

PPI-Verordnungen steigen stetig

Die ersten Protonenpumpeninhibitoren wurden bereits 1990 in den deutschen Markt eingeführt. Sie sind zum Beispiel zur Therapie und Prophylaxe von Magen-Darm-Ulcera, zur Prophylaxe von NSAR assoziierten Ulcera und zur Behandlung der Refluxösophagitis zugelassen. Die Verordnungsmengen haben sich bundesweit im Zeitraum von 2000 bis 2014 von 273 Mio. DDD auf 3,475 Mrd. DDD mehr als verzehnfacht (Quelle AVR).

Die Tagestherapiekosten für PPI liegen nur bei circa 20 Cent. Trotzdem wurden in Nordrhein in 2015 für mehr als 95 Mio. Euro PPIs verordnet, insgesamt circa 5.600 Dosen je 100 Versicherte. Somit hätte jeder siebte Versicherte ein Jahr lang mit PPIs therapiert werden können. Nordrhein liegt mit den PPI-Verordnungen je Versichertem circa sechs Prozent über dem Bundesdurchschnitt. Die Kassenärztliche Vereinigung und die Krankenkassen in Nordrhein haben sich für 2016 das Ziel gesetzt, den Verbrauch der PPI in Nordrhein auf den Bundesdurchschnitt zu senken.

Die Dauertherapie mit PPIs und besonders die Fortführung der Krankenhausmedikation und die Dosierung müssen kritisch hinterfragt werden. Bei allgemein guter Verträglichkeit sind bei der Langzeitanwendung von PPIs dennoch Nebenwirkungen zu erwarten, die in Fall-Kontroll- und Kohortenstudien bei langfristiger Einnahme beobachtet wurden. Hierzu zählen:

- Nierenfunktionsstörungen (1)
- Infektionen, ambulant erworbene Pneumonien (2)
- Magnesiummangel (3)
- Vitamin B12-Mangel
- Clostridium difficile-Infektionen (4)
- Osteoporotische Frakturen (5)

Die ersten PPIs wurden 1990 in Deutschland zugelassen. Die Prodrugs werden enteral resorbiert und blockieren irreversibel die Protonenpumpe ($H^+-K^+-ATPase$) in den Canaliculi der Parietalzellen. Die PPIs unterscheiden sich zum Teil durch ihre Verstoffwechslung (Interaktionen!). Klinisch relevante Unterschiede zwischen den PPIs gibt es jedoch nicht (6).

S- und R-Omeprazol werden im sauren Milieu der Parietalzellen zum wirksamen achiralen Omeprazol-Sulfenamid umgewandelt. Omeprazol (Antra, Generika) und Esomeprazol (Nexium, Generika) hemmen daher äquipotent die Säureproduktion. Aufgrund ihres Wirkmechanismus sollten PPIs (morgens) nüchtern eine Stunde vor der Mahlzeit eingenommen werden.

Die PPIs sind säurelabil, daher sind die Tabletten mit einem magensaftresistenten Überzug versehen und dürfen nicht geteilt werden. Tabletten mit MUPS-Technologie können gemäß Fachinformation in Wasser suspendiert werden. Auch Kapseln können geöffnet und der Inhalt in Wasser suspendiert werden. Hinweise geben die Fachinformationen.

Verschreibungspflichtige PPIs sind dosisabhängig zugelassen zur

- Behandlung und Prophylaxe von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni*
- Behandlung und Prophylaxe bei Risikopatienten von NSAR-assoziierten *Ulcer*a
- Behandlung und Langzeittherapie der Refluxösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms
- *Helicobacter pylori*-Eradikation.

Keine Zulassung haben PPI zur Behandlung der Gastritis oder zur Prophylaxe bei Kortikoid-Therapie.

Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol sind in geringerer Dosierung und in kleinen Packungen zur Behandlung von dyspeptischen Beschwerden (Sodbrennen und saures Aufstoßen) nicht rezeptpflichtig. In dieser Indikation sollen die Patienten die Rezepte selbst bezahlen (§ 12 Abs. 11 AM-RL).

Wann PPIs nicht einsetzen?

Die prophylaktische Gabe von PPIs in Stresssituationen sind im Krankenhaus Routine. Ferner wird beim Einsatz von NSARs regelhaft ein PPI verschrieben.

Prüfen Sie bei der Entlassmedikation, ob PPIs wirklich indiziert sind. Bei fehlender Indikation sollten PPIs frühzeitig wieder abgesetzt werden, um eine Gewöhnung (s. u.) zu vermeiden.

Prüfen Sie die Dosierung der PPIs. Zur Prophylaxe werden die PPIs niedriger dosiert als zur Therapie. Nur beim Zollinger-Ellison-Syndrom und zur *H. pylori*-Eradikation wird gemäß Zulassung zweimal täglich therapiert. Eine mehrmals tägliche Gabe in den anderen Indikationen entspricht nicht den Zulassungen der Präparate.

Beim Einsatz von PPIs zur Prophylaxe von NSAR-Ulcera sollte das Gesamtrisiko beachtet werden. Eine kurzfristige Gabe von NSAR ist in der Regel keine Indikation für PPIs.

Tabelle: Risikofaktoren zur Abschätzung des gastrointestinalen Risikos bei NSAR-Therapie

Alter > 65 Jahre

Hochdosierte NSAR

Unkompliziertes peptisches Geschwürsleiden in der Anamnese

Komedikation mit Aspirin (auch niedrig dosiert), Kortison oder Antikoagulantien

Gastrointestinale Erkrankung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn

Rheumatoide Arthritis

Alkoholabusus

Schwere Komorbidität

Quelle: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications (7), Zitiert aus ZfA 89(3), 2013 (8)

Bei einem komplizierten peptischen Geschwürsleiden in der Anamnese (Blutung oder Magenperforation) oder mehr als zwei Risikofaktoren besteht ein hohes, bei ein oder zwei Risikofaktoren besteht ein mittleres gastrointestinales Risiko. In diesen Fällen wird ein PPI-Magenschutz bei Anwendung eines COX-2-Hemmers (NSAR) empfohlen.

Wie PPIs absetzen?

Beim Absetzen von PPIs kann es zu einem Reboundphänomen kommen. Eine gesteigerte Produktion von Magensäure nach einem kurzen Einsatz (14 Tage) bei gesunden Probanden wurde schon 1996 berichtet (9) und 2009 in einer weiteren Arbeit bestätigt (10). Somit stellt sich die Frage, wie PPIs wieder erfolgreich abgesetzt werden können. Eine dänische Arbeitsgruppe fasste die bisher zu diesem Thema publizierten Arbeiten zusammen (11). Eine belastbare Evidenz lässt sich aus den sechs Publikationen mit insgesamt nur 687 Patienten nicht ableiten, kritisiert die ZfA (2015). Insgesamt wird eine schrittweise Dosisreduktion ggf. mit einer vorübergehenden Gabe eines nicht rezeptpflichtigen H1-Blockers wie Ranitidin empfohlen (12).

- (1) Lazarus B. et al., JAMA Intern Med. (2016)
- (2) Laheij R.J.F. et al, JAMA (2004)
- (3) Janett S. et al., Gastroenterology Research and Practice (2015), Übersicht
- (4) Howell M.D., Arch Intern med (2010)
- (5) Yang et al., JAMA (2006)
- Gray et al, Arch Intern Med (2010)
- (6) Kochen, Niebling, Arzneitelegamm (2006)
- (7) Lanza F.L. Am J Gastroenterology (2009)
- (8) Magenschutz mit PPI bei NSAR-Therapie, ZfA (2013)
- (9) Waldoum H.L. et al. (1996)
- (10) Reimer C et al., Gastroenterology (2009)
- (11) Haastrup P et al., Fam Pract (2014)
- (12) Dosisreduktion bei chronischer PPI-Therapie, ZfA (2015)

Impressum

Redaktion: Pharmakotherapieberatung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein
Dr. Holger Neye (V.i.S.d.P)
Tersteegenstr. 9, 40474 Düsseldorf
Tel.: (0211) 5970- 8111
Fax: (0211) 5970- 9904
E-Mail: pharma@kvno.de