

A 3D molecular model of a proton pump (H⁺ ATPase) embedded in a lipid bilayer. The protein is shown in blue, with a red dot indicating a specific site. The lipid bilayer is shown in orange and yellow. The background is a light blue gradient.

Protonenpumpen- inhibitoren

VERORDNUNGSFORUM 54
AUGUST 2020

Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 **Pharmakologie und Verordnung**
- 11 **Indikationsgerechter Einsatz**
- 16 **Sondengängigkeit und Suspendierbarkeit**
- 21 **Klinische Äquivalenz**
- 22 **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**
- 25 **Interaktionen**
- 29 Glossar

Unser Titelbild zeigt die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Blockierung der H^+/K^+ -ATPase („Protonenpumpe“) durch einen Protonenpumpeninhibitor (roter Punkt).

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Informationen und Empfehlungen wurden von den Autoren und der Redaktion mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft.

Der Leser ist aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Über die Anwendung auf den Einzelfall entscheidet der behandelnde Arzt eigenverantwortlich.

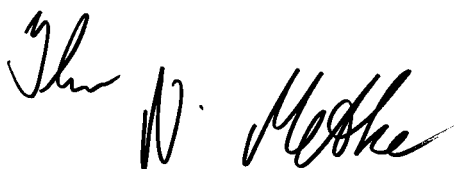
Vorwort

In den letzten Jahren konnten wir für ganz Deutschland beobachten, dass die Verordnungszahlen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) von Jahr zu Jahr linear angestiegen sind. In Baden-Württemberg bedeutete dies fast eine Verdoppelung der Zahlen von 2009 bis 2016; im Jahr 2016 waren es knapp 440 Millionen Tagesdosen für circa 8,9 Millionen GKV-Versicherte. Seitdem sind die Zahlen zwar geringfügig rückläufig. Dennoch sind es aktuell noch immer knapp 800.000 gesetzlich krankenversicherte Patienten je Quartal in Baden-Württemberg, die eine PPI-Verordnung erhalten. Von ihnen erhalten rund zwei Drittel einen PPI als Dauermedikation.

Da eine vorübergehende Behandlung mit PPI in der Mehrheit der Anwendungsgebiete ausreichend ist, sollte ein indikationsgerechter Einsatz und eine optimale Therapiedauer im Fokus stehen. Das Zulassungsspektrum hat sich in den letzten Jahren nicht verändert. Und selbst wenn man von zunehmenden Inzidenzen ausgeht, müssen wir die aktuelle Verschreibungshäufigkeit kritisch hinterfragen.

Angesichts der oben genannten Zahlen haben wir uns entschlossen, ein ganzes Verordnungsforum ausschließlich den PPI zu widmen. Wir fassen Ihnen die wichtigen Aspekte überblicksartig zusammen: Pharmakologie und Indikationen, Präparateauswahl und Verordnung, Nebenwirkungen und Interaktionen. Wir möchten Ihnen damit ein Kompendium an die Hand geben, das Sie in Ihrem Praxisalltag unterstützt. Es soll Ihnen eine Alltagshilfe bei der evidenzbasierten Verordnung von PPI sein.

Herzlichst Ihr



Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstands



Pharmakologie und Verordnung

Wie und wo wirken Protonenpumpenhemmer (PPI)? Wann sind sie indiziert? Wem werden sie verordnet? Das folgende Kapitel gibt einen einführenden Überblick über die Wirkstoffklasse der PPI.

Die zurzeit verfügbaren verschreibungspflichtigen PPI – Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol und Rabeprazol – können bei den Indikationen *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Refluxkrankheit/Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom und *Helicobacter-pylori*-Eradikation angewendet werden. Darüber hinaus eignen sie sich zur Ulkus-Rezidivprophylaxe und können aufgrund ihres guten Verträglichkeitsprofils auch für eine Langzeittherapie in Frage kommen. Verschreibungsfreie PPI können darüber hinaus bei Sodbrennen und saurem Aufstoßen im Bedarfsfall vom Patienten eingenommen werden. Nähere Details zu den zugelassenen Indikationen je Wirkstoff und Dosisstärke finden Sie in Tabelle 1 auf Seite 6.

Wie gelangen PPI an ihren Wirkort und wie wirken sie?

Die verfügbaren PPI sind pharmakologisch nicht-wirksame Vorläufersubstanzen, sogenannte **Prodrugs**. Wegen ihrer Instabilität im sauren Milieu müssen sie als magensaft-resistente Arzneiformulierungen verabreicht werden (siehe auch Kapitel zur Sondengängigkeit ab Seite 16). Nach der Magenpassage werden sie im Dünndarm resorbiert und gelangen über den Blutweg zu den Belegzellen (= Parietalzellen) des Magens, die für die Bildung der Magensäure zuständig sind. Im sauren Milieu kommt es zur Umwandlung in den jeweils **wirksamen Metaboliten** (Sulfenamid), der die H^+/K^+ -ATPase („Protonenpumpe“) irreversibel blockiert. Bei einer Einmalgabe hält die daraus folgende pH-Anhebung ca. 1–3 Tage an, so lange bis die Enzyme nachgebildet worden sind. Die relativ kurze Plasma-Halbwertszeit der PPI (zwischen 0,6 und 1,9 Stunden) ist damit für die Wirkdauer von nachrangiger Bedeutung.

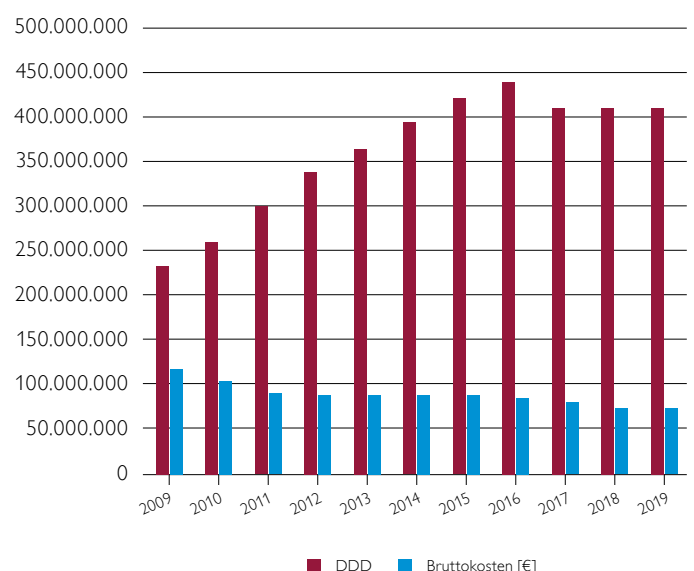
Durch die anhaltende Anhebung des Magen-pH-Werts wird die Abheilung von gastrointestinalen Läsionen sowie die Eradikation von *Helicobacter pylori* gefördert [1].

Verordnungszahlen für Baden-Württemberg

Die absolute Menge der in Baden-Württemberg verordneten PPI (gemessen anhand der DDD) hat sich von 2009 bis 2016 fast verdoppelt und ist seit 2016 leicht rückläufig. Aktuell nimmt jeder der circa 8,9 Millionen GKV-Versicherten in Baden-Württemberg im Durchschnitt jährlich 47 Tagesdosen (DDD) eines PPI zu sich (frei verkäufliche PPI sind nicht enthalten).

Trotz steigender DDD-Zahlen sind die Bruttokosten leicht gesunken. Dies hängt mit der Einführung von Generika und Festbeträgen zusammen (Abbildung 1).

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der verordneten PPI-Wirkstoffmenge insgesamt [DDD] und der dadurch entstandenen Bruttokosten [€] (ohne frei verkäufliche Präparate) von 2009 bis 2019 (Verordnungsdaten gesetzlich Versicherter in Baden-Württemberg)

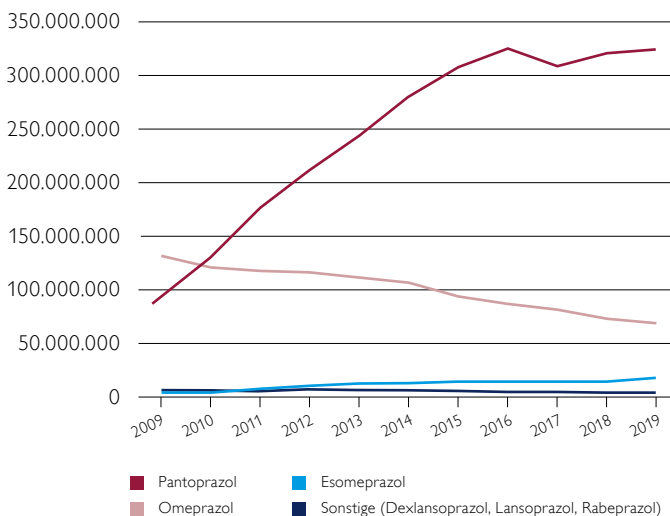


Definierte Tagesdosis (DDD)

Die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) wird als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge verwendet. Bei der Festlegung einer DDD-Angabe je Wirkstoff wird in der Regel die Standardtagesdosis in der Hauptindikation des Wirkstoffs (bei Erwachsenen) zugrunde gelegt. Bei statistischen Auswertungen des Arzneimittelverbrauchs ist es vorteilhaft, dass die DDD unabhängig ist von der Menge der abgegebenen Packungen, von der Packungsgröße und vom erzielten Umsatz.

Klarer Favorit der verwendeten Wirkstoffe ist Pantoprazol. Sinkende Preise sowie potenziell geringere Interaktionsrisiken haben dazu beigetragen, dass 75 % der verordneten DDD im Jahr 2019 auf Pantoprazol fielen (Abbildung 2).

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der verordneten Wirkstoffmengen [DDD] je PPI (ohne frei verkäufliche Präparate) von 2009 bis 2019 (Verordnungsdaten gesetzlich Versicherter in Baden-Württemberg)



Wie in Abbildung 1 zu sehen, nimmt die PPI-Gesamtverordnungsmenge seit 2016 ab. Dies liegt daran, dass tendenziell weniger Patienten eine Verordnung erhalten (Abbildung 3), wohingegen die verordnete Wirkstoffmenge pro Patient auf etwa konstantem Niveau verblieben ist. Die Ärzteschaft scheint daher seit 2016 gezielter bei der Indikationsstellung zu agieren.

Abbildung 3: Anzahl von Patienten, die einen PPI verordnet bekommen haben, im zeitlichen Verlauf der Quartale 1/2016 bis 4/2019 (Verordnungsdaten gesetzlich Versicherter in Baden-Württemberg)

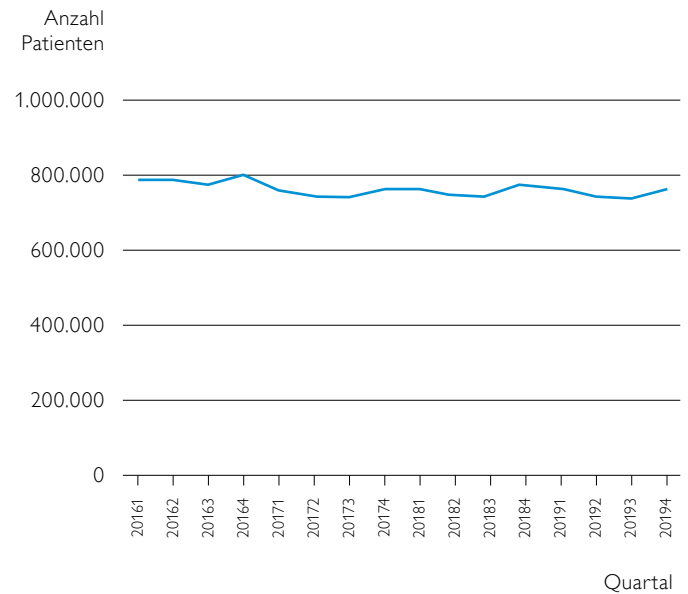


Tabelle 1: Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und zugelassene Indikationen (bei Erwachsenen) [2],
 DDD: defined daily dose (definierte Tagesdosis, siehe Infobox auf Seite 5)

	Sodbrennen und saures Aufstoßen	gastroösophageale Refluxkrankheit	Refluxösophagitis (Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe)	Prävention NSAR-induzierter gastro-duodenaler Ulzera bei Risikopatienten ¹	Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni	pathologische Hypersekretion von Magensäure (z. B. Zollinger-Ellison-Syndrom)	Helico-bacter-pylori-Eradikation
Oral							
Pantoprazol (DDD: 20 mg)							
20 mg (OTC)	X ²						
20 mg (Rp)		X	X	X			
40 mg (Rp)			X		X	X	X ³
Omeprazol (DDD: 20 mg)							
20 mg (OTC)	X ²						
10 mg (Rp)		X	X	X ⁴	X	X	X
20 mg (Rp)		X	X	X ⁴	X	X	X
40 mg (Rp)		X	X	X ⁴	X	X	X
Esomeprazol (DDD: 20 mg)							
20 mg (OTC)	X ²						
20 mg (Rp)		X	X	X	X ⁵	X	X ⁶
40 mg (Rp)		X	X	X	X ⁵	X	X ⁶
Lansoprazol (DDD: 15 mg)							
15 mg (Rp)		X	X	X	X	X	X
30 mg (Rp)		X	X	X	X	X	X
Dexlansoprazol (DDD: 30 mg)							
30 mg (Rp)		X	X				
60 mg (Rp)		X	X				
Rabeprazol (DDD: 10 mg)							
10 mg (Rp)		X	X		X	X	X ⁷
20 mg (Rp)		X	X		X	X	X ⁷
Parenteral							
Pantoprazol							
40 mg i.v.			X		X	X	
Esomeprazol							
40 mg i.v.		X	X	X	X ⁸		

- 1 vergleiche Seite 8
- 2 Anwendung nur bis zu vier Wochen
- 3 gilt nicht für Pantoprazol Fair-Med[®] und Pantoprazol TAD[®]
- 4 einschließlich Rezidivprophylaxe von Ulcera ventriculi und Ulcera duodeni, unabhängig von einer NSAR-Einnahme (gilt nicht für Omeprazol Dexcel[®] 10, 20 und 40 mg und für OME-nerton[®] 20 mg)
- 5 Laut Fachinformation besteht die Zulassung zur Therapie NSAR-induzierter Ulcera ventriculi und zur Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Ulcera ventriculi
- 6 einschließlich Rezidivprophylaxe des peptischen Ulkus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulzera
- 7 gilt nicht für Rabeprazol-ratiopharm[®]
- 8 Laut Fachinformation besteht die Zulassung zur Therapie NSAR-induzierter Ulcera ventriculi und zur Prophylaxe von erneuten Blutungen im Anschluss an eine therapeutische Endoskopie aufgrund akuter Blutungen von Ulcera ventriculi oder duodeni

OTC („over the counter“): apothekenpflichtig,

nicht verschreibungspflichtig

Rp: verschreibungspflichtig

PPI bei Einnahme von NSAR

PPI sollten zur Prävention von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten eingesetzt werden. Zu den Risikofaktoren [3, 4] zählen:

- Höheres Lebensalter (65 Jahre und älter)
- Ulkusanamnese
- Infektion mit *Helicobacter pylori*
- Schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung
- Komedikation mit
 - gerinnungsaktiven Medikamenten
 - SSRI
 - Glukokortikoiden*

* entgegen früheren Auffassungen sind Glukokortikoide nicht primär ulzerogen, sondern behindern die Abheilung bestehender Ulzera und erhöhen das Risiko für eine Ulkusblutung in Kombination mit ulzerogenen Medikamenten [3, 5]

Ergänzend zu den Risikofaktoren für gastrointestinale Ulkusblutung bei Einnahme von NSAR listet Tabelle 1 praktische Tipps zum leitliniengerechten Einsatz von PPI auf. Sie stammen von einem der Leitlinienautoren, der hier die Leitlinienterminologie verwendet. Er unterscheidet starke „Soll-Empfehlungen“ mit eindeutiger wissenschaftlicher Evidenz, „Sollte-Empfehlungen“ mit guter und „Kann-Empfehlungen“ mit vergleichsweise geringer Evidenz [6].

Tabelle 1: Komedikation mit PPI bei Einnahme von NSAR und gerinnungsaktiven Substanzen [6]

Medikation	Klinische Konstellation	PPI-Ko-medikation
tNSAR	Beginn einer Dauertherapie; ≥ 1 Risikofaktor	Sollte
tNSAR	Plus ASS oder Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK oder VKA	Soll
ASS/DOAK/ VKA	Monotherapie plus ≥ 1 Risikofaktor	Kann
Kombinationen von 2 gerinnungsaktiven Substanzen	Soll
Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer	Plus tNSAR	Kann

ASS Acetylsalicyläure; DOAK direkte orale Antikoagulanzen; PPI Protonenpumpeninhibitoren; tNSAR traditionelle nichtsteroidale Antirheumatika; VKA Vitamin-K-Antagonisten

Weitere Arzneimittel zur Säurehemmung

Eine Alternative zu PPI sind die **H₂-Antagonisten** Cimetidin und Famotidin. Für Ranitidin werden auf Empfehlung der EMA die Zulassungen in der EU vorsichtshalber zeitweilig aufgehoben, weil kürzlich Verunreinigungen durch N-Nitrosodimethylamin (NDMA) entdeckt worden sind [7, 8].

H₂-Antagonisten blockieren kompetitiv die H₂-Histaminrezeptoren an den Belegzellen der Magenschleimhaut und hemmen dadurch die basale und die Histamin-stimulierte Säuresekretion. Die Plasma-Halbwertszeiten liegen zwischen 1,5 und 4 Stunden, wobei die Unterschiede bei der einmal täglichen Gabe nicht relevant sind. Die klinische Wirksamkeit ist bei allen Substanzen gleich. Bezüglich der Heilungsraten peptischer Ulzera (Therapie und Rezidivprophylaxe) sind sie den PPI unterlegen, weil ihre Wirkdauer kürzer ist. Sie sind deshalb im ambulanten Bereich nur noch Mittel der zweiten Wahl.

Hingegen werden die H₂-Antagonisten in der Intensivmedizin oft den PPI vorgezogen, da sie zu keiner kompletten Säureblockade führen und damit die Säurebarriere im Magen zum Schutz vor einer bakteriellen Besiedlung intakt bleibt [1].

Darüber hinaus existieren (verschreibungsfreie) **Antazida** wie Magaldrat (= Aluminium-Magnesiumhydroxid-sulfhydrat), Hydrotalcit (= Aluminium-Magnesiumhydroxid-carbonhydrat) und (Hydrogen-)Carbonat-haltige Salze, die die Magensäure auf physikalischem Wege binden. Hinsichtlich der Abheilung von peptischen Gewebeschädigungen sind sie den PPI und H₂-Antagonisten unterlegen. Daher werden sie bei diesen Erkrankungen nur noch zur akuten Schmerzlinderung eingesetzt [1].

Eine Sonderstellung nimmt das verschreibungspflichtige **Sucralfat** (= basisches Aluminium-Saccharose-Sulfat) ein, das aus Saccharose und dem säurebindenden Antazidum Aluminiumhydroxid besteht. Nach der Einnahme kommt es zu einer Komplexbildung mit Gewebsproteinen (im Bereich von Ulzera bzw. Läsionen) und mit dem Magenschleim. Dadurch entsteht eine Schutzschicht, die eine weitere Schädigung der Magenschleimhaut durch Säuren (Salzsäure, Gallensäuren) und Pepsine verhindern soll. Sucralfat-haltige Arzneimittel sind zur Therapie des Ulcus ventriculi bzw. duodeni zugelassen. Die klinische Wirksamkeit entspricht in etwa den H₂-Antagonisten [1, 9]. Wie bei allen Aluminiumhaltigen Präparaten ist die mögliche Aluminiumtoxizität zu beachten.

Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV

- Die verschreibungspflichtigen Arzneimittel (PPI, H₂-Antagonisten, Sucralfat) können in den zugelassenen Indikationen bei medizinischer Notwendigkeit (vergleiche Tabelle 1 auf Seite 5) und unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit auf Kassenrezept verordnet werden. Zum Thema „Off-Label-Use“ beachten Sie bitte die Ausführungen im nachfolgenden Kapitel.
- Die verschreibungsfreien Arzneimittel (Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Antazida), die es für die Behandlung Reflux-assoziiierter Symptome im Bedarfsfall (z. B. Sodbrennen) gibt, können ausschließlich vom Patienten auf eigene Kosten erworben werden. Es existieren keine Ausnahmeindikationen gemäß OTC-Liste (Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie).

PPI und Arzneimittel-Richtwertsystematik

Die Verordnungen verschreibungspflichtiger PPI werden bei Internisten mit Schwerpunkt Gastroenterologie oder Nephrologie dem Arzneimittel-Therapiebereich (AT) 45 „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ zugeordnet. Bei allen anderen Richtwertgruppen gehen die Verordnungen in den AT „Rest“ ein.

→ „Richtwertsystematik Arzneimittel“ auf www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel » Richtwerte

Literatur

- [1] Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P: Mutschler Arzneimittelwirkungen – Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie. 11. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020
- [2] www.fachinfo.de
- [3] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z Gastroenterol 2016; 54(4): 327–63
- [4] Rosien U: Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpeninhibitoren-Verordnung ist möglich! Arzneiverordnung in der Praxis 2019; 46(3-4): 114–8
- [5] Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al.: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991; 114(9): 735–40
- [6] Fischbach W: Medikamenteninduzierte gastrointestinale Blutung. Coloproctology 2020; 42: 217–26
- [7] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Ranitidin: EMA überprüft ranitidinhaltige Arzneimittel aufgrund des Nachweises von NDMA (05.05.2020). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/ranitidin.html;jsessionid=A46B035E3C1FBBA6180555F0EFA3863D.1_cid506
- [8] Vom Niedergang der H₂-Antagonisten. e a-t 5/2020b
- [9] Behandlungsstrategien für das peptische Ulkus. arznei-telegramm 1992; 5: 42–5

Indikationsgerechter Einsatz

Für das Verordnungsjahr 2020 wurden **Verordnungsempfehlungen zu PPI in die Arzneimittelvereinbarung aufgenommen, um den rationalen Einsatz dieser Wirkstoffgruppe erneut in den Fokus zu rücken. Damit eine wirtschaftliche und qualitativ hochwertige Versorgung mit PPI gelingt, soll im folgenden Artikel die korrekte Indikationsstellung, die Therapiedauer sowie die Absatzproblematik der PPI näher beleuchtet werden.**

Breiter Einsatz von PPI

PPI sind heute fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie und finden sich in zahlreichen Medikationsplänen als Begleitmedikation wieder. Innerhalb der letzten zehn Jahre stiegen die Verordnungszahlen von PPI bei gesetzlich versicherten Patienten in Baden-Württemberg von ca. 260 auf 410 Millionen DDD (defined daily doses). Zwar sind die Zahlen seit 2016 leicht rückläufig, aber immer noch auf einem hohen Niveau. Die häufige Verordnung ist grundsätzlich zu hinterfragen.

Der breite Einsatz der PPI liegt sicherlich in der guten Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit begründet (Unterschiede zwischen den einzelnen PPI sind klinisch nicht relevant; ausgenommen die Unterschiede bei den Interaktionen). Nicht selten wird daher aus einer Krankenhausmedikation eine Dauertherapie mit PPI. Folglich ist die richtige und präzise Indikationsstellung auch in Bezug auf die Therapiedauer ein zentraler Aspekt bei der Verordnung der PPI.

Eine aktuelle Analyse der Verordnungsdaten für GKV-Patienten in Baden-Württemberg, die einen PPI erhalten, lieferte folgende Ergebnisse:

- Ungefähr 66 % der Patienten mit einer PPI-Verordnung erhalten eine Dauermedikation, wobei PPI entweder kontinuierlich oder on demand eingenommen werden.
- Etwa 20 % der Patienten erhalten eine PPI-Verordnung im Jahr. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Mehrzahl dieser Fälle um eine Kurzzeittherapie handelt. In seltenen Fällen könnte damit auch eine On-Demand-Therapie mit durchschnittlich etwa drei Behandlungstagen pro Monat erfolgen.

- Die übrigen Patienten (ca. 14 %) bekommen eine PPI-Verordnung, die einen Zeitraum von mehr als vier Wochen abdeckt, bekommen aber im Anschluss keine weitere Verordnung aus dieser Wirkstoffklasse.

Zur Vermeidung von Läsionen werden vermutlich für einige Patienten COX-2-Hemmer verordnet. Ob bei COX-2-Hemmern tendenziell auf PPI verzichtet wird, wurde mittels Verordnungsdaten für GKV-Patienten in Baden-Württemberg analysiert. Hier zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die zusätzlich einen PPI zu einem NSAR oder zu einem COX-2-Hemmer verordnet bekamen, ähnlich hoch ist (22 % vs. 20,1 %).

Die klassischen Indikationen für verschreibungspflichtige PPI

Typische Indikationen für PPI sind Ulzera verschiedener Genese, die Eradikation von *Helicobacter pylori* (Hp) in Kombination mit geeigneten Antibiotika sowie die Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD). Die Therapie und Prophylaxe gastroduodenaler Läsionen durch NSAR sind weitere Indikationen [1]. Darüber hinaus werden PPI zur Primärprophylaxe von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten eingesetzt (siehe Seite 8). Außerdem gibt es OTC-Präparate, die für die Behandlung von Sodbrennen zugelassen sind.

Off-Label-Use

In Anbetracht der in den letzten Jahren gestiegenen Verordnungshäufigkeit liegt eine Verwendung der PPI auch außerhalb ihrer Zulassung nahe. Die **Primärprophylaxe von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulzera ohne Risikofaktoren (vergleiche Seite 8), die funktionelle Dyspepsie (FD) und die Begleittherapie bei Multimedikation** dürften hierbei die Haupteinsatzbereiche sein.

Off-Label-Use im Allgemeinen

Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden. Dieser Einsatz erfolgt also außerhalb der Anwendungsgebiete, die von den Zulassungsbehörden genehmigt wurden, zum Beispiel in Bezug auf Indikationen und Patientengruppen.

Unter folgenden Voraussetzungen kann ein Off-Label-Use zulasten der GKV erfolgen:

- Es liegt eine schwerwiegende, d. h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung vor.
- Für diese Erkrankung ist keine andere Therapie verfügbar.
- Aufgrund der Datenlage besteht eine begründete Aussicht auf einen kurativen oder palliativen Behandlungserfolg (mindestens Ergebnisse einer Phase-III-Studie oder vergleichbar).

Nur wenn diese Kriterien erfüllt sind, kann eine Antragstellung bei der Krankenkasse zur Kostenübernahme erfolgreich sein. In diesem Falle ist die Prüfung von Behandlungsalternativen, eine Nutzen-Risiko-Abwägung sowie die gründliche Aufklärung des Patienten hinsichtlich des Off-Label-Use mit anschließender Behandlungsdokumentation durch den Arzt zwingend geboten. Auch der Hinweis, dass eine bestehende Gefährdungshaftung und damit die Entschädigung eines Patienten durch den pharmazeutischen Unternehmer bei Off-Label-Use entfällt, ist sinnvoll. Weitere Details zum Off-Label-Use finden Sie im Verordnungsforum 24. Ein Antragsformular zur Klärung der Kostenübernahme durch die GKV ist auf der Homepage unter www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel hinterlegt.

Bei der **funktionellen Dyspepsie (FD)** kommen PPI häufig zum Einsatz, obwohl keine Zulassung für diese Indikation besteht. Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass PPI die Symptome einer FD wirksam lindern können [2, 3]. Da die Ursachen der FD aber heterogen und multifaktoriell sind, stellen PPI keine kausale Therapie dar, es sei denn, die dyspeptischen Beschwerden lassen sich auf eine Hp-Infektion zurückführen. Hier kann eine Eradikation durchgeführt werden [4]. Soll ein Therapieversuch mit PPI bei einer FD ohne Assoziation mit Hp durchgeführt werden, ist die Therapie auf einen Zeitraum von zwei bis acht Wochen zu beschränken [2, 5]. Da die Behandlung der FD mit PPI einem Off-Label-Use entspricht und daher die Verordnung zulasten der GKV nicht möglich ist, können besonders Patienten mit epigastrischem Schmerz oder Refluxbeschwerden auf OTC-Präparate (Zulassung bei Sodbrennen) hingewiesen werden.

Die Codierung der Diagnose **Gastritis** im Zusammenhang mit einer Verordnung von PPI ist ebenfalls häufig. Hierbei muss jedoch die Frage gestellt werden, ob aufgrund der Befunde tatsächlich eine Gastritis oder doch eine FD vorliegt [2]. Eine Therapie mit PPI wäre im Falle einer FD nicht von der Zulassung abgedeckt. Ist die Diagnosestellung der Gastritis allerdings korrekt, so muss vor Therapiebeginn geklärt werden, ob es sich um eine Hp-induzierte Gastritis handelt, sodass eine Eradikation (in-label) indiziert wäre. Nach erfolgreicher Eradikation findet die Behandlung mit PPI allerdings auch hier außerhalb der Zulassung statt.

Ebenfalls nicht zulassungskonform ist die Begleitmedikation mit einem PPI **nach Entlassung aus dem Krankenhaus**, die sich oft als fortgeführte Dauertherapie an eine Stressulcusprophylaxe anschließt. Mit der Entlassung des Patienten sollte die aktuelle Medikation, das Vorliegen von Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen und damit die Notwendigkeit der Therapie mit einem PPI neu geprüft werden [6].

Ebenso nicht evidenzbasiert und außerhalb der Zulassung ist die PPI-Begleitmedikation, die im niedergelassenen Sektor oft aus Furcht vor gastroduodenalen Nebenwirkungen bei **Multimedikation** verordnet wird. Von Multimedikation sind oft ältere Patienten und vor allem Pflegeheimbewohner betroffen, sodass eine Begleittherapie mit PPI

hier besonders häufig ist. Bei der Hälfte der Pflegeheimbewohner sind die Dosen zu hoch gewählt oder es wird ohne bestehende Indikation therapiert [5, 6, 7].

Therapiedauer von Anfang an ein Thema: Rebound und Deprescribing

Generell sollte die Therapiedauer beim Einsatz des PPI für alle Indikationen schon zu Beginn der Behandlung im Auge behalten werden. Ein prophylaktischer Einsatz eines PPI über mehrere Wochen birgt immer die Gefahr eines Rebounds beim Absetzen: Vermehrte Säuresekretion und gastrointestinale Beschwerden können die Folge eines abrupten Therapieendes sein [8]. Eine zu einem festgelegten Zeitpunkt geplante Dosisreduktion kann hier Abhilfe schaffen und den Patienten bereits zu Therapiebeginn auf ein Absetzen des PPI vorbereiten.

Ein Artikel der AkdÄ aus dem September 2019 zeigt für das Absetzen mögliche Wege auf (vgl. Abbildung auf Seite 14): Nach erfolgter Hp-Eradikation, die laut Leitlinie sieben bis 14 Tage dauert, ist es nicht generell notwendig, mit PPI weiter zu therapieren. Ein Absetzen nach einem so kurzen Behandlungszeitraum wird als unkritisch gesehen. Ebenso verhält es sich, wenn ein Patient nach kurzer Zeit von der Intensivstation verlegt oder entlassen wird. Nach erfolgreicher Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit über wenige Wochen kann ebenfalls das Beenden der PPI-Therapie angestrebt werden. Hierfür werden eine Reduktion der Dosis oder eine Therapie mit PPI on demand vorgeschlagen, mit Überprüfung des Krankheitsgeschehens nach acht Wochen. Bei Symptombefreiheit erfolgt ein Auslassversuch.

Auch bei der Diagnose einer schweren Refluxösophagitis kann nach erfolgreicher Akuttherapie eine Dosisreduktion der PPI erfolgen und nach langfristig stabiler Remission sogar ein Auslassversuch analog der gastroösophagealen Refluxkrankheit unternommen werden. Erfolgt die PPI-Anwendung außerhalb einer zugelassenen Indikation, wie beispielsweise bei FD oder als „Magenschutz“ bei Multimedikation, so soll zunächst schrittweise eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Nach acht Wochen wird überprüft,

ob erneut Symptome aufgetreten sind, andernfalls kann ein Absetzversuch gestartet werden.

Eine Dauertherapie mit PPI ist lediglich für Patienten nach Ulkusblutung, zur Prävention von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulzera und Ulkusblutungen bei Patienten unter Risiko sowie bei Vorliegen anderer Risikokonstellationen für eine Ulkusblutung geeignet [4, 6, 9, 10].

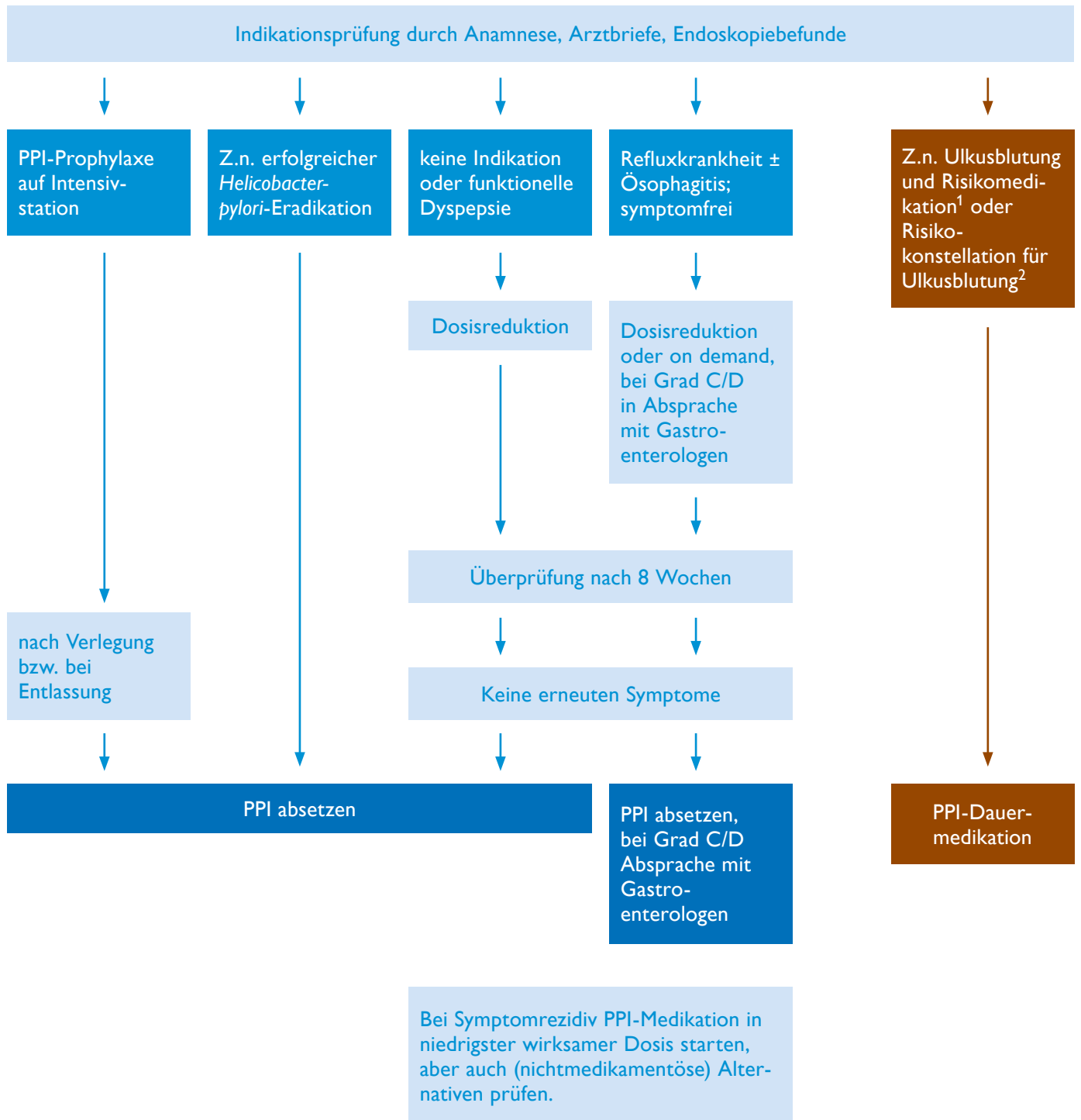
Wegen des zugrunde liegenden Pathomechanismus ist beim Zollinger-Ellison-Syndrom ebenfalls eine lebenslange Therapie mit PPI indiziert.

Was versteht man unter Deprescribing?

Deprescribing wird als systematischer Prozess der Identifikation und des Absetzens von Arzneimitteln definiert, bei denen die Risiken den Nutzen potenziell übersteigen. In die Überlegungen sind die patientenindividuellen Behandlungsziele, der Gesundheitszustand, die Lebenserwartung, der individuelle Nutzen und die Vorlieben des Patienten einzubeziehen [11]. Deprescribing ist ein sehr patientenorientierter Vorgang, da es eine gemeinsame Entscheidungsfindung, das Einverständnis des Patienten und die engmaschige Überwachung der potenziellen Auswirkungen erfordert.

Gerade bei den häufig eingesetzten PPI kann ein Deprescribing sinnvoll sein, zumal von der Bezeichnung „Magenschutz“ eine verharmlosende Wirkung im Sinne eines unkritisch einzunehmenden Arzneimittels ausgehen kann. Konkret kann Deprescribing als zeitlich begrenzte Anwendung, als Dosisreduktion oder als Einnahme nur bei Bedarf erfolgen.

Abbildung 1: Algorithmus zum Deprescribing von PPI (nach [6])



- 1 Patienten nach gastroduodenaler Ulkusblutung unter einer Dauerbehandlung mit ASS, die Hp-positiv sind, bedürfen einer Eradikationsbehandlung ohne anschließende Dauertherapie mit PPI. Patienten mit gastroduodenaler Ulkusblutung ohne Hp-Infektion bedürfen einer PPI-Dauermedikation zur Reduktion des Blutungsrisikos. Dies gilt auch nach Ulkusblutungen unter sonstigen Thrombozytenaggregationshemmern, DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten.
- 2 Risikokonstellationen einer Ulkusblutung können eine prophylaktische Dauertherapie mit PPI rechtfertigen. Eine besondere Rolle kommt hier Medikamenten zu, die selbst ulzerogen sind, wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, oder die das Gerinnungssystem beeinflussen.

Fazit

- Der Einsatz von PPI sollte auf klinisch gesicherte Indikationen beschränkt werden.
- Bei Akutbehandlung ist die geringstmögliche Dosierung und die kürzestmögliche Zeitspanne zu wählen.
- Zu Beginn der Therapie sollte bereits die Therapiedauer und das Vorgehen für das Absetzen der Therapie festgelegt werden.
- Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von PPI ist bei vielen Anwendungsgebieten ohne Schaden des Patienten möglich, auch bei bereits bestehenden Langzeittherapien.

Literatur

- [1] Kochen M, Niebling W: Protonenpumpenhemmer - Information zur rationalen Arzneitherapie in der hausärztlichen Praxis. *arznei-telegramm* 2006; 37: 103–4
- [2] Madisch A, Andresen V, Enck P et al.: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 222–32
- [3] Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A et al.: Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11): CD011194
- [4] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 54(4): 327–63
- [5] Mössner J: The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors – a review after 25 years. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 477–83
- [6] Rosien U: Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpeninhibitoren-Verordnung ist möglich! *Arzneiverordnung in der Praxis* 2019; 46(3-4): 114–8
- [7] Wegener M, Berg A, Meyer G: Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren in Pflegeheimen: Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2018; 45(4): 76
- [8] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L et al.: Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 80–7
- [9] Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al.: S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit. *Z Gastroenterol* 2014; 52(11): 1299–346
- [10] Protonenpumpenhemmer zur Prävention gastrointestinaler Blutungen unter oralen Antikoagulanzen? *Arzneimittelbrief* 2019; 53: 22
- [11] Scott IA, Hilmer SN, Reeve E et al.: Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175(5): 827–34

Sondengängigkeit und Suspendierbarkeit

Für Patienten mit einer Indikation für PPI, die Schluckstörungen haben und/oder über eine Sonde ernährt werden, muss die Präparateauswahl hinsichtlich ihrer Suspendierbarkeit Sondengängigkeit erfolgen. Welche Kriterien dabei berücksichtigt werden müssen, erklärt das folgende Kapitel.

Zunächst ist zu prüfen, ob der Patient noch in der Lage ist, weiche oder flüssige Nahrung zu schlucken. In diesem Fall ist die Arzneimittelgabe durch Suspendieren des Tabletten- oder Kapselinhalts in entsprechender Nahrung zu bevorzugen.

Ist die Gabe über eine Sonde aber unumgänglich, wird das Sondensystem nach der voraussichtlichen Dauer der enteralen Ernährung ausgewählt. Eine transnasale Sonde ist indiziert, wenn die Dauer noch nicht absehbar ist oder nur zwei bis drei Wochen beträgt. Diese wird entweder durch die Nase in den Magen (nasogastral) oder bis in den Dünndarm (nasointestinal) gelegt. Ist dagegen absehbar, dass ein Patient über mehrere Wochen nicht mehr ausreichend Nahrung zu sich nehmen kann, ist die Anlage einer perkutanen Sonde direkt in den Magen als perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder in den Dünndarm als perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ) indiziert. Eine perkutane Sonde hat gegenüber der transnasalen Variante den Vorteil, dass der Patient keine mechanischen Reizungen im Nasen-Rachen-Raum erleidet und somit ein Schlucktraining besser absolvieren kann [1].

Bei einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren sind grundsätzlich folgende Maßgaben zu beachten. PPI sind Prodrugs, die nach Resorption im Dünndarm über den Blutkreislauf zu den Belegzellen des Magens gelangen, wo sie von der Magensäure in ihre aktive Form umgewandelt werden, die die Protonenpumpe hemmt. Werden die PPI im sauren Milieu des Magens vorzeitig aktiviert, gelangen sie nicht in ausreichender Menge an die Belegzellen. Daher sind Arzneiformen der PPI zur oralen Gabe immer magensaftresistent. Bei oraler Gabe oder per Magensonde dürfen diese weder zerkaut noch zermörsert werden. Die Hersteller verwenden als Arzneiform in der Regel dazu magensaftresistente Pellets.

Bei den meisten Präparaten sind die magensaftresistenten Pellets in Hartkapseln gefüllt, daneben werden sowohl von Originalanbietern als auch von Generika-Herstellern Matrixtabletten angeboten, die überzogene Pellets oder Granulatkörner (multiple units) enthalten. Hier ist jedoch bei einer Sondenapplikation sowohl die Größe der Pellets als auch der Sondendurchmesser ausschlaggebend [2].

Insgesamt ist die Zahl der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel mit PPI sehr groß. Es existieren nach aktueller Auswertung Präparate von 82 Herstellern mit unterschiedlichen Wirkstärken, Darreichungs- und Applikationsformen. Allerdings gibt es nur wenige Hersteller, die auf die Möglichkeit einer Sondengabe ihrer Präparate in der Fachinformation hinweisen; nur bei diesen ist die entsprechende Verabreichung zulassungskonform möglich. Sind keine Hinweise zur Sondengängigkeit in der Fachinformation gegeben, übernehmen die Hersteller keine Haftung für diesen Applikationsweg.

Um einen Überblick über die Sondengängigkeit der verschiedenen Präparate auf dem deutschen Markt zu erlangen, haben wir die Hinweise der Fachinformationen der angegebenen Hersteller zusammengestellt (Tabelle 1).

Für **Omeprazol** sind zahlreiche Präparate verfügbar, die direkt (Tabletten) oder nach Öffnen der Kapseln (Pellets) in Flüssigkeit suspendiert und dann geschluckt werden können. Eine Verabreichung über Magensonde ist jedoch nur für Omeprazol[®] MUT[®] in der Fachinformation beschrieben.

Präparate mit **Esomeprazol** können für Patienten mit Schluckbeschwerden nach Suspendierung in kohlesäurefreiem Wasser verabreicht werden, daneben sind einige zusätzlich in kohlesäurefreiem Wasser über eine Magensonde applizierbar.

Lansoprazol-haltige Arzneimittel können in den meisten Fällen in Apfelsaft suspendiert getrunken oder über eine nasogastrale Sonde verabreicht werden. Nur ein Hersteller gibt keinen Hinweis auf Patienten mit Schluckstörung, so dass die Kapsel hier nicht geöffnet werden darf.

Die Kapseln des Arzneimittels Dexilant® mit dem Wirkstoff **Dexlansoprazol** können bei Schluckbeschwerden auch geöffnet und suspendiert werden. Ein Hinweis auf eine Sondengängigkeit wird nicht gegeben.

Für **Pantoprazol** und **Rabeprazol** wurden keine Präparate gefunden, deren Fachinformationen bei Schluckstörungen eine Öffnung der Kapseln und Suspendierung in Flüssigkeit oder Verabreichung über Sonden zulassen.

Insgesamt geben alle Hersteller, deren Kapseln geöffnet werden dürfen, an, dass Patienten den Kapselinhalt nach dem Vermischen mit einer leicht sauren Flüssigkeit wie beispielsweise kohlenstofffreiem Wasser oder Fruchtsaft schlucken können. Alle Hersteller raten, dass das Trinken unmittelbar oder innerhalb von 30 Minuten nach Suspension erfolgen soll. Alternativ können bei einigen Präparaten die Kapseln gelutscht und die Pellets der aufgelösten Kapsel mit Wasser getrunken werden, wobei die magensaftresistenten Pellets bei allen Herstellern nicht zerkaut werden dürfen. Einige Hersteller weisen darauf hin, dass für Patienten mit Schluckstörung der Kapselinhalt zur Vereinfachung der Einnahme auch auf eine geringe Menge weicher Nahrung wie Joghurt oder Apfelmus aufgestreut werden kann, wobei der Inhalt jedoch nicht zerkaut, zerdrückt oder gemörsert werden darf.

Anwendung

Folgende Hinweise zur Anwendung über die Magensonde sind bei allen Präparaten laut Fachinformationen zu beachten:

1. Tablette oder Kapselinhalt in eine geeignete Spritze geben und Spritze mit etwa 25 ml Wasser sowie etwa 5 ml Luft füllen. Bei einigen Sonden ist eine Suspension in 50 ml Wasser erforderlich, um eine Verstopfung der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Direkt anschließend die Spritze etwa 2 Minuten lang schütteln, um die Tablette oder den Kapselinhalt (Pellets) zu suspendieren.
3. Spritze mit der Spitze nach oben halten und Durchgängigkeit der Spritze prüfen.
4. Die weiterhin mit der Spitze nach oben zeigende Spritze mit der Sonde verbinden.
5. Spritze schütteln und auf den Kopf drehen (mit der Spitze nach unten). Sofort 5–10 ml in die Sonde injizieren. Spritze nach der Injektion wieder umdrehen und schütteln, dabei mit der Spitze nach oben halten, um ein Verstopfen zu vermeiden.
6. Spritze wieder auf den Kopf drehen und sofort weitere 5–10 ml in die Sonde injizieren. Prozedur wiederholen, bis die Spritze leer ist.
7. Falls erforderlich, Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft füllen und Schritt 5 wiederholen, um in der Spritze verbliebene Ablagerungen auszuspülen. Bei manchen Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

Tabelle 1: Suspendierbarkeit und Verabreichung von PPI über Gastral- bzw. Duodenalsonde gemäß Fachinformation/Herstellerangaben

Wirkstoff / Präparat(e)	Darreichungsform	Suspendierbarkeit	Gastralsonde	Duodenalsonde
Omeprazol				
Antra® mups	Tablette mit Multiple-Unit-Pellet-System	X	X1	-
Omepr® MUT®	Tablette mit Multiple-Unit-Pellet-System	X	X	X ²
1 A Pharma, Aristo, Stada	Kapsel	X	-	-
AbZ, AL, Basics, Biomo, Bluefish, ct, Dexcel, Henning, Heumann, Mylan, ratiopharm NT, Zentiva, Ome-Q®	Kapsel	X zusätzlich können Kapseln gelutscht, nicht zerbissen werden	-	-
beta	Kapsel	-	-	-
Esomeprazol				
Nexium® mups	Tablette mit Multiple-Unit-Pellet-System	X	X	X
Esomep®	Tablette mit Multiple-Unit-Pellet-System	X	X	X ³
Aristo, TAD	Kapsel	X	-	-
AbZ, Basics, ct, Ethypharm, Heumann, ratiopharm	Kapsel	X	X	-
Lansoprazol				
Agopton®	Kapsel	X	X nasogastral	-
AbZ, ratiopharm, Lanso TAD	Kapsel	X	X nasogastral	-
Hexal	Kapsel	X	X nasogastral	X ⁴
1 A Pharma, AL, Apomed, Stada	Kapsel	X	-	-
Aurobindo	Kapsel	-	-	-
Dexlansoprazol				
Dexilant®	Kapsel	x	-	-
Pantoprazol				
Pantozol®, Rifun®, PantoBEM, PantoFlux, Pantopra-Q	Kapsel	-	-	-
AAA, Abz, acis, AL, Aristo, Atid, Aurobindo, axcount, Basics, beta, biomo, Denk, dura, Henning, Heumann, Micro Labs, NYC, Puren, ratiopharm, Stada, TAD, Winthrop	Kapsel	-	-	-
1 A Pharma, Hexal	Kapsel	-	-	X ⁵

Wirkstoff / Präparat(e)	Darreichungsform	Suspendierbarkeit	Gastralsonde	Duodenalsonde
Rabeprazol				
Pariet®	magensaftresistente Tablette	-	-	-
Puren, ratiopharm, TAD	magensaftresistente Tablette	-	-	-

- 1 Laut Herstellerangabe ist die Applikation über eine Magensonde möglich, wobei die Austrittsöffnung der Sonde mindestens einen Durchmesser von 8 Charrière oder 1,6 mm haben sollte, da die in der Tablette enthaltenen magensaftresistenten Mikropellets einen Durchmesser von etwa 0,5 mm haben.
- 2 Laut Herstellerangabe ist eine Applikation auch über eine Duodenalsonde möglich, wobei die Mindestdurchmesser bei Magensonden von 12 Charrière bei Applikation mit Apfelsaft bzw. 10 Charrière bei Applikation mit Wasser sowie bei Dünndarmgabe nach Mörsern von 6 Charrière berücksichtigt werden müssen [3].
- 3 Laut Herstellerangabe sollen die Pellets bei Gabe über eine Magensonde nach Suspension in Apfelsaft über eine Sonde mit mindestens 14 Charrière (nasogastral oder PEG), bei Suspension in Wasser mit mindestens 16 Charrière verabreicht werden sowie bei Dünndarmgabe nach Mörsern der Pellets über eine Sonde mit mindestens 6 Charrière [4].
- 4 Laut Herstellerangabe ist eine Applikation sowohl über eine Magen- als auch eine Duodenalsonde möglich, wobei die Mindestdurchmesser von 12 Charrière bei Applikation mit Apfelsaft über die nasogastrale Sonde, 14 Charrière bei Applikation mit Apfelsaft über die PEG-Sonde sowie 5 Charrière nach Mörsern bei Applikation mit Wasser über die Duodenalsonde berücksichtigt werden müssen [5].
- 5 Laut Herstellerangabe ist eine Gabe über eine Dünndarmsonde möglich, wobei die Tabletten gemörsert werden müssen, da ein Zerfall der Tabletten in Wasser sehr lange dauert und nicht zu empfehlen ist. Die Gabe über Magensonde ist allerdings nicht möglich, da die Tabletten einen magensaftresistenten Überzug besitzen, der bei Zerkleinerung verloren ginge [6, 7].

Fazit

- Ist der Patient in der Lage zu schlucken, sollte bevorzugt ein PPI nach Auflösen der Tablette oder Suspendierung des Kapselinhalts oral verabreicht werden. Die Tablette oder Kapsel darf auf keinen Fall zerkaut oder zermörsert werden.
- Ist eine Sondenapplikation unumgänglich, dürfen die Tabletten oder Pellets zur Gabe über eine Magensonde nicht zermörsert werden, da sonst der magensaftresistente Schutz des Wirkstoffes zerstört würde.
- Das Suspendieren der Tabletten oder Pellets sollte in kohlesäurefreiem Wasser oder in leicht sauren Flüssigkeiten wie Apfelsaft erfolgen.
- Gemäß Fachinformationen stehen folgende Präparate, bei denen die Sondenapplikation zulassungskonform ist, zur Verfügung:
 - für Omeprazol ist nur Omep® MUT® über eine Magensonde applizierbar;
 - für Esomeprazol Nexium® mups, Esomep®, Esomeprazol AbZ, Aristo, Basics, ct, Ethypharm, Heumann, ratiopharm und TAD,
 - für Lansoprazol Agopton®, Lansoprazol AbZ, Hexal, ratiopharm und Lanso TAD.
- Für Pantoprazol und Rabeprazol wurden keine Präparate gefunden, deren Fachinformationen bei Schluckstörungen eine Suspension des Kapselinhaltes in Flüssigkeit oder Verabreichung über Sonde zulassen.

Literatur

- [1] Voigt V, Reinbold T: Was bei Sonden zu beachten ist. Pharmazeutische Zeitung 11/2009
- [2] KV Bayerns: Protonenpumpeninhibitoren auf dem Vormarsch. Arzneimittel im Blickpunkt Nr. 18/2009, Stand: 25.08.2010. <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/Blickpunkt/KVB-090119-AiB-18-WIS-Protonenpumpeninhibitoren-auf-dem-Vormarsch.pdf>
- [3] Arzneimittelgabe über Ernährungssonde – Informationen der Hexal AG - OMEP® MUT® 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2011
- [4] Arzneimittelgabe über Ernährungssonde – Information der Hexal AG, Esomep® 20 mg, 40 mg, Stand November 2010
- [5] Arzneimittelgabe über Ernährungssonde – Information der Hexal AG, Lansoprazol Hexal® 15 mg, 30 mg, Stand Juni 2013
- [6] Arzneimittelgabe über Ernährungssonde – Pantoprazol Hexal® 20 mg, 40 mg, Information der Hexal AG, Stand Mai 2009
- [7] Sondenapplikation von Pantoprazol - 1 A Pharma® 20 mg, 40 mg, Stand September 2010
- Fachinformation Dexilant® 30 mg, 60 mg, Stand Oktober 2019
- Fachinformation Nexium® mups 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2020
- Fachinformation Esomep® 20 mg, 40 mg, Stand März 2016
- Fachinformation Esomeprazol AbZ 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Esomeprazol Aristo 20 mg, 40 mg, Stand Juni 2019
- Fachinformation Esomeprazol Basics 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Esomeprazol ct 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Esomeprazol Ethypharm 20 mg, 40 mg, Stand Juni 2019
- Fachinformation Esomeprazol Heumann 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2017
- Fachinformation Esomeprazol ratiopharm Hartkapseln 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Esomeprazol TAD 20 mg, 40 mg, Stand März 2017
- Fachinformation Agopton® 15 mg, 30 mg, Stand Dezember 2018
- Fachinformation Lansoprazol - 1 A Pharma 15 mg, 30 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Lansoprazol AbZ 15 mg, 30 mg, Stand Mai 2019
- Fachinformation Lansoprazol AL 15 mg, 30 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Lansoprazol Apomed 15 mg, 30 mg, Stand September 2018
- Fachinformation Lansoprazol Aurobindo 15 mg, 30 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Lansoprazol Hexal 15 mg, 30 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Lansoprazol ratiopharm 15 mg, 30 mg, Stand Mai 2019
- Fachinformation Lansoprazol Stada 15 mg, 30 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Lanso TAD 15 mg, 30 mg, Stand Oktober 2019
- Fachinformation Antra mups® 10 mg, 20 mg, Stand Oktober 2018
- Fachinformation Omebeta® 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2017
- Fachinformation Omep® 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand März 2017
- Fachinformation Omep® MUT® 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand September 2017
- Fachinformation Omeprazol - 1 A Pharma 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand März 2017
- Fachinformation Omeprazol AbZ 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2019
- Fachinformation Omeprazol AL 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Omeprazol Aristo 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2017
- Fachinformation Omeprazol Basics 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Omeprazol biomo 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Oktober 2019
- Fachinformation Omeprazol Bluefish 20 mg, 40 mg, Stand März 2017
- Fachinformation Omeprazol ct 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2019
- Fachinformation Omeprazol Dexcel 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Dezember 2019
- Fachinformation Omeprazol Henning 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2017
- Fachinformation Omeprazol Heumann 10 mg, 40 mg, Stand Januar 2019
- Fachinformation Omeprazol Heumann 20 mg, Stand Mai 2019
- Fachinformation Omeprazol Mylan 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand August 2017
- Fachinformation Omeprazol ratiopharm NT 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2019
- Fachinformation Omeprazol Stada 10 mg, 20 mg, 40 mg Hartkapseln, Stand Juni 2018
- Fachinformation Omeprazol Zentiva 10 mg, 20 mg, 40 mg, Stand November 2013
- Fachinformation Ome-Q® 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Pantozol® 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation PantoBEM 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation PantoFlux 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2017
- Fachinformation Pantopra-Q 20 mg, 40 mg, Stand Februar 2017
- Fachinformation Pantoprazol - 1 A Pharma 20 mg, 40 mg, Stand November 2019
- Fachinformation Pantoprazol AAA 20 mg, 40 mg, Stand Dezember 2018
- Fachinformation Pantoprazol AbZ 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol acis 20 mg, 40 mg, Stand November 2018
- Fachinformation Pantoprazol AL 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol Aristo 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol Atid 20 mg, 40 mg, Stand Juni 2019
- Fachinformation Pantoprazol Aurobindo 20 mg, 40 mg, Stand August 2018
- Fachinformation Pantoprazol axcount 20 mg, 40 mg, Stand März 2017
- Fachinformation Pantoprazol Basics 20 mg, 40 mg, Stand Dezember 2017
- Fachinformation Pantoprazol beta 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation Pantoprazol biomo 20 mg, 40 mg, Stand August 2019
- Fachinformation Pantoprazol ct 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol Denk 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation Pantoprazol dura 20 mg, 40 mg, Stand September 2018
- Fachinformation Pantoprazol Henning 20 mg, 40 mg, Stand Oktober 2017
- Fachinformation Pantoprazol Heumann 20 mg, 40 mg, Stand Dezember 2019
- Fachinformation Pantoprazol Hexal 20 mg, 40 mg, Stand November 2019
- Fachinformation Pantoprazol Micro Labs 20 mg, 40 mg, Stand September 2018
- Fachinformation Pantoprazol NYC 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2019
- Fachinformation Pantoprazol Puren 20 mg, 40 mg, Stand November 2019
- Fachinformation Pantoprazol ratiopharm 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol Stada 20 mg, 40 mg, Stand Juli 2019
- Fachinformation Pantoprazol TAD 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation Pantoprazol Winthrop 20 mg, 40 mg, Stand September 2019
- Fachinformation Rifun® 20 mg, 40 mg, Stand Januar 2019
- Fachinformation Pariet® 10 mg, 20 mg, Stand Oktober 2017
- Fachinformation Rabeprazol Puren 10 mg, 20 mg, Stand September 2017
- Fachinformation Rabeprazol ratiopharm 20 mg, 20 mg, Stand Januar 2017
- Fachinformation Rabeprazol TAD 10 mg, 20 mg, Stand Oktober 2017

Klinische Äquivalenz

Im praktischen Alltag stellt sich oft die Frage nach der Vergleichbarkeit verschiedener PPI, sowohl in Bezug auf äquivalente Dosierungen als auch im Hinblick auf einen Austausch untereinander. Die Evidenzlage hierfür ist jedoch unzureichend, wie nachfolgend zu lesen ist.

Äquivalenzdosen

Die in den Fachinformationen aufgeführten Dosierungen (und Angaben zur Therapiedauer) sind aus den klinischen Prüfungen abgeleitet, die der Zulassung für die jeweilige Indikation zugrunde lagen. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) hat die Standardtagesdosen (DDD, vergleiche Seite 5) für Deutschland festgelegt und publiziert.

Diese Dosierungen müssen für die jeweilige Indikation betrachtet werden, sofern ein sachgerechter Wirkungsvergleich von Interesse ist. Direkte klinische Vergleiche aus klinischen Prüfungen existieren nicht. Alle Daten stammen ausschließlich aus systematischen Reviews oder Metaanalysen unter Verwendung eines Surrogatmarkers. Als Surrogatmarker wird meist die Zeitdauer verwendet, über die innerhalb von 24 Stunden der pH-Wert oberhalb von 4 lag. Alle derartigen bisherigen Vergleiche führen nicht zu zufriedenstellenden und in der Alltagspraxis tauglichen Äquivalenzdosen.

Es empfiehlt sich deshalb, indikationsbezogen die jeweils in der Fachinformation angegebene Dosierung als Ausgangsbasis für die Therapie mit dem gewählten PPI heranzuziehen.

Therapeutische Evidenz für den Wechsel von Wirkstoffen (innerhalb PPI-Gruppe) bei fraglicher Wirksamkeit

Eine auf Daten basierende Evidenz für den Wechsel eines PPI innerhalb der Wirkstoffklasse bei vermutter Unwirksamkeit existiert nicht. In solchen Fällen ist die Diagnose und Anwendung zu prüfen und zu korrigieren. Eine vermeintliche Unwirksamkeit kann durch die genetisch

bedingte Metabolisierung begründet sein. Da der genetische Status von CYP2C19 (siehe Infobox) nicht regelhaft vor der Aufnahme der Therapie untersucht wird oder untersucht werden kann und damit bekannt ist, muss gegebenenfalls durch Dosisvariation die Wirkung unter klinischer Beurteilung verbessert werden.

Protonenpumpeninhibitoren und CYP2C19-Genotyp

PPI (mit Ausnahme von Rabeprazol) werden zu einem Großteil über das hepatische Cytochrom-P450-Isoenzym 2C19 (CYP2C19) metabolisiert. In der kaukasischen Bevölkerung kommen langsame Metabolisierer (als homozygote Träger defizienter Allele wie *2 und *3) zu etwa 3 % vor. Diese sind aufgrund des verzögerten Abbaus stärker gegenüber den Wirkstoffen exponiert, was aber aufgrund der großen therapeutischen Breite von PPI unproblematisch ist. Auf der anderen Seite gibt es homozygote Träger des *17-Allels (ca. 5 %), sogenannte ultraschnelle Metabolisierer. Bei diesen sind zum Erreichen der gewünschten therapeutischen Wirkungen höhere PPI-Dosierungen erforderlich (siehe auch Kapitel „Interaktionen“, ab Seite 25) [1].

Literatur

- [1] El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA: Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 447–60

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Suche nach Erkenntnismaterial zu PPI und ihren möglichen Nebeneffekten bringt eine Flut von Publikationen, die nur schwer erfasst und übersichtlich dargestellt werden kann. Einzelne Übersichtsarbeiten aus den letzten Jahren bringen es auf weit über 700 Zitate. Trotz der überwältigenden Zahl an Studien, insbesondere zu Nebenwirkungen (hier besonders die Betrachtung der Langzeitanwendung), bleibt große Vorsicht bezüglich der Evidenz angebracht.

Die Evidenz ist bei genauer Betrachtung des Datenmaterials dünn, da es sich durchgängig um schwache Assoziationen zwischen Befunden aus Beobachtungsstudien handelt. Beobachtungsstudien haben diese Schwäche immanent, da sie erstens Störfaktoren nicht ausschließen können und zweitens keine kausalen Zusammenhänge beweisen können. Die Bewertung anhand der Kriterien nach Bradford Hill [1] erbringt in den meisten Fällen keine zusätzlichen Argumente für oder gegen einen möglichen Zusammenhang. Keiner der im Folgenden einzeln erwähnten Krankheitszustände lässt sich mit PPI-Therapie, auch bei Langzeitgabe, gesichert verbinden. Diese Aussage muss auch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die meisten Patienten, die eine gerechtfertigte Langzeit-PPI-Therapie erhalten, bereits als Grundvoraussetzung eine eingeschränkte gesundheitliche Situation haben, die ihrerseits viele der beobachteten Nebenwirkungen erklären lässt.

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf alle verfügbaren PPI. Einzelne produktspezifische Fachinformationen erwähnen die hier besprochenen Nebenwirkungen in der Regel mit dem Hinweis, dass es sich um Beobachtungen ohne einen gesicherten Nachweis eines Zusammenhangs handelt.

Die American Gastroenterological Association sieht bei indikationsgerechter Verordnung (siehe Kapitel „Pharmakologie und Verordnung“ ab Seite 4) ein klares Überwiegen des Nutzens von PPI [2]. Gleichgelagert sind die Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie (gültig bis Juli 2020). Letztere fokussiert nur auf *Helicobacter*-Therapie und gastroduodenale Ulzera [3].

Vitamin-B₁₂-Mangel

Es ist festzuhalten, dass eine Langzeiteinnahme von PPI über zwei und mehr Jahre mit der Entwicklung eines Vitamin-B₁₂-Mangels assoziiert ist. Diese Assoziation reduziert sich, wenn PPI abgesetzt werden. Mechanistisch kann der Vitaminmangel mit Säuresuppression erklärt werden. Allerdings gibt es keine einzige Studie, die einen solchen Zusammenhang beweisen kann. Dies hängt mit den unterschiedlichen Definitionen von Vitamin-B₁₂-Mangel, mit verschiedenen Messbedingungen und der Tatsache zusammen, dass keine der Studien eine randomisierte kontrollierte Studie war. Wie in allen Beobachtungsstudien sind zu viele Störfaktoren vorhanden, um ein eindeutiges Ergebnis abzuleiten. Der Beweis eines Zusammenhanges ist damit derzeit nicht möglich. Unterschiede zwischen verschiedenen PPI sind nicht erkennbar.

Daraus ergibt sich die Konsequenz, die Langzeitgabe von PPI auf eindeutige Indikationen einzuschränken. Sollte eine Säuresuppression auf lange Zeit notwendig sein, ist die Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Ausgangstatus vor Einleitung der Maßnahme zu empfehlen.

Da ein eventueller Vitamin-B₁₂-Mangel einfach zu behandeln ist, bedeutet dies keine Einschränkung einer indizierten PPI-Therapie, auch wenn diese langfristig durchgeführt werden sollte. Eine regelmäßige Kontrolle oder gar Behandlung bei jedweder PPI-Gabe ist nicht gerechtfertigt [4-6].

Eisenmangel

Die Datenlage für einen möglichen Eisenmangel ist vergleichbar mit der bei Vitamin-B₁₂-Mangel. Langzeitbehandlung mit PPI (> 2 Jahre) führt zu einer höheren Rate an Eisenmangelanämie. Die Assoziation nimmt bei Absetzen von PPI ab. Auch zu dieser Assoziation gibt es keine einzige beweisende Studie. Unterschiede zwischen verschiedenen PPI sind nicht erkennbar. Zu beachten ist, dass die Erkrankungen, bei denen PPI verordnet werden, bereits ihrerseits zu gastrointestinalem Blutverlust und Eisenmangel führen können. Daher sollte bei indizierter Gabe von PPI diese

nicht wegen eines Eisenmangels unterbrochen werden. Der Eisenmangel kann medikamentös ausgeglichen werden [5].

Magnesium- und Calciummangel

Die Verknüpfung von Magnesiummangel und PPI-Gebrauch ist mechanistisch nicht zu erklären, die Datenlage ist nicht aussagekräftig. Die Assoziation zwischen Dauer der PPI-Gabe und niedrigen Serummagnesium-Konzentrationen wurde gezeigt, gegebenenfalls verstärkt durch die Einnahme von Diuretika. Da eine schwere Hypomagnesiämie unter PPI selten zu sein scheint, ist eine regelmäßige Bestimmung der Magnesium-Konzentration nicht angezeigt [5]. Zu beachten ist, dass in der Regel bei solchen Patienten weitere Erkrankungen vorhanden sind, die ihrerseits zu einer Hypomagnesiämie Anlass geben können. PPI als alleinige Ursache scheiden aus [6].

Für Calcium- oder Vitamin-D-Mangel unter PPI-Gabe gibt es keinen Hinweis [5, 6].

Frakturrisiko, Osteoporose

Mechanistisch gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit Osteoporose oder mit einem Risiko für Frakturen [7]. Seitens der klinischen Daten gibt es nur Ergebnisse, die erheblich in ihrer Aussage voneinander abweichen. Eine Therapie mit Säurehemmern allein ist kein Risiko für Frakturen. Screening von Patienten, die PPI erhalten (als Langzeitgabe), bezüglich ihres Osteoporosestatus oder -risikos kann nicht empfohlen werden; genauso wenig ist, bei korrekter Indikation, ein Absetzen von PPI bei entsprechend disponierten Patienten gerechtfertigt [5]. Eine Warnung seitens der US-FDA wurde wieder zurückgezogen.

Demenz

Für einen Zusammenhang zwischen Demenz (aller Ursachen) und PPI-Gebrauch gibt es keine eindeutigen Daten. Einige Studien, wiederum ausschließlich Beobachtungsstudien, schließen eine Assoziation zwischen Demenz

und PPI-Gebrauch, vorwiegend bei älteren Personen, nicht aus. Kausaler Zusammenhang und pathophysiologischer Mechanismus bleiben unbekannt. Sofern diese Assoziation tatsächlich kausal verknüpft sein sollte, kann sie nur die Langzeitgabe von PPI betreffen [8]. Das Absetzen von indizierter PPI-Therapie bei Patienten mit Demenz ist nicht angezeigt, so wenig wie das Neuansetzen einer solchen Therapie Patienten mit nachgewiesener Demenz vorenthalten werden kann.

Myopathie

Es gibt keinen pathophysiologischen Zusammenhang für Myopathie und PPI. Es handelt sich um Einzelbeobachtungen. Insgesamt wird angesichts der Verschreibungsmenge darauf hingewiesen, dass PPI diesbezüglich als sicher gelten [5].

Erhöhtes Risiko für infektiös bedingte Komplikationen

Im Vergleich zu Gesunden gibt es keinen Nachweis, dass das gastrische Mikrobiom nachteilig beeinflusst wird [5]. Weiterhin ist unklar, ob PPI das bakterielle Überwuchern des Dünndarms begünstigen. Ohne weitere prädisponierende Faktoren (z. B. intestinale Motilitätsstörungen, anatomische Irregularitäten, Immunschwäche) scheint dies nicht der Fall zu sein [5].

Die Assoziation zwischen PPI-Gebrauch und *Clostridium-difficile*-Infektion ist trotz einer Vielzahl von Publikationen nur schwach ausgeprägt. Wenn eine prophylaktisch durchgeführte PPI-Therapie nicht klar indiziert ist, sollte sie beendet werden [5, 6].

Bakterielle Gastroenteritiden mit anderen Keimen wie *Campylobacter*, *Salmonellen*, *Yersinien* oder *Shigellen* sind häufiger unter PPI als ohne PPI [6].

Bei Pneumonien gibt es derzeit keinen Grund, PPI nicht anzuwenden, da die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Pneumonie und Langzeit-PPI-Gabe sehr unsicher ist [5, 6, 9].

Bei spontaner bakterieller Peritonitis gibt es mehr Evidenz, die einen Zusammenhang unterstützen kann. Deshalb sollte bei Leberzirrhose und Aszites, insbesondere nach Behandlung von blutenden Ösophagusvarizen, die Indikationsstellung sehr genau und zeitlich limitiert sein. Bei einer klaren Indikation gibt es keinen Grund, einem Patienten PPI vorzuenthalten, insbesondere da diese Patienten häufig gastrointestinale Ulzera haben [5, 6, 10].

Nierenversagen

Zu den mit PPI-Langzeitgabe in Verbindung gebrachten Erkrankungen gehören auch akute interstitielle Nephritis und chronisches Nierenversagen. Eine akute interstitielle Nephritis ist per se ein seltenes Krankheitsbild. Absetzen von PPI nach Entdeckung der Erkrankung ist sinnvoll, Serienscreening bei Patienten unter PPI jedoch nicht. Sofern Patienten ein Risiko für oder schon ein chronisches Nierenversagen haben, sollte sowohl eine Neueinstellung als auch die Fortführung einer PPI-Therapie geprüft werden [5, 6]. Ein Grund für das Absetzen von indizierten PPI ist dieses Krankheitsbild nicht. Häufig sind dies Patienten, die auch eine Langzeitbehandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika bekommen, dies dürfte der eigentliche Grund für das sich entwickelnde chronische Nierenversagen sein [11].

Literatur

- [1] Bradford-Hill-Kriterien. In: Ätiologie (Medizin). [https://de.wikipedia.org/wiki/%C3%84tiologie_\(Medizin\)#Bradford-Hill-Kriterien](https://de.wikipedia.org/wiki/%C3%84tiologie_(Medizin)#Bradford-Hill-Kriterien)
- [2] Freedberg K, Kim LSY: The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–15
- [3] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 327–63
- [4] Miller JW: Proton pump inhibitors, H2-Receptor antagonists, metformin and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr* 2018; 9: 511S–18S
- [5] Elias E, Targownik LE: The clinician's guide to proton pump inhibitor related adverse events. *Drugs* 2019; 79: 715–31
- [6] Jaynes M, Kumar AB: The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2019; 10: 1–13
- [7] Vaezi MF, Yang YX, Howden CW: Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35–48
- [8] Corsonello A, Lattanzio F, Bustacchini S et al.: Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms. *Curr Drug Metab* 2018; 19: 142–54
- [9] Mössner J: The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors – a review after 25 years. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 477–83
- [10] Fisher L, Fisher A: Acid-suppressive therapy and risk of infections: pros and cons. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 587–624
- [11] Kamal F, Khan MA, Molnar MZ, Howden CW: The association between proton pump inhibitor use with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 468–76

Fazit

- Generell gibt es keine gesicherten Erkenntnisse für einen kausalen Zusammenhang zwischen der PPI-Einnahme und eventuellen Langzeitkomplikationen.
- Dennoch ist eine Langzeitgabe auf eindeutige Indikationen zu begrenzen (hierbei ist zu beachten, dass viele Langzeitanwendungen off-label sind – siehe Abschnitt zu Off-Label-Use auf Seite 11). Hingegen sollte eine indizierte PPI-Behandlung nicht aufgrund von behandelbaren Mangelerscheinungen (Vitamin B₁₂, Eisen, Magnesium) eingeschränkt werden. Auch bei vorbestehender Demenz oder Osteoporose ist ein Absetzen von PPI bei korrekter Indikationsstellung nicht gerechtfertigt.
- Bakterielle Gastroenteritiden treten unter einer PPI-Behandlung häufiger auf.
- Bei Leberzirrhose und Aszites, insbesondere nach Behandlung von blutenden Ösophagusvarizen, ist die Indikation sehr genau zu stellen und die Therapie zeitlich zu limitieren.
- Bei akuter interstitieller Nephritis sollten PPI abgesetzt werden.

Interaktionen

Die meisten klinischen Prüfungen zu Interaktionen von PPI wurden an gesunden Versuchspersonen durchgeführt. In der Regel werden Interaktionen von zwei Prüfpräparaten in Kombination untersucht. Diese Form der klinischen Prüfung erlaubt präzise systematische Untersuchungen, ergibt jedoch für die klinische Situation – meist ältere Patienten, die mehr als zwei Arzneimittel gleichzeitig bekommen – keine direkt übertragbare Handlungsanweisung. Viele der klinischen Prüfungen ergeben deshalb zwar messbare Abweichungen der pharmakokinetischen Parameter; diese sind aber nicht unmittelbar übertragbar und ihre Auswirkungen bleiben in der klinischen Praxis unklar.

Insgesamt kann man angesichts der umfangreichen Beschreibung von PPI und den vergleichsweise wenigen Nebenwirkungen postulieren, dass es sich um eine Substanzklasse mit großer therapeutischer Breite handelt.

Interaktionspotenzial am P450-System

CYP2C19 ist das wichtigste Enzym, das, genetisch kodiert, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einiger PPI beeinflussen kann. Die damit zusammenhängenden kinetischen Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengetragen. Die einzige Substanz, die sich grundlegend unterscheidet, ist Rabeprazol.

Zusätzlich zu den Substanzeigenschaften müssen noch individuelle Phänotypen bezüglich CYP2C19 unterschieden werden: schnelle (ultraschnell oder schnell), normale, intermediäre und langsame Metabolisierer. Standarddosen – einmal täglich – aller PPI führen zu ausreichender Säure-

suppression bei intermediären und langsamen Metabolisierern. Bei den anderen Phänotypen könnte eine zweimal tägliche Gabe oder eine noch höhere Dosierung sinnvoll sein oder aber das Ausweichen auf Rabeprazol [1].

Die Wirkcharakteristik aller PPI egalisiert die pharmakogenetisch verursachten Unterschiede zu einem Teil, da die Säureproduktion grundsätzlich irreversibel unterdrückt wird, solange Wirkstoff vorhanden ist und damit die Wirkung die Plasmahalbwertszeit des PPI lange überdauert. Ein maximaler Effekt ist erst am vierten Tag der Einnahme zu erwarten.

Da derzeit keine regelhafte Genotypisierung einzelner Patienten vorgenommen wird, kann der Effekt in der Praxis nur klinisch beurteilt und gegebenenfalls probatorisch die Dosis oder der Wirkstoff verändert werden. Dies bildet sich auch in den Fachinformationen ab, die keine spezifischen Anpassungsalgorithmen vorgeben. In der Literatur gehen Anpassungsvorschläge für schnelle Metabolisierer von zusätzlichen 100 bis 400 % der Ausgangsdosis von Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol bzw. 50 bis 100 % für Esomeprazol aus [1].

Wechselwirkungen über das P450-Enzymsystem

Die meisten in den Fachinformationen genannten Wechselwirkungen basieren auf pharmakokinetischen Daten aus klinischen Prüfungen an gesunden Probanden. Damit bleibt, bis auf einzelne Fallberichte, unklar, welche klinische Wertigkeit einer solchen Wechselwirkung zukommt. Dies bedeutet in der Praxis, dass der jeweils interaktionsärmste PPI für die entsprechende parallel verordnete Arzneimitteltherapie ausgesucht werden soll.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Eigenschaften bezüglich des Metabolismus der verfügbaren PPI (nach [1])

PPI	Pantoprazol	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Dexlansoprazol	Rabeprazol
Hepatischer Metabolismus	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	nicht-enzymatisch
Anteil des Metabolismus über CYP2C19	> 80 %	> 80 %	~ 70 %	> 80 %	> 80 %	minimal
Hemmung von CYP2C19	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Tabelle 2: Übersicht über mögliche Wechselwirkungen von PPI mit anderen Wirkstoffen auf Basis der aktuellen Fachinformationen [2]

Beteiligtes Enzym	Pantoprazol Fachinformation Juli 2019	Omeprazol Fachinformation Februar 2019	Esomeprazol Fachinformation Februar 2017	Lansoprazol Fachinformation Mai 2019, Version 5	Dexlansoprazol Fachinformation Dezember 2017	Rabeprazol Fachinformation Januar 2017
CYP2C19 PPI als „Täter“	Keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kontrazeptiva	Enzymhemmung (CYP2C19) führt zu erhöhter systemischer Exposition von Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam, Phenytoin. Bei Phenytoin wird die Messung der Plasmakonzentration während der ersten Wochen unter Omeprazol empfohlen.	Enzymhemmung (CYP2C19) führt zu erhöhter systemischer Exposition von Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, Voriconazol, Cilostazol. Eine Dosisreduktion kann erforderlich werden.	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	Für Rabeprazol gibt es keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen am P450-Enzymsystem. Andere metabolische Wechselwirkungen sind nicht beschrieben.
CYP3A4 (ebenso das Transportprotein P-Glykoprotein [P-gp]) PPI als „Täter“				Enzymhemmung (CYP3A4) führt zu erhöhter Plasmakonzentration von Tacrolimus. Bei Initiierung und Beendigung von Lansoprazol ist eine Überwachung der Tacrolimus-Plasmakonzentrationen anzuraten.	vgl. Lansoprazol	
CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 P-gp -assoziierte Resorption PPI als „Täter“	Keine Auswirkung auf die Metabolisierung von Coffein, Theophyllin, Piroxicam, Diclofenac, Naproxen, Metoprolol, Ethanol sowie auf die mit P-gp verbundene Resorption von Digoxin			Reduktion der Plasmakonzentration von Theophyllin.	vgl. Lansoprazol	
CYP2C19, CYP3A4 PPI als „Opfer“ einer Enzyminhibition	Enzyminhibition (CYP2C19) durch Fluvoxamin kann die systemische Pantoprazol-Konzentration erhöhen. Bei hochdosierter Langzeitbehandlung oder Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.		Enzymhemmung (CYP3A4) durch Clarithromycin führt zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von Esomeprazol. Eine Dosisreduktion wird aber nur bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion empfohlen.	Enzymhemmung (CYP2C19) durch Fluvoxamin kann die systemische Lansoprazol-Konzentration erhöhen. Eine Dosisreduktion von Lansoprazol soll erwogen werden.	vgl. Lansoprazol	

Beteiligtes Enzym	Pantoprazol Fachinformation Juli 2019	Omeprazol Fachinformation Februar 2019	Esomeprazol Fachinformation Februar 2017	Lansoprazol Fachinformation Mai 2019, Version 5	Dexlansoprazol Fachinformation Dezember 2017	Rabeprazol Fachinformation Januar 2017
CYP2C19, CYP3A4 PPI als „Opfer“ einer Enzyminduktion	Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen, wie Rifampicin und Johanniskraut können die Plasmakonzentrationen von PPI reduzieren.					

Gerinnungsaktive Substanzen

Die Kombination von Clopidogrel und PPI war kritisch bewertet worden, da Clopidogrel über CYP2C19 aktiviert werden muss. Dabei könnten PPI, besonders Omeprazol, durch Enzymblockade zu einer reduzierten Wirkung führen. Alle zwischenzeitlich durchgeführten Datenanalysen konnten diese Interaktion als klinisch nicht relevant bestätigen. Dies gilt auch für zweifache Plättchenhemmung (Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure). Der Nutzen der PPI-Gabe durch verhinderte gastrointestinale Blutungen überwiegt [3, 4]. Anzuführen ist, dass die Fachinformationen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol und Clopidogrel auf dieses nicht völlig ausschließbare Problem hinweisen und auf die Alternativen Lansoprazol oder Pantoprazol verweisen. Für andere gerinnungsaktive Substanzen (Prasugrel und Ticagrelor) gibt es keine Daten.

Dabigatran

Die gleichzeitige Gabe von PPI und Dabigatran reduziert signifikant das Risiko von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zu einer Dabigatran-Monotherapie. Gleichzeitig senkt diese Koadministration die Plasmakonzentrationen von Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern. Es gibt jedoch keine Daten zur Auswirkung dieser Interaktion auf ischämische Ereignisse in einer solchen Patientengruppe [5]. Die Fachinformation zu Dabigatran listet eine derartige Wechselwirkung nicht auf.

Methotrexat

Eine Reduktion der Clearance und folgend höhere Methotrexat-Konzentrationen (durch PPI-Gabe) unter Hoch-

dosis-Methotrexat werden diskutiert. Dies kann bisher nicht konsistent nachgewiesen werden, ein schlüssiger pharmakologischer Mechanismus dafür fehlt. Es fehlen auch belastbare Nachweise für klinisch konsistente Auswirkungen einer solchen Interaktion. Die Reviews und Metaanalysen beruhen ausschließlich auf retrospektiven Beobachtungen, damit ohne die Möglichkeit, Störfaktoren auszuschließen. Zu beachten ist, dass bei vielen Patienten unter Methotrexat u. a. eine Therapie mit NSAR parallel läuft. Insofern sind PPI bei Patienten unter Hochdosis-Methotrexat mit gebotener Beobachtung einzusetzen, für niedrigdosiertes Methotrexat gibt es keine Hinweise für eine Wechselwirkung [6, 7].

Säureabhängige Resorption

Im weniger sauren Milieu unter PPI-Therapie werden folgende Stoffe schlechter resorbiert und liegen dann in subtherapeutischen, nicht wirksamen Konzentrationen vor [2, 4]:

- Antiretrovirale Wirkstoffe (z. B. Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir). Diese Wechselwirkung kann nicht durch Dosiserhöhung ausgeglichen werden; die Gabe eines PPI ist nicht möglich. Wenn ein Patient Atazanavir einnimmt, wird die gleichzeitige Anwendung mit einem PPI zwar nicht empfohlen; dennoch kann unter einer notwendigen PPI-Therapie die Atazanavir-Tagesdosis von (üblicherweise) 300 mg auf 400 mg unter engmaschigem klinischem Monitoring erhöht werden (Fachinformation Reyataz®) [2].
- Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib, Erlotinib und Pazotinib.
- Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol.

Alternativ können H₂-Blocker aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit in dieser Situation verabreicht werden, jedoch nur mit einem Abstand von 12 Stunden.

Diese Auflistung ist nicht abschließend, gegebenenfalls sollten die aktuellen Fachinformationen herangezogen werden.

Abschließend sei ein Hinweis auf einen Review von Patel et al. (2019) [8] gegeben, der ausführliche Wechselwirkungsalgorithmen zur Entscheidungsstrategie und entsprechende Tabellen zu Wechselwirkungen oder Ausschluss von Wechselwirkungen enthält.

Fazit

- Omeprazol und Esomeprazol können durch CYP2C19-Hemmung die systemische Exposition gegenüber Substraten dieses Enzyms (z. B. Phenytoin, Cilostazol) erhöhen.
- Dosisanpassungen von PPI können erforderlich sein bei Komedikation mit Inhibitoren bzw. Induktoren von CYP-Isoenzymen.
- Eine mögliche Interaktion zwischen PPI (insbesondere Omeprazol) und Clopidogrel scheint nach heutigem Kenntnisstand nicht klinisch relevant zu sein.
- PPI können die Elimination von hochdosiertem Methotrexat reduzieren sowie die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen gegen HIV vermindern.
- Rabeprazol ist der einzige PPI, für den keine klinisch bedeutsamen Interaktionen beschrieben sind.

Literatur

- [1] El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA: Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 447–60
- [2] www.fachinfo.de
- [3] Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ et al.: Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2(1): e000248. doi: 10.1136/openhrt-2015-000248. eCollection 2015
- [4] Elias E, Targownik LE: The clinician's guide to proton pump inhibitor related adverse events. *Drugs* 2019; 79: 715–31
- [5] Bolek T, Samoš M, Škornová I et al.: Proton pump inhibitors and dabigatran therapy: impact on gastric bleeding and dabigatran plasma levels. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 846–50
- [6] Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F: Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins and proton pump inhibitors: A narrative review of the literature. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 163–78
- [7] Wang X, Song Y, Wang J et al.: Effect of proton pump inhibitors on high-dose methotrexate elimination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2020; 42(1): 23–30. doi: 10.1007/s11096-019-00958-5. Epub 2020 Jan 8
- [8] Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M: A systematic review of gastric acid-reducing agent-mediated drug-drug interactions with orally administered medications. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(4): 447–62. doi: 10.1007/s40262-019-00844-3

Glossar der Abkürzungen

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Arzneimittel-Therapiebereich
COX	Cyclooxygenase
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP2E1	Cytochrom P450 2E1
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOAK	direktes orales Antikoagulans
EMA	European Medicines Agency
FD	funktionelle Dyspepsie
FDA	Food and Drug Administration
GERD	gastroesophageal reflux disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hp	Helicobacter pylori
ml	Milliliter
mups	multiple unit pellet system
NDMA	N-Nitrosodimethylamin
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OTC	over the counter
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	perkutane endoskopische Jejunostomie
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpeninhibitor
Rp	Verschreibungspflichtig
SSRI	selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
tNSAR	traditionelles nichtsteroidales Antirheumatikum

Fragen zu Einzelverordnungen

Arzneimittel 0711 7875-3663
verordnungsberatung@kvbawue.de

Dr. Richard Fux, Dr. Franziska Leipoldt,
Laura Munninghoff, Julia Nachbar,
Claudia Speier, Dr. Reinhild Trapp

Impfungen, Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges 0711 7875-3669
verordnungsberatung@kvbawue.de

Marion Böhm, Kristina Frey, Beate Klaiber,
Martina Mildenberger, Martina Rahner,
Melanie Rummel, Ute Seene

Fragen zum Sprechstundenbedarf 0711 7875-3660
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Giulia Barassi, Stephanie Brosch,
Andrea Damm, Bettina Kemmler,
Ulrike Meinzer-Haisch, Simone Schanz,
Heidrun Single, Brigitte Weiss

Betreuung Prüfverfahren 0711 7875-3630
pruefverfahren@kvbawue.de

Kerstin Doncev, Aikje Lichtenberger,
Loredana Panai, Rita Wollschläger

Fragen zu Verordnungsstatistiken 0711 7875-3114

Katrin Oswald

Impressum

Protonenpumpeninhibitoren
Verordnungsforum 54
August 2020

Herausgeber **KVBW**
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Dr. med. Antje Herold
Dr. med. Dirk Kölblin
Rebecca Larosa
Swantje Middeldorff
Katrín Oswald
Karen Schmidt
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Rebecca Larosa
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Autoren extern Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Universitätsklinikum
Tübingen, Department für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Pharmakogenomik, Abteilung Klinische
Pharmakologie

Erscheinungstermin August 2020

Titelbild Adobe Stock / Juan Gärtner

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 21.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274