisch anzusehenden¹⁰⁸ Nebenwirkung, sind eine PPI-Dauertherapie, eine Niereninsuffizienz und parallele Verordnungen von Diuretika, Abführmitteln oder Digitalispräparaten.^{109,110} Herzrhythmusstörungen werden durch eine Parallelverordnung von QT-Zeit verlängernden Medikamenten begünstigt (<https://crediblemeds.org/>). Beim Auftreten eines der ge-

nannten Symptome unter PPI sollte der Magnesiumspiegel bestimmt werden und gegebenenfalls der PPI abgesetzt werden.¹¹¹

Eine ungünstige Beeinflussung der Resorption von Eisen¹¹² und Vitamin B12¹¹³ durch eine Säurehemmung ist theoretisch möglich und scheint sich durch Ergebnisse epidemiologischer Studien zu bestätigen. Eine klinisch manifeste Eisenmangelanämie wird nur in Einzelfällen induziert.^{114,115} Ein Vitamin-B12-Mangel ist unabhängig von der PPI Einnahme im Alter häufiger und wird zusätzlich durch eine vegetarische Ernährung begünstigt.^{83,116}

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.^{117,118} Einige Beobachtungsstudien zeigen eine Assoziation seltener gutartiger Fundusdrüsenpolypen zu langfristiger PPI-Anwendung.¹¹⁹

Die Hemmung eines physiologischen Regelkreises löst im Allgemeinen eine Gegenregulation aus. In zwei Studien mit gesunden Probanden wurde belegt, dass PPI in den ersten 4 Wochen nach Absetzen zu verstärktem Auftreten Säure bedingter Symptome führen.^{120,121} Der Effekt ist am ehesten auf eine reaktive Säurehypersekretion zurückzuführen. Obwohl unklar ist, welche Rolle dieser Effekt im Vergleich zum Wiederauftreten von Krankheitssymptomen bei der Beendigung eines therapeutischen Einsatzes von PPI spielt, wird nach längerer Therapie eine stufenweise Herabdosierung gegenüber einem abrupten Absetzen bevorzugt.¹²²

Wie alle wirksamen Medikamente sind auch PPI nicht frei von Nebenwirkungen. Zu den genannten kommen noch seltene idiosynkratische Reaktionen, z. B. schwere Hautreaktionen.¹²³ 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 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 %.⁵

Eine aktuelle Übersicht zeigt bei insgesamt niedrigem Evidenzgrad, dass systematisch implementierte Strategien der individuellen Medikationsüberprüfung eher zu einer Reduktion indizierter oder unnötig hoch dosierter PPI-Verordnungen führen als allgemeine Fortbildungsmaßnahmen oder bevölkerungsbezogene Aufklärungskampagnen.

nen.¹²⁴ Besonders wichtig erscheint hier die Einbeziehung des Patienten mit Aufklärung über die gegebenenfalls begrenzte Behandlungsdauer bereits bei Erstverordnung. Zunehmend werden PPI-bezogene Informationsmaterialien für Patienten entwickelt.^{125,126} Zum Effekt der auf ein Absetzen oder eine Dosisreduktion zielenden Interventionen auf klinisch relevante Endpunkte der Mortalität, Morbi-

dität 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.¹²⁷

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 säurebedingten organischen Läsionen sich unter PPI-Behandlung mit großer Wahrsein-

lichkeit 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

- Lohse, A. W. & Mössner, J. Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig und J. Klauber (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2019, Berlin* 761–788 (2019).
- Lanas, A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol* **111**, 1085–1086 (2016).
- Ghosh, G., Schnoll-Sussman, F., Mathews, S. & Katz, P. O. Reported proton pump inhibitor side effects: what are physician and patient perspectives and behaviour patterns? *Aliment Pharmacol Ther* **51**, 121–128 (2020).
- 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).
- Fagiano, R. *et al.* Indications, appropriateness and drug interactions of proton pump inhibitors prescribed at hospital discharge in older medical patients. *Geriatr Gerontol Int* **17**, 1238–1240 (2017).
- Tosetti, C. & Nanni, I. Use of proton pump inhibitors in general practice. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **8**, 180–185 (2017).
- 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.* S2k-Leitlinie 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. *Cochrane 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. *Cochrane Database 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).
- Koop, H. Medical Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease Beyond Proton Pump Inhibitors: Where Are We Heading? *Visc Med* **34**, 110–115 (2018).
- Riehl, M. E. & Chen, J. W. The Proton Pump Inhibitor Nonresponder: a Behavioral Approach to Improvement and Wellness. *Curr Gastroenterol Rep* **20**, 34 (2018).
- 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).
- Savarino, E. *et al.* The natural history of gastro-oesophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus* **30**, 1–9 (2017).
- 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. A. Z. *et al.* Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* **392**, 400–408 (2018).
- Donnellan, C., Preston, C., Moayyedi, P. & Sharma, N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* **4**, CD003245 (2004).
- National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis - care and management in adults - clinical guideline CG177 (2014). <<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 CO_x-2 inhibitors - prevention of ulcers by esomeprazole. *Am J Gastroenterol* **101**, 701–710 (2006).

29. National Clinical Guideline Centre. Surveillance report 2017 – Osteoarthritis: care and management (2014) NICE guideline CG177 (2017). <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/surveillance-report-2017-osteoarthritis-care-and-management-2014-nice-guideline-cg177-4550088781/> chapter/Surveillance-decision?tab=evidence>
30. Costa, B. R. da *et al.* Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* **390**, e21 – e33 (2017).
31. Chan, F. K. L. *et al.* Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* **389**, 2375–2382 (2017).
32. Solomon, D. H. *et al.* Differences in Safety of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* **70**, 537–546 (2018).
33. 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).
34. Yang, M. *et al.* Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin* **33**, 973–980 (2017).
35. Anonymous. Kardiovaskuläre und gastrointestinale UAW nichtsteroidaler Antiphlogistika. *Arzneimittelbrief* **47**, 67 (2013).
36. Malfertheiner, P., Chan, F. K. & McColl, K. E. Peptic ulcer disease. *Lancet* **374**, 1449–1461 (2009).
37. Fischbach, W. & Malfertheiner, P. Helicobacter pylori-Infektion Indikationen zu Eradikation, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* **115**, 429–36 (2018).
38. Nagata, N. *et al.* Acute middle gastrointestinal bleeding risk associated with NSAIDs, antithrombotic drugs, and PPIs: a multicenter case-control study. *PLOS ONE* **11**, e0151332 (2016).
39. Verhaegh, B. P. M. *et al.* High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **43**, 1004–1013 (2016).
40. Bibbins-Domingo, K. & U.S. Preventive Services Task Force., *al.* on 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).
41. Gaziano, J. M. *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **392**, 1036–1046 (2018).
42. McNeil, J. J. *et al.* Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* **379**, 1509–1518 (2018).
43. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* **379**, 1529–1539 (2018).
44. Abdelaziz, H. K. *et al.* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* **73**, 2915–2929 (2019).
45. Moayyedi, P. *et al.* Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* **157**, 403–412 (2019).
46. Li, L., Geraghty, O. C., Mehta, Z. & Rothwell, P. M. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* **390**, 490–499 (2017).
47. Bhatt, D. L. *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* **363**, 1909–1917 (2010).
48. Juurlink, D. N. *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* **180**, 713–718 (2009).
49. 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).
50. Shah, N. H. *et al.* Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE* **10**, e0124653 (2015).
51. 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* **112**, 1084–1093 (2017).
52. Sun, S. *et al.* Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* **29**, e12926 (2017).
53. Moayyedi, P. *et al.* Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* **157**, 682–691 (2019).
54. Sehested, T. S. G. *et al.* Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* **40**, 1963–1970 (2019).

55. 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).
56. Khan, M. *et al.* Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **30**, 847–853 (2018).
57. Pinto-Sanchez, M., Yuan, Y., Bercik, P. & Moayyedi, P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD011194 (2017).
58. Madisch, A. *et al.* Diagnose und Therapie der funktionellen Dyspepsie. *Dtsch Arztebl Int* **115**, 222–232 (2018).
59. Moayyedi, P. *et al.* ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **112**, 988–1013 (2017).
60. Reinau, D. *et al.* Glucocorticoids and the Risk of Peptic Ulcer Bleeding: Case–Control Analysis Based on Swiss Claims Data. *Drug Saf* **41**, 725–730 (2018).
61. Ruiz, B. *et al.* Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Clin Pharmacol* **74**, 1503–1511 (2018).
62. Dorlo, T. P. C., Jager, N. G. L., Beijnen, J. H. & Schellens, J. H. M. Protonpomprenemers bij systemisch glucocorticoïdgebruik. *Ned Tijdschr Geneeskde* **157**, A5540 (2013).
63. Cook, D. & Guyatt, G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med* **378**, 2506–2516 (2018).
64. Herzig, S. J. *et al.* Risk Factors for Nosocomial Gastrointestinal Bleeding and Use of Acid-Suppressive Medication in Non-Critically Ill Patients. *J Gen Int Med* **28**, 683–690 (2013).
65. 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).
66. Krag, M. *et al.* Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* **379**, 2199–2208 (2018).
67. Gibson, P. *et al.* Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **149**, 27–44 (2016).
68. 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).
69. Wedemeyer, R.-S. & Blume, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* **37**, 201–211 (2014).
70. Shamliyan, 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).
71. Elias, E. & Targownik, L. E. The clinician's guide to proton pump inhibitor related adverse events. *Drugs* **79**, 715–731 (2019).
72. Schlichtig, K., Dürr, P., Dörje, F. & Fromm, M. F. Arzneimitteltherapiesicherheit bei neuen oralen Antitumortheraeutika. *Dtsch Arztebl International* **116**, 775–782 (2019).
73. Indini, A. *et al.* Impact of Use of Gastric-Acid Suppressants and Oral Anti-Cancer Agents on Survival Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **12**, 998 (2020).
74. 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).
75. Hunt, R. H. & Scarpignato, C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol* **16**, 570–590 (2018).
76. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen* (2020). <<https://www.dimdi.de/dynamic/de/azneimittel/atc-klassifikation/>>
77. Kirchheiner, J. *et al.* Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* **65**, 19–31 (2009).
78. Graham, D. Y. & Tansel, A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**, 800 – 808.e7 (2018).
79. Eikelboom, J. W. *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **377**, 1319–1330 (2017).
80. Xie, Y. *et al.* Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* **365**, l1580 (2019).
81. Schubert, M. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* **31**, 479–465 (2015).
82. Eusebi, L. H. *et al.* Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* **32**, 1295–1302 (2017).
83. Malfertheiner, P., Kandulski, A. & Venerito, M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 697–710 (2017).
84. Vaezi, M. F., Yang, Y.-X. & Howden, C. W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* **153**, 35–48 (2017).

85. Trifan, A. *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* **23**, 6500–6515 (2017).
86. 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).
87. Willems, R. P. J., Dijk, K. van, Ket, J. C. F. & Vandembroucke-Grauls, C. M. J. E. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* **180**, 561–571 (2020).
88. Fillion, K. B. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia. *BMJ* **355**, (2016).
89. Lambert, A., Lam, J., Paik, J. & al., et Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **10**, e0128004 (2015).
90. Nehra, A. K., Alexander, J. A., Loftus, C. G. & Nehra, V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* **93**, 240–246 (2018).
91. Zirk-Sadowski, J. *et al.* Proton-pump inhibitors and long-term risk of community-acquired pneumonia in older adults. *J Am Geriatr Soc* **66**, 1332–1338 (2018).
92. Lin, W.-L., Muo, C.-S., Lin, W.-C., Hsieh, Y.-W. & Kao, C.-H. Association of Increased Risk of Pneumonia and Using Proton Pump Inhibitors in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Dose-Response* **17**, 1559325819843383 (2019).
93. Song, T.-J. & Kim, J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLOS ONE* **14**, e0216750 (2019).
94. Yang, Y., Lewis, J., Epstein, S. & Metz, D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* **296**, 2947–2953 (2006).
95. Hussain, S., Siddiqui, A. N., Habib, A., Hussain, M. S. & Najmi, A. K. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* **38**, 1999–2014 (2018).
96. Liu, J. *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci* **218**, 213–223 (2019).
97. Poly, T. N., Islam, M. M., Yang, H.-C., Wu, C. C. & Li, Y.-C. (J.). Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* **30**, 103–114 (2019).
98. Nassar, Y. & Richter, S. Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Metab* **25**, 141–151 (2018).
99. Hansen, K. E. *et al.* Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Min Res* **25**, 2786–2795 (2010).
100. 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).
101. 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).
102. 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).
103. Li, M., Luo, Z., Yu, S. & Tang, Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **98**, e14422 (2019).
104. Cheema, E. Investigating the association of proton pump inhibitors with chronic kidney disease and its impact on clinical practice and future research: a review. *J Pharm Policy Pract* **12**, 6 (2019).
105. Deutschen Ärzteschaft, Arzneimittelkommission der Akute intersitielle Nephritis unter Protonenpumpeninhibitoren. *Dtsch Aerztebl* **104**, A3053 (2007).
106. Li, T., Xie, Y. & Al-Aly, Z. The association of proton pump inhibitors and chronic kidney disease: cause or confounding? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **27**, 182–187 (2018).
107. Zipursky, J. *et al.* Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med* **11**, e1001736 (2014).
108. Chowdhry, M. *et al.* Proton pump inhibitors not associated with hypomagnesemia, regardless of dose or concomitant diuretic use. *J Gastroenterol Hepatol* **33**, 1717–1721 (2018).
109. Hughes, J., Y. Y. Chiu, D., Kalra, P. A. & Green, D. Prevalence and outcomes of proton pump inhibitor associated hypomagnesemia in chronic kidney disease. *PLOS ONE* **13**, e0197400 (2018).
110. Stammschulte, T. & Ujeyl, M. Protonenpumpen-Inhibitoren können bei Langzeitanwendung zur Hypomagnesiämie führen. *Arzneiverordnung in der Praxis* **39**, 90–91 (2012).
111. Nehra, A. K., Alexander, J. A., Loftus, C. G. & Nehra, V. In Reply—A Relationship Between Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia? *Mayo Clin Proc* **93**, 1530–1531 (2018).
112. 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).

113. 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).
114. Imai, R., Higuchi, T., Morimoto, M., Koyamada, R. & Okada, S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern Med* **57**, 899–901 (2018).
115. Johnson, D. A. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? *Curr Opin Gastroenterol* **32**, 136–140 (2016).
116. Qorraj-Bytyqi, H. *et al.* Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci* **6**, 442–446 (2018).
117. Song, H., Zhu, J. & Lu, D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD010623 (2014).
118. 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).
119. Tran-Duy, A., Spaetgens, B., Hoes, A. W., Wit, N. J. de & Stehouwer, C. D. A. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **14**, 1706 – 1719.e5 (2016).
120. Hastrup, P. F., Thompson, W., Søndergaard, J. & Jarbøl, D. E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **123**, 114–121 (2018).
121. 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).
122. Hastrup, 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 (2014).
123. 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).
124. 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).
125. Nguyen-Soenen, J., Rat, C. & Fournier, J.-P. Suitability of patient education materials on proton-pump inhibitors deprescribing: a focused review. *Eur J Clin Pharmacol* **76**, 17–21 (2020).
126. Rieckert, A. *et al.* Reduction of the long-term use of proton pump inhibitors by a patient-oriented electronic decision support tool (arriba-PPI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **20**, 636 (2019).
127. Koop, H. Säuresuppression im Alter. *Der Gastroenterologe* **7**, 308–313 (2012).