

DEGAM-Benefits

DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

PPI: Tödliche Tabletten?

PPI: Fatal Drugs?

Vor fast zwei Jahren brachte die Printausgabe des *Spiegels* eine Meldung mit der Schlagzeile „Tödliche Tabletten“, die – man liest mit hochgezogenen Augenbrauen – auf **Protonenpumpenhemmer** (PPI) zielte: „Häufig verordnete Medikamente, sogenannte Protonenpumpenhemmer, die den Magen vor zu viel Säure schützen und auch ohne Rezept zu bekommen sind, erhöhen das Sterberisiko. Das ist das Ergebnis einer Untersuchung der Krankendaten von rund sechs Millionen US-Veteranen, die jetzt im „British Medical Journal“ veröffentlicht wurde. Die Mittel sind zwar hochwirksam, doch im Vergleich zu Patienten, die ältere Magenmedikamente, sogenannte H2-Blocker, nahmen, lag das Risiko zu sterben im Durchschnitt um 25 Prozent höher und war umso größer, je länger die Kranken bereits Protonenpumpenhemmer schluckten. Woran das liegt, muss jetzt in weiteren Studien untersucht werden. Experten kritisieren schon länger, dass Pro-

tonenpumpenhemmer zu häufig und viel zu leichtfertig verschrieben würden.“ (*SPIEGEL* 2/2017)

Eine angeblich im *British Medical Journal* veröffentlichte Untersuchung (tatsächlich aber im „*BMJ Open*“; auf den Unterschied gehe ich später noch ein) habe erbracht, dass das Sterberisiko bei Einnahme von PPI im Vergleich zu H2-Blockern um 25 % höher lag.

Bevor ich zu dieser Publikation komme, erst einmal ein Hinweis auf den letzten Satz im obigen Zitat. Dort steht, dass PPI zu häufig und viel zu leichtfertig verschrieben würden. Dieser Aussage stimme ich auch heute noch klar und unmissverständlich zu.

• Laut Arzneiverordnungsreport (AVR) 2018 sind im Jahre 2017 3654 Millionen Tagesdosen (DDD) an Protonenpumpeninhibitoren verordnet worden, zum ersten Mal seit zehn Jahren ein leichter Abfall gegenüber 2016. Im

Jahre 2008, um nur ein Beispiel zu nennen, lag die Zahl von DDDs bei „nur“ 1674 Millionen.

- Die Verordnungsraten an H2-Blockern lag im selben Zeitraum bei 48 Millionen Tagesdosen – ein kontinuierlicher Abwärtstrend (im Jahre 2008 waren es noch 114 Millionen DDD).
- In diesen Zahlen sind die PPI-Mengen aus der Selbstmedikation noch nicht berücksichtigt.

Der Artikel im *BMJ Open* trägt den Titel „*Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans*“ (<http://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015735.long>)

Sechs Autoren aus universitären und nichtuniversitären Institutionen in Saint Louis im amerikanischen Bundesstaat Missouri berichteten dort über eine rund sechs Jahre dauernde, industrieunabhängige Beobachtungsstudie mit mehr als 6,6 Millionen US-amerikanischer Veteranen in drei Kohorten:

- Die primäre Kohorte bestand aus 349.312 Personen, die erstmals PPI oder H2-Blocker verordnet bekamen.
- Zwei weitere Kohorten umfassten 3.288.092 Personen (PPI versus keine PPI) und 2.887.030 Personen (PPI versus keine PPI und keine H2-Blocker).

Mit durchaus anspruchsvoller Methodik errechnen die Verfasser ein um 15–25 % erhöhtes Sterberisiko bei den Teilnehmern, die langfristig PPI eingenommen hatten. Nur bei der ersten Kohorte zeigte sich, dass dieses Risiko mit zunehmender Einnahmedauer anstieg. Daten über die Todesursachen standen leider nicht zur Verfügung.

Nicht nur für praktizierende Hausärzte stellt sich unverändert auch heute

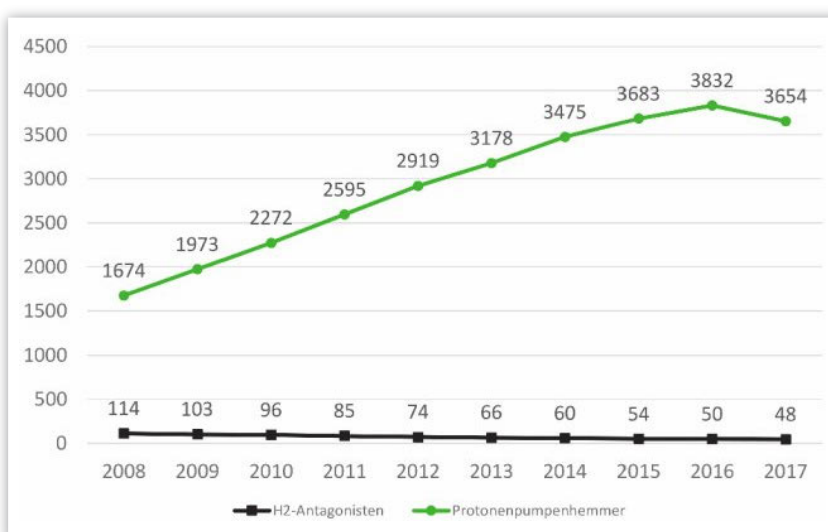


Abbildung 1 Verordnungen von Ulkus-Therapeutika 2008 bis 2017. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen [Arzneiverordnungsreport (AVR) 2018]

Qualität der Evidenz	Studiendesign	Herabstufen falls ...	Hinaufstufen falls ...
Hoch	Randomisierte Studie	Studienqualität Schwerwiegende Einschränkungen: -1 Sehr Schwerwiegende Einschränkungen: -2 Widersprüchliche Effekte Wesentl. inkonsistente Effekte: -1 oder -2 Direktheit Einige Unsicherheit: -1 Große Unsicherheit: -2 Vorhandene Daten Wenige oder ungenaue Daten: -1 oder -2 Reporting Bias Hohe Wahrscheinlichkeit für Bias : -1 oder -2	Assoziation Stark, ohne plausible Confounder, konsistente u. direkte Evidenz: +1 sehr stark, ohne Einschränkung d. Validität, konsistente und direkte Evidenz: +2 Dosis-Wirkungsbeziehung Evidenz für eine Dosis-Wirkungsbeziehung: +1 Confounder Alle plausiblen Confounder hätten den beobachteten Effekt verringert oder einen abwesenden Effekt verstärkt: +1
Mittel			
Niedrig	Beobachtungsstudie		
Sehr niedrig			

Tabelle 1 GRADE – Kriterien zur Bewertung der Qualität [Vortragsfolien von Prof. Holger Schünemann (Klinische Epidemiologie und Biostatistik, McMaster University in Hamilton/Kanada) auf der Webseite des IQWiG www.iqwig.de/download/06_Schuenemann_Grade_von_der_Evidenz_zur_Empfehlung.pdf

die entscheidende Frage, ob zwischen der jahrelangen Einnahme von PPIs (hier 5,7 Jahre) und dem erhöhten Mortalitätsrisiko eine kausale Beziehung besteht. Die Antwort lautet: Nein.

Die Studienkohorten sind zwar unbestreitbar groß und die angewandten Methoden korrekt. Aber keine Macht dieser Welt kann aus einer Beobachtungs- eine kontrollierte Studie machen. Auch longitudinale Kohortenstudien „leiden“ – trotz aller Anstrengungen der Verfasser – unter prinzipiellen Einschränkungen. Zu den möglichen Verzerrungsfaktoren gehört z.B. die fehlende Dokumentation von Schweregraden bei Begleiterkrankungen oder das sog. *confounding by indication* (wenn die zur Arzneimittelverordnung [hier: PPI] führende Erkrankung selbst einen Risikofaktor für die unerwünschte Wirkung darstellt, fälschlicherweise aber dem Medikament angelastet wird).

Aus gutem Grunde werden wissenschaftliche Erkenntnisse und Empfehlungen graduellen Bewertungen unterzogen; eine der bekanntesten und am besten evaluierten sind die sog. GRADE-Kriterien (am besten nachzulesen bei <http://de.gradeworkinggroup.org/>). Die Tabelle 1 zeigt die Einteilung.

Die Limitationen der hier analysierten Beobachtungsstudie bestehen nicht nur aus den o.g. möglichen Störfaktoren. Auch die fehlenden Daten zu den

Todesursachen der Studienteilnehmer schwächen die Annahme einer Kausalität zwischen PPI-Einnahme und Mortalitätsrisiko.

In der geringen Evidenzqualität der Analyse dürfte auch die Ursache dafür liegen, dass diese Studie nicht etwa im *British Medical Journal*, sondern im *BMJ*

Open publiziert wurde – dort sind die Akzeptanzkriterien deutlich niedriger.

Die geschilderten Probleme mit der Evidenzbewertung von Beobachtungsstudien treffen aber keineswegs nur auf die Untersuchung des Sterberisikos, sondern auch auf die vielfach berichteten Nebenwirkungen von PPIs zu. Zu diesem Thema ist 2017 eine Publikation in der wichtigsten Zeitschrift der Gastroenterologie (Gastroenterology) erschienen. Drei amerikanische Autoren versuchen in diesem Artikel („*The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association*“) die Risiken einer langfristigen Einnahme von PPIs einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

Solche tatsächlichen oder vermeintlichen Risiken reichen von Nierenerkrankungen, Demenz, Knochenfrakturen und Herzinfarkt, über bakterielle Überwucherungen im Dünndarm, spontaner bakterieller Peritonitis, Leberabszess und Clostridium-difficile-Infektion bis hin zu Pneumonie, Mangel an Spurenelementen und gastrointestinalen Tumoren.

Ich will Ihnen das Ergebnis dieser kritischen Überprüfung (ebenfalls nach den erwähnten GRADE-Kriterien) in Form der Abbildung 2 zeigen.

Potential adverse effect	Types of studies	Threats to validity	Overall quality of evidence
Kidney disease	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Absence of dose-response effect	Very low
Dementia	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Inconsistent results	Very low
Bone fracture	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Results differ between RCTs and observational studies	Low or very low
Myocardial infarction	• Observational • RCT	• Secondary analysis of RCT data • Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Very low
Small intestinal bacterial overgrowth	• Observational • Crossover	• Sparse data • Residual confounding would bias towards harm • Protopathic bias	Low
Spontaneous bacterial peritonitis	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Very low
Clostridium difficile infection	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Low
Pneumonia	• Observational • RCT	• Results differ between RCTs and observational studies • Secondary analysis of RCT data • Modest effect size • Absence of dose-response effect • Residual confounding would bias towards harm • Protopathic bias	Very low
Micronutrient deficiencies	• Observational only	• Inconsistent results • Modest effect size • Absence of dose-response effect	Low or very low
Gastrointestinal malignancies	• Observational • RCT	• Residual confounding would bias towards harm • Results differ between RCTs and observational studies • RCTs use surrogate outcomes • Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Confounding by indication and protopathic bias	Very low

Abbildung 2 Summary of evidence for potential PPI-associated adverse effects [Freedberg et al. 2017]

Trotz niedriger Evidenzqualität erscheinen mir noch die bakteriellen Komplikationen im Gastrointestinaltrakt biologisch plausibel, denn man kann sich zwanglos vorstellen, dass der enterale Eintritt von Keimen in einen praktisch säurelosen Magen über Jahre hinweg nicht gerade vorteilhaft ist.

Die Abbildung 2 bezieht sich auf Erkrankungen, bei denen auch die langfristige Verordnung von PPI ohne Alternative ist. Genannt seien die komplizierte Refluxerkrankung GERD (z.B. mit erosiver Ösophagitis oder peptischen Strikturen), der Barrett-Ösophagus, das Zollinger-Ellison-Syndrom oder die Prävention gastrointestinaler Blutungen z.B. bei Patienten, die langfristig NSAR einnehmen müssen.

In der hausärztlichen Praxis kommen diese Situationen (bis auf die letztgenannte) eher selten vor. Entscheidend ist daher die Überlegung, dass auch geringe Risiken eines Medikaments dann nicht akzeptabel erscheinen, wenn für die Beschwerden bzw. das Krankheitsbild

- eine langfristige Arzneimitteltherapie entweder gar nicht nötig
- oder die Therapiedauer unangemessen lang ist
- oder andere Substanzen bzw. Maßnahmen genauso gut helfen können.
- Die meisten Leser/innen der DEGAM-Benefits wissen, was hier gemeint ist: Uncharakteristische, meist vorübergehende, oft aber rezidivierende Symptome wie z.B. Druck in der Ma-

gengegend, Sodbrennen, Völlegefühl, Aufstoßen, die meist als funktionelle Dyspepsie bezeichnet werden.

Bei Patienten mit Dyspepsie oder unkomplizierter GERD ist das Absetzen oder zumindest die Dosisreduktion von PPI im Praxisalltag oft ein Problem. Für entsprechende Versuche gibt es Anleitungen, die in den Benefits mehrfach thematisiert wurden (ein 2015 in der ZFA abgedrucktes Benefit findet sich auf online-zfa.de unter dem Titel „Dosisreduktion bei chronischer Protonenpumpeninhibitor-Therapie: Wirksame Strategien?“).

Quintessenz

- PPI werden insgesamt viel zu häufig verordnet und als OTC-Präparate von Patienten selbst gekauft. Bei der Verordnung spielen Empfehlungen von Krankenhäusern (ohne nachvollziehbare Indikation) eine bedeutsame Rolle.
- PPIs, auch langfristig verordnet, sind für bestimmte (in der hausärztlichen Praxis eher selten vorkommende) Erkrankungen unverzichtbar.
- Unerwünschte Wirkungen von PPI auf verschiedene Organsysteme erscheinen möglich, sind aber wissenschaftlich bislang nicht zweifelsfrei belegt. Das trifft auch für ein angeblich erhöhtes Mortalitätsrisiko zu.
- Etliche Patienten tolerieren eine schrittweise Dosisreduktion bzw. kom-

men mit einer On-demand-Behandlung gut zurecht. Trotzdem bereiten im Praxisalltag Versuche zur Absetzung bzw. Dosisreduktion von PPI oft Probleme. Das hängt u.a. damit zusammen, dass die abrupte Beendigung einer wenige Monate andauernden PPI-Behandlung selbst bei beschwerdefreien und magengesunden Personen zu säureassoziierten Beschwerden führen kann.

- Bei der Therapieplanung sollten häufiger Alternativen wie H₂-Blocker oder Antazida bedacht werden.

Die Studie zur Mortalität aus BMJ Open 2017 („Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans“) ist frei verfügbar unter <http://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015735.long>

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–715

Eine Leitlinie zum schrittweisen Absetzen von PPIs aus dem *Canadian Family Physician* findet sich unter www.cfp.ca/content/63/5/354

Ein Cochrane-Review aus 2017 („Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. CD011969“) kann man herunterladen unter <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011969.pub2>

Empyema necessitatis

Empyema necessitatis

Unter dem Begriff „Empyema necessitatis“ versteht man ein langsam durch einen Zwischenrippenraum nach außen durchbrechendes Pleuraempyem.

Das Bild kommt von Dr. Eberhard Biermann aus München. Es stammt aus seiner Tätigkeit bei den „German Doctors“ www.german-doctors.de/de/ in den Müllbergen von Manila („smokey mountains“). Gleich zu Beginn seiner Arbeit sah er einen achtjährigen Jungen, der beim Abhören über einer Lungenhälfte kein Atemgeräusch hatte und eine vollständige Dämpfung

des Klopfschalls. Biermann schreibt: „Da ich vorher die hervorragende Bild-CD des Dermatologen der German Doctors ‚durchgeackert‘ hatte, ahnte ich, was hier los war: tuberkulöses Pleuraempyem mit Durchbruch in kalte Abzesse. Der Junge bekam mit Mühe ein CT und eine anti-TB-Behandlung, wird wohl Residuen davontragen, was angesichts der sozialen Lage (Vater Müllsucher, sieben Geschwister, keine Versicherung) keine guten Aussichten für ein normales Leben bedeutet“.



Abbildung Achtjähriger Junge mit tuberkulösem Pleuraempyem Foto: Eberhard Biermann