

# arriba »PPI absetzen«

## Modul-Beschreibung

Die vorliegende Broschüre beschreibt Anwendungsintention und -kontext und richtet sich an die Nutzerinnen und Nutzer des Moduls »Protonenpumpenhemmer absetzen«.

**PPI**

Protonen-  
pumpenhemmer  
absetzen

Konzeption und inhaltliche Verantwortung  
Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff  
Prof. Dr. med. Attila Altiner  
Programmversion: 3.8

## Urheberrechtsvermerk

arriba, einschließlich der schriftlichen Materialien und der Software, ist urheberrechtlich geschützt. Zum individuellen Gebrauch in der hausärztlichen Praxis ist die Verwendung der Software ausdrücklich erwünscht.

Eine über den individuellen Gebrauch hinaus gehende Verwendung ist nicht gestattet. Weitergabe und Bearbeitung außerhalb der offiziellen arriba-Website bedarf der ausdrücklichen Genehmigung der Autoren.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>3</b>
<b>Herausforderungen</b>	<b>3</b>
<b>Vorgehen bei der Beratung</b>	<b>4</b>
<i>Anamnese</i>	4
<i>Die individuelle Entscheidung</i>	4
<b>Studienevidenz</b>	<b>8</b>
<i>Indikationen</i>	8
<i>Unerwünschte Effekte</i>	17
<i>Wechselwirkungen</i>	19
<b>Literatur</b>	<b>20</b>

## Abkürzungen

CI	Konfidenzintervall
DDD	Daily defined dose
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
H.p.	Helicobacter pylori
HR	Hazard Ratio
MD	Mean difference
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PPI	Protonenpumpeninhibitor(en)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

## Herausforderungen

arriba unterstützt die gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient, ob eine bereits begonnene Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren abgesetzt werden soll.

PPI reduzieren die Magensäurebildung durch Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase im Magenlumen. Sie werden eingesetzt, um gastrointestinale Ulzerationen, Ösophagitiden und deren Komplikationen zu behandeln, dyspeptische Beschwerden zu lindern und sie dienen als Magenschutz bei der Einnahme anderer Medikamente [1].

Dadurch gehören PPI mit 3,475 Milliarden DDD im Jahre 2014 zu den am meisten verschriebenen Medikamenten in Deutschland [2]. Die vermehrten Verschreibungen in den letzten Jahren lassen sich jedoch nicht durch steigende Morbidität erklären [3]. Viele Menschen nehmen PPI ohne jegliche Indikation ein [3–6]. Unter Umständen verlängert die Einnahme sich selbstständig: Eine reflektorische Säurehypersekretion nach einem Absetzversuch wird erneut mit PPI behandelt [7].

Vor allem wenn PPI über lange Zeit eingenommen werden, haben sie mehr unerwünschte Wirkungen als zunächst angenommen. Darunter sind ein erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz [8], für Infektionen wie Pneumonien [9] oder Clostridium difficile-Infektionen [10], für osteoporotische Frakturen [11] und Hypomagnesiämie [12, 13], ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [14] und Risiko für Demenz [15]. Dazu kommt die Gefahr von Interaktionen mit anderen Medikamenten

und Polypharmazie [16]. Somit sind nicht-indizierte PPI nicht nur eine finanzielle Bürde für das Gesundheitssystem, sondern auch eine Gefahr für Patientinnen und Patienten [17]. Eine Vielzahl von Studien bestätigt, dass die Gabe von PPI regelmäßig neu evaluiert werden sollte [18].

Das arriba-Modul »PPI absetzen« ist als Entscheidungshilfe für die Praxis und zur Absprache mit den Patienten entwickelt worden. Es soll die Frage beantworten, ob der Patient weiterhin von einer Therapie mit PPI profitiert oder ob diese beendet werden sollte. Es gibt Hinweise zum Vorgehen beim Absetzen oder bei der Dosisreduktion. In dieser Broschüre finden Sie Informationen zu der Evidenz, auf die sich arriba stützt.

## Vorgehen bei der Beratung

### **Anamnese**

Für eine individuelle Therapieempfehlung beginnen Sie mit der Anamnese auf der linken Seite der Eingabemaske. Geben Sie die Daten ihres Patienten ein bzw. klicken Sie die entsprechenden Felder an. Neben der Krankengeschichte des Patienten geht es außerdem um seine aktuelle Beschwerdesymptomatik und Komplikationen in der Anamnese. Erfragen Sie zusätzlich die Wünsche und Sorgen des Patienten.

Sobald Sie einen Grund für die Einnahme von PPI angegeben haben, erscheint auf der rechten Seite im Ausgabefeld eine Ampel. Diese gibt Ihnen auf einen Blick Auskunft, ob eine Einnahme von PPI evidenzbasiert ist.

Die Gabe von Medikamenten ist immer eine individuelle Entscheidung, die zusammen mit dem Patienten getragen werden muss. Außer medizinischen Indikationen beeinflusst auch der Patientenwille die Entscheidung. Seien Sie darauf vorbereitet, dass Ihre Patienten PPI schätzen, um die Effekte von schweren Mahlzeiten, Alkohol und ähnlichem zu beherrschen (Sodbrennen, nächtliches Husten usw.). Hier kann ein Hinweis auf die Risiken der Dauereinnahme angebracht sein.

## **Die individuelle Entscheidung**

### **Auf Basis von Evidenz**

Dieses arriba-Modul soll bei der Entscheidung helfen, ob für den Patient der Nutzen von PPI den Schaden noch überwiegt. Die Abwägungen und die Empfehlungen stützen sich auf aktuelle Leitlinien, Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien. Kommt es hierbei zu Lücken in der Evidenz, werden die Empfehlungen auch aus anderen Studientypen abgeleitet.

Die meisten der Studien zum Absetzen von PPI wurden an relativ gesunden Patienten mit GERD oder leichter Ösophagitis durchgeführt. Außerdem gibt es

nahezu keine Studien, die das langfristige Outcome der Patienten nach Absetzen der PPI untersuchen. Große RCTs wurden häufig von der Pharmaindustrie unterstützt.

Die individuellen Wünsche und Sorgen des Patienten müssen im Gespräch herausgefunden und mit den Empfehlungen von arriba abgewogen werden. arriba bietet nur die Grundlage zur evidenzbasierten Beratung in einem ausführlichen Patientengespräch.

### **Die Ampel**

In dem Reiter »Ampel« wird visualisiert, ob ein Absetzversuch sinnvoll ist. Die eingängige Darstellung ermöglicht es beiden, Arzt und Patient, die Empfehlung auf einen Blick zu erfassen.

Zeigt die Ampel grün, steht einem Absetzversuch in der Regel nichts im Wege. Die Risiken durch eine Langzeitgabe von PPI überwiegen nach aktueller Evidenz den Benefit.

Zeigt die Ampel rot, ist das Absetzen des PPI meistens nicht sinnvoll. In diesem Fall kann es mit risikoreichen Komplikationen der Grunderkrankung einhergehen. Ein möglicher Absetzversuch sollte in Absprache mit Spezialisten erfolgen.

Wenn die Ampel gelb zeigt, ist das Absetzen häufig trotzdem möglich. Die Evidenz für oder gegen das Absetzen der PPI ist in diesem Fall jedoch nicht eindeutig.

In jedem Fall hängt die individuelle Entscheidung nicht nur von Studiendaten, sondern auch von den Wünschen und Ängsten des Patienten und seinen Lebensumständen ab.

### **Die Waage**

Die verschiedenen Argumente für oder gegen einen Absetzversuch werden in der »Waage« dargestellt. Sie ist als Hilfe gedacht, individuelle Faktoren in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.

Vor allem wenn keine klare oder zwingende Indikation besteht, sind diese Überlegungen bedeutsam. Es können eine Reihe unerwünschter Arzneimitteleffekte bei einer Langzeitbehandlung auftreten. Besonders zu nennen sind die Gefahr von Osteoporose [11], die mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche einhergeht, die Gefahr von Nierenerkrankungen [8], Pneumonie [19] und Clostridium difficile-Enterokolitis [10], Vitamin B12- [20] und Magnesium-Mangel [12, 13]. Außerdem sollte besonders bei Polypharmazie das Risiko von Arzneimittelinteraktionen [16] bedacht werden. Die Verminderung des zeitlichen und organisatorischen Aufwandes durch das Absetzen und die Vermeidung von Zuzahlungen sind für den Patienten unmittelbar spürbar.

Außer der klaren Indikation für die Einnahme von PPI sprächen zum Beispiel die Angst vor einer Veränderung [21] und vorübergehende Beschwerden beim Absetzen (wie eines Säurerebounds) gegen eine Beendigung der Therapie [22]. Bei vielen Patienten stellt sich heraus, dass sie PPI als »Lifestyle«-Medikament einnehmen.

Größere Mahlzeiten am Abend, Alkohol, ein süßer Nachtisch und ähnliche Genüsse lassen sich vielfach nur mit PPI tolerieren. Dies ist eine legitime Motivation, da viele soziale Aktivitäten solche Rituale beinhalten. Hier ist Ihr Hinweis auf die Langzeitfolgen gefragt. Weiterhin können Sie zusammen mit dem Patienten alternative Strategien erarbeiten.

## **Weiteres Vorgehen**

Die verschiedenen Entscheidungen bezüglich der weiteren Therapie mit PPI erfordern unterschiedliche Vorgehensweisen, bei denen man die folgenden Punkte bedenken sollte.

### *Fortführen der Therapie*

Wenn Sie die PPI-Therapie fortführen möchten, sollten Sie den Behandlungszeitraum festlegen und die Gabe regelmäßig neu evaluieren [23].

### *Dosisreduktion*

Wenn ein vollständiges Absetzen nicht gelingt, ist eine dauerhafte Dosisreduktion durchaus ein Erfolg. Die niedrigste effektive Dosis sollte regelmäßig ausgetestet werden [23]. In einem Review von Lee et al. konnten bis zu 80% der GERD-Patienten mit Hochdosis-PPI-Therapie die Einnahme erfolgreich auf Standard-Dosis reduzieren [24].

### *Bei-Bedarf-Einnahme*

Die Vorteile und Risiken der symptomadaptierten Medikation wurden bislang nicht bei jeder Indikation untersucht, Erkenntnisse stützen sich vor allem auf die GERD und Refluxbeschwerden. Hier konnte sie in vielen Studien zuverlässig Symptome lindern [12, 23–30]. Einige Studien lassen jedoch vermuten, dass eine Bei-Bedarfs-Therapie Symptome gegebenenfalls nicht immer zufriedenstellend verhindern kann [31] und nicht sicher vor einem Krankheitsrezidiv, etwa einer erosiven Refluxösophagitis, schützt [32].

### *Absetzen der Protonenpumpeninhibitoren*

arriba empfiehlt bei der Dosisreduktion der PPI ein strukturiertes Vorgehen mit sieben Schritten:

#### **1. Schrittweise Tagesdosis reduzieren**

Vor allem nach abruptem Absetzen [7] von PPI können Rebound-Phänomene (saurer Aufstoßen, Brennen in der Magengegend, saurer Geschmack, ...) auftreten [22, 33, 34], die häufig nur vorübergehend sind [35]. Rebound-Phänomene sind jedoch nicht

obligat, selbst wenn erhöhte Gastrin-Spiegel messbar sind [36]. Um sie zu verhindern, sollte man die Dosis schrittweise reduzieren [7, 37].

arriba empfiehlt, die Tagesdosis alle zwei Wochen zu halbieren, bis die Niedrigdosis des Wirkstoffes erreicht ist. Dann lassen Sie das Medikament komplett weg. Sollte bereits die Niedrigdosis eingenommen werden, kann das Medikament direkt abgesetzt werden.

## **2. Zeitpunkt für definitiven Stopp vereinbaren**

Schon zu Beginn sollte der Zeitpunkt des definitiven Stopps vereinbart werden.

## **3. Begleitende Verhaltensänderungen überlegen**

Lebensstilfaktoren wie Adipositas, Rauchen, ungesunde Ernährungsweise und Stress haben häufig einen entscheidenden Einfluss auf die Ausprägung der Grunderkrankungen. Um Beschwerden zu lindern, kann es hilfreich sein, das Verhalten umzustellen, z.B.:

- Mehrere kleine Mahlzeiten einnehmen statt weniger großer [38]
- Kaffee, Süßigkeiten, Alkohol, fettiges oder scharfes Essen vermeiden, vor allem am Abend [38–40]
- Falls der Patient raucht: zum Rauchstopp ermuntern [38, 40, 41]
- Mit leicht erhöhtem Oberkörper schlafen, falls die Beschwerden vor allem nachts und morgens auftreten [38, 40]
- Das Körpergewicht optimieren [38, 42–44]
- Moderate körperliche Aktivität [38, 42]
- Stressreduzierende und -kompensierende Maßnahmen erlernen [39]

Viele Tipps zu Verhaltensänderungen sind auch auf dem Patienten-Ausdruck vermerkt.

## **4. Bei starken Beschwerden: ggf. Antacidum**

Treten beim Absetzen starke Beschwerden auf, kann Ihr Patient vorübergehend ein Antacidum einnehmen [12]. Es kann die Beschwerden akut lindern und die Absetz-Phase überbrücken helfen.

## **5. Aufklären**

Meistens gibt es keine eindeutige Empfehlung ob bzw. wie lange PPI eingenommen werden sollten. Ein Gespräch über die Grunderkrankung sowie über Wirkung und Risiko der Medikamente wird dadurch umso wichtiger.

Ein Review konnte zeigen, dass die meisten Patienten ihre PPI lieber bedarfsweise anstatt kontinuierlich einnehmen würden [45]. Dass jederzeit die Möglichkeit besteht, zur Ausgangsmedikation zurückzukehren, macht es oft leichter, sich auf den Absetzversuch einzulassen [21].

Beschwerden, die durch das Absetzen der PPI entstehen, sind häufig nur vorübergehend [35] und durch begleitende Maßnahmen gut beherrschbar [38–44].

## **6. Nächsten Praxisbesuch planen**

Schon zu Beginn des Absetzversuches sollte der nächste Arztbesuch geplant werden. Der Hinweis, dass der Patient sich bei Beschwerden oder Fragen jederzeit in der Praxis vorstellen kann, hilft, Ängste zu vermeiden [21].

## **7. Ermutigen**

Ermütigen Sie Ihren Patienten zum Absetzversuch, denn er lohnt sich. In 14-71% der Fälle ist ein Absetzen ohne Nachteile möglich [7, 24, 46]. Auch die Reduktion der Dosis oder die Umstellung auf Bei-Bedarf-Einnahme sind ein Erfolg [12, 23–25].

Nicht zwangsläufig ist eine sofortige Entscheidung notwendig. Drucken Sie Ihrem Patienten doch das Patientenmerkblatt für zu Hause aus und sprechen Sie beim nächsten Besuch noch einmal darüber.

# Studienevidenz

## **Indikationen**

### **Peptisches Ulkus**

Das peptische Ulkus wird endoskopisch diagnostiziert und histologisch gesichert [31, 39, 41, 47]. Häufige Komplikationen sind Blutungen und Perforationen [47]. Ulzerationen anderer Ursachen wie etwa hypersekretorische Zustände (z.B. Zollinger-Ellison Syndrom), Hyperparathyreoidismus, Morbus Crohn oder maligne Geschehen [39, 47, 48] werden unter diesem Punkt nicht berücksichtigt.

In der Akutsituation empfehlen die meisten Leitlinien und Studien eine antisekretorische Therapie für vier bis acht Wochen [49]. In dieser Zeit heilen die Ulzerationen je nach Studie in bis zu 100% der Fälle ab [48]. In einem RCT von Katz et al. konnte kein Unterschied der Ulkus-Heilung zwischen Hoch- und Niedrigdosis Esomeprazol gefunden werden [50]. Daneben ist eine H. pylori-Eradikation bei Keimnachweis sinnvoll [41, 48, 50, 51]. Sie schützt in Metaanalysen im Vergleich zu einer PPI-Therapie häufiger vor einem Rezidiv und Ulkusblutungen [52].



arriba empfiehlt nach 8 Wochen rasch einen Absetzversuch der PPI, denn die Heilungsraten unter der Eradikationstherapie sind hoch und langwährend und Komplikationen sind auch ohne PPI-Einnahme selten. Vorsicht ist beim Absetzversuch bei komplizierten Ulzera geboten.

Bei den meisten seltenen, spezifischen Ursachen für Ulzerationen wird in Leitlinien die Gabe von PPI eher empfohlen [41, 50]. Die in arriba angezeigten Empfehlungen für das peptische Ulkus können auf diese Situationen nicht angewandt werden.

### *Peptisches Ulkus vor > 2 Monaten*

In der Akutsituation empfehlen die meisten Leitlinien und Studien eine antisekretorische Therapie für vier bis acht Wochen [49], danach jedoch den Absetzversuch [41, 48, 50, 51, 53]. In dieser Zeit heilen die Ulzerationen je nach Studie in bis zu 100% der Fälle ab [48]. Nach abgeschlossener Eradikation ist die Gabe von PPI meistens nicht sinnvoll [50], denn sie erhöht die Heilungsrate der Ulzera nicht weiter [54]. In einem RCT von Liu et al. waren Ulkuspatienten 56 Monate nach Eradikation in der Regel noch frei von einer H.p.-Infektion [55]. Außerdem rezidivieren peptische Ulzera nach H.p.-Eradikation äußerst selten [56, 57]. Die Rate an Blutungen ist nach abgeschlossener Eradikation sehr gering (1,3% in 11 bis 53 Monaten) [47, 51, 53]. Einige Studien zeigen, dass die routinemäßige Gabe von PPI bei Patienten nach H.p.-Eradikation bei Ulkusblutung das Wiederauftreten des Ulkus häufig nicht verhindern kann [55].

### *Ulkusblutung*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Ulkusblutung vor allem bei NSAR-Einnahme bei einem Patientenalter  $\geq 65$  Jahre, einer Ulkusblutung in der Anamnese, einer nicht eradizierten H.p.-Infektion, der Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen, Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Glukokortikoiden und bei einem schweren Verlauf einer Allgemeinerkrankung [41, 58–63]. Nach Kang et al. erhöht sich das Risiko für eine Blutung auch bei Männern, Rauchern oder häufigem Alkoholkonsum und bei nicht-H. pylori-Ulzera [64]. Zullo et al. betonen die hohe Gefahr für Komplikationen und Mortalität speziell bei älteren Patienten [63]. Ebell et al. sehen ähnliche Risikofaktoren für schwere Komplikationen unter einer Blutung [65].

In Fällen mit erhöhtem Risiko ist die Sekundärprophylaxe mit einem PPI häufig sinnvoll, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren zusammentreffen [47, 65]. Nach Ulkusblutung unter ASS-Therapie und erfolgreicher H.p.-Eradikation sollten PPI in der Regel nur dann gegeben werden, wenn zusätzlich weitere Risikofaktoren vorliegen [41].

arriba empfiehlt auch nach Ulkusblutung einen Absetzversuch der PPI, wenn H.p. eradiziert ist und neben der Therapie mit NSARs keine weiteren Risikofaktoren für eine Ulkusblutung vorliegen. Konnte eine Eradikationstherapie nicht durchgeführt

werden oder liegen mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ulkus vor, sollten PPI nur mit großer Vorsicht abgesetzt werden.

### *Ulkusperforation*

Der Effekt von PPI aus Ulkusperforationen ist bisher ungeklärt, da qualitativ hochwertige RCTs fehlen. In einer retrospektiven Studie wurde die Rate an Komplikationen des peptischen Ulkus mit und ohne Einnahme von PPI ermittelt [66]. Es konnte kein Anhalt dafür gefunden werden, dass PPI die Komplikationsrate insgesamt beeinflusst. Jedoch war die PPI-Einnahme mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Ulkusperforation assoziiert. Sie sagt jedoch nichts über die optimale Dauer der PPI-Einnahme aus. Eine weitere Fall-Kontroll-Studie unterstützt diese Ergebnisse [67]. Nahmen Patienten im ersten Monat nach dem Auftreten des peptischen Ulkus PPI ein, reduzierte sich deren Risiko für Ulkuskomplikationen (Blutung und Perforation) (RR: 0.56; 95 %CI: 0.31–1.0). Insgesamt ist ein protektiver Effekt von PPI auf Ulkusperforationen aus diesen Studien wahrscheinlich.

### **Gastroösophagealer Reflux und unspezifische Beschwerden**

Die gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) ist eine klinische Diagnose [12]. Typische Symptome sind Sodbrennen, Aufstoßen, Schluckstörungen, retrosternaler Schmerz, Mundgeruch, Globusgefühl, häufiges Räuspern, Heiserkeit, Hypersalivation und trockener Husten, insbesondere in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme oder im Liegen [38].

Häufig ist eine Kurzzeit-Therapie mit PPI, auch unter diagnostischen Gesichtspunkten oder bei höhergradiger GERD, sinnvoll [12, 23]. Bestimmte Symptome (wie Sodbrennen) sind besser zu kontrollieren als andere (z.B. Regurgitationen oder Husten) [12, 38, 68]. In der Praxis werden Patienten jedoch oft auch unter PPI-Therapie nicht vollständig symptomfrei [69].

Ein Absetzversuch ist auch nach Langzeit-Einnahme indiziert. Ein RCT von Boghossian et al. zeigte nach einer Langzeittherapie keinen Unterschied der Symptome bei der Einnahme von PPI im Vergleich zu Placebo, auch wenn 24% der Placebogruppe vorübergehende Beschwerden angaben [31]. 37% der Patienten einer Interventionsstudie blieben nach dem Absetzen des PPI in stabiler Remission [70]. Oft sistieren die GERD-Beschwerden spontan, wie eine prospektive Kohortenstudie von Ness-Jensen et al. heraus fand [44]. In einer retrospektiven Studie von Ford et al. hatten nach zehn Jahren nur noch 33% aller Patienten Refluxbeschwerden [71].

Sollte ein Absetz-Versuch misslingen, ist auch die Bei-Bedarf-Einnahme ein Erfolg [12, 23–25]. Eine Metaanalyse zeigt, dass diese bei GERD im Stadium A und B sogar erfolgversprechender ist als die kontinuierliche Einnahme [45]. In einer randomisierten Studie von Hansen et al. waren Patienten mit kontinuierlicher Einnahme und Bei-Bedarf-Therapie ähnlich zufrieden [72], was jedoch in einem Review nicht sicher bestätigt werden konnte [69].

Auch der Versuch, die Dosis zu reduzieren, lohnt sich. In einem RCT fanden Gough et al. heraus, dass sich Symptomkontrolle, endoskopischer und bioptischer Befund bei Hoch- und Niedrigdosistherapie nach abgeheilter Ösophagitis nicht signifikant unterscheiden [73]. Auch wenn Morgan et al. in einem RCT zeigten, dass Patienten mit unter PPI symptomatischem Reflux bei der kontinuierlichen im Vergleich zur Bei-Bedarf-Gabe weniger Symptome haben und zufriedener sind, halten sie beide Varianten für sicher und tolerabel [74].

Die GERD kann gelegentlich zu Entzündungen oder blutigen Erosionen der Ösophagusschleimhaut führen. Außerdem können daraus Barrett-Metaplasien am gastroösophagealen Übergang entstehen, die karzinomatös entarten können [12]. Daten, ob die Einnahme von PPI beim einfachen Rezidiv den Übergang in ein Karzinom verhindern kann, sind widersprüchlich, lassen jedoch einen protektiven Effekt vermuten [75]. Eine Verschlimmerung des GERD ist jedoch selten, wie ein systematisches Review von Fullard et al. zeigt [76].

Ist durch eine Endoskopie eine nicht-erosive Refluxerkrankung (NERD) festgestellt worden, empfehlen Leitlinien die Bedarfstherapie mit PPI, die dem Krankheitsverlauf angepasst wird [12]. Rezidive der NERD sind relativ selten [77, 78].

arriba empfiehlt wegen der Gutartigkeit des Krankheitsbildes und hohen Spontanheilungsraten einen zügigen Absetzversuch der PPI-Medikation. Außerdem ist nicht abschließend geklärt, ob PPI bei der Langzeiteinnahme zur Symptomkontrolle geeignet sind. Alternativ ist auch die Bei-Bedarf-Einnahme mit der kleinsten wirksamen Dosis ein Erfolg.

Bei einem hohen PPI-Verbrauch oder Warnsymptomen für einen komplizierten Verlauf sind weitere diagnostische Maßnahmen wie eine einmalige Endoskopie dem Langzeitgebrauch von PPI vorzuziehen [12, 23, 79].

## **Barrett Ösophagus, erosive Ösophagitis**

### *Erosive Ösophagitis*

Die erosive Ösophagitis wird endoskopisch festgestellt und bioptisch gesichert [80].

Leitlinien schlagen die kurzzeitige Gabe von PPI mit dem Ziel der Abheilung vor [12, 23]. In der Regel sind Patienten schon nach 5-10 Tagen symptomfrei [81–83]. Die Entzündung ist durch die PPI-Therapie besser zu behandeln, als die Refluxbeschwerden, welche häufig persistieren [81–84].

Die PPI sollten nach der akuten Phase möglichst wieder abgesetzt werden [12]. Dabei können Symptome vor allem bei schweren Formen der erosiven Ösophagitis erneut auftreten [4]. In einem RCT konnte dieses Risiko durch die Einnahme von PPI reduziert werden [52]. Auslassversuche im Los Angeles-Stadium A und B sind jedoch risikoarm. Es kommt selten zur Progression oder zu Komplikationen [49, 85] wie Blutungen oder Ösophagusstenosen [12]. Innerhalb eines Jahres verschlimmert sich

die erosive Ösophagitis in 1-22% der Fälle, 1-13% gehen in einen Barrett-Ösophagus über [76].

Die symptomadaptierte Therapie konnte in einem RCT von Sjöstedt et al. ein Ösophagusrezidiv zwar nicht sicher verhindern [32]. Studien kommen jedoch zu dem Schluss, dass sich ein Reduktionsversuch lohnt, selbst wenn die Bei-Bedarf-Einnahme im Vergleich zur kontinuierlichen Einnahme mit vermehrten Symptomen einhergeht [31]. Sollte das Absetzen nicht möglich sein, ist deswegen auch die Bei-Bedarf-Einnahme ein Erfolg [12]. Die Dosierung der PPI hat dabei keinen Einfluss auf das Wiederauftreten der Erkrankung [86]. Deshalb sollte durch Dosisreduktion die gerade noch ausreichende Dosis ermittelt werden [12]. Vor einer endgültig lebenslangen Therapie sollten diagnostische Mittel hinzugezogen werden [12].

Es gibt Hinweise dafür, dass das Risiko von Komplikationen unter PPI-Therapie etwas geringer ist [12]. Beispielsweise hat die Inzidenz von Ösophagusstenosen seit Einführung von PPI abgenommen [87]. Sind bereits Komplikationen aufgetreten, sollte deshalb die begonnene Langzeittherapie eher beibehalten werden [12, 23, 50].

arriba zeigt für diese Indikation die rote Ampel. Das Absetzen der PPI muss im Einzelfall abgewogen werden, denn wahrscheinlich schützt die PPI-Einnahme vor Komplikationen. Im akuten Krankheitsfall sowie beim Auftreten von Komplikationen ist besondere Vorsicht beim Absetzen geboten. Eine Dosisreduktion ist vermutlich jedoch sinnvoll.

### Barrett-Ösophagus

Die Diagnose wird histologisch in einer endoskopisch gewonnenen Schleimhautbiopsie gestellt [71]. Der Barrett-Ösophagus tritt als Langzeitkomplikation einer GERD oder Ösophagitis auf [88]. Selber kann er in ein Adenokarzinom übergehen [88]. Das Risiko für maligne Entartung wurde lange auf etwa 0,8% pro Jahr geschätzt [89]. In zwei großen retrospektiven Studien wurde sie jedoch nur in 0,12% bzw. 0,13% der Fälle beobachtet [90, 91]. In einer weiteren retrospektiven Studie waren 37,6% der Patienten, bei denen in den vergangenen zehn Jahren ein Barrett-Ösophagus aufgetreten ist, in Remission [92].

Große Reviews widersprechen sich im Hinblick auf die Wirksamkeit von PPI zur Vermeidung von Komplikationen. In einem Review, das sieben RCTs einschließt, war das Risiko für maligne Entartung unter PPI-Therapie um 71% reduziert [93]. Ein zweites neueres Review mit neun Kohortenstudien und vier Fall-Kontroll-Studien zeigt das Gegenteil. Hier konnte kein Effekt der PPI auf die maligne Entartung gefunden werden [94]. Eine große randomisierte kontrollierte Studie konnte zeigen, dass möglicherweise die Einnahme von Hochdosis-PPI in Kombination mit Aspirin einen protektiven Effekt hat [95]. Sie konnte die Mortalität, das Auftreten von Adenokarzinomen und High-grade Dysplasien verhindern, wobei dieser Effekt erst nach fünf Jahren der PPI-Einnahme festzustellen war und die Einzelanalysen nicht alle signifikant waren.

Die meisten Leitlinien empfehlen die lebenslange Therapie des Barrett-Ösophagus mit PPI [23, 50, 79]. Eine unterscheidet jedoch, ob Symptome vorhanden sind und schlägt eine genaue Abwägung in dem Fall von Symptomfreiheit vor [23].

arriba zeigt in diesem Fall die rote Ampel. Komplikationen des Barrett-Ösophagus gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Nichtsdestotrotz ist nicht abschließend nachgewiesen, ob die Einnahme von PPI vor diesen Komplikationen schützt.

### **Chronische Gastritis**

Bei der chronischen Gastritis ist die histologische Unterscheidung in atrophische und nicht-atrophische Form von Bedeutung [96], da PPI im Verdacht stehen, die Entstehung der atrophischen Form zu fördern [41]. Neben der unspezifischen Gastritis gibt es spezifische Formen unterschiedlicher Ätiologie, die vor allem histopathologisch voneinander abgegrenzt werden können [97]. In diesem Fall steht meistens die spezifische Therapie der Erkrankung im Vordergrund der Behandlung. Der Nutzen von PPI ist für die verschiedenen Formen der Gastritis unterschiedlich zu bewerten, häufig gibt es jedoch keine oder nur unzureichend Studien über deren Wirksamkeit.

#### *Unspezifische Gastritis*

PPI sind die effektivsten Medikamente zur Symptomkontrolle bei Patienten mit akuter oder chronischer Gastritis [98]. Trotzdem gibt es einige Patienten, die nicht auf die Medikation ansprechen [98]. Der Einsatz von PPI zur Behandlung einer unspezifischen Gastritis ist nur bei symptomatischen Patienten sinnvoll, selbst wenn histologisch das Bild einer Gastritis vorliegt [98]. Die aktuelle Leitlinie äußert sich nur zur Behandlung der H. pylori-negativen Gastritis bei Kindern, bei der eine Therapie zurückhaltend eingesetzt werden sollte [41].

In einer randomisierten Open-Label-Studie von Sun et al. wurde die PPI-Gabe von zwei (wie sie bei einer chronischen Gastritis üblich ist) gegenüber acht (welche nach der Diagnose NERD häufig verabreicht wird) Wochen verglichen [99]. Bei der achtwöchigen Therapie kam es zu einer leicht besseren Symptomkontrolle, auch wenn die zweiwöchige Therapie bereits in 87,3% der Fälle zuverlässig wirkt. Außerdem wurde die Rückkehr der Symptome nach 24 Wochen etwas häufiger durch die achtwöchige Therapie verhindert (HR = 0,54; 95%CI: 0,39-0,76) bzw. verzögert. Die Rate an Nebenwirkungen, die unter der Therapie auftraten, war nicht signifikant unterschiedlich. Eine andere Open-Label-Studie konnte jedoch bei einigen Patienten weiterhin Magenläsionen nachweisen, unabhängig davon, ob sie PPI eingenommen hatten oder nicht [98]. Das stellt die Effektivität der Therapie in Frage.

Bei der H.p. negativen Gastritis ist das Risiko für eine atrophische Gastritis durch PPI-Einnahme nicht erhöht [100].

arriba empfiehlt, auch in Anbetracht der Tatsache, dass eine längere PPI-Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein Relaps erhöht, das rasche Absetzen der PPI nach Abheilung der Gastritis oder bei Therapieversagen.

### *Typ A Gastritis*

Bei der Typ A Gastritis werden aufgrund von Autoimmunphänomenen die magensäureproduzierenden Belegzellen zerstört und daraufhin komme es zur Achlorämie. Die Gabe von PPI ist daher meistens nicht sinnvoll. Die Therapie konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung und ihrer Komplikationen [101], sowie ggf. der Eradikation von *H. pylori* [102].

### *Typ B Gastritis*

Unter der Therapie einer Typ B Gastritis mit PPI treten sowohl die korpusdominante als auch die atrophische Gastritis gehäuft auf [41, 103–106]. Das Risiko für atrophische Gastritis sinkt nach der Eradikation von *H.p.* [103, 106]. Aus diesem Grund sollte vor einer möglichen Langzeitbehandlung mit PPI oder bei Symptomen eine *H.p.*-Eradikation erfolgen [41].

In einem RCT von Uemura et al. nahm der Schweregrad der schweren Typ B-Gastritis unter PPI-Therapie ab, während sich eine leichte Gastritis darunter verschlechterte [107]. Außerdem gibt es einen Anteil an Patienten, der nicht auf die Gabe von PPI anspricht [98]

arriba empfiehlt deswegen, PPI nach der *H. pylori*-Eradikation wieder abzusetzen.

### *Typ C Gastritis*

Die Einnahme von Medikamenten, Alkohol oder chronischer Gallereflux können zur chronischen Irritation der Magenschleimhaut führen [97]. PPI können symptomlindernd wirken und histologische Gastritiszeichen reduzieren [108], allerdings sind sie häufig nur begrenzt wirksam [109].

arriba empfiehlt daher (außer für die Gabe als Magenschutz, für den die genaue Evidenzlage im Kapitel »Magenschutz bei anderen Medikamenten« beschrieben ist; siehe S. 15), in erster Linie die auslösende Noxe zu meiden und einen Auslassversuch der PPI zu machen.

### *Morbus Crohn-assoziierte Gastritis*

Zur Therapie der Morbus Crohn-assoziierten Gastritis ist die Studienlage sehr begrenzt. Einige Fallberichte beschreiben, dass PPI in der Therapie nützlich sein können [110, 111]. Es wird ein Therapieversuch mit PPI empfohlen [112, 113]. Zusätzlich sollten zur Abheilung von Ulzera Glukokortikoide verwendet werden [41]. Im Vordergrund steht jedoch die Therapie der Grunderkrankung.



arriba schlägt nach der Ausheilung der Gastritis den engmaschig überwachten Absetzversuch vor.

### *Eosinophile Gastritis*

In der Regel hat die Gabe von PPI keinen starken Erfolg bei der Heilung der eosinophilen Gastritis, wenngleich es einige Patienten gibt, die auf diese Therapie ansprechen [114]. Außerdem kann es zu einem Wiederauftreten der eosinophilen Gastritis unter laufender PPI-Therapie kommen [115]. Ein Versuch der PPI-Therapie kann unternommen werden [114].

arriba empfiehlt im Anschluss der Eradikationstherapie das Absetzen der PPI wegen der hohen und langanhaltenden Heilungsraten.

### **Magenschutz bei anderen Medikamenten**

Zu den Medikamenten, die das Risiko für obere Gastrointestinale Blutungen erhöhen, gehören vor allem NSAR, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamin K-Antagonisten, Heparine, Selektive Faktor Xa-Hemmer, Direkte orale Antikoagulantien, SSRI und Kortikosteroide [41, 58, 116]. Die Einnahme von PPI kann dieses Risiko reduzieren [4, 41, 117]. Trotzdem empfehlen Leitlinien und Reviews PPI meistens erst dann, wenn zusätzlich zur Einnahme einer dieser Substanzen mindestens ein weiterer Risikofaktor für eine Ulkusblutung hinzukommt [23, 41, 47]. Häufig handelt es sich um eine kann-Empfehlung. Auch bei der gleichzeitigen Einnahme von zwei Substanzen, die eine gastrointestinale Blutung begünstigen, empfiehlt unter anderem die europäische Leitlinie die Einnahme von PPI erst dann, wenn noch ein zusätzlicher Risikofaktor auftritt [62, 118–120].

Bei einem aktiven Ulkus sollte in erster Linie auf blutungsfördernde Substanzen verzichtet werden. Ist das nicht möglich, sind PPI jedoch meistens sinnvoll [41, 47, 50].

Um auf die Gabe von PPI zu verzichten, sollten vorher möglichst die begleitenden Risikofaktoren ausgeschaltet werden. In einigen Studien war die Eradikation weniger protektiv als die Gabe von PPI [121], vor allem dann, wenn die Medikamenteneinnahme vor der Eradikation begonnen wurde [122]. H.p. sollte deswegen vor Therapiebeginn eradiziert sein [41, 79]. Nach der Eradikation ist das Risiko für eine Blutung deutlich gesenkt und vergleichbar mit der PPI-Einnahme, wie RCTs zeigen [122, 123]. Bei Ulkus-Komplikationen ist die Eradikation alleine jedoch nicht vollkommen suffizient [11]. Trotzdem sollten nach der Eradikation nur PPI gegeben werden, wenn weitere Risikofaktoren für eine Blutung vorliegen [41].

Die Umstellung der NSAID auf COX-2-Inhibitoren ist in Bezug auf gastrointestinale Komplikationen nicht komplett risikofrei [63]. Auch sie erhöhen das Risiko für eine obere gastrointestinale Blutung (HR 1,37; 95%CI: 1,19-1,55) [58]. Trotzdem schlagen Leitlinien vor, PPI nur anzuwenden, wenn neben COX-2-Inhibitoren noch weitere blutungsfördernde Substanzen eingenommen werden und mindestens ein weiterer Risikofaktor vorliegt [41, 124, 125].

arriba zeigt für diesen Fall die gelbe Ampel. Ein Absetzversuch der PPI kann sinnvoll sein, insbesondere wenn nur ein risikoreiches Medikament gegeben wird und keine weiteren Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen vorliegen.

#### *Weitere Risikofaktoren vorhanden*

Vorsicht ist geboten, wenn ein Peptisches Ulkus in der Anamnese mit anderen Risikofaktoren auftritt. Ein Erhöhtes Risiko für eine Ulkusblutung besteht bei:

- einem Patientenalter  $\geq 65$  Jahren [41, 58–62],
- einer gastrointestinalen Blutung in der Anamnese [41, 58–62],
- einer nicht eradizierter Helicobacter pylori-Infektion [41, 58, 62],
- der Einnahme von mehreren gerinnungshemmenden Substanzen, Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder Glukokortikoiden [41, 61, 62],
- bei einem schweren Verlauf einer Allgemeinerkrankung [58] und
- bei Rauchern und Alkoholkonsum [61]

Sind anamnestisch bereits Beschwerden, wie eine spezifische Gastritis oder erosive Ösophagitis oder ähnliches aufgetreten, sollte ein Absetzversuch individuell abgewogen werden.

#### **Nach stationärer Behandlung**

Im stationären Setting werden PPI häufig zur Prophylaxe von Stressulzera angesetzt [126–128]. Eine Studie von Murphy et al. zeigte, dass 24,2% der PPI, die auf einer chirurgischen Intensivstation zur Stressulkusprophylaxe angesetzt wurden, im ambulanten Setting weiter geführt wurden, obwohl hier keine Indikation besteht [129]. Nur in 32,7% von 681 analysierten Entlassungsbriefe in 35 Hausarztpraxen war die Empfehlung für die häusliche Weiterführung der PPI-Therapie evidenzbasiert, oft war sie nicht begründet [130]. Häufige Trigger für inadäquates Verschreiben waren wahrscheinlich niedrig dosiertes Aspirin bei Niedrigrisikopatienten, Steroidtherapie und orale Antikoagulation. In einer ähnlichen Studie wurden bei 58% der 506 eingeschlossenen Patienten nicht-indizierten PPI für mindestens einen Monat von den Hausärzten weiter verschrieben [3]. Dagegen wurden 33% der indizierten PPI gestoppt. PPI-Verschreibung vor Krankenhausaufenthalt war sowohl der stärkste Prädiktor für nicht-indizierte Fortführung (OR 3,0; 95%CI 1,7-5,4) als auch für die indizierte Fortführung eines PPI.

Die Empfehlung zum Absetzen (grüne Ampel) gilt für den Fall, dass während der stationären Behandlung keine Magenbeschwerden aufgetreten sind und keine andere aktuelle Indikation für eine Behandlung mit PPI besteht. Wenn Beschwerden aufgetreten sind, z.B. im Sinne von Stressulzera, ist die PPI-Behandlung zunächst weiterzuführen. Im weiteren Verlauf sollte ein Absetzversuch unternommen werden oder zumindest eine Dosisreduktion versucht werden.



## Unklar

Weltweit nehmen viele Menschen PPI ohne jegliche Indikation ein, im stationären wie im ambulanten Setting [3–6]. PPI werden sehr häufig verschrieben, häufiger noch als H<sub>2</sub>-Antagonisten und seltener wieder abgesetzt [131]. Oft behalten Patienten ihre Medikation über Jahre hinweg, auch wenn die Indikation eigentlich zeitlich begrenzt ist. PPI-Einnahmen »verlängern« sich unter Umständen selbstständig, da nach Absetzen eine reflektorische Säurehypersekretion auftreten kann, bei der wiederum ein Behandlungsversuch mit PPI erfolgt [7].

Es sollte also stets geprüft werden, ob überhaupt eine Indikation zur PPI-Einnahme gegeben ist. Ohne Indikation sollte die Medikation beendet werden, andernfalls ist sie bei einer festgestellten Indikation stets sinnvoll [132].

## Unerwünschte Effekte

Lange wurden PPI bei schwachen Indikationen verschrieben, weil sie in aller Regel sehr gut vertragen werden. Jedoch gibt es in den vergangenen Jahren immer mehr Hinweise auf signifikante Nebenwirkungen und Langzeitschäden durch die Einnahme von PPI. Bei den meisten Studien hierzu handelt es sich jedoch um Beobachtungsstudien, die einen kausalen Zusammenhang nicht beweisen. Eine Dosis-Wirkung-Beziehung ist nicht immer nachzuweisen und die adjustierte Effektgröße ist häufig gering. Trotzdem korreliert die Einnahme von PPI statistisch signifikant mit dem Auftreten unerwünschter Effekte in mehreren Organen.

### **Clostridium Difficile Enterokolitis**

Eine Assoziation konnte zwar nicht in jeder Studie gezeigt werden [133], in mehreren RCTs sowie Reviews hat sich ein erhöhtes Auftreten einer Clostridium difficile Enterokolitis unter PPI-Therapie jedoch bestätigt [10, 134–138]. Die Odds Ratio wird in einem Review von Kwok et al. mit 1,74 (95%CI: 1,47-2,85) angegeben [10]. Einige Studien zeigten sogar einen Dosis-Nebenwirkung-Zusammenhang [139].

Auch andere Magen-Darm-Infekte könnten unter PPI-Therapie häufiger auftreten (OR: 4,28; 95%CI: 3,01-6,03), wie eine Meta-Analyse von Hafiz et al. zeigt [140].

### **Pneumonie**

Es gibt starke Evidenz dafür, dass die Einnahme von PPI das Risiko für Pneumonien erhöht [9, 141], auch wenn dieser Effekt nicht konstant über alle Studien nachgewiesen werden kann [142, 143]. Das erhöhte Risiko betrifft ambulant erworbene (OR: 1,34; 95%CI: 1,14-1,57) [144] genauso wie nosokomiale Pneumonien (OR 1,3; 95%CI: 1,1-1,4) [145]. Pneumonien kehren häufiger wieder (aOR: 1,5; 95%CI: 1,1-2,1) [146] und das Hospitalisationsrisiko steigt (OR: 1,49; 95%CI: 1,16- 1,92) [147]. Der kurzzeitige PPI-Gebrauch [19, 147], die Tage direkt nach dem Beginn der PPI-Therapie [148] sowie die Hochdosistherapie [19] sind dabei mit einem besonders hohen Risiko assoziiert.

## **Frakturen**

Während der Einnahme von PPI treten vermehrt Frakturen auf [11, 149–153]. Eine längere Einnahme der PPI sowie höhere Dosen sind in den meisten Studien mit einem höheren Risiko assoziiert [149–152]. Corley et al. fand heraus, dass sich das Risiko für Hüftfrakturen nach dem Absetzen der PPI wieder reduziert [152]. In Knochendichtemessungen konnte gezeigt werden, dass die Trabekeldichte (nicht jedoch die Kortexdichte) als früher Marker osteoporotischer Veränderungen bei älteren Patienten, die PPI einnehmen, signifikant geringer ist als die von gleichaltrigen Probanden ohne PPI [154].

## **Vitamin B12-Mangel**

Vor allem bei der Langzeiteinnahme von PPI kann es zu einem Mangel an Vitamin B12 kommen. Eine Fall-Kontroll-Studie stellte bei einer mindestens zweijährigen Einnahme eine OR von 1,65 (95%CI: 1,58-1,73) fest mit einem höheren Risiko, je länger die PPI eingenommen werden [155]. Vor allem tritt der Mangel bei CYP2C19-poor Metabolizern auf [20].

## **Hypomagnesiämie**

In einem Review von Beobachtungsstudien wurde eine OR für eine Hypomagnesiämie von 1,43 (95%CI: 1,08-1,88) errechnet [156]. Die Mangelerkrankung verschwindet in den Tagen nach dem Absetzen und kehrt bei erneuter Exposition zurück [12, 13].

## **Nierenerkrankungen**

In einigen Studien gibt es Hinweise darauf, dass es unter der PPI-Therapie zum vermehrten Auftreten von Nierenerkrankungen kommt. Dazu zählt zum Beispiel das akute Nierenversagen (Meta-Analyse: HR: 1,85; 95%CI: 1,33-2,59) [8, 157], das chronisches Nierenversagen (Meta-Analyse: HR: 1,47; 95%CI: 1,03-2,09) [157, 158] sowie die akute intestinale Nephritis (Meta-Analyse: OR 2,78; 95%CI: 1,25-6,17) [8, 157].

## **Demenz**

In mehreren Kohortenstudien konnte ein erhöhtes Risiko (HR: 1,33; 95%CI: 1,36-1,52) [159] für dementielle Erkrankungen bei der Einnahme von PPI festgestellt werden [15, 159]. Bei Polypharmazie erhöht sich die Korrelation zwischen PPI-Einnahme und dem Auftreten der Demenz [15]. Auch ein geringes Risiko für Demenz durch die Einnahme von PPI kann ein stark erhöhtes Risiko speziell für ältere Patienten bedeuten [160].

## **Kardiovaskuläre Ereignisse**

Einige randomisierte kontrollierte Studien finden keinen Hinweis auf die Erhöhung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit PPI [132]. Retrospektive Studien lassen jedoch ein erhöhtes Risiko vermuten: bei Patienten mit ASS nach einem ersten

Myokardinfarkt ist das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis mit einer HR von 1,46 (95%CI: 1,33-1,61) signifikant erhöht [14]. In einer Studie von Shah et al. haben GERD-Patienten mit PPI eine HR von 1,16 (95%CI: 1,09–1,24) für Myokardinfarkte sowie ein noch größeres Risiko für kardiovaskuläre Mortalität [161]. Kardiovaskuläre Ereignisse sind häufiger unabhängig davon, ob Patienten Clopidogrel einnehmen oder nicht [162]. Neben der Wirkhemmung von Clopidogrel haben also andere Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen.

### **Magenkarzinom**

Bei Patienten mit H.p. positiven Refluxösophagitis konnte gezeigt werden, dass unter der Einnahme von PPI im Vergleich zur Fundoplikatio vermehrt zu Korpusgastritiden kommt [163]. Während der Therapie mit PPI bei der H.p. positiven chronischen Gastritis treten sowohl die korpusdominante als auch die atrophische Gastritis gehäuft auf [41, 103–106]. Dadurch könnte langfristig das Risiko für Magenkarzinome steigen.

In einer nationalen Gesundheitsdatenbank haben Cheung et al. Hinweise darauf gefunden, dass das Risiko von Magenkarzinomen mit der Einnahmezeit von PPI wächst (HR 2,44; 95%CI: 1,42-4,20) [164]. Eine große schwedische retrospektive Kohortenstudie hat ein 3,38-fach erhöhtes Auftreten von Magenkarzinomen unter PPI-Therapie zeigen können [165]. Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die Grunderkrankung ein erhöhtes Karzinomrisiko mit sich brachte oder nicht. Eine ähnliche Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse für das Auftreten von Ösophaguskarzinomen [166].

### **Wechselwirkungen**

PPI können mit anderen Medikamenten interagieren, was zum Teil lebensbedrohlichen Folgen haben kann. Das wohl bekannteste Beispiel ist die Interaktion mit Clopidogrel, welches als Prodrug über CYP2C19 in der Leber aktiviert werden muss. PPI sind jedoch CYP2C19-Inhibitoren [167]. Bei gleichzeitiger Einnahme können PPI die gerinnungshemmende Wirkung signifikant hemmen [16]. Die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkte, Akutes Koronarsyndrom, In-Stent-Thrombosen,...) sowie erneute Hospitalisierung und Mortalität sind von Studie zu Studie sehr variabel. Gelegentlich kann kein Effekt auf die Plättchenaggregation bzw. daraus resultierende Nebenwirkungen nachgewiesen werden [132, 168, 169], jedoch kommt es in den meisten Studien zu vermehrten Ereignissen [16, 169–174]. Risikowerte für schwere kardiovaskuläre Ereignisse liegen zwischen 0,64 und 4,58 [16]. Das kardiovaskuläre Risiko ist jedoch auch bei der PPI-Einnahme von Patienten ohne Clopidogrel erhöht, weshalb die Wirkhemmung von Clopidogrel bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen nicht der einzige Mechanismus sein kann [162].

Durch die Änderung des Magen-pH hat die Einnahme von PPI außerdem Einfluss auf die Resorption von Medikamenten, die pH-abhängig resorbiert werden. Dazu

gehören unter anderem Digoxin [175, 176], Nifedipin [175, 176], antiretrovirale Medikamente [175, 176], Benzodiazepine [175, 177], Methadon [175], ASS [175], Antimykotika [175, 177], Phenytoin [177] und Tyrosinkinaseinhibitoren [176].

Polypharmazie beeinflusst das Nebenwirkungsprofil von PPI negativ [15, 178].

## Literatur

1. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors. Southern medical journal 2012; 105: 613–618
2. Mössner J. Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015: 757–788
3. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot J-F. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. International journal of clinical practice 2012; 66: 767–773
4. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy. The American journal of gastroenterology 2018; 113: 519–528
5. Nardino R. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. The American journal of gastroenterology 2000; 95: 2504–2505
6. Jacobson B. Who is using chronic acid suppression therapy and why? The American journal of gastroenterology 2003; 98: 51–58
7. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors. Family practice 2014; 31: 625–630
8. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients. CMAJ open 2015; 3: 166–171
9. Restrepo MI, Mortensen EM, Anzueto A. Common medications that increase the risk for developing community-acquired pneumonia. Current opinion in infectious diseases 2010; 23: 145–151
10. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics. The American journal of gastroenterology 2012; 107: 1011–1019
11. Kwok CS, Yeong JK-Y, Loke YK. Risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone 2011; 48: 768–776
12. Koop H, Fuchs KH, Labenz J, et al. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit. Zeitschrift für Gastroenterologie 2014; 52: 1299–1346
13. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012; 36: 405–413

14. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction. *BMJ* 2011; 342: d2690
15. Haenisch B, Holt K von, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2015; 265: 419–428
16. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MGH, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FWA. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Heart* 2013; 99: 520–527
17. Pollock K, Grime J. The cost and cost-effectiveness of PPIs. *European Journal of General Practice* 2009; 9: 126–133
18. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104: 27-32
19. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert review of clinical pharmacology* 2012; 5: 337–344
20. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13: 453–458
21. Pollock K, Grime J. Strategies for reducing the prescription of proton pump inhibitors (PPIs): patient self-regulation of treatment may be an under-exploited resource. *Social Science & Medicine* 2000; 51: 1827–1839
22. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013; 48: 515–522
23. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–715
24. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 20: 1241–1251
25. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, van Veldhuyzen Zanten S. Systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 1299–1312
26. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13: 907–914
27. Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for non-erosive reflux disease. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2006; 7: 47–56
28. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJV, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 642–653

29. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007; 26: 195–204
30. Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. BMJ 1999; 318: 502–507
31. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017; 3
32. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005; 22: 183–191
33. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137: 80-87
34. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor. The American journal of gastroenterology 2010; 105: 1531–1537
35. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons. Therapie 2017
36. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia. The American journal of gastroenterology 2011; 106: 1953–1960
37. Steurer J. Ausschleichen ist die wirksamste Massnahme für einen PPI-Stopp. Praxis 2015; 104: 105
38. Beck, S, Dini, L, Heintze C., Holzinger, F, Stöter C. S3-Leitlinie: Husten (letzter Zugriff am: 23.12.2017)
39. Bornemann R, Gaber E. Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, 2013
40. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Archives of internal medicine 2006; 166: 965–971
41. Fischbach W, Malferheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie: Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. Zeitschrift für Gastroenterologie 2016; 54: 327–363
42. Festi D, Scafoli E, Baldi F, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. World Journal of Gastroenterology 2009; 15: 1690–1701
43. Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, et al. Diet, lifestyle and gender in gastro-esophageal reflux disease. Digestive diseases and sciences 2008; 53: 2027–2032

44. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 376–382
45. Jiang Y-X, Chen Y, Kong X, Tong Y-L, Xu S-C. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on-demand. *Hepato-gastroenterology* 2013; 60: 1077–1082
46. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 24: 945–954
47. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *The Lancet* 2009; 374: 1449–1461
48. Podein R. Peptic Ulcer Disease. In: Rakei D (Ed.). *Integrative medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2007: 479–489
49. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35: 154–164
50. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108: 308–328
51. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004: CD004062
52. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2001; 15: 1939–1947
53. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107: 345–360
54. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *Journal of gastroenterology* 2016; 51: 177–194
55. Liu C-C, Lee C-L, Chan C-C, et al. Maintenance treatment is not necessary after Helicobacter pylori eradication and healing of bleeding peptic ulcer. *Archives of internal medicine* 2003; 163: 2020–2024
56. Seo M, Okada M, Shirotani T, et al. Recurrence of Helicobacter pylori infection and the long-term outcome of peptic ulcer after successful eradication in Japan. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; 34: 129–134

57. Tytgat GN. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1994; 205: 38–44
58. Lin X-H, Young S-H, Luo J-C, et al. Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Selective COX-2 Inhibitors. *Pain medicine* 2018; 19: 225–231
59. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, et al. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007; 133: 57–64
60. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Archives of internal medicine* 2000; 160: 2093–2099
61. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM, Bytzer P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996; 31: 126–130
62. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2015; 10: 1024–1094
63. Zullo A, Hassan C, Campo SMA, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly. *Drugs & aging* 2007; 24: 815–828
64. Kang JM, Kim N, Lee BH, et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011; 46: 1295–1301
65. Ebell MH. Prognosis in patients with upper GI bleeding. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2348–2350
66. Eisner F, Hermann D, Bajaeifer K, Glatzle J, Königsrainer A, Küper MA. Gastric Ulcer Complications after the Introduction of Proton Pump Inhibitors into Clinical Routine. *Visceral medicine* 2017; 33: 221–226
67. Hernández-Díaz S, Martín-Merino E, García Rodríguez LA. Risk of complications after a peptic ulcer diagnosis. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58: 1653–1662
68. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011: CD004823
69. Bytzer P. What makes individuals with gastroesophageal reflux disease dissatisfied with their treatment? *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009; 7: 816–822
70. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 22: 193–202
71. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 323–331



72. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Wiklund I, Moum B. Long-term management of patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease -- a Norwegian randomised prospective study comparing the effects of esomeprazole and ranitidine treatment strategies on health-related quality of life in a general practitioners setting. *International journal of clinical practice* 2006; 60: 15–22
73. Gough AL, Long, R. G., Cooper, B. T., Foster CS, Garrett AD, Langworthy CH. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 529–539
74. Morgan DG, O'Mahony MFJ, O'Mahony WF, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: An evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20mg. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007; 21: 820–826
75. Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus. *Gastroenterology clinics of North America* 2015; 44: 415–424
76. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 24: 33–45
77. Armstrong D. Systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008; 28: 841–853
78. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74–88
79. van Veldhuyzen Zanten SJO, Bradette M, Chiba N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care. *Canadian journal of gastroenterology* 2005; 19: 285–303
80. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gut* 1999; 45: 172–180
81. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97: 575–583
82. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 656–665
83. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 739–746
84. Chiba N, Gara CJ de, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798–1810
85. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2006; 40: 398–404

86. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95: 903–912
87. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander M-A, Johansson S, Eklund S. Esophageal stricture. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 2685–2692
88. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Canadian journal of gastroenterology* 2005; 19: 15–35
89. aerzteblatt.de. Barrett-Ösophagus: Krebsrisiko geringer als angenommen. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/47683/Barrett-Oesophagus-Krebsrisiko-geringer-als-angenommen>
90. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 1375–1383
91. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103: 1049–1057
92. Brown CS, Lapin B, Wang C, et al. Predicting regression of Barrett's esophagus. *Surgical endoscopy* 2014; 28: 2803–2807
93. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 1229–1237
94. Hu Q, Sun T-T, Hong J, Fang J-Y, Xiong H, Meltzer SJ. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus. *PLoS one* 2017; 12: e0169691
95. Jankowski JAZ, Caestecker J de, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT). *The Lancet* 2018; 392: 400–408
96. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Human pathology* 2005; 36: 228–233
97. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *The American journal of surgical pathology* 1996; 20: 1161–1181
98. Chitapanarux T, Praisontarangkul O-a, Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53: 2896–2903
99. Sun J, Yuan Y-Z, Hou X-H, et al. Esomeprazole regimens for reflux symptoms in Chinese patients with chronic gastritis. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 6965–6973

100. Diebold MD, Richardson S, Duchateau A, et al. Factors influencing corpus argyrophil cell density and hyperplasia in reflux esophagitis patients treated with antisecretory drugs and controls. *Digestive diseases and sciences* 1998; 43: 1629–1635
101. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2013; 10: 529–541
102. Rappel S, Müller H, Stolte M. Die aktive präatrophische Autoimmungastritis. Ein praxisorientiertes Konzept für Diagnostik und Therapie. *Der Pathologe* 2001; 22: 19–24
103. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2007; 56: 772–781
104. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS pathogens* 2017; 13: e1006653
105. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 23: 639–647
106. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* gastritis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2006; 99: 187–194
107. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14: 1345–1352
108. Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, et al. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2003; 15: 975–979
109. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis. *Gastroenterology clinics of North America* 1994; 23: 281–294
110. Dickinson JB. Is omeprazole helpful in inflammatory bowel disease? *Journal of clinical gastroenterology* 1994; 18: 317–319
111. Miehsler W, Püspök A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflammatory bowel diseases* 2001; 7: 99–105
112. Mottet C, Juillerat P, Gonvers J-J, et al. Treatment of gastroduodenal Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 37–40
113. Wagtmans MJ, van Hogezaand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *The Netherlands journal of medicine* 1997; 50: 2-7
114. Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Expert review of clinical pharmacology* 2016; 9: 1195–1209

115. Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical sub-phenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2012; 57: 1413–1419
116. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109: 811–819
117. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of internal medicine* 2002; 162: 169–175
118. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Archives of internal medicine* 1993; 153: 1665–1670
119. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding. *Gut* 2000; 46: 27–31
120. Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs. *Reumatologia clinica* 2014; 10: 68–84
121. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005; 21: 1411–1418
122. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *The New England journal of medicine* 2001; 344: 967–973
123. Chan FKL, Ching JYL, Suen BY, Tse YK, Wu JCY, Sung JY. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144: 528–535
124. Goldstein JL, Cryer B, Amer F, Hunt B. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2007; 5: 1167–1174
125. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk. *The Lancet* 2007; 369: 1621–1626
126. Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Gnanaraj J. Pharmacological interventions for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2018; 19: 151–158
127. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2013; 57: 835–847
128. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Critical care* 2016; 20: 120

129. Murphy CE, Stevens AM, Ferrentino N, et al. Frequency of inappropriate continuation of acid suppressive therapy after discharge in patients who began therapy in the surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 968–976
130. Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *European journal of clinical pharmacology* 2010; 66: 1265–1271
131. Martin RM, Lim AG, Kerry SM, Hilton SR. Trends in prescribing H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in primary care. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998; 12: 797–805
132. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1909–1917
133. Kuo S-H, Yeh K-H, Wu M-S, et al. Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2012; 119: 4838-4844
134. Pohl JF. Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors. *Current opinion in pediatrics* 2012; 24: 627–631
135. Wündisch T, Dieckhoff P, Greene B, et al. Second cancers and residual disease in patients treated for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by Helicobacter pylori eradication and followed for 10 years. *Gastroenterology* 2012; 143: 936-942
136. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 2621–2626
137. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of Clostridium difficile infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009; 29: 626–634
138. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Archives of internal medicine* 2010; 170: 772–778
139. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Archives of internal medicine* 2010; 170: 784–790
140. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy. *The Annals of pharmacotherapy* 2018; 52: 613–622
141. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2018; 66: 1332–1338

- 142.Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics 2011; 2: 17–26
- 143.Filion KB. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia. BMJ 2016; 355: i6041
- 144.Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia. Canadian Medical Association journal 2011; 183: 310–319
- 145.Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. JAMA 2009; 301: 2120–2128
- 146.Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. The American journal of medicine 2010; 123: 47–53
- 147.Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy. PLOS ONE 2015; 10: 1-18
- 148.Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors. Gut and liver 2017; 11: 27–37
- 149.Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture. The American journal of gastroenterology 2011; 106: 1209-1218
- 150.Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors. BMJ 2012; 344: e372
- 151.Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947–2953
- 152.Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology 2010; 139: 93–101
- 153.U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm> (letzter Zugriff am: 08.07.2018)
- 154.Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. Bone 2013; 57: 437–442
- 155.Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310: 2435–2442
- 156.Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia. Renal failure 2015; 37: 1237–1241

157. Qiu T, Zhou J, Zhang C. Acid-suppressive drugs and risk of kidney disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018
158. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA internal medicine* 2016; 176: 238–246
159. Gomm W, Holt K von, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA neurology* 2016; 73: 410–416
160. Kuller LH. Do Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Dementia? *JAMA neurology* 2016; 73: 379–381
161. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLOS ONE* 2015; 10: 1-16
162. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel. *International journal of cardiology* 2013; 167: 965–974
163. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *The New England journal of medicine* 1996; 334: 1018–1022
164. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*. *Gut* 2017; 67: 28–35
165. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer. *BMJ open* 2017; 7: e017739
166. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer epidemiology* 2018; 53: 172–177
167. Lettino M. Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors. *European journal of internal medicine* 2010; 21: 484–489
168. Hsu P-I, Lai K-H, Liu C-P. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791–798
169. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2010; 8: 2624–2641
170. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2015; 8: 47–55

171. Gaglia MA, Torguson R, Hanna N, et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *The American journal of cardiology* 2010; 105: 833–838
172. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–944
173. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Canadian Medical Association journal* 2009; 180: 713–718
174. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 256–260
175. Sadowski-Hayes L, Regal RE. Prevalent Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Prudent or Pernicious? *Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31: 159–167
176. McCabe SM, Smith PF, Ma Q, Morse GD. Drug interactions between proton pump inhibitors and antiretroviral drugs. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2007; 3: 197–207
177. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clinical pharmacokinetics* 2001; 40: 523–537
178. Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs & aging* 2014; 31: 263–282