

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) – eine Übersicht

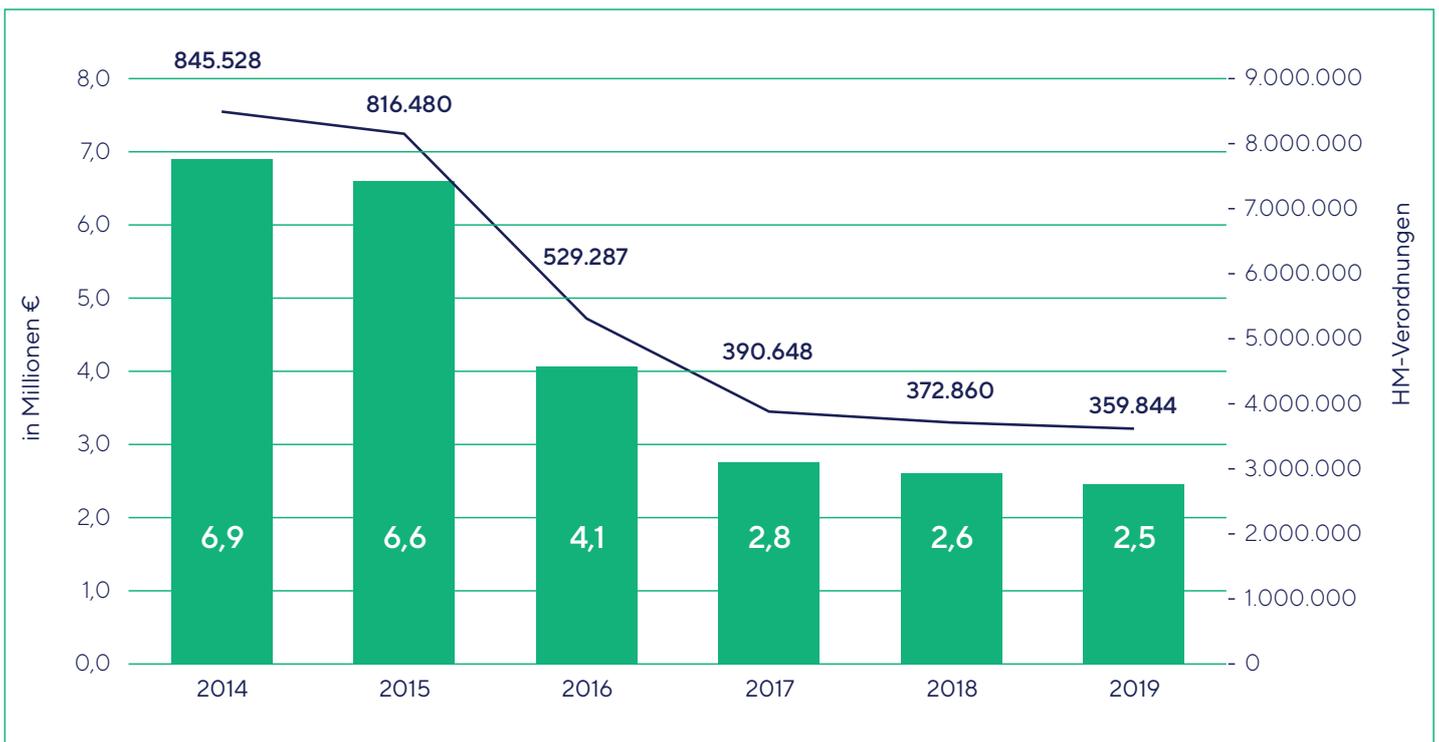
PPI sind die effizienteste Arzneimittelklasse für die Behandlung magensäurebedingter Erkrankungen. In Österreich sind derzeit fünf Wirkstoffe - Pantoprazol, Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol - im Erstattungskodex gelistet. Alle sind generisch verfügbar und in ihren Äquivalenzdosierungen im Wesentlichen wirkungsgleich und gegeneinander austauschbar.

Wie aus der Grafik ersichtlich gehen die PPI-Verordnungen seit 2016 kontinuierlich zurück. Das liegt wahrscheinlich daran, dass viele Präparate unter der Rezeptgebühr liegen und somit nicht mehr in den Daten der Sozialversicherung aufscheinen. Doch ist nicht anzunehmen, dass weniger PPI eingenommen werden. Oft werden PPI ohne klare Indikation, in zu hoher Dosierung und zu lange verordnet. Das geschickte Marketing „Magenschutz“ und die allgemein gute Verträglichkeit führten dazu, dass

Protonenpumpeninhibitoren zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten gehören.

1. Wirkweise von PPI

PPI hemmen die Magensäuresekretion, indem sie die Protonen-Kalium-Pumpe (PKP) in den Belegzellen des Magens irreversibel inhibieren. Am effektivsten ist diese Hemmung, wenn die Dichte an PKP in den Belegzellen am höchsten ist, wie z. B. nach einer längeren Periode des Fastens. Daher soll die Einnahme eines PPI morgens vor dem Frühstück erfolgen. Das Frühstück spielt in der erfolgreichen Therapie eine weitere wichtige Rolle: Da nur aktivierte PKP inhibiert werden können und deren Aktivierung durch Nahrungsaufnahme stattfindet, ist es wichtig, ungefähr 30 Minuten nach Einnahme des PPIs tatsächlich auch zu frühstücken.



2. Indikationen und Therapiedauer

Gemäß den Fachinformationen sind Protonenpumpenhemmer für folgende Indikationen zugelassen:

- Behandlung gastroduodenaler Ulzera (Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi)
- Prophylaxe von gastrointestinalen Ulzera im Zusammenhang mit einer NSAR- oder ASS-Therapie (hierfür ist Rabeprazol nicht zugelassen)
- Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
- Helicobacter-pylori-Eradikation in Kombination mit 2 oder 3 antibiotischen Wirkstoffen laut aktuellen Leitlinien
- Zollinger-Ellison-Syndrom

So vielfältig wie die Anwendungsgebiete sind, so unterschiedlich gestaltet sich auch die jeweilige Behandlung. Relativ eindeutig ist dies bei der Eradikation von Helicobacter pylori und dem Zollinger-Syndrom. Im klinischen Alltag bereiten eher die Ulkus-Behandlung bzw. die Prävention und die Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit Probleme, da bei diesen Indikationen besonders auf Begleitumstände und Schweregrade achtgegeben werden muss.

Zur Behandlung von Gastritis, Duodenitis und Dyspepsie sind die verschreibungspflichtigen PPI nicht zugelassen, obwohl dies teilweise durch das Marketing suggeriert wird.

Auch in Krankenhäusern und allgemein bei der Einnahme von NSAR ist die prophylaktische Gabe von PPI oft Routine.

Generell ist es empfehlenswert, jede PPI-Therapie regelmäßig auf Notwendigkeit und Angemessenheit zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen.

Dies ist auch vor dem Hintergrund potenzieller Risiken bei Langzeiteinnahme von PPI wichtig. In den letzten Jahren wurden dazu viele Studien und Fallberichte, jedoch mit großer Heterogenität und mit unterschiedlichen Aussagen veröffentlicht. Diese Studien fanden bei der PPI-Therapie folgende Risiken bzw. Nebenwirkungen:

- Clostridium difficile-Infektionen
- Knochenfrakturen
- Nierenschäden
- Pneumonie
- Myokardinfarkt

Die randomisierte COMPASS-Studie, die eine Überlegenheit der Kombinationstherapie von Rivaroxaban (Xarelto®) und ASS im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie in der Sekundärprävention bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit zeigte, war die erste Studie, die auch die Bestimmung des Nutzen-Risiko-Profiles einer langfristigen PPI-Prophylaxe zum Ziel hatte.

Die COMPASS-Studie fand für zahlreiche PPI-Nebenwirkungen, und zwar Pneumonie, Myokardinfarkt, Nierenschäden und erhöhte Mortalität keine Evidenz. Lediglich das Risiko für Darminfektionen war signifikant um 33 Prozent erhöht. Auch für Demenz und Magenkarzinome wurden keinerlei Hinweise gefunden.

Obwohl die Studienergebnisse eine gute Verträglichkeit der PPI bestätigen, bewirkt eine unzweckmäßige Verwendung ein erhöhtes Risiko für Arzneimittelinteraktionen.

Therapie ausschleichen:

Nach einer längeren Einnahme von PPI (schon acht Wochen sind ausreichend) kann das abrupte Absetzen zum Rebound-Phänomen führen: Es kommt zu einer Vermehrung der Säureproduktion und damit zu säureassoziierten Beschwerden. Daher empfiehlt es sich, die Therapie schrittweise über eine Dosisreduktion auszuschleichen.



3. Standarddosierungen nach Indikationen

Indikation	Esomeprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	2 x 20mg	2 x 30mg	2 x 20mg	2 x 40mg	2 x 20mg
Peptische gastroduodenale Ulzera	1 x 40mg	1 x 30mg	1 x 20mg	1 x 40mg	1 x 20mg
Refluxösophagitis	1 x 40mg	1 x 30mg	1 x 20mg	1 x 40mg	1 x 20mg
Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit	1 x 20mg	1 x 15-30mg	1 x 20mg	1 x 20mg	1 x 10mg
Zollinger-Ellison-Syndrom*	2 x 40mg	1 x 60mg	1 x 60mg	1 x 80mg	1 x 60mg
Ulkus-Prophylaxe unter NSAR- oder ASS-Therapie bei Risikopatienten	1 x 20mg	1 x 15mg	1 x 20mg	1 x 20mg	**
Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis	1 x 20mg	1 x 15mg	1 x 10mg	1 x 20mg	1 x 10-20mg**

*Startdosis: Doppelte Dosis kurzfristig möglich

**nicht zugelassen zur Prophylaxe

4. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und PPI

NSAR sind unverzichtbare Medikamente in der Schmerztherapie und gehören auch zu den meistverschriebenen Arzneimitteln. Wegen ihres gastrointestinalen Nebenwirkungsrisikos werden sie häufig mit PPI kombiniert, was jedoch nicht in jedem Fall zwingend erforderlich ist.

Es gibt aktuell keine österreichischen Leitlinien zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe. Es hat sich aber eine klinische Praxis dazu etabliert.

Die Ulkus-Prophylaxe bei einer NSAR-Therapie wird bei einer Komedikation mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern, SSRIs und Corticosteroiden empfohlen.

Weitere Risikofaktoren für schwerwiegende NSAR-Nebenwirkungen sind: Alter über 65 Jahre, längere Behandlungsdauer, höhere NSAR-Dosen, Magenblutungen/Ulzerationen in der Vorgeschichte und signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen.

Außerdem sollten Stress, Nikotin- und Alkoholabusus ebenfalls berücksichtigt werden.

Vor dem Beginn einer langfristigen NSAR-Medikation ist es sehr empfehlenswert, den *Helicobacter pylori*-Status zu erheben, weil die Kombination das Risiko beider Komponenten für eine Magenblutung nicht addiert, sondern multipliziert.

Die empfohlene Dosierung der PPI ist die halbe Standarddosierung:

Pantoprazol 20mg, Lansoprazol 15mg, Omeprazol 20mg und Esomeprazol 20mg



5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Durch die dauerhafte Erhöhung des gastrischen pH-Wertes kann es sowohl zu einer erniedrigten als auch zu einer erhöhten Aufnahme von Wirkstoffen kommen.

Interaktionen der PPIs gemäß Fachinformationen:

Medikamenten- gruppe	Art der Interaktion (Effekt auf Interaktionspartner)	Pantoprazol	Omeprazol, Esomeprazol*	Lansoprazol	Rabeprazol
Benzodiazepine	erhöhte Plasmaspiegel		Diazepam		
Vitamin-K-Antag.	ansteigen INR/Prothrombinzeit (systemische Exposition erhöht)	Phenprocoumon (Cumarine)		Warfarin	
Thrombozyten- aggregationshemmer	Wirkverminderung		Clopidogrel		
Antidepressiva	erhöhte Plasmaspiegel PPI	Fluvoxamin		Fluvoxamin	
	erhöhte Plasmaspiegel		Citalopram*, Clomipramin*		
HIV-Präparate	verminderte Resorption	Atazanavir (HIV Proteaseinhibitoren)	Atazanavir Nelfinavir	Atazanavir Nelfinavir	Atazanavir
	erhöhte Plasmaspiegel		Saquinavir		
Antimykotika	verminderte Resorption	Ketoconazol Itraconazol Posaconazol	Ketoconazol Itraconazol Posaconazol	Ketoconazol Itraconazol	Ketoconazol Itraconazol
	erhöhte Plasmaspiegel PPI		Voriconazol		
Antibiotika	verminderte Plasmaspiegel PPI	Rifampicin	Rifampicin	Rifampicin	
	erhöhte Plasmaspiegel PPI		Clarithromycin		
Immunsuppressiva	erhöhte Plasmaspiegel von Tacrolimus		Tacrolimus	Tacrolimus	
Onkologika	verminderte Resorption	Erlotinib	Erlotinib		
	erhöhte Methotrexat-Spiegel	Methotrexat	Methotrexat	Methotrexat	Methotrexat
Antazida	verminderte Plasmaspiegel PPI			Sucralfat Antazida	
Kardiaka	erhöhte Bioverfügbarkeit		Digoxin	Digoxin	
Phytopharmaka	verminderte Plasmaspiegel PPI	Johanniskraut	Johanniskraut	Johanniskraut	
Antiepileptika	erhöhte Plasmaspiegel		Phenytoin		
Obstruktive Atemwegs- erkrankungen	verminderte Plasmaspiegel			Theophyllin	

Quelle: Austria Codex, Fachinformationen Protonenpumpenhemmer, Stand März 2021

*Interaktion nur bei Esomeprazol

6. Fazit

Auch wenn das Nebenwirkungsprofil von PPI günstig ist, erhöht eine unzureichende Verwendung das Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Durch eine regelmäßige kritische Überprüfung der Indikation können unnötige Kosten im Gesundheitssystem vermieden werden.

Zusammenfassend beachten Sie bitte:

- Überprüfen Sie regelmäßig die Indikation und die Notwendigkeit einer PPI-Therapie
- Pantoprazol ist laut Öko-Tool die kostengünstigste Therapieoption
- Indikationsgerechte Dosierung
- Zu Beginn der PPI-Therapie bereits ein Ende planen
- Nach erfolgreicher Helicobacter-pylori-Eradikation ist die PPI-Therapie zu beenden
- Verzichten Sie auf nicht indizierte PPI-Begleittherapie bei Einnahme von Paracetamol, nicht systemischen NSARs und anderen Arzneimitteln mit niedrigem ulzerogenem Potenzial sowie „Magenschutz“ bei Einnahme vieler Medikamente (Polypharmazie)

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

Österreichische Gesundheitskasse,
Behandlungsökonomie Oberösterreich
Versorgungsmanagement 3
Frau Mag. Melisa Halilagic
Tel. 05 0766-14102035, E-Mail: melisa.halilagic@oegk.at

Ergeht an: Alle Ärzte für Allgemeinmedizin,
Wahlärzte mit Rezepturbefugnis und Fachärzte
für Innere Medizin

Literatur:

Shin JM, Sachs George: Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. Current gastroenterology reports. 10, 528-534 2008
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006606/>

Shi S, Klotz U: Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 64, 935-951 2008
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18679668/>

Waggershauser C.H: PPI nicht so schlecht wie ihr Ruf. Gastro-News 6, 11-12 2019
<https://link.springer.com/article/10.1007/s15036-019-0680-7#citeas>

Mössner J, Indikationen, Nutzen und Risiken von Protonenpumpeninhibitoren. Eine Bestandsaufnahme nach 25 Jahren. Dtsch Arztebl Int 113, 477-483 2016
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/180624/Indikationen-Nutzen-und-Risiken-von-Protonenpumpeninhibitoren>

Pharmainformation Dez. 2020 Jg. 35 H. 4, Randomisierte versus Beobachtungsstudien: am Beispiel Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)
<https://diglib.uibk.ac.at/pharmainfo/periodical/pageview/5668284>

Magenschutz unter NSAR-Therapie-aktuelle Empfehlungen. Schmerznachrichten Nr.4 Nov.2019
[http://www.waltraud-stromer.at/update-2021/Schmerz%20Round%20Table%20PPI%20Magenschutz%20NSAR-Therapie%20\(1\).pdf](http://www.waltraud-stromer.at/update-2021/Schmerz%20Round%20Table%20PPI%20Magenschutz%20NSAR-Therapie%20(1).pdf)

Kostner S: Magenschutz mit PPI bei NSAR-Therapie. Zeitschrift für Allgemeinmedizin Nr. 3 2013
<https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-3-2013/48083-magenschutz-mit-ppi-bei-nsar-therapie/>

Austria Codex, Fachinformationen Protonenpumpenhemmer, Stand März 2021