

Diplomarbeit

Protonenpumpenhemmer

**Kritische Betrachtung der Therapie mit Fokus auf Neben-
und Wechselwirkungen**

eingereicht von

Thomas Richard Rezar

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz, 21.03.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.03.2022

Thomas Rezar eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran bei Herrn Univ.Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, der sich bereit erklärt hat, meine Diplomarbeit zu betreuen und ebenso bei Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe die als Zweitbetreuerin mitgewirkt hat.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen Eltern Susanne und Richard bedanken, die mir mein Studium ermöglicht haben und trotz kleinerer Misserfolge immer hinter mir gestanden sind.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Geschwistern. Meiner Schwester Katharina, die mir ihr künstlerisches Talent zur Verfügung gestellt und mich bei der Erstellung der Grafiken unterstützt hat. Ein riesiger Dank geht an meinen Bruder Richard, der mich stets ermutigt hat weiterzumachen und mich bei Abweichungen in meiner Arbeit wieder auf den richtigen Weg gebracht hat.

Ebenso bedanke ich mich bei Beate, die gerade in der letzten Phase meiner Arbeit immer wieder eine große Unterstützung war und mich motivierte mich intensiver mit bestimmten Themen auseinanderzusetzen.

Vielen Dank.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Glossar und Abkürzungen	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Zusammenfassung	11
Abstract	12
1. Einleitung	13
2. Der Magen (lat. Ventriculus, altgriech. Gaster)	14
2.1 Allgemein	14
2.2 Anatomie und Aufbau	14
2.2.1 Pars cardiaca.....	15
2.2.2 Pars gastricus	15
2.2.3 Corpus gastricum.....	15
2.2.4 Pars pylorica	15
2.3 Magenschleimhaut	15
2.3.1 Protektive Faktoren der Magenschleimhaut.....	17
2.3.2 Schädigende Faktoren der Magenschleimhaut.....	17
2.4 Physiologie des Magens	18
2.4.1 Allgemein.....	18
2.4.2 Reservoir-Funktion	18
2.4.3 Motilität.....	18
3. Gastrointestinale Sekretion	19
3.1 Allgemein	19
3.1.1 Salzsäure (HCl)	19
3.1.2 Intrinsic Factor	20
3.1.3 Pepsinogene	20

3.1.4 Muzine und Bikarbonat	20
3.2 Phasen der Sekretion	21
3.2.1 Interdigestive Phase	21
3.2.2 Digestive Phase.....	21
3.3 Steuerung der Sekretion.....	22
5. Protonenpumpenhemmer/-inhibitoren (PPI)	24
5.1 Pharmakologisches Profil der PPI	24
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	25
5.3 Pharmakodynamik.....	27
5.4 Dosierung	27
5.5 Cytochrom CYP2C19 und CYP3A4	28
6.5 Therapieformen.....	29
6.5.1 Allgemeine Verschreibungsempfehlungen	29
6.5.2 Langzeittherapie	30
6.5.3 Kurzzeittherapie mit PPI.....	30
6.5.4 Indikationen der Kurzzeittherapie	30
6.6 Empfehlungen zum Absetzen der PPI-Therapie.....	36
7. Wechsel- und Nebenwirkungen der PPI	38
7.1 Mögliche Nebenwirkungen und Folgen der Langzeitbehandlung	38
7.1.1 Eisenstoffwechsel.....	38
7.1.2 Magnesium.....	39
7.1.3 Pneumonie	40
7.1.4 Vitamin B12	41
7.1.5 Magenkarzinom	42
7.1.6 Demenz.....	42
7.1.7 Akute interstitielle Nephritis und chronisches Nierenversagen	43
7.1.8 Kalzium- und Knochen-Stoffwechsel	44
7.2 Wechselwirkungen	45
7.2.1 Cytochrom P450	45
7.2.2 Einfluss von CYP auf den Metabolismus	47
7.3 Mögliche Arzneiwechselwirkungen (CYP2C19)	50
7.3.1 Diazepam	50
7.3.2 Voriconazol.....	51

7.3.3 Clopidogrel	53
7.3.4 Protease-Inhibitoren	53
7.4 Medikamentöse Alternativen	54
7.4.1 Antazida	54
7.4.2 H2 – Blocker (Rezeptorantagonisten).....	55
8. Conclusio	56
Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

Ach - Acetylcholin

ADP – Adenosindiphosphat

ASS – Acetylsalicylsäure

ATP - Adenosintriphosphat

ATPasen – Enzyme, welche unter Energiefreisetzung ATP in: ADP & Phosphat spalten

Beers Liste - Auflistung von Medikamenten, die Patienten über 65 Jahre nicht erhalten sollten (vom Geriater Mark H. Beers erstellt)

Bzw. – beziehungsweise

CAP - Community acquired pneumonia (außerhalb des Krankenhauses erworben)

CCK - Cholecystokin

Cmax - maximale Plasmakonzentration eines Wirkstoffs

COX - Cyclooxygenase

CYP – Cytochrom P

DDD – Daily defined dose

D Zellen – Drüsen Zellen

GERD – Gastroösophageale Reflux Erkrankung (Disease)

Ggf. - gegebenfalls

GI – Gastrointestinal

GIP – Gastrointestinales Peptid

G Zellen – Gastrin Zellen

EC– Enterochromaffin Cell

ECL - Enterochromaffin-like cell

h – Stunde(n)

H⁺ - Protonen

HCl – Salzsäure

H₂-Blocker – Histamin 2 Rezeptorblocker

HWZ - Halbwertszeit

Ka – Kalium

K-Zellen – Kultschitzky Zellen

mg – Miligramm

Na - Natrium

NSAR – Nicht-steroidale Antirheumatika

P⁺ - Protonen

PPI – Protonenpumpeninhibitor

SSRI – Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

S Zellen – Sekretin Zellen

T₁/T₂ - Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) des Konzentrationsabfalles

u.w. – und weitere

vs. - versus

z.B. – zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Magens (selbst erstellte Grafik).....	14
Abbildung 2: Austausch von Kalium gegen Protonen (unter Verwendung von ATP); (selbst erstellte Grafik).....	24
Abbildung 3: Absetzen von PPI (nach Helgadottir and Bjornsson , 2019).....	38
Abbildung 4: PPI Vergleich (nach Zvyaga T, Chang S, Chen C et al. 2012).....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Magendrüsen (nach Aumüller, Aust, & Conrad, 2017); ..	16
Tabelle 2: Ursachen einer Schädigung der Magenschleimhaut (nach Aumüller, Aust und Conrad 2017)	17
Tabelle 3: Übersicht Sekretion (nach Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et. al. 2010).....	22
Tabelle 4: Standarddosierungen PPI (nach Mutschler, 2019).....	28
Tabelle 5: Zytochrom P450 Enzym; (nach Schwab M et al., 2002)	47
Tabelle 6: Metabolisierungsübersicht (nach El Rouby, Lima & Johnson)	48

Zusammenfassung

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zählen in der modernen Medizin zu einer der häufigsten verschriebenen Medikamentengruppe weltweit. Mit linear ansteigenden jährlichen Verordnungen wurde im Jahr 2016 ein Höchstwert von fast vier Milliarden Tagesdosen erreicht. [1] Im Gegensatz dazu konnte keine Zunahme zugrundeliegender Erkrankungen festgestellt werden, die den Therapieeinsatz rechtfertigen. Aufgrund oft unzureichender Indikationsstellung und vielfach unreflektiertem Fortsetzen einmal begonnener Therapien erfolgt ein beachtlicher Anteil der Medikamenteneinnahmen ohne empirische Grundlage. Da diese Wirkstoffe ein sehr geringes Nebenwirkungsspektrum aufweisen wird dieses Thema sehr häufig stiefmütterlich behandelt. Aufgrund zahlreicher Studien und jahrelanger klinischer Erfahrung sind die Indikationen für einen Therapiebeginn mit einem PPI klar formuliert und sollten bei Verordnung, wie bei jeder anderen Medikation auch, geprüft und Dosis sowie Therapiedauer entsprechend gewählt werden. Da die Magensäure mehrere physiologische Funktionen erfüllt, ist nachvollziehbar, dass eine mittel- oder längerfristige Suppression weiterführende Auswirkungen auf das physiologische Milieu eines Individuums hat. PPIs werden, wie auch zahlreiche andere Medikamente, über das CYP450 Enzym-System metabolisiert. Diese Tatsache lässt auf diverse Wechselwirkungen mit anderen Substanzen schließen, die durch dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden. Durch veränderte pharmakokinetische Eigenschaften kann weiterführend auch die Wirkstärke und -dauer einer Medikation beeinflusst werden. Die Neben- und Wechselwirkungen durch eine PPI Dauertherapie werden sowohl von Ärztinnen als auch von Patientinnen angesichts der guten Verträglichkeit immer wieder vernachlässigt beziehungsweise auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht auf die PPI-Therapie zurückgeführt. Auch das Beenden einer zeitlich begrenzten PPI-Therapie sollte bedacht erfolgen, da durch abruptes Absetzen häufig ein „Rebound-Phänomen“ eintritt. Durch plötzlichen Wegfall der Suppression kommt es zu einer überschießenden Säuresekretion und dadurch zu neuerlichen (dyspeptischen) Beschwerden und führt vielmals zum Wiederbeginn der PPI-Therapie. Diverse Studien der letzten Jahre haben jedoch aufgezeigt, dass eine Dauertherapie mit PPI häufig mehr unerwünschte Wirkungen als Benefits für die PatientInnen bringen.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly prescribed group of drugs in modern medicine worldwide. With linearly increasing annual prescriptions, a peak of nearly four billion daily doses was reached in 2016. In contrast there was no increase in numbers of underlying conditions causing these frequent prescriptions. Due to often inadequate indication and in many cases unreflected continuation of once started therapies, many patients take PPI without an existing indication on an empirical basis. However, since this type of medication has a very small spectrum of side effects, this issue is very often treated stepmotherly. Based on numerous studies and years of clinical experience, the indications for starting a PPI-therapy are clearly defined and should be reviewed at the time of prescription, as with any other medication, and the dose and duration of therapy selected accordingly. Gastric acid fulfills multiple physiologic functions, accordingly medium- or long-term suppression has side effects on the physiological milieu.

PPI are metabolized via the CYP450 enzyme system, as many other substances. Due to this fact interactions with other substances, which are also metabolized by the same enzyme system, are supposable. Altered pharmacokinetic properties may also affect the potency and duration of action of a medication.

The side effects and interactions caused by long-term PPI therapy are often underestimated by both physicians and patients in view of the good tolerability or simply not associated with possible effects of PPI therapy.

The discontinuation of a temporary PPI therapy should also be done carefully, as abrupt discontinuation often leads to a "rebound phenomenon". The pharmacological suppression of gastric acid leads to increased acid secretion after a sudden discontinuation and results in reappearing symptoms. This often implicates the restart of PPI therapy.

Various studies in recent years have shown that long-term therapy with PPIs often leads to more adverse effects than benefits for patients.

1. Einleitung

Unser Magen mit seinem darin enthaltenen Magensaft hilft uns tagtäglich Speisen zu verdauen, fungiert aber auch als Barriere gegen pathogene Mikroorganismen. Allerdings können auch zahlreiche Beschwerden durch die im Magensaft enthaltene Salzsäure (HCl) verursacht werden und das normalerweise gut regulierte physiologische Magenmilieu so schädigen, dass sich daraus ein Gesundheitsrisiko ergibt. Dauerhaft erhöhte Säurespiegel können beispielsweise zu Refluxösophagitiden, Gastritiden und gastroduodenalen Ulzera führen. [2] In der modernen Medizin werden bei genannten Krankheitsbildern meist Protonenpumpenhemmer bzw. -inhibitoren (PPI) eingesetzt. Diese hemmen die H^+/K^+ -ATPase und führen dadurch ggf. zu einer totalen Säuresuppression führt (siehe Kapitel 4). Durch diverse Faktoren, beispielsweise die Diät und den Lebensstil, Stress und Genussmittel, nehmen (epi-)gastrische Beschwerden stetig zu, weshalb PPI mittlerweile zu den meistverordneten Medikamenten weltweit zählen. Dabei erfolgen die primären Verordnungen oft symptomorientiert, ohne klar gegebene Indikation und ohne zeitliche Begrenzung. Hierbei stellt sich die Frage, wann ist eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern indiziert, wie lange sollten diese verabreicht werden und überwiegen die Benefits den unerwünschten Wirkungen in einer Dauertherapie. Neben der Wirkung gibt es auch diverse Neben- und Wechselwirkungen zu beachten, die angesichts der großzügigen Verordnung der PPI in den weiterführenden Kapiteln besondere Beachtung finden werden. Durch viele Studien konnte belegt werden, dass PPI dosisunabhängig zu Störungen diverser Stoffwechselforgänge beeinflussen. Weiters ist über Cytochrom P (CYP)-Isoenzyme, wie CYP2C19 und CYP3A4, die Veränderung der Serumkonzentration sowie Pharmakokinetik anderer Medikamente möglich. [3] Aus genannten Gründen ist von einer unreflektierten Verordnung ohne eindeutige Indikation dringend abzuraten. Die genannten Punkte geben nur einen kurzen Einblick in die weitreichenden Folgen der Therapie. Darum sind die folgenden Kapitel den beachtenswerten Neben- und Wechselwirkungen der PPI gewidmet, um eine fundierte Nutzen-/Risikoabwägung zu fördern. Dennoch bleibt vorwegzusagen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit auf einer Literaturrecherche basieren und die Durchführung vermehrter Studien mit konkreteren Fragestellungen erforderlich wären.

2. Der Magen (lat. Ventriculus, altgriech. Gaster)

2.1 Allgemein

Der Magen des Menschen hat vielerlei überlebenswichtige Aufgaben. Er zerkleinert aufgenommene Nahrung, vermischt und homogenisiert den Speisebrei und nimmt anschließend auch eine Reservoirfunktion ein. Zusätzlich produziert er pro Tag zirka 1-3 Liter Magensaft, welcher zusammen mit der aufgenommenen Nahrung als Chymus bezeichnet wird. Der Chymus wird nach Verarbeitung im Magen durch mehrere Steuerungsmechanismen portioniert in das Duodenum abgegeben. [4]

2.2 Anatomie und Aufbau

Aufgrund unterschiedlicher Füllungszustände und diverser anatomischer Variationen kann man die äußere Form des Magens nur schwer vereinheitlichen.

Man unterscheidet jedoch folgende Abschnitte:

- Pars cardiaca
- Pars gastricus
- Corpus gastricum
- Pars pylorica

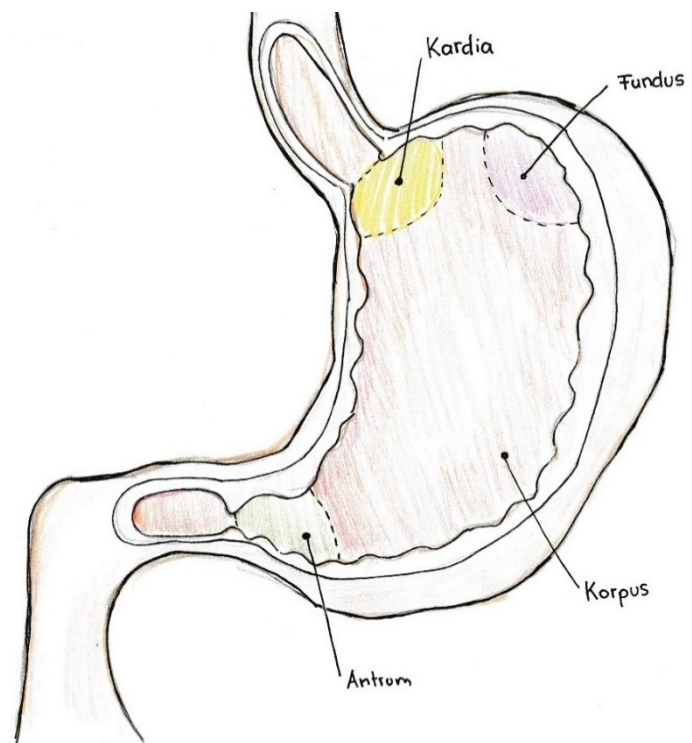


Abbildung 1: Aufbau des Magens (selbst erstellte Grafik)

2.2.1 Pars cardiaca

Als „Kardia“ wird der Mageneingang bezeichnet, genauer gesagt der Bereich der Durchtrittsstelle der Speiseröhre (Ösophagus) in den Magen. Eine Sphinkter-ähnliche Muskulatur des Ösophagus verhindert den Rückfluss (Regurgitation) von saurem Mageninhalt. [4]

2.2.2 Pars gastricus

Dieser Teil des Magens wird als Magenfundus oder Magenkuppel bezeichnet, da er im Stehen die höchste Stelle des Magens einnimmt. Er befindet sich direkt unter der linken Zwerchfellkuppel und ist ebenfalls eine Sammelstelle für verschluckte Luft, wodurch er in bildgebenden Untersuchungen einfach zu identifizieren ist. [4]

2.2.3 Corpus gastricum

Der sogenannte Magenkörper befindet sich zwischen dem Magenfundus und dem Pylorus und bildet sowohl anatomisch als auch funktionell den Hauptabschnitt des Magens. [4]

2.2.4 Pars pylorica

Der distale Abschnitt des Magens ist trichterförmig und wird vom Vorhof (Antrum pyloricum), einem etwa 3 cm langen, engeren Canalis pyloricus und abschließend einer verdickten Ringmuskulatur, dem Magenpförtner (Pylorus), gebildet. Der Pylorus ist ein Schließmuskel (Musculus sphincter pylori), der den Magen zum Duodenum hin abschließt. [4]

2.3 Magenschleimhaut

Der Magen weist bereits makroskopisch Auffälligkeiten auf, die eine unterschiedliche Gliederung ermöglichen. Der Übergang vom Ösophagus in die Kardia des Magens zeigt die Veränderung von mehrschichtigem Plattenepithel in einschichtiges, hochprismatisches Magenepithel, die sogenannte Z-Linie. Im

eigentlichen Korpus befinden sich längs- und quer- verlaufende Schleimhautfalten. Diese bilden das sogenannte „Hochrelief“ des Magens. Die Schleimhaut des Magens selbst ist weiters noch in kleine Felder aufgeteilt, die das sogenannte „Flachrelief“ bilden. Die Dicke dieser Schleimhaut beträgt in etwa 1–2 mm. [4]

Bei genauerem Betrachten kann man die Magenschleimhaut (Tunica mucosa) mikroskopisch wiederum in verschiedene Anteile gliedern. Das Oberflächenepithel wird von hochprismatischen Epithelzellen (Zylinderepithel) gebildet, die den Schleim sezernieren, der die gesamte Innenwand des Magens auskleidet. Das zusätzlich gebildete Bikarbonat sorgt gemeinsam mit den Protonen für die Bildung eines neutralen pH-Wertes an der Schleimhautoberfläche. Direkt unter dieser ersten Schicht findet man die eigentlichen Magendrüsen und Zellarten, die abhängig von ihrer jeweiligen Lokalisation unterschiedliche Aufgaben erfüllen (vgl. Tabelle 1 nach Aumüller, Aust & Conrad 2017). [4]

Drüsen/Zellen	Funktion/Produktion von
Kardia	
Kardia Drüsen	Schleim, Lysozym, Bikarbonat
Korpus/Fundus	
Hauptzellen	Pepsinogen, Magenlipase
Belegzellen/Parietalzellen	H ⁺ -Ionen, Intrinsic Factor
Nebenzellen	Bikarbonat, Schleim
ECL Zellen	Histamin
Pars pylorica	
Nebenzellen	Bikarbonat, Schleim
Enteroendokrine Zellen	
G - Zelle	Gastrin
D - Zelle	Somatostatin
EC - Zelle	Serotonin
Neurotransmitter	
N. Vagus	ACh (Acetylcholin)

Tabelle 1: Übersicht der Magendrüsen (nach Aumüller, Aust, & Conrad, 2017);

ECL: enterochromaffin-like cell; EC: Enterochromaffine Zellen, G: Gastrin, D: Drüsen,

2.3.1 Protektive Faktoren der Magenschleimhaut

Eine intakte Muzinschicht und das eingelagerte Bikarbonat in der Mukosabarriere stellen den wichtigsten protektiven Faktor dar. Ebenfalls entscheidend sind die Schleimhautdurchblutung, die Einwirkung von Prostaglandin und die Fähigkeit der Epithelregeneration. [4] (vgl. Tabelle 2 nach Aumüller, Aust & Conrad 2017)

2.3.2 Schädigende Faktoren der Magenschleimhaut

Schädigende Faktoren der Schutzbarriere können grob in mechanische/physikalische, mikrobiologische und chemische Reize unterteilt werden. [4] (vgl. Tabelle 2 nach Aumüller, Aust & Conrad 2017)

Mechanisch/Physikalisch	Chemisch/Physikalisch	Mikrobiologisch
Iatrogene Manipulation	Medikamente (ASS, NSAR)	Bakterienbesiedlung z.B.: Helicobacter Pylori
Dehnung durch übermäßige Nahrungsaufnahme	Nikotin, Alkohol	Viren (z.B.: Cytomegalievirus, Herpesviren)
Trauma/Verbrennungen (Stress)	Säuren/Laugen	Pilze (z.B.: Candida)
Körperliche Belastung	Zytostatika	Salmonellen
Strahlentherapie		

Tabelle 2: Ursachen einer Schädigung der Magenschleimhaut (nach Aumüller, Aust und Conrad 2017)

All diese genannten Faktoren können einen Einfluss auf das Gleichgewicht der Mukosabarriere haben und stellen potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer säurebedingten Schädigung der Magenschleimhaut dar.

2.4 Physiologie des Magens

2.4.1 Allgemein

Vereinfacht gesagt besteht die Aufgabe des Verdauungstraktes darin, aufgenommene Nahrung in absorbierbare Bestandteile aufzuspalten und diese an das Blut und die Lymphe abzugeben. Der Magen hat hierbei eine zentrale Rolle durch Produktion der Magensäure (Sekretionsfunktion), den Eiweißabbau, die Zwischenspeicherung (Reservoir-Funktion) und den Transport des Chymus (Motilitätsfunktion). Beeinflusst und gesteuert wird dies durch diverse neuronale, hormonelle und mechanische Faktoren. [4]

Im Folgenden wird auf die verschiedenen Funktionen genauer eingegangen.

2.4.2 Reservoir-Funktion

Während in den unteren Bereichen des Magens der Transport und die Sekretion stattfinden, weist der proximale Abschnitt keine Automatie und Peristaltik auf. Dieser Teil des Magens erfüllt durch die unterschiedliche Füllung und damit verbundene Wandspannung lediglich eine Art Reservoir Funktion. Das bedeutet, dass auch voluminöse Mahlzeiten zu keiner relevanten Steigerung des Mageninnendruckes führen und dadurch eine beschleunigte Entleerung verhindert wird. [5]

2.4.3 Motilität

Die Magenmotilität bewirkt eine Durchmischung, Zerkleinerung und den anschließenden Weitertransport der aufgenommenen Nahrung. Hierbei unterscheidet man einen proximalen (Fundus und der proximale Teil des Korpus) und einen distalen Abschnitt (distaler Korpus- Abschnitt und Antrum) des Magens. Im ersten Abschnitt findet keine Peristaltik statt, sondern lediglich eine Relaxation durch Dehnungsrezeptoren. Das erleichtert den Übertritt von Nahrung aus dem Ösophagus. [2]

Im distalen Teil des Magens erfolgt die eigentliche Durchmischung und Zerkleinerung. Schrittmacherzellen, welche sich im Korpus befinden, lösen

peristaltische Wellen aus (ca. 3/min.), die den Speisebrei in Richtung Antrum weitertransportieren und gegen den Pylorus pressen. Bei Auftreffen des Chymus auf den Pylorus wird der Brei wieder nach proximal befördert und dadurch vermischt und zerkleinert. [2]

Die anschließende Entleerung wird neurohumoral durch den Nervus Vagus gesteuert, der die Relaxation des Pylorus steuert. Ebenfalls entscheidend sind die Osmolarität und der pH-Wert des Speisebreis, der in den Dünndarm gelangt. Die Verweildauer des Chymus im Magen wird zudem durch einen Feedback-Mechanismus über Chemorezeptoren im Duodenum gesteuert. Je höher die Osmolarität und je saurer der Speisebrei, desto länger verweilt dieser im Magen. [2]

3. Gastrointestinale Sekretion

3.1 Allgemein

Täglich werden in etwa acht Liter Verdauungssekrete durch Drüsen des Gastrointestinaltraktes produziert und sezerniert. [2]

Der Magensaft wird abhängig von der Nahrungsaufnahme gebildet. Im Schnitt werden pro Tag insgesamt in etwa zwei Liter davon in variierender Zusammensetzung und Menge abgegeben. Die wesentlichen Bestandteile sind: Salzsäure (HCl), Intrinsic Factor, Pepsin, Muzine und Bikarbonat. Diese werden von unterschiedlichen Zell- und Drüsenarten produziert. [2] (vgl. Tabelle 2 nach Behrends, Bischofberger J, Deutzmann R, et. al. 2010)

3.1.1 Salzsäure (HCl)

Einer der wichtigsten Bestandteile des Magensaftes ist die Salzsäure. Diese wird von den Belegzellen durch eine erhöhte Abgabe von Protonen in das Magenlumen produziert. Durch diverse Stimuli (Gastrin, Acetylcholin Histamin) fusionieren Tubulovesikel mit den Canaliculi. Dies führt zu einer deutlichen Oberflächenvergrößerung der apikalen Membran der Belegzellen. Durch die

Verschmelzung werden Protonenpumpen und Ionenkanäle der Tubulovesikel in die die Belegzellen integriert und anschließend Protonen gegen Kalium durch die H^+/K^+ ATPase ausgetauscht. Protonen werden über die Carboanhydrase gewonnen und die Abbauprodukte zu Bikarbonat umgewandelt und ins Blut abgegeben. Dies führt zu einer Alkalisierung des venösen Blutes bei gleichzeitiger Senkung des pH-Wertes im Magenumen durch die Protonen. [5]

3.1.2 Intrinsic Factor

Der von den Belegzellen sezernierte Intrinsic Factor ist zusammen mit den Haptocorrinen des Mundspeichels verantwortlich für die erfolgreiche Aufnahme von Vitamin B12 im Ileum. Aufgenommenes Vitamin B12 bindet im Speichel an Haptocorrine, um ein magensaftresistentes Milieu zu schaffen. In den proximalen Abschnitten des Dünndarms wird dieser Komplex gespalten und freies Vitamin B12 an den Intrinsic Factor gebunden. Dadurch ist der Komplex vor einer Absorption und/oder Spaltung im Dünndarm geschützt und kann schließlich im Ileum resorbiert werden. [5]

3.1.3 Pepsinogene

Pepsinogene werden als Vorstufen, sogenannte Proteasen, von den Hauptzellen des Magens sezerniert. Durch die Salzsäure werden die Vorstufen aktiviert und zu wirksamen, eiweißspaltenden Enzymen umgewandelt. Im alkalischen Milieu können diese Enzyme irreversibel geschädigt werden. [5]

3.1.4 Muzine und Bikarbonat

Der gesamte Magen wird von einer Art visköser Gelschicht geschützt. Diese in etwa 0,5 mm dicke Schleimschicht wird von Nebenzellen, Kardial- und Pylorusdrüsen produziert. Die Schicht ist auf ständige Erneuerung und Intakthaltung angewiesen, um den Magen vor chemischen und mechanischen Reizen zu schützen. Der Schleim selbst besteht hauptsächlich aus Glykoproteinen.

Zusätzlich wird vom Oberflächenepithel Bikarbonat sezerniert, welches ebenfalls eine wichtige Schutzfunktion darstellt. Die aggressive salzsäurehaltige Magensäure kann durch Einlagerung von Bikarbonat in die Schleimschicht ihre gewünschte Wirkung erst im Mageninneren entfalten und es kommt bei intakter Schutzschicht zu keiner Schädigung des Epithels. [5]

3.2 Phasen der Sekretion

3.2.1 Interdigestive Phase

Diese Phase wird auch als „Nüchternphase“ bezeichnet, da sie den Zustand beschreibt, in dem keine Nahrungsaufnahme stattfindet. Die Magensaftproduktion ist auf ein Minimum reduziert und beläuft sich auf etwa 0,2 ml pro Minute. Der pH-Wert schwankt zwischen 3 und 7 und das Sekret ist Plasma-isoton und Natriumchlorid (NaCl)-haltig. [5]

3.2.2 Digestive Phase

Die zweite Phase der Sekretion ist wiederum in eine kephale, eine gastrische und eine intestinale Phase unterteilt.

Die „kephale Phase“ ist für zirka 30-40% der Magensaftproduktion verantwortlich. Ausgelöst wird Sie durch den Geruch, die Vorstellung und den Anblick von Nahrung. Dies führt zu einer Stimulierung der Beleg-, Haupt-, und Enterochromaffinen Zellen (ECL).

Anschließend folgt die sogenannte „gastrische Phase“, in welcher 50-60% des Magensaftes produziert werden. Die Einleitung hierfür ist die Dehnung des Magens. Beim Übertritt von Nahrungsbestandteilen in den Magen wird ein vasovagaler Reflex ausgelöst, der die Sezernierung von Gastrin und Stimulierung der Beleg- und ECL-Zellen bedingt.

Die letzte Phase der Digestion im Magen wird als "intestinale Phase" bezeichnet. Wenn der Chymus ins Duodenum gelangt, kommt es zur Stimulation von duodenalen G-Zellen und somit zu einer Sekretion von Gastrin, wodurch Beleg-

und Hauptzellen aktiviert werden. Diese Phase steuert in etwa die letzten 10% der Sekretionsphasen bei. [2]

3.3 Steuerung der Sekretion

Die Steuerung der Sekretion erfolgt über gastrointestinale Hormone und Neurotransmitter. Hierbei wirken Histamin, Gastrin und Acetylcholin stimulierend und Somatostatin, Sekretin, Prostaglandin E₂, GIP und CCK hemmend. [2]

Prostaglandin E₂ spielt auch beim Schutz der Magenschleimhaut eine wichtige Rolle, indem es die Magensäureproduktion hemmt und die Bikarbonat-Produktion steigert.

Die Magensekretion wird im Laufe der digestiven Phasen dem Bedarf angepasst, während in der interdigestiven Phase eine kontinuierliche basale Sekretion erfolgt. Der pH-Wert kann hier stark variieren und liegt zwischen 3 und 7. [6]

Transmitter/ Hormon	Zelltyp/ Lokalisation	Funktion
Stimulierend		
Gastrin	G-Zellen (Magen, Duodenum)	Stimuliert Magensäureproduktion, Pepsinogen-Sekretion, Stimulation der ECL-Zellen
Histamin	ECL Zellen (Magen)	Magensäureproduktion
Acetylcholin	Vagus-Reiz	Fördert Ausschüttung von Gastrin
Hemmend		
Somatostatin	D-Zellen (Magen, Langerhanszellen)	Hemmt Gastrin-Sekretion
Prostaglandin E ₂		Hemmt Magensäureproduktion und steigert die Bikarbonat-Produktion
Sekretin	S-Zellen (Dünndarm)	Hemmt Magensäureproduktion
CCK	I-Zellen (Dünndarm)	Hemmt Magensäureproduktion und Magenentleerung
GIP	K-Zellen (Dünndarm)	Hemmt Magensäureproduktion, erhöht Insulinsekretion

Tabelle 3: Übersicht Sekretion (nach Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et. al. 2010)

4. Protonenpumpe

Protonenpumpen sind im Wesentlichen Transmembranproteine in spezialisierten Parietalzellen, die Protonen und Kalium transportieren. Daher werden sie auch als H^+/K^+ -Pumpe oder H^+/K^+ -ATPase bezeichnet. Prinzipiell liegt die H^+/K^+ - ATPase im Zellinneren in einer ruhenden Form vor, wird jedoch durch Stimulation oder Reize, wie z.B. Nahrungsaufnahme, aktiviert. Sobald sie in direkten Kontakt mit dem sogenannten „sauren Kompartiment“ tritt, werden Protonen in den Magen und Kalium zurück in die Zelle gepumpt. Sie greifen somit direkt in den finalen Sekretionsprozess ein. [7]

Im Zytoplasma werden mithilfe der Carboanhydrase aus Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Wasser (H_2O), Protonen (H^+) und Bikarbonat (HCO_3^-) gebildet. Die Protonen werden im Austausch gegen Kalium ins Lumen transportiert. Das hierbei ebenfalls entstehende Bikarbonat wird im Austausch gegen Chlorid (Cl^-) aus der Zelle transportiert. Die Chlorid- Ionen folgen den Protonen ebenfalls ins Lumen.

Zusammenfassend werden Cl^- und H^+ im Austausch gegen Kalium ins Magenlumen abgegeben und Bikarbonat aus der Zelle transportiert. Dadurch kommt es im Lumen zu einem Abfall des pH-Wertes und im venösen Magenblut zu einer Alkaliflut.

Der Abfall des pH-Wertes spielt eine wichtige Rolle in der Digestion, da dadurch Pepsinogen aktiviert, Mikroorganismen und Keime abgetötet werden und die Freisetzung von Eisen und Vitamin B12 aus der Nahrung und Spaltung von Proteasen ermöglicht wird. Die Magenschleimhaut selbst ist durch Muzine und Bikarbonat vor der Salzsäure geschützt, sodass das Epithel intakt bleibt.

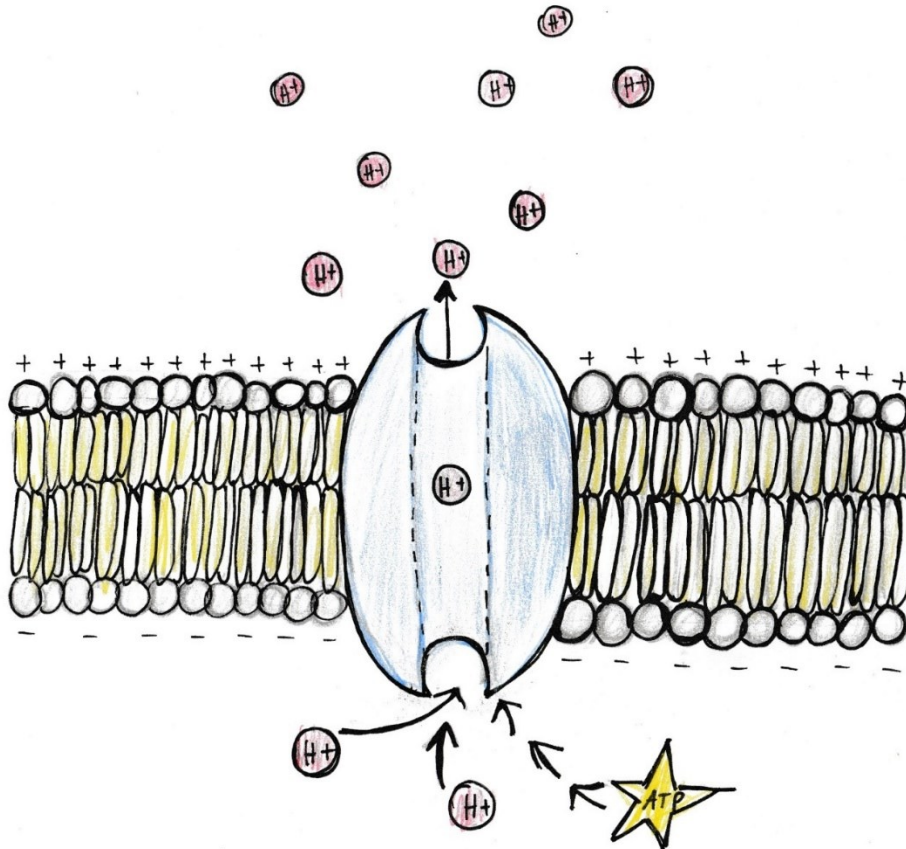


Abbildung 2: Austausch von Kalium gegen Protonen (unter Verwendung von ATP); (selbst erstellte Grafik)

5. Protonenpumpenhemmer/-inhibitoren (PPI)

5.1 Pharmakologisches Profil der PPI

Wie in Kapitel 4 erklärt, sind die Protonenpumpen wesentlich an der Sekretion der Salzsäure beteiligt und können durch PPI in ihrer Funktion gehemmt werden.

PPI sind sogenannte "Prodrugs" und wirken somit nicht selektiv am Zielort, sondern müssen erst in ihre aktive Form umgewandelt werden.

Die Resorption der PPI findet im Dünndarm statt, nachdem der Pfortaderkreislauf durchlaufen wurde. Über das Blut werden die PPI zu den Belegzellen transportiert, wo sie an Belegzellen binden und ins saure Kompartiment der Canaliculi

diffundieren. Die Aktivierung der eigentlichen Wirkung erfolgt in den Belegzellen durch katalytische Umwandlung. Es kommt zu einer irreversiblen Hemmung der Protonenpumpe für 18-36 Stunden. Allerdings werden ATPase-Moleküle ständig erneuert, sodass es nie zu einer vollständigen Anazidität kommen kann. [7]

Aufgrund der besseren und längeren Wirksamkeit gegenüber anderen Antazida, wie beispielsweise H₂-Blockern, werden sie bei den meisten säurebedingten Erkrankungen verordnet. Die Wirkung tritt bereits nach wenigen Stunden ein, eine beinahe komplette Säurehemmung kann innerhalb von wenigen Tagen erreicht werden. [8]

Protonenpumpeninhibitoren sind prinzipiell für ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil bekannt. Sowohl die intravenöse als auch orale Gabe wird in der Regel sehr gut toleriert. Kontraindikationen liegen weder für Schwangerschaft, Stillzeit oder altersabhängig vor. Nur selten treten geringe Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Nausea oder Obstipation auf. Ernste Nebenwirkungen treten mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als einem Fall pro 10.000 auf. Dazu zählen unter anderem Fälle von intestinaler Nephritis, Sehstörungen und toxischer Hepatopathie. [9]

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

PPI werden zumeist oral verabreicht und unterliegen somit dem First-Pass-Effekt der Leber. Die Bioverfügbarkeit liegt bei unterschiedlichen Präparaten zwischen 50-90%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ein bis sechs Stunden erreicht.

Da die Nahrungsaufnahme keine wesentlichen Auswirkungen auf die Wirkung der PPI hat und der Wirkungseintritt bereits nach wenigen Stunden eintritt, können PPI in der Kurzzeittherapie auch erst bei Auftreten von Beschwerden eingenommen werden. [7] Die durchschnittliche Halbwertszeit variiert gering zwischen den Präparaten und reicht von 0,6-1,9 Stunden. (vgl. Tabelle 4 nach Mutschler, 2019)

Aktuell existieren zwei große Gruppen von PPI:

- 1) Benzimidazolgruppe (Panto-, Lanso-, Rabe-, Ome-, Esome-, Dexlansoprazol - zugelassen)
- 2) Imidazopyridingruppe (Tenatoprazol - noch nicht zugelassen)

Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist die längere Metabolisierung von Benzimidazolen, wodurch eine kürzere Plasmazeit und kürzere Wirkdauer resultiert. Die vermutlich längere HWZ der Imidazopyridingruppe könnte in Zukunft einen Vorteil gegenüber der aktuell verfügbaren PPI bieten. [8]

Der Abbau der PPI erfolgt in der Leber und nur zu geringen Anteilen unverändert renal. Der Großteil wird über die Cytochrom-Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 in der Leber zu Hydroxyl-Derivaten verstoffwechselt. [7]

Da sich die PPI pH-Wert-abhängig durch die Protonierung der Derivate unterschiedlich stark anreichern, gilt, je saurer das Magenmilieu desto stärker/schneller der Wirkeintritt. In vitro wird Rabeprazol am schnellsten angereichert und umgewandelt und verfügt somit über einen schnelleren Wirkungseintritt am ersten Tag als andere Präparate (Rabeprazol > Omeprazol > Lanzoprazol > Pantoprazol).

Ein Vorteil der schnelleren Wirkung, konnte bis jetzt in klinischen Studien aber nicht bewiesen werden. [10]

Als Applikationsform für Protonenpumpenhemmer stehen sowohl perorale sowie intravenöse Substanzen zur Verfügung. In den meisten Fällen werden sie oral verabreicht, da die magensaftresistente Schutzschicht eine Resorption im Dünndarm ermöglicht. Da PPI ohne diese Schutzschicht durch die Magensäure inaktiviert werden, sollte auf eine Zerkleinerung (mörsern) oder auch Teilen der Filmtabletten verzichtet werden. Magensaftresistente Pellets sowie eine Verabreichung durch eine nasojejunale Sonde direkt in den Dünndarm, ermöglichen eine volle Wirksamkeit trotz Zerkleinerung. [11]

Intravenöse Verabreichungen sollten bei Vorliegen folgender Indikationen erfolgen: rezente obere gastrointestinale Blutung, nach endoskopischer Hämostase bei Ulkus-Blutung im oberen GI-Trakt, bei Verdacht auf obere GI-

Blutung vor einer Endoskopie und wenn keine perorale Applikation möglich ist (Intubation, Koagulopathien, Dysmotilitäten sowie ggf. bei Zollinger-Ellison-Syndrom). Der Vorteil der intravenösen Applikation besteht in der höheren Bioverfügbarkeit und einer schnelleren Wirksamkeit. [12]

5.3 Pharmakodynamik

PPI stehen prinzipiell als inaktive Prodrugs zur oralen Verabreichung zur Verfügung. Die Resorption des aktiven Metaboliten erfolgt im Dünndarm und unterliegt somit dem First Pass Effekt der Leber. Über das saure physiologische Magenmilieu werden sie zu ihren aktiven Metaboliten (Sulfonamide) umgewandelt und an H^+/K^+ -ATPasen gebunden. Die Sulfonamide hemmen Protonenpumpen durch eine kovalente Bindung irreversibel. Durch die reduzierte Produktion der Magensäure kommt es zu einem Abfall des pH-Wertes im Magen, was eine Regeneration der schützenden Muzin-Schicht ermöglicht. [13]

5.4 Dosierung

Die Dosierung variiert je nach Indikation und Präparat. In der unten gezeigten Tabelle wird ein kurzer Überblick über Standarddosierungen der verschiedenen Präparate gegeben. Initialdosen können meist höher angesetzt und im Verlauf auf die empfohlene Tagesdosis reduziert werden. Bei unzureichender Säurehemmung kann die Tagesdosis zudem auf eine zweimalige Gabe aufgeteilt werden. Eine Dosisreduktion bzw. -anpassung ist bei Patienten mit schwerer Grunderkrankung, wie z.B. Leberinsuffizienz, notwendig. [10]

Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen im Gegensatz dazu eine langsamere Elimination auf. Nierenfunktionsstörungen haben keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik der PPI. (Elimination und Metabolisierung) [7]

Name	HWZ	Standarddosierung
Omeprazol	0,6-1h	20(-40) mg
Pantoprazol	0,9-1,9 h	20-40 mg
Lansoprazol	0,9-1,6 h	15-30 mg
Esomeprazol	0,8-1,2 h	20-40 mg
Rabeprazol	0,9-1,5 h	20 mg

Tabelle 4: Standarddosierungen PPI (nach Mutschler, 2019)

Als dosisabhängige pharmakologische Kenngröße wird gerne der AUC-Wert (Mikromol x h /L) verwendet. Er drückt die Konzentration-Zeit-Kurve der Bioverfügbarkeit aus. Hierbei zeigte eine Studie, dass Esomeprazol mit einem Wert von 1,6 den anderen PPI deutlich überlegen ist (Pantoprazol 0,23; Omeprazol 1,0). Somit stellt die Therapie mit Esomeprazol 20 mg eine deutlich effizientere Therapie als zum Beispiel die Therapie mit 20 mg Pantoprazol (Äquivalenzdosis 60-80 mg) dar. [8]

5.5 Cytochrom CYP2C19 und CYP3A4

Cytochrom CYP2C19 und CYP3A4 sind Isoenzyme aus der Familie der Cytochrome und an vielen Metabolisierungen von Arzneimitteln beteiligt. In etwa 20% aller Arzneistoffe werden durch diese Enzyme metabolisiert. Neben PPI betrifft das u.a. diverse Neuroleptika, Clopidogrel, Antidepressiva. [10]

Wirkstoffe, wie Omeprazol und Pantoprazol, werden lediglich über CYP2C19 verstoffwechselt, Esomeprazol dual auch über CYP3A4. [7] Dies zieht klinische Konsequenzen mit sich. [10]

Aufgrund genetischer Mutationen gibt es in der Bevölkerung unterschiedliche Enzymaktivitäten und daraus resultierend schnelle, langsame, heterozygote mittelschnelle und ultraschnelle Metabolisierer. [7] Näheres dazu ist dem Kapitel 7.2 Wechselwirkungen zu entnehmen.

Bei Personen, die bestimmte Enzymvarianten aufweisen, kann eine geringere Wirksamkeit bei einer PPI-Therapie beobachtet werden. Dadurch wird auch die

Säurehemmung beeinträchtigt. Hier empfiehlt sich oft ein Wechsel auf ein duales Präparat, wie Esomeprazol. [7]

6.5 Therapieformen

6.5.1 Allgemeine Verschreibungsempfehlungen

Vor der Verschreibung eines Protonenpumpenhemmers gilt es, ähnlich wie bei anderen Erkrankungen, die Patienten hinsichtlich einer Lifestyle-Modifikation, vor allem in Bezug auf Ernährung und Stressreduktion, zu beraten. [13]

Zu den nicht pharmakologischen Maßnahmen, die übliche Beschwerden lindern, zählen das langsame Essen mit gutem Kauen, das Meiden fettiger und später Mahlzeiten sowie von Genussmitteln, wie Kaffee und Nikotin, Gewichts- und Stressreduktion und Schlafen mit erhöhtem Oberkörper. [14]

Die Berücksichtigung der aktuellen Dauermedikation hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen, die zu den Beschwerden führen, kann ggf. eine zusätzliche Rezeptierung eines PPI „ersparen“.

Die Ursache für die Verordnung sollte nachvollziehbar dokumentiert werden und initial eine Dauer von vier bis acht Wochen nicht überschreiten. Bei Ausbleiben des Therapieerfolgs sollte eine erneute Evaluierung mit erweiterter Diagnostik erfolgen. [3]

Grundsätzlich sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen und diese bei Bedarf erhöht werden. Bei anhaltenden Beschwerden trotz korrekter Einnahme und beendeter empfohlener Einnahmedauer kann die Therapie in reduzierter Dosis verlängert werden oder eine bedarfsorientierte Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei der Langzeitverschreibung sollte die Therapie einmal jährlich reevaluiert werden. Bezüglich des Therapieerfolges ist meist die Compliance des Patienten der entscheidende Faktor. [13]

6.5.2 Langzeittherapie

Laut der „Beers Liste“ sollte die Verschreibung von PPI nicht länger als acht Wochen andauern. Eine Ausnahme stellen Patienten unter einer Dauertherapie mit NSAR und/oder Corticosteroiden dar. [32]

Man nimmt an, dass bis zu 60% der PPI-Verordnungen einer Indikationsprüfung nicht standhalten würden. [33] In einer Studie aus Deutschland aus dem Jahr 2010 wurde nachgewiesen, dass bei etwa 50% der Patienten keine Information über die Dauer der PPI-Therapie in Arztbriefen enthalten war. Ebenso konnte nur bei in etwa 32% der Patienten eine eindeutige, evidenzbasierte Indikation für eine PPI-Therapie gefunden werden. [33]

Konkrete Indikationen zur tatsächlich lebenslangen PPI Therapie sind nicht definiert.

6.5.3 Kurzzeittherapie mit PPI

Die Kurzzeittherapie säurebedingter Erkrankungen sollte immer nach gestellter Indikation und nicht präventiv, beispielsweise aufgrund eines sogenannten „Reizmagens“ oder bei Auftreten leichter Symptome, erfolgen. Ebenso stellt Polypharmazie per se keine Indikation zur Verordnung einer PPI-Therapie dar. [3]

Die Dosierung und Dauer der Therapie sollte an die jeweilige Indikation angepasst sein. Die empfohlene Dauer wird in den folgenden Unterkapiteln angeführt und sollte im Regelfall eine Einnahme von 4-8 Wochen nicht überschreiten. Anschließend sind regelmäßige Evaluierungen empfohlen. [3]

6.5.4 Indikationen der Kurzzeittherapie

Laut Fachinformation sind PPI für folgende Krankheitsbilder in der Kurzzeittherapie zugelassen: Zollinger-Ellison-Syndrom, Helicobacter pylori-Eradikation (Triple-Therapie), gastroösophagealer Reflux (GERD), gastroduodenale Ulzera und der Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera unter Therapie mit ASS und NSAR. [15]

Eine routinemäßige Verschreibung von PPI aufgrund einer Gastritis oder Dyspepsie sowie die prophylaktische Einnahme bei Polypharmazie ist nicht vorgesehen.

Wie bereits in Kapitel 5.1. beschrieben, gilt vor der Verschreibung:

- 1) Es muss eine eindeutige Indikationsstellung vorliegen
- 2) Lifestyle-Änderung/nicht pharmakologische Maßnahmen sollten besprochen werden
- 3) Regelmäßige Evaluierung der Therapie

Im Folgenden werden die jeweiligen Krankheitsbilder mit der empfohlenen Therapie besprochen.

6.5.4.1 Peptisches Ulkus

Unter einem peptischen Ulkus versteht man eine tiefgehende Schädigung der Magenschleimhaut. Diese entsteht durch die Einwirkung von Salzsäure und Pepsin. Betroffen sind hierbei immer Abschnitte des Verdauungstraktes, welche direkt mit Magensäure in Kontakt stehen (Magen und Zwölffingerdarm). Die Voraussetzung für die Entstehung eines Ulkus ist meist eine entzündliche Gewebsschädigung im Rahmen einer Gastritis. Die Ulzera können im Verdauungsapparat einzeln oder diffus verteilt auftreten. [16]

Ähnlich wie bei der Gastritis begünstigen exogene Faktoren, wie Stress, diverse Medikamente (NSAR), *Helicobacter pylori*, Rauchen etc. die Entstehung eines peptischen Ulkus.

Endogen spielen die vermehrte Säuresekretion und ein unzureichender Bikarbonat-Ausgleich eine wichtige Rolle. [16]

Die Diagnose wird mittels Gastroduodenoskopie und in der Regel histologischer Probenentnahme gestellt. [12]

In der Therapie des peptischen Ulkus sind Protonenpumpenhemmer das Mittel der Wahl für eine erfolgreiche Behandlung. Die, im Vergleich zu H₂ Blockern, dauerhafte Säurehemmung stellt den wesentlichen Behandlungsvorteil dar, da

sowohl der Heilungsprozess beschleunigt als auch die Symptome gemildert werden. [8]

Als nichtmedikamentöse Maßnahmen sollte im Sinne der Prävention und Unterstützung der medikamentösen Therapie, auf schädigende Noxen (NSAR, Stress, Rauchen, Kaffee usw.) verzichtet werden.

Als Therapieprinzip gilt die Step-Down-Therapie, nach welcher initial eine hohe PPI-Dosis empfohlen wird, um eine rasche Abheilung zu ermöglichen und anschließend eine Erhaltungsdosis, entsprechend der halben therapeutischen Dosis. Standarddosierungen wären für Omeprazol, Rabeprazol, Esomeprazol 20 mg/d, Lanzoprazol 30 mg/d und für Pantoprazol 40 mg/d. Ebenso kann die Therapie mit Alginat-haltigen Antazida ergänzt werden, um das Rezidivrisiko zu verringern. Die Therapie sollte für 6-8 Wochen erfolgen und anschließend erneut evaluiert werden. [12]

6.5.4.2 Helicobacter pylori Eradikation

Bei Helicobacter pylori (H. pylori) handelt es sich um ein gramnegatives, spiralförmiges Magenpathogen, welches eng mit Magen- und extragastrischen Erkrankungen assoziiert ist. [17]

In etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist mit H. pylori besiedelt. Die Prävalenz variiert je nach geographischer Region. Dies ist auf wirtschaftliche und sozioökonomische Umstände zurückzuführen. Die Infektion mit H. pylori besteht, wenn es nicht ausreichend eradiziert wird, lebenslang. Die jährliche Rezidivrate nach Eradikationstherapie betrug im Jahr 2010 in etwa 4,8%. [18]

Helicobacter pylori ist der häufigste Auslöser einer Typ B-Gastritis. Bei Nachweis einer Helicobacter pylori-Gastritis ist das Risiko für einen chronischen Verlauf mit Ulzerationen erhöht. Die Diagnosestellung sowie die korrekte Therapie sind essenziell, um chronische Verläufe mit Komplikationen zu verhindern.

Bei einer klinisch relevanten Infektion durch H. pylori ist eine ascendierende Ausbreitung möglich. Dadurch kann sich die Antrum/Corpus-Grenze nach proximal verschieben und eine Reduktion der Belegzellen mit sich ziehen, wodurch es zu einer Hypochlorhydrie kommt. Zudem ist die Ausbildung einer

intestinalen Metaplasie möglich und über Jahre hinweg eine maligne Entartung mit Entstehung von H. pylori assoziierten MALT-Lymphomen und Magenkarzinomen. [12]

Heutzutage stellt die Eradikationstherapie aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenzen ein großes Problem dar. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde festgestellt, dass die primären und sekundären Resistenzraten gegen die für die Eradikationstherapie verwendeten Antibiotika Clarithromycin, Metronidazol und Levofloxacin lt. WHO bereits 15% der Fälle überschreiten. [19]

Aufgrund der erhöhten Resistenzraten ist die herkömmliche Triple-Therapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und einem PPI immer häufiger umstritten. In Gebieten mit Resistenzraten von 15-20%, wird daher meist schon die Quadrupeltherapie empfohlen. Die Eradikationstherapie sollte für 14 Tage erfolgen und der Therapieerfolg durch eine erneute Gastroduodenoskopie oder zumindest einem H2-Atemtest kontrolliert werden. [20]

Der Einsatz von PPI spielt hier eine ausschlaggebende Rolle, um den Heilungsprozess zu beschleunigen und die Entstehung eines peptischen Ulkus zu verhindern. Die höhere Bioverfügbarkeit der Antibiotika durch PPI in Kombination mit der Hemmung der Ausbreitung der Bakterien durch die Antibiotika, machen PPI in der H. pylori-Behandlung unerlässlich. Die Gabe von PPI sollte jedoch nur unterstützend zur antibiotischen Therapie angewendet werden [8]

6.5.4.3 Zollinger-Ellison-Syndrom

Das Zollinger-Ellison-Syndrom umfasst eine Symptomgruppe aus schweren Magenerkrankungen, gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) und chronischen Durchfällen, welche meist durch einen Gastrin-sezernierenden Tumor verursacht werden. Die vermehrte Gastrin-Sekretion verursacht eine vermehrte Stimulation der Säureproduktion im Magen. Aufgrund der weltweit häufigen Verschreibungen von PPI ohne vorangehende Abklärung vergehen im Schnitt 8 Jahre zwischen Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung eines Zollinger- Ellison-Syndroms. [21]

Die Symptome werden durch die Gabe von PPI gelindert, jedoch nicht behoben. Eine kausale Behandlung wäre die operative Entfernung des Tumors (Gastrinom).

Zur Überbrückung wird jedoch die Gabe von PPI empfohlen, um die Hypersekretion zu reduzieren. Eine tägliche Verabreichung in doppelter Standarddosierung von PPI führt zu einer deutlichen Beschwerdebesserung. Im Vergleich dazu müsste ein Histamin-Blocker sechs Mal täglich verabreicht werden, um ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen. [22]

6.5.4.4 Gastroösophagealer Reflux (GERD – Gastro Esophageal Reflux Disease)

In etwa 10-20% der westlichen Bevölkerung leiden an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung [23] und in etwa die Hälfte aller Erwachsenen weltweit wird im Laufe des Lebens zumindest einmal unter einer Refluxproblematik leiden. Per Definition ist die GERD ein Symptomkomplex aus Komplikationen, die aus dem Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre resultieren. GERD geht unbehandelt mit einer erhöhten Mortalität und Karzinomentstehung einher. [24]

Als Risikofaktoren gelten erhöhtes Alter, Rauchen, Adipositas, Angst, Depression, Stress und verminderte körperliche Aktivität. [21]

Die Diagnose wird meist klinisch gestellt, wenn durch PPI-Einnahme oder H2-Blocker eine Beschwerdebesserung erzielt werden kann. [25]

Nach einer Therapiedauer von 6-8 Wochen in doppelter Standarddosierung sollte unbedingt eine Reevaluierung erfolgen, um weitere diagnostische Schritte zu besprechen.

In der Regel sollte bei Beschwerdepersistenz nach PPI-Therapie eine Gastroskopie erfolgen, um gegebenenfalls Dysplasien der Ösophagus-Schleimhaut (Barrett-Ösophagus) frühzeitig zu erkennen. [12]

Initial wird in erster Linie eine Lifestyle-Adaption empfohlen, welche gesunde Ernährung, Reduktion von Stress und Genussmitteln (Kaffee, Alkohol und Nikotin), Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität beinhaltet. Ebenso wird von einer NSAR-Einnahme abgeraten. [26]

Als medikamentöse Therapie werden in erster Linie PPI und H2-Blocker empfohlen. Diese sollten bei Versagen der Lifestyle-Modifikation, verminderter

Compliance des Patienten und Beschwerdepersistenz eingesetzt werden, um dauerhafte Schädigungen der Magen- und Ösophagus- Schleimhaut zu verhindern. Obwohl der Einsatz von H2-Blockern eine Symptomreduktion erreicht, bleibt die PPI-Therapie Mittel der ersten Wahl. [12]

Eine 1997 veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass die PPI-Therapie bei Patienten mit erosiver Ösophagitis mit überlegenen Heilungsraten und verringerten Rückfallraten im Vergleich zu H2-Blockern oder Placebo einhergeht. [27]

Der mittlere Gesamtheilungsanteil war unabhängig von der Arzneimitteldosis und der Behandlungsdauer am höchsten bei PPI (84 %), gefolgt von H2-Blockern (52 %), Sucralfat (39 %) und Placebo (28 %). [27]

PPIs zeigten auch eine signifikant schnellere Heilungsrate (12 %/Woche) im Vergleich zu H2-Blockern (6 %/Woche) oder Placebo (3 %/Woche). [27]

6.5.4.5 PPI bei NSAR Therapie

Ein häufiger Standard in der klinischen Praxis ist die Verordnung von PPI bei einer NSAR- oder ASS-Dauertherapie. Die Indikation wird großzügig gestellt.

Die Toxizität von NSAR für den Magen entsteht durch die COX-1-Hemmung. Über COX-1 werden Prostaglandine der Magenschleimhaut freigesetzt, die zu einer verminderten Magensäureproduktion führen und einen zytoprotektiven Effekt auf die Magenschleimhaut haben. Dies geschieht über drei Hauptmechanismen: [28]

Prostaglandine unterstützen die Bildung eines Schutzfilms an der Oberfläche der Epithelzellen. Ebenso kommt es zu einer vermehrten Produktion von intrazellulärem Bikarbonat und Phospholipiden in der Zellmembran. [6] Der zweite protektive Effekt ist die gesteigerte Durchblutung der Schleimhaut durch Vasodilatation. [5] Im Weiteren wird die Regeneration abgestorbener Epithelzellen der Schleimhaut gefördert. [28]

Durch NSAR werden die oben genannten protektiven Faktoren gehemmt, weshalb dyspeptische Beschwerden zunehmen, Erosionen und Ulcera sowie damit

einhergehende Komplikationen, wie Blutungen des Gastrointestinaltraktes oder Perforationen, verursacht werden können.

Schwerwiegende Komplikationen unter chronischer NSAR-Therapie treten bei bis zu 1,5% der Patienten auf. Das stellt aufgrund der vielzähligen Verordnungen ein beträchtliches Problem dar. [29]

Ebenso ist zu erwähnen, dass laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004 erst nach 84 Tagen NSAR-Therapie mit dem Auftreten schwerwiegenderer Komplikationen zu rechnen ist. (29) Die Kurzzeittherapie bis zu einer Woche führte zu keiner erhöhten gastrointestinalen Toxizität. Diesbezüglich sollte immer abgewogen werden, ob NSAR im jeweiligen Fall als Begleittherapie erforderlich sind. [30]

Es gibt jedoch Risikopatienten, für die eine Kombinationstherapie mit NSAR und PPI empfohlen wird. Dazu zählen Patienten über 65 Jahre, stattgehabte Ulcera (vor allem mit Komplikationen, wie Blutungen und Perforationen), *H. pylori*-Infektion in der Vorgeschichte, eine Begleittherapie bei Glucocorticoiden oder gerinnungsaktiven Arzneimitteln (NOAKS). Beachtet werden sollte auch der gerinnungshemmende Einfluss von SSRI und anderen serotonergen Substanzen (z.B.: Tramadol) und Ginko-Präparaten hinsichtlich der Risikoevaluierung. [31]

6.6 Empfehlungen zum Absetzen der PPI-Therapie

Durch die starke Hemmung der Magensäureproduktion unter einer PPI-Therapie folgt als Kompensationsmechanismus eine Erhöhung des Gastrin-Spiegels. Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben, kommt es dadurch zu einer Histamin-Freisetzung aus EC-Zellen, welche wiederum die Belegzellen zur vermehrten Magensäureproduktion anregen. Das tritt meist kurz nach Absetzen der Therapie ein. PatientInnen sollten diesbezüglich aufgeklärt werden. Die Verwendung von Antazida sowie H₂-Blockern kann eine Übergangslösung darstellen. Die auftretende Symptomatik sollte nicht als Wiederaufflammen der ursprünglichen Beschwerden angesehen werden, um einen erneuten Therapiebeginn mit PPI zu verhindern. [34]

Was wäre nun der korrekte Weg eine PPI Therapie zu beenden? In Untersuchungen gibt es weder Präferenzen beziehungsweise eindeutige Empfehlungen für das abrupte Absetzen oder das Ausschleichen der Therapie. Wichtig ist die Aufklärung der PatientInnen hinsichtlich des möglichen Rebound-Phänomens, um nicht fälschlicherweise einen neuerlichen Krankheitswert in den Folgen der „physiologischen“ Gegenregulation zu sehen. [35]

Prinzipiell gibt es 3 Möglichkeiten zur Beendigung einer PPI-Therapie. Die erste Möglichkeit wäre ein abruptes Absetzen der Therapie. Diese Option wird meist vermieden, da Patienten den abrupten Abbruch oft schlechter tolerieren und in den ersten Tagen bis Wochen erneute Beschwerden aufgrund des Rebound Effektes entwickeln. Desweiteren ist es möglich die PPI in einer Übergangsphase durch H2-Blocker zu ersetzen und ausschleichen zu lassen. Dies lindert die Beschwerden durch den Rebound-Effekt. Die dritte Möglichkeit wäre ein Ausschleichen der Therapie, welche einerseits durch eine Reduktion der Dosis oder durch eine Verlängerung des Einnahmeintervalls erzielt werden kann. [35]

In der unten gezeigten Abbildung (nach Helgadottir und Bjornsson, 2019) ist ein Schema bezüglich des Therapieverlaufes dargestellt. Das Absetzen sollte nach der eigentlichen Indikationsstellung und durchgeführten Einnahme über einen gewissen Zeitraum regelmäßig evaluiert und bei Therapieerfolg in der Dosis reduziert und schließlich abgesetzt werden. Wichtig hierbei ist, dass es keine evidenzbasierte Richtlinie zum Beenden oder Reduzieren von PPI gibt. [35]



Abbildung 3: Absetzen von PPI (nach Helgadottir and Bjornsson , 2019)

7. Wechsel- und Nebenwirkungen der PPI

7.1 Mögliche Nebenwirkungen und Folgen der Langzeitbehandlung

7.1.1 Eisenstoffwechsel

Die dauerhafte Einnahme von PPI zur Unterdrückung der Magensäurebildung verändert den natürlichen pH-Wert des Magens. Die Resorption von Eisen erfolgt zum größten Teil zwar im Duodenum, Eisenionen sind aber an Proteine gebunden, die durch die Salzsäure des Magens denaturiert werden müssen, um resorbiert werden zu können. Durch eine dauerhafte Magensäurehemmung besteht somit die Gefahr einer Eisen-Resorptionsstörung. [37]

Aussagen bezüglich der tatsächlichen Auswirkungen einer PPI Dauertherapie und damit verbundenen Eisenmangel sind allerdings sehr umstritten.

Es sind diverse Krankheitsbilder (atrophische Gastritis, Magenresektion und Vagotomie) bekannt, welche in Zusammenhang mit einer Insuffizienz der Salzsäuresekretion der Magenschleimhaut (Achlorhydrie) stehen, und nachweislich mit einer verminderten Eisenaufnahme einhergehen. [38]

In einer Studie von McCarthy wurden 2018 an über 26.000 ProbandInnen (ab 19 Jahren) mit erstmalig diagnostiziertem Eisenmangel die Zusammenhänge mit PPI-Therapien untersucht. PPI-Anwender (PPIA) wurden als ProbandIn definiert, wenn ein PPI für eine ununterbrochene Dauer von mindestens 1 Jahr eingenommen wurde. Als eingeschränkter PPI-Anwender (EPPIA) wurden ProbandInnen definiert, welche intermittierend eine PPI-Therapie erhielten. Ein PPI-Nichtanwender (NPPI) nahm keine PPI im untersuchten Zeitraum ein. [39]

Unter den Fällen waren 2.960 PPIA, 6.607 EPPIA und 17.239 NPPI. Die adjustierte Odds Ratio von Eisenmangel in PPIA und EPPIA im Vergleich zu NPPI betrug 3,60 (95 % KI, [3,32–3,91]) und 1,51 (95 % KI, [1,44–1,58]). Positive Dosis-Wirkungs- und Zeit-Wirkungs-Beziehungen wurden beobachtet.

Diese Daten legen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von PPI und der Entstehung eines Eisenmangels nahe. [39]

Ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und einer verminderten Eisenresorptionsfähigkeit ist jedoch sehr kontrovers diskutiert und die Studiendaten diesbezüglich sind unzureichend, um eine eindeutige Aussage zu treffen. [37]

7.1.2 Magnesium

Auch bezüglich Veränderungen des Magnesiumstoffwechsels konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und der Entstehung einer Hypomagnesiämie gefunden werden. Dennoch wurde durch diverse Studien festgestellt, dass unter PPI-Therapie gehäuft Hypomagnesiämien auftreten.

Die meisten der durchgeführten Studien, wurden mit sehr kleinen PatientInnenkollektiven durchgeführt und sind somit nur eingeschränkt aussagekräftig.

In einer kleinen Studie aus dem Jahr 2013 mit nur 10 PatientInnen, welche über 8 Jahre PPI eingenommen hatten, konnten schwere symptomatische Hypomagnesiämien ($\leq 0,54$ mmol/l) nachgewiesen werden. Die Symptome der Hypomagnesiämie sistierten nach Absetzen der PPI-Therapie und traten bei Wiedereinnahme erneut auf. [40]

In einer Metaanalyse (16 Beobachtungsstudien) aus dem Jahr 2019 mit insgesamt 131.000 PatientInnen wurde ebenfalls festgestellt, dass bei der Hochdosistherapie mit PPI eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Hypomagnesiämie als bei Anwendung niedrigerer Dosen, besteht. [41]

Der genaue Mechanismus ist, wie bereits erwähnt, nicht geklärt. Die Hypothese eines Mangels aufgrund eines verlangsamten Stoffwechsels bei poor Metabolizern von PPI konnte ebenfalls noch nicht wissenschaftlich belegt werden. Ebenso gibt es keine selektiven Unterschiede, wenn die Wahl des Wirkstoffes betrachtet wird, sodass es sich um einen Klasseneffekt der PPI handeln dürfte. [37]

Zusammenfassend kann ein gewisser Zusammenhang zwar angenommen, wissenschaftlich aber nicht belegt werden. Dennoch empfiehlt sich bei einer Dauertherapie mit PPI eine jährliche Magnesium-Serumkontrolle bzw. bei Verdacht bei entsprechender Symptomatik (Erbrechen, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Schwäche, Zittern und Appetitlosigkeit) jederzeit unter laufender PPI-Therapie. [41]

7.1.3 Pneumonie

Die durch PPI hervorgerufene Säurehemmung des Magens und somit Erhöhung des pH-Wertes ist mit einer verminderten Abwehr pathogener Keime assoziiert. Dies kann sich ebenfalls begünstigend auf die Ausbreitung von Bakterien in der Speiseröhre und weiterführend Mikroaspirationen auswirken. [42]

In einer systematischen Analyse aus dem Jahr 2015 wurden 26 Studien überprüft. Diese umfassten insgesamt 226.769 Fälle einer Community acquired pneumonia (CAP). Es konnte gezeigt werden, dass bei ambulanter PPI-Therapie in den ersten 30 Tagen nach Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer CAP besteht. [43]

Es wurden im Laufe der Jahre vermehrt Studien zu diesem Thema durchgeführt. Die individuellen Ergebnisse sind stark von der jeweiligen PatientInnen-Populationen abhängig und zeigen unterschiedliche Inzidenzen für Pneumonien unter PPI-Therapie.

Oberflächlich betrachtet scheint somit ein gewisser Zusammenhang zwischen der Anwendung von PPI und der Entstehung einer Pneumonie vorzuliegen. Da die Ergebnisse von Studie zu Studie jedoch sehr stark variieren ist ein Zusammenhang plausibel, die Qualität der Evidenz jedoch sehr gering und möglicherweise wenig relevant. [44]

7.1.4 Vitamin B12

Für die Aufnahme von Vitamin B12 aus der zugeführten Nahrung ist ein gewisser pH-Wert des Magens und das Vorhandensein von Magensäure zur Spaltung von Proteinen notwendig. Durch PPI werden die dafür notwendigen Bedingungen zerstört.

In diversen Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einem Vitamin B12-Mangel und der Dauertherapie mit PPI untersucht. Es konnte vor allem bei älteren Menschen eine Assoziation gezeigt werden. Ein direkter klinischer Nachweis ist nicht erfolgt, da ein Vitamin B12-Mangel häufig mit Malnutrition im Alter in Verbindung steht.

Randomisierte Studien wären erforderlich, um die tatsächliche Auswirkung der PPI-Therapie zu evaluieren. Es empfiehlt sich dennoch in angemessenen Abständen (z.B. jährlich) eine Vitamin B12-Kontrolle bei Patientinnen unter PPI-

Dauertherapie ab einem Alter von circa 60 Jahren durchzuführen, um eventuelle Mangelzustände frühzeitig zu erkennen. [37]

7.1.5 Magenkarzinom

PPI zählen zu den am häufigsten verwendeten Therapieoptionen bei Erkrankungen des oberen GI-Traktes. Neue Studien geben Rückschluss darauf, dass die Langzeittherapie zur Säuresuppression Einfluss auf die Entstehung von Magenkarzinomen haben könnte. [45]

Eine Hypothese führt die maligne Entartung auf die Hypergastrinämie aufgrund der verminderten Magensäuresekretion zurück. Der durch die PPI hervorgerufene niedrige Säuregehalt führt über eine negative Rückkopplung durch Somatostatin zu erhöhten Gastrin-Konzentrationen und dadurch zu einer Proliferation von ECL-Zellen und einer Hyperplasie der Magenschleimhaut oder einer Metaplasie der ECL-Zellen, woraus sich schließlich eine maligne Entartung entwickelt. Ein direkter Zusammenhang konnte aber bisher nicht bewiesen werden. Die PPI-Langzeittherapie wird jedoch mit einer bis zu vierfach erhöhter Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Polypen in den Drüsenkörpern verbunden. [45]

Die konkrete Überprüfung gestaltet sich jedoch sehr schwierig, da es keine fundierten Beweise für einen konkreten Zusammenhang gibt. Es sollte jedoch bei PatientInnen mit atrophischer Gastritis oder intestinaler Metaplasie unter Langzeit-PPI-Therapie bedacht werden. [45]

7.1.6 Demenz

Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von PPI und dem vermehrten Auftreten von Demenz wird durch die Hypothese des Amyloidmetabolismus in Tiermodellen erklärt.

In den Tierversuchen führte die Anwendung von PPI zu einer vermehrten Produktion von Amyloid- β und dessen Ablagerung im Gehirn von Mäusen. [46]

Diese ähnelt der extrazellulären Ablagerung von Amyloid- β -Peptiden, wie es bei der Alzheimer-Krankheit auftritt. Durch einen zusätzlichen Vitamin B12-Mangel, welcher ebenfalls mit einer PPI-Therapie assoziiert werden könnte, sind ebenfalls negative Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten zu erwarten.

Die Untersuchung am Menschen gestaltet sich jedoch äußerst problematisch, da ein langer Beobachtungszeitraum notwendig und klinisch kontrollierte Studien erschwert sind. In Zukunft sollten Langzeitstudien weitere Erkenntnisse liefern. [46]

7.1.7 Akute interstitielle Nephritis und chronisches Nierenversagen

PPI könnten laut diverser klinischer Studien eine akute interstitielle Nephritis (AIN) auslösen. Die Ursache ist einerseits auf eine durch PPI verursachte Hypomagnesiämie und andererseits auf immunologische Mechanismen zurückzuführen. [50]

Typische Symptome der AIN sind Oligurie, Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein und Gewichtsabnahme. Die Diagnose wird mittels Nierenbiopsie gestellt. Die häufigsten Auslöser sind Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Arzneimittel, Infektionen, systemische Autoimmunprozesse, idiopathische Reaktionen und glomeruläre Erkrankungen. [50]

Mit zirka 80% stellt die medikamentös induzierte Nephritis den größten Anteil dar. Diese kann sowohl dosisabhängig (akut toxisch und chronisch toxisch) als auch dosisunabhängig im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auftreten. [12]

Erstmalig wurde im Jahr 1992 ein Fall von AIN aufgrund einer PPI Therapie publiziert. [50]

Im Jahr 1996 wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, in welcher eine große Datenbank (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-Studie) ausgewertet wurde.

Hierbei handelt es sich um Daten von mehr als 10.000 Personen im mittleren Alter, welche alle eine initiale glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von mindestens

60 ml/min/1,73 m² vorwiesen. Die Dauermedikation der ProbandInnen wurde initial und ab 2006 bis 2011 jährlich mittels telefonischer Abfragung evaluiert. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhoben. Die initiale Einnahme von PPI betrug 1996 etwa 3%, 2011 waren es bereits 27% der Testpersonen. [50]

In der Auswertung war die Hazard ratio (HR: beschreibt Gefährdungsrate zweier Gruppen abhängig von einer Variablen. Als Beispiel: wenn eine Testgruppe eine Substanz erhält und nach einer bestimmten Zeiteinheit eine doppelt so hohe Sterberate, im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweist, würde die HR 2 betragen) für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz bei PPI Nutzern 1,45. Ebenso war das Risiko für PatientInnen unter H₂-Blocker Therapie erhöht.

Zu erwähnen gilt, dass die Ergebnisse dieser Studie lediglich Assoziationen darstellen und somit nur eingeschränkt aussagekräftig sind. [50]

Der genaue Mechanismus zur Entstehung einer AIN ist unbekannt, es wird jedoch eine immunologische Grundlage vermutet. Seit der 1992 durchgeführten ersten Publikation folgten zahlreiche einzelne Publikationen zu diesem Thema. Ein direkter Beweis für die Entstehung einer AIN durch PPI-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.

7.1.8 Kalzium- und Knochen-Stoffwechsel

Ähnlich wie bei der Eisenabsorption spielt auch der pH-Wert des Magens eine wichtige Rolle in der Resorption von Kalzium. Eine durchgehende Hemmung der Säureproduktion könnte zu einer verminderten Kalzium-Aufnahme führen und so das Risiko für Osteoporose und Frakturen erhöhen.

In einer 2008 durchgeführten Kohortenstudie mit über 15.000 Fällen wurden Osteoporose-assoziierte Frakturen untersucht. Es ergab sich daraus kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten osteoporotischer Frakturen, wenn PPI weniger als sechs Jahre lang eingenommen wurden. Nach sieben Jahren dauerhafter PPI-Einnahme war ein erhöhtes Risiko für das Auftreten Osteoporose-assoziiierter Frakturen (OR 1,92, 95% CI: 1,16-3,18, p=0,011) nachweisbar. Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI über den Zeitraum von fünf Jahren und dem

vermehrten Auftreten von Hüftfrakturen erkannt werden (OR: 1,62, 95% CI 1.02–2.58, $p = 0.04$). Dieses Risiko stieg mit längerer Einnahmedauer weiter an. Dennoch beschreiben die Autoren, dass zusätzliche Studien notwendig wären, um diese Zusammenhänge wissenschaftlich zu bestätigen. [9]

Überlegenswert wäre eine Kombination der PPI-Dauertherapie mit einer Calciumcitrat-Substitution oder Calciumcarbonat, wobei das Calciumcitrat eine bessere Absorptionsrate aufweist. [9]

7.2 Wechselwirkungen

7.2.1 Cytochrom P450

Immer mehr Medikamente zeigen heutzutage trotz korrekter Anwendung und Indikation, eine verminderte Wirksamkeit und vermehrtes Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Abgesehen von einer etwaigen fehlerhaften Dosierung der Medikamente ist die Ursache dafür weitgehend ungeklärt. [47]

Das Cytochrom P450 stellt eine Übergruppe von Enzymen dar, welche für die Verstoffwechslung vieler Arzneimittel verantwortlich ist. Insgesamt existieren im Körper rund 40 verschiedene P450-Enzyme, die vorwiegend in der Leber exprimiert werden. Mit einem prozentuellen Anteil von rund 90% sind CYP-Enzyme am oxidativen Stoffwechsel maßgeblich beteiligt. Fünfzig Prozent aller Arzneistoffe werden dabei durch Enzyme der CYP3A4-Familie metabolisiert. Typisch für die Enzyme ist die breite Spezifität für Substrate. [48]

Die meisten Substanzen werden im Körper in zwei Phasen verstoffwechselt, einer Phase-1-Reaktion (Funktionalisierungsphase) und einer Phase-2-Reaktion (Konjugationsreaktion). Die Cytochrom P450-Enzyme sind ausschlaggebend an Ersterer beteiligt. [47]

Die Metabolisierung kann reversibel als auch irreversibel durch Inhibierung oder Induktion der Enzymaktivität beeinflusst werden. Zudem verlängert oder verkürzt sich auch die Halbwertszeit anderer Arzneimittel, die über dasselbe Enzym metabolisiert werden und die Wirkstoffkonzentrationen können variieren. [48]

Da Prodrugs durch CYP-Enzyme meist in eine aktive Form übergeführt werden müssen, sind diese im Speziellen von Interaktionen über die CYP-Enzyme betroffen, da der aktive Metabolit seine Wirkung beispielsweise bei unzureichender Metabolisierung aufgrund zu niedriger Plasmaspiegel oft nicht erreichen kann. [49]

Eine Enzyminduktion kann Prodrugs wiederum zu schnellerer und stärkerer Wirksamkeit verhelfen und zu hohe Plasmaspiegel mit vermehrten Nebenwirkungen herbeiführen.

PPI, insbesondere Esomeprazol und Omeprazol, zählen sowohl zu den sensitiven Substraten als auch zu mäßigen Inhibitoren des CYP2C19-Systems. In etwa 80% des Metabolismus der PPI erfolgt über CYP2C19 (Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol). Bei Esomeprazol liegt der prozentuelle Anteil bei etwa 70%. [49]

Das bedeutet, dass andere Substrate, die ebenfalls über diese Enzym-Familie metabolisiert werden, zu einem weiteren Anstieg der AUC bis zum zweifachen Wert führen können. Die Kombination diverser Induktoren und Inhibitoren kann zu sehr unübersichtlichen pharmakokinetischen Risikoprofilen führen und unerwünschte Plasmakonzentrationen erzeugen. [49]

In der Tabelle nach (Schwab M et al., 2002) werden die wichtigsten CYP-Subgruppen kurz angeführt. Es existieren jedoch noch wesentlich mehr als hier angeführt. [47]

Subgruppe	Wichtigste Vertreter	Geschätzter Prozentueller Anteil	Metabolisierte Arzneistoffe
1	CYP1A1/CYP1A2	Zirka 10%	Clozapin, Theophyllin u.w.
2	CYP2A-Familie CYP2A6	Zirka 5%	Nikotin
	CYP2B- Familie CYP2B6	Zirka 10%	Clopidogrel, Cyclophosphamid u.w.
	CYP2C- Familie CYP2C19/CYP2C9	Zirka 20%	PPI, Diazepam, Phenprocoumon
	CYP2D- Familie CYP2D6	Zirka 20%	Codein, Propafenon u.w.
3	CYP3A- Familie CYP3A4/CYP3A4	Zirka 30%	PPI, Midazolam, Ciclosporin, Tacrolimus, Tamoxifen u.w.

Tabelle 5: Zytochrom P450 Enzym; (nach Schwab M et al., 2002)

7.2.2 Einfluss von CYP auf den Metabolismus

Neben Interaktionen durch Arzneimittel sind auch eine genetische Variation der CYP-Enzyme bekannt, die Einfluss auf die Metabolisierung nehmen. Durch vermehrte Forschung im Bereich der Genetik konnten in den letzten Jahren Gene entdeckt werden, welche dafür verantwortlich sein könnten. [47]

Wie in Kapitel 5.5 Cytochrom CYP2C19 und CYP3A4 erwähnt, unterscheiden wir zwischen poor Metabolizern, intermediate Metabolizern, normalen Metabolizern, fast Metabolizern und ultra fast Metabolizern. [47]

Gerade bei Substanzen, die als Prodrugs konzipiert sind, kann es zu einem deutlichen Wirkungsverlust bei beschleunigtem Abbau kommen. Somit kann sich die Wirkung eines Medikaments trotz gleicher Dosierung bei zwei PatientInnen deutlich unterscheiden. [47]

In Europa und Afrika tragen in etwa 25–35% (Asien zirka 60%) der Personen eine Kopie des funktionslosen Allels in ihrem Genotyp. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die geschätzte Verteilung der unterschiedlichen Genotypen und dem folglich prozentuellen Anteil unterschiedlicher Metabolisierungsformen in Europa, Afrika und Asien (vgl. Tabelle 6 nach El Rouby, Lima und Johnson). [49]

Bezeichnung	Genotyp	Anteil der Bevölkerung
Poor Metabolizer → Langsamere Verstoffwechslung	2 Kopien eines funktionslosen CYP2C19 Allels	Europa: 3–5% Afrika: 4% Asien: 12-15%
Intermediate Metabolizer → Leicht verminderte Verstoffwechslung	1 Kopie eines funktionslosen Allels	Europa: 27% Afrika: 32% Asien: 46%
Normal Metabolizer → Normale Verstoffwechslung	zwei Kopien des Allels für normale Funktion	Europa: 42% Afrika: 39% Asien: 23-45%
Fast Metabolizer → Schnelle Verstoffwechslung	Ein Allel für normale Funktion und ein Allel für erhöhte Funktion	Europa: 27% Afrika: 24% Asien: 2-16%
Ultra-Metabolizer → Sehr schnelle Verstoffwechslung	zwei Kopien für Allel mit erhöhter Funktion	Europa: 5% Afrika: 4% Asien: 1%

Tabelle 6: Metabolisierungsübersicht (nach El Rouby, Lima & Johnson)

Die Tabelle verdeutlicht, dass ein großer Teil der Bevölkerung eine eingeschränkte Fähigkeit besitzt, PPI über CYP2C19 in „normalem“ Ausmaß zu metabolisieren. Allerdings muss der Effekt des einzelnen Wirkstoffs betrachtet werden, da auch PPI unterschiedlich stark von den jeweiligen Enzymen verstoffwechselt werden. [49]

In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurden 18 ProbandInnen verglichen. Sieben der ProbandInnen trugen ein homozygoten Allel mit folgend erhöhter Enzym-Aktivität (Rapid Metabolizer), 7 ProbandInnen das heterozygote Allel (Fast Metabolizer) und weitere 4 ProbandInnen waren Poor Metabolizer. Es wurde 8

Tage lang Lanzoprazol 30 mg oder ein Placebo verabreicht und dann eine 24-Stunden pH-Wert Messung der Magensäure durchgeführt. Das Ergebnis der pH-Wert Kontrolle ergab für die ProbandInnen folgendes Ergebnis: die rapid Metabolizer hatten einen intragastrischen pH-Wert von 4,5, die heterozygoten fast Metabolizer pH-Wert 4,9 und poor Metabolizer einen pH-Wert von 5,5.

Zusätzlich wurde am 8. Tag für die rapid Metabolizer eine viermalige Gabe von 30 mg Lanzoprazol mit aufgezeichneter intragastrischer pH-Wert Messung veranlasst. Die ProbandInnen zeigten daraufhin einen intragastrischen pH-Wert von 7,4. Das Ergebnis dieser Studie zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen Genotyp und dem CYP2C19-Metabolismus und die Auswirkungen auf die Säurehemmung unter PPI-Therapie. Auch wenn die Anzahl der ProbandInnen in dieser Gruppe sehr gering war und im letzten Versuch keine Placebo-Gruppe verwendet wurde, lässt das Ergebnis auf einen Zusammenhang des genetischen Profils und der Wirksamkeit von PPI schließen. [50]

In einer Pilotstudie von Lou HY et al. Wurden Dosierungsschemata von Esomeprazol für die Behandlung von GERD untersucht und hierbei der Einfluss des CYP2C19-Polymorphismus miteinbezogen. Insgesamt kamen 3 verschiedene Dosierungsschemata mit derselben Tagesgesamtdosis zur Anwendung und es wurden die intragastrischen pH-Werte und Symptome verglichen. Sowohl extensive Metabolizer, intermediate Metabolizer als auch poor Metabolizer wurden in diese klinische Studie inkludiert. [51]

Die ProbandInnen erhielten Esomeprazol in einer Gesamttagesdosis von 40 mg einmal täglich. In einer Gruppe wurden die 40 mg als Einmaldosis eingenommen, in der zweiten Gruppe zweimal täglich 20 mg Esomeprazol und in der dritten Gruppe viermal täglich 10 mg verabreicht. Die nächtlichen intragastrischer pH-Wert sowie die Plasmakonzentrationen von Esomeprazol wurden nach sieben Tagen bestimmt. [51]

Hierbei konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Bei einmal täglicher Einnahme war die Unterdrückung der Magensäure nicht ausreichend, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Sowohl die zweite als auch die dritte Gruppe mit mehrfacher Einnahme zeigten tagsüber als auch

während der nächtlichen Magensäure-Produktion ein deutlich besseres Therapieansprechen. Somit konnte bestätigt werden, dass der intragastrische pH-Wert und die Plasmakonzentrationen von Esomeprazol möglicherweise vom CYP2C19-Genotypstatus abhängen. Bei den letzten beiden Gruppen waren verbesserte antisekretorische Wirkungen von PPI bei gleichzeitig minimalem Einfluss von CYP2C19-Polymorphismen zu verzeichnen. [51]

7.3 Mögliche Arzneiwechselwirkungen (CYP2C19)

Sensitive Substrate des CYP2C19-Systems umfassen unter anderem Esomeprazol, Omeprazol, Diazepam, Lanzoprazol, Rabeprazol und Variconazol. Als sensitive Substrate werden Wirkstoffe bezeichnet, welche auf eine CYP-Hemmung mit einem Anstieg oder Abfall der AUC reagieren. [48]

Esomeprazol, Fluconazol, Fluoxetin, Moclobemid, Omeprazol und Voriconazol können durch die Inhibierung des CYP2C19-Systems zu einem 2-5-fachen Anstieg der AUC anderer Wirkstoffe führen. [48]

Als Induktoren sind unter anderem Efavirenz, Enzalutamid, Rifampicin, Ritonavir und Phenytoin zu nennen, welche die AUC um 50-80% reduzieren können. [48]

Da PPI das CYP2C19-System hemmen sollten Interaktionen mit anderen Substraten, wie Diazepam, Variconazol, Phenprocoumon und Clopidogrel, bedacht werden.

7.3.1 Diazepam

Diazepam zählt ebenfalls zu den CYP2C19 - sensitiven Substraten. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde der Einfluss gleichzeitiger Gabe von PPI und Diazepam und der Einfluss auf die Diazepam-Konzentration untersucht. Insgesamt standen 24 gesunde ProbandInnen zur Verfügung, welche entweder Esomeprazol oder Pantoprazol 40 mg einmal täglich oral über 11 Tage einnahmen. Am sechsten Tag wurden intravenös 0,1 mg/kg Körpergewicht Diazepam verabreicht und die Plasma-Wirkstoffkonzentrationen erhoben. [52]

Die AUC von Diazepam war in der Esomeprazol- vs. Pantoprazol-Gruppe um 28,0% erhöht (Cmax um 31,4 % und t1/2 um 41,1). Sowohl Augenbewegungen als auch die Wahlreaktionszeit wurden durch Esomeprazol im Vergleich zu Pantoprazol nach der Verabreichung von Diazepam in einem Zeitraum von 4-6 h stärker beeinträchtigt ($p < 0,0028$). Der Sedierungsparameter bei Verabreichung von Diazepam und Esomeprazol (gemessen an Sekundenschlaf) verdoppelte sich (2,6 vs. 1,1 %; $p < 0,0073$). [52]

Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl kann auch hier ein Zusammenhang nur vermutet werden. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Diazepam und PPI auftreten können. Pantoprazol könnte ein höheres Sicherheitsprofil aufweisen. [52]

Die angeführte Tabelle (nach Zvyaga Z, Chang S, Chen C et al, 2012) bietet eine Übersicht der unterschiedlichen CYP2C19-Hemmung durch diverse PPI und den daraus folgenden Einfluss auf z.B. Diazepam, welches ebenfalls über CYP2C19 abgebaut wird.

Substrat	Prozentueller Anteil der in vivo Hemmung von Diazepam
Lansoprazol	19%
Dexlansoprazol	10%
Pantoprazol	<1%
Rabeprazol	<1%
Omeprazol	38%
Esomeprazol	79%

Abbildung 4: PPI Vergleich (nach Zvyaga T, Chang S, Chen C et al. 2012)

7.3.2 Voriconazol

Voriconazol (VRC) ist ein Antimykotikum und gehört zur Familie der Triazol-Derivate. Es wird gegen invasive Aspergillosen und Candidiasis verwendet. Es ist

generell gut verträglich und Präparaten, wie Amphotericin B, meist überlegen. Voriconazol kann sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Der Abbau erfolgt über das CYP-Enzymsystem (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4). Somit ergeben sich auch hier vielfache Wechselwirkungen. [53]

In einer in vitro und in vivo Studie wurden die Plasmakonzentrationen von Voriconazol bei gleichzeitiger Einnahme von PPI analysiert. Da es sich um eine in vitro Studie handelt wurde das Experiment zuerst in einem menschlichen Lebermikrosomenmodell angewendet.

Die klinischen ProbandInnen wurden in sechs Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe (n = 166), eine Lanzoprazol- (L, n = 38), Esomeprazol- (E, n = 19), Omeprazol- (O, n = 45), Pantoprazol- (P, n = 43) und Ilaprazol- (ILA, n = 38) Gruppe.

PPI zeigten in vitro eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf den Voriconazol-Metabolismus in menschlichen Lebermikrosomen.

Sowohl Lanzoprazol, Omeprazol als auch Esomeprazol (starke CYP-Inhibitoren) zeigten bei gemeinsamer Verabreichung eine signifikante Erhöhung der VRC-Talspiegel im Plasma ($p < 0,05$). Ilaprazol und Pantoprazol hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von VRC.

In der klinischen Untersuchung konnte jedoch aufgezeigt werden, dass Patienten unter PPI-Therapie mit größerer Wahrscheinlichkeit den therapeutischen Voriconazol-Bereich von 1–5,5 µg/ml im Steady State (75–81 % vs. 69 %) erreichen konnten.

Diese Studie zeigt einerseits, dass PatientInnen unter PPI-Therapie schneller den therapeutischen Wirkstoffbereich von Voriconazol erreichen, da die mögliche CYP- Hemmung durch PPI den Abbau von Voriconazol vermindern könnte. Andererseits sollte aber auch bedacht werden, dass die therapeutische Dosis bei unzureichendem Abbau überschritten werden könnte und somit eher auf Präparate wie Pantoprazol oder Ilaprazol gewechselt werden sollte, um klinisch relevante Interaktionen zu vermeiden bzw. reduzieren. [54]

7.3.3 Clopidogrel

Auch Clopidogrel wird über das CYP2C19 System zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Eine Hemmung des CYP-Systems durch PPI kann auch in diesem Fall zu verminderten Plasmaspiegeln und dadurch zu eingeschränkter Wirkung von Clopidogrel führen. Ist bei Behandlung mit Clopidogrel eine PPI-Therapie indiziert, ist Pantoprazol zu bevorzugen, da es CYP2C19 nur schwach hemmt und deshalb die Clopidogrel-Aktivierung nicht klinisch relevant beeinflusst [48]

Omeprazol hemmt das Enzym CYP2C19. Da Clopidogrel ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt wird, gibt es Hinweise, dass es zu einer reduzierten Wirksamkeit bei gemeinsamer Einnahme von bis zu 20% kommen könnte, weshalb vorsichtshalber von der gemeinsamen Verabreichung abgesehen werden sollte. [10]

7.3.4 Protease-Inhibitoren

Protease-Inhibitoren werden in der Therapie gegen HIV-Infektionen eingesetzt. Die Anwendung dieser Präparate in Verbindung mit PPI kann die Bioverfügbarkeit der Protease-Inhibitoren verändern. Hierfür wird der Löslichkeitsverlust durch den erhöhten pH-Wert verantwortlich gemacht. Die Möglichkeit, dass der veränderte Metabolismus durch das CYP- System beeinflusst wird, ist bei dieser Substratgruppe eher unwahrscheinlich. [58]

Denn durch PPI und resultierende Reduktion des intragastralen pH-Wertes kann nachweislich die Resorptionsfähigkeit diverser Arzneimittel beeinträchtigt werden. Neben den Protease-Inhibitoren betrifft dieser Effekt auch Itraconazol, welches stark vermindert resorbiert wird, wohingegen Saquinavir deutlich effizienter resorbiert wird. Weitere Substanzen, die in Abhängigkeit des pH-Wertes unterschiedliche Resorptionsraten zeigen, sind u.a. Kinasehemmer (z.B. Erlotinib, Gefitinib). [48]

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Gesamt- und Maximalexposition von Atazanavir (Einzeldosis 400 mg) um bis zu 90% reduzierte, wenn gleichzeitig Lansoprazol (Einzeldosis 60 mg) verabreicht wurde. [58]

Auch die Verabreichung von Nelfinavir 1200 mg in Kombination mit Omeprazol 40 mg führte zu einer Reduktion des Steady-State um zirka 35%, die terminale Elimination sowie die Clearance blieben unverändert. Dies könnte wiederum auf das CYP-System zurückzuführen sein, da Omeprazol als CYP2C19 Inhibitor wirkt und Nelfinavir durch dieses Enzym metabolisiert wird. Somit kann angenommen werden, dass die pH-Wert-abhängige Löslichkeit durch den verlängerten Abbau durch das CYP-System kompensiert wird. [58]

Eine Ausnahme stellen Substanzen dar, welche eine verbesserte Löslichkeit bei erhöhten pH-Werten zeigen. Raltegravir führt bei gemeinsamer Verabreichung mit Omeprazol zu einer um den Faktor 3-4 erhöhten Exposition, da einerseits die Löslichkeit gesteigert wird und zusätzlich die Hemmung über das CYP-System die Wirkung verstärkt. [58]

Diese Beobachtungen unterstreichen, dass PPI die Wirkung diverser Arzneimittel sowohl durch eine veränderte Löslichkeit aufgrund der Säurehemmung und damit verbundenen pH-Wert-Anstieg als auch durch den Einfluss der PPI auf das CYP-System verändern können. Es sollte immer bedacht werden, dass diese Interaktionen sowohl positiv genutzt werden (geringere Dosen bei Kombinationstherapie) als auch negative Effekte haben können. (Veränderte Wirkspiegel bei Nichtbeachtung der Effekte). [58]

7.4 Medikamentöse Alternativen

7.4.1 Antazida

Diese Gruppe von Wirkstoffen besteht aus basischen Salzen, welche im Magen die überschüssige Säure binden und neutralisieren. Antazida wirken direkt im Magen, wo sie zu einer raschen Beschwerdebesserung führen, ohne systemische Wirkungen aufzuweisen. Dieser Vorteil der raschen lokalen Wirkung ist jedoch auch einer der größten Nachteile der Antazida, nämlich die kurze Wirkdauer von zwei bis vier Stunden. Die Einnahme sollte 1-3 Stunden vor dem Essen sowie vor dem Schlafen erfolgen.

Aufgrund der kurzen Wirksamkeit sind die Hauptindikationen zur Antazida-Therapie der Reizmagen und Refluxbeschwerden. Angesichts der starken Unterlegenheit in Bezug auf die Säurehemmung werden Antazida nicht mehr zur Ulkus-Prophylaxe eingesetzt.

Die diversen Präparate sind als Kautabletten, Gels oder Suspensionen erhältlich. Neuere Präparate arbeiten ebenfalls mit dem Einsatz von Alginat, ein Polysaccharid (Salz der Alginsäure), welches in Braunalgen gebildet wird. Aufgrund der geringeren Dichte kann es im Magen aufschwimmen und die Speiseröhre bei Reflux mit einem Schutzfilm überziehen. [55] Ebenso werden Magnesium- und Aluminiumverbindungen eingesetzt, da diese die Löslichkeit in Wasser herabsetzen und somit eine bessere Reaktion mit der Magensäure unter Bildung von Chlorid erzeugen. Die daraus entstehenden Phosphate und Carbonate werden nur gering resorbiert und zum Großteil ausgeschieden. Daher kann eine längerfristige Therapie mit Antazida eine Hypomagnesiämie hervorrufen. [10]

7.4.2 H₂ – Blocker (Rezeptorantagonisten)

H₂-Blocker werden eingesetzt, um die Bindung von Histamin an die H₂-Rezeptoren der basolateralen Belegzellen zu verhindern. Dadurch wird die Produktion der Magensäure gestört. Hierbei entscheidend ist die Selektivität der Histamin-Blocker. [56]

Selektive Histamin 2-Blocker hemmen im Vergleich zu PPI die Säureproduktion weniger stark, da sie hauptsächlich die basale und nächtliche Sekretion reduzieren. Sie erreichen eine Gesamtreduktion von etwa 70% der Magensäure, während sich die Reduktion durch PPI auf 90% beläuft.

Die vier wichtigsten Vertreter der selektiven Histamin-Blocker sind Cimetidin, Ranitidin, Famotidin und Nizatidin. Alle weisen ähnliche Indikationen und ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum auf. [56]

Einige Studien haben gezeigt, dass PPI nicht dazu in der Lage sind, die Magensäureproduktion vollständig zu hemmen. Auch bei zweimaliger Einnahme wurde eine nächtliche Zunahme der Magensäureproduktion beobachtet.

Um diese nächtliche Zunahme zu verhindern, kann die nächtliche Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten sinnvoll sein. Ebenso dürfen die spezifischen Wirkungen der Histamin-Blocker nicht außer Acht gelassen werden. Zum Beispiel lindert Nizatidin nicht nur die Symptome einer Refluxösophagitis, sondern provoziert auch die Magenentleerung, was zu einer Verbesserung der klinischen Symptome der funktionellen Dyspepsie führt. [57]

8. Conclusio

Mit über 25 Jahren klinischem Einsatz erwiesen sich PPI als Schlüssel im Kampf gegen säurebedingte Erkrankungen. Durch das hohe Sicherheitsprofil sowie die starke Wirksamkeit in der Hemmung der Magensäure, stellen die PPI ähnlich wirkende Mittel in den Schatten.

Trotz der erwiesenen ausgezeichneten Wirkung in der Therapie säurebedingter Erkrankungen sollte eine Verordnung immer mit Bedacht erfolgen. MedizinerInnen sollten sich vom Begriff „Magenschoner“ distanzieren und Protonenpumpenhemmer als Medikament mit Nebenwirkungs- und Interaktionspotential betrachten, sodass die Verordnung nur bei vorliegender Indikation erfolgt und die Therapie angemessen reevaluiert, reduziert und ggf. beendet wird. Das gute Sicherheitsprofil legitimiert keine Dauerverordnung ohne zugrundeliegende Indikation, zumal deutliche Assoziationen mit der Entstehung von Malignomen und Mangelzuständen durch dauerhafte Einnahme bekannt sind.

Die Studienlage zur dauerhaften Einnahme ist zwar umfangreich und viele Untersuchungen und Beobachtungen legen diverse Interaktionen und (Langzeit-) Nebenwirkungen nahe, wobei angesichts der langen Beobachtungszeiträume multifaktorielle Verzerrungen möglich sind und so ein definitiver Zusammenhang leider nur sehr zurückhaltend formuliert wird.

Im Laufe einer eingeleiteten PPI-Therapie bei vorliegender Indikation sollte eine regelmäßige Evaluation des Therapieerfolges (zumindest nach 4-12 Wochen) und der Dosis sowie notwendigen Dauer erfolgen. Bei Besserung der Beschwerden empfiehlt sich eine Dosisreduktion bis zum Ende der indikationsspezifischen

Einnahmedauer. Danach sollte die Therapie beendet werden, wobei es keine klaren Empfehlungen für das Absetzen gibt. Zu beachten ist ein möglicher Rebound-Effekt, der durch ein ausschleichendes Absetzen oder zwischenzeitliche Verordnung alternativer Präparate, z.B. H2-Blockern, gedämpft werden.

Eine dauerhafte Einnahme empfiehlt sich nur in wenigen Fällen und sollte immer einer Nutzen-Risiko-Abwägung unterliegen.

Dennoch sollte besonders bei Polypharmazie an die möglichen und anzunehmenden Interaktionen durch PPI gedacht werden und nochmals die Indikation hinterfragt. Über das CYP450-Enzymsystem werden circa 80% aller Arzneimittel metabolisiert, wodurch zahlreiche Interaktionen auftreten. PPI werden durch CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt und können somit mit anderen Substraten, Induktoren oder Inhibitoren derselben Enzyme wechselwirken. Insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite oder einer antiinfektiven Therapie sollten Interaktionen immer bedacht werden und bei Beurteilung des Therapieerfolgs bedacht werden.

Alternativ sollte ein vermehrter Fokus auf nichtmedikamentöse Maßnahmen gelegt werden (Life-Style-Modifikation, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, keine Mahlzeiten vor dem Schlafen, Gewichtsreduktion und Reduktion diverser Noxen) sowie alternative Wirkstoffklassen, wie H2-Rezeptor-Blocker und Antazida gelegt werden, die vor allem bei rein symptomatischer Behandlung und leichten Beschwerden ihre Berechtigung haben.

Die Durchführung weiterer Studien bezüglich Neben-, und Wechselwirkungen ist notwendig, um naheliegende Zusammenhänge verifizieren zu können und therapeutische Überlegungen hinsichtlich der Patientensicherheit zu optimieren.

Literaturverzeichnis

- [1] U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig, J. Klauber, *Arzneiverordnungs-Report*. Berlin: Springer-Verlag, 2018.
- [2] J. C. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke und et. al. , *Duale Reihe - Physiologie*. 2. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012.
- [3] J. Mössner, *The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors—a review after 25 years. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 477–83. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0477.*
- [4] G. Aumüller, G. Aust, A. Conrad et. al., *Duale Reihe - Anatomie*. 4. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2017.
- [5] R. F. Schmidt, F. Lang, M. Heckmann, *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie*. 31. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
- [6] F. Horn, *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 5. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012.
- [7] U. Klotz, H. Koop, J. Labenz, K. U. Peterson, *PPI in der Offizin*. 1. Auflage, München: Dustri Verlag, 2016.
- [8] D. Strand, D. Kim, D. Peura, *25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut and Liver, 2017. 11(1), 27-37, <http://doi.org/10.5009/gnl15502>.*
- [9] S. Shi, U. Klotz, *Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64:935.*
- [10] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. Kroemer , S. Menzel, P. Ruth, *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 10. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2019.
- [11] *Austriacodex Fachinformation 2008/2009.*

- [12] G. Herold et al., *Herold Innere Medizin*. Köln: Herold Gerd, 2020.
- [13] U. Klotz, *Pharmakologie der Protonenpumpenhemmer: Aus der Sicht eines klinischen Pharmakologen*. *Pharmazie in unserer Zeit*. 34: 200-204 , 2005.
- [14] A. W. M. S. Group, *Safe Use of Proton Pump Inhibitors*. February 2018..
- [15] W. Thompson et al., *Patient Values and Preferences Surrounding Proton Pump Inhibitor Use: A Scoping Review*. *Patient*, 2017
- [16] D. Claudia, *Crashkurs Pharmakologie*. 3. Auflage, München: Elsevier GmbH, Urban Fischer Verlag, 2011.
- [17] R. K.-I. (Hrsg), *Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre*. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013, Heft 55*, Berlin.
- [18] S. Crowe, *Helicobacter pylori Infection*. *N Engl J Med* 2019; 380:1158–1165.
- [19] Y. Hu, J. Wan, X. Li, Y. Zhu, D. Graham, N. Lu, *Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:773–779.
- [20] A. Savoldi, E. Carrara, D. Graham, M. Conti, E. Tacconelli, *Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions*. *Gastroenterology* 2018; 155:1372–1382.
- [21] P. Malfertheiner, F. Megraud , C. O`Morain, J. Atherton, A. Axon, F. Bazzoli et al., *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report*. *Gut* 2012; 61:646–664.
- [22] Z. Zheng, H. Nordenstedt, N. Pedersen, J. Lagergren, W. Ye, *Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins*. *Gastroenterology*. 2007;132:87–95.
- [23] T. Franko, Richter Je, *Proton-pump inhibitors for gastric acid-related disease*. *Cleve Clin J Med*. 1998 Jan;65(1):27-34.

- [24] H. El-Serag, S. Sweet, Winchester CC, J. Dent, *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63:871–880.*
- [25] N. Vakil, S. van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent, R. Jonas, Global Consensus Group, *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900–1920.*
- [26] W. Whang, J. Huang, G. Zheng, W. Wong, S. Lam, J. Karlberg et al., *Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2005;165:1222–1228.*
- [27] A. Meining, M. Classen, *The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2000;95:2692–2697.*
- [28] P. Katz, L. Gerson, M. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–328.*
- [29] M. Feldman, *NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. UpToDate. Literature review current through: Jul 2012. This topic last updated: Nov 1, 2010.*
- [30] A. Rostom, C. Dube, G. Wells et. al., *Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296;*
- [31] F. Richy, O. Bruyere, O. Ethgen et al., *Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a metaanalytic approach. Ann Rheum Dis 2004; 63: 759.*
- [32] F. W, *H. pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. S2k-Leitlinie 2016. Z Gastroenterol 2016; 54:327–36*

- [33] C. Campanelli, *The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60(4):616.*
- [34] D. Ahrens et al., *Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. Eur J Clin Pharmacol 2010;66(12):1265-1271.*
- [35] A. Lodrup, C. Reimer, P. Bytzer, *Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. Scand J Gastroenterol. 2013 May; 48(5):515-22.*
- [36] H. Helgadottir, E. Bjornsson, *Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. Int J Mol Sci. 2019;20(21):5469.*
- [37] Vakil N, Fennerty MB, *Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 18: 559–568; 2003.*
- [38] T. Zvyaga, S. Chang, C. Chen, Z. Yang, R. Vuppugalla, J. Hurley et al., *Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors As Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. Drug Metabolism and Disposition 2012; 40(9):1698-711.*
- [39] M. Bernshteyn, U. Masood, *Pantoprazole. 2021 Jul 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
- [40] T. Ito, R. Jensen, *Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. Curr Gastroenterol Rep. 2010; 12(6):448-457.*
- [41] R. Jensen. *Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006 Jan;98(1):4-19.*
- [42] D. McCarthy, *Iron deficiency anaemia due to proton pump inhibitors: clinical*

impact revealed. J Intern Med. 2019 Feb;285(2):245-247.

- [43] J. Mackay, P. Bladon, *Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM. 2010 Jun;103(6):387-95.*
- [44] T. Scrinutta, A. Chewcharat, K. Takkavastakarn et al., *Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore). 2019;98(44).*
- [45] N. Arai, T. Nakamizo, H. Ihara et al., *Histamine H2-Blocker and Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Pneumonia in Acute Stroke: A Retrospective Analysis on Susceptible Patients. PLoS One. 2017;12(1):e0169300; 2017 Jan 13.*
- [46] A. Lambert, J. Lam, J. Paik, C. Ugarte-Gil, M. Drummond, T. Crowell, *Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0128004; 2015 Jun 4.*
- [47] M. Jaynes, A. Kumar, *The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf. 2018;10:2042098618809927; 2018 Nov 19.*
- [48] M. Joo, J. Park, H. Chun, *Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2019;25(17):2058-2070.*
- [49] L. Eusebi, S. Rabitti, M. Artesiani, D. Gelli, M. Montagnani, R. Zagari, F. Bazzoli . *Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;32(7):1295-1302.*
- [50] M. Schwab, C. Marx, U. Zanger, M. Eichelbaum et al., *Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten; Journal Article, 2002, Deutsches Ärzteblatt International, 497-9; 8, February 22, 2002.*
- [51] G. Geisslinger, S. Menzel, *Wenn Arzneimittel wechselwirken, 1. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2017.*

- [52] N. El Rouby, J. Lima, J. Johnson, *El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA., Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Apr;14(4):447-460.*
- [53] T. Furuta, N. Shirai, F. Xiao, K. Ohashi, T. Ishizaki, *Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19. Clin Pharmacol Ther. 2001 Nov;70(5):484-92.*
- [54] H. Lou, C. Chang, M. Sheu, Y. Chen, H. Ho, *Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jan;65(1):55-64.*
- [55] B. Drewelow, K. Schaffler, P. Reitmeir, T. Bethke, *Effects of multiple-dose esomeprazole and pantoprazole on diazepam pharmacokinetic profile and pharmacodynamic effects on cognitive and psychomotor function in healthy volunteers. Arzneimittelforschung. 2010;60(8):483-91.*
- [56] H. Lüllmann, K. Mohr, H. Lutz, *Pharmakologie und Toxikologie - Medikamente gezielt einsetzen, 17. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010.*
- [57] M. Yan , Z. Wu, D. Tang, F. Wang, Y. Xiao, P. Xu, B. Zhang, Y. Liu, D. Xiang, H. Banh, *The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole in vitro and in vivo. Biomed Pharmacother. 2018 Dec;108:60-64.*
- [58] T. Karow, R. Lang-Roth, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 23. Auflage, Pulheim: Thomas Karow Verlag, 2015.*
- [59] *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.*
- [60] Y. Shim, N. Kim, *The Effect of H2 Receptor Antagonist in Acid Inhibition and Its Clinical Efficacy. Korean J Gastroenterol. 2017 Jul 25;70(1):4-12.*
- [61] G. Sachs, J. Shin, C. Howden,, *Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006, 23: 2-*

8.

[62] A. W. M. S. Group, *National Prescribing Indicators 2017–2018. February 2017.*

[63] J. Hoover, A. Schumaker, K. Franklin, *Use of Intravenous Proton-Pump Inhibitors in a Teaching Hospital Practice. Dig Dis Sci, 54:1947-1952, 2009.*