

Das aktuelle Thema

Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpen-inhibitoren-Verordnung ist möglich!

Deprescribing PPI: less prescription of proton pump inhibitors is possible!

Zusammenfassung

Über Jahre sind Verordnungszahlen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) linear gestiegen, ohne dass sich parallel evidenzbasierte Indikationen ausgeweitet hätten. Dass auch in anderen Industrieländern zu beobachtende Phänomen gibt unabhängig von der Diskussion über mögliche und tatsächliche Nebenwirkungen der Langzeitmedikation Anlass, eine strukturierte Verordnungsreduktion auf der Basis der bestehenden Behandlungsindikationen anzustreben.

Rosien, U.

Abstract

For years, order figures of proton pump inhibitors (PPI) have risen linearly despite expansion in evidence-based indications. This phenomenon has been observed in other industrial countries too. Regardless of the discussion about possible and actual side effects of the long time use of PPI a structured process of deprescribing of PPI should be claimed.

In der Vergangenheit sind die Verordnungszahlen von Protonenpumpeninhibitoren von Jahr zu Jahr fast linear angestiegen. 2016 erreichten sie einen Höhepunkt mit 3,8 Milliarden Tagesdosen pro Jahr. 2017 war dieser Trend mit „nur“ 3,6 Milliarden Tagesdosen erstmalig rückläufig (1). Die gesamte allgemein-internistische und gastroenterologische Ärzteschaft in Praxis und insbesondere auch in der Klinik sollte sich zum Ziel setzen, den Verordnungsrahmen auf die notwendigen Indikationen zu reduzieren. Diese Indikationen haben sich in den letzten zehn Jahren nicht ausgeweitet. Trotzdem ist es zu einer Verdopplung der Verordnungszahlen gekommen. Es gibt eine überschaubare Zahl von Indikationen für eine Dauerbehandlung mit PPI. In den meisten Fällen ist jedoch nur eine vorübergehende Behandlung notwendig. Evidenzbasiert und leitlinienkonform könnten die Verordnungszahlen ohne Schaden für die Patienten deutlich und möglicherweise auf die Werte von 2008 oder früher zurückgeführt werden (also unter 1,6 Milliarden Tagesdosen). Eine hohe Rate an nicht begründeten PPI-Dauermedikation ist kein allein deutsches Phänomen. 2017 wurde vor demselben Hintergrund eine kanadische Leitlinie publiziert mit dem Ziel, ein Deprescribing von PPI zu erleichtern (2).

Deprescribing beschreibt einen Prozess einer strukturierten Dosisreduktion und Beendigung einer Medikation, für die keine Indikation mehr besteht oder der potenzielle Schaden den Nutzen überwiegt. Dieser Beitrag zielt auf mögliche Wege, eine Medikation mit PPI leitlinienkonform zu reduzieren oder zu beenden. Die teilweise von Befürwortern und Gegnern emotional geführte Diskussion um mögliche/vermutete/bewiesene Nebenwirkungen der PPI steht hier nicht im Fokus (3). Die Daten zu Nebenwirkungen der PPI sind teilweise nicht konsistent oder die Nebenwirkungen nicht so gravierend, dass ein Aussetzen der Medikation in gesicherter Indikation empfohlen werden sollte. Auf der anderen Seite verschärfen die oft auch von den Patienten vorgetragenen Sorgen um Neben-

wirkungen die Notwendigkeit, die PPI-Verordnung auf eben diese gesicherten Indikationen zu reduzieren.

Sieben Indikationsgruppen einer PPI-Behandlung lassen sich abgrenzen:

1. In der **Intensivmedizin** werden PPI zur Vorbeugung einer Stress-Ulkus-Blutung eingesetzt. Dies scheint auch nach aktuellen Daten wirksam im Hinblick auf die Vorbeugung eines Blutungsereignisses (4;5). Eine Senkung der Mortalität ist aber nicht belegt. Die Vermeidung von Notfallendoskopien auf der Intensivstation ist jedoch ein durchaus nachvollziehbares Argument. Mit Verlegung von der Intensivstation, spätestens zum Entlassungszeitpunkt besteht diese Indikation nicht mehr.
2. **Bei typischen Refluxsymptomen** ohne Hinweise auf eine Tumorerkrankung (Alarmsymptome/Risikofaktoren) empfiehlt die Deutsche Reflux-Leitlinie der AWMF eine probatorische Behandlung mit PPI über vier Wochen (6). Dann sollte der beschwerdefreie Patient nur noch eine bedarfsadaptierte PPI-Medikation erhalten (möglichst reduzierte Dosis, möglichst nur on demand, gegebenenfalls auch Umsetzung auf weniger potente Medikamente wie H2-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida). Anhaltend symptomatische Patienten, solche mit Alarmsymptomen oder Risikofaktoren bedürfen einer Diagnostik vor weiterer Therapie. Der Leitlinientext stellt bewusst die Empfehlungen zu Lifestyle-Änderungen (Ernährung, Gewichtsreduktion, nächtliche Lagerung etc.) vor die Empfehlung zur PPI-Behandlung!
3. Das leitliniengemäße Vorgehen **bei einer endoskopisch nachgewiesenen**, aber leichten **Refluxösophagitis** Grad A oder B nach der Los-Angeles-Klassifikation entspricht dem Vorgehen bei einer probatorischen Behandlung von Refluxsymptomen (6). Auch bei endoskopischen Veränderungen Grad D und C sollte nach erfolgreicher Akutbehandlung eine Dosisreduktion angestrebt werden und nach einem Jahr stabiler Behandlung auch ein Auslassversuch mit ausschleichender Dosierung zur Vermeidung eines symptomatischen Säurerebounds erfolgen. Zu den deutlich selteneren Patienten mit problematisch therapierbarer Refluxkrankheit und zur Indikation zur chirurgischen Antirefluxmaßnahme sei auf die erwähnte deutsche Leitlinie verwiesen (6). Der Nachweis von **Barrett** indiziert per se keine PPI-Dauermedikation. Auch in dieser Situation wird die Indikation von der Entzündungsaktivität bestimmt.
4. Bei der **funktionellen Dyspepsie** stehen allgemein Maßnahmen an erster Stelle der Behandlung (7). Medikamente werden nur flankierend empfohlen. Dies liegt insbesondere daran, dass ihnen kein kausaler Behandlungsansatz zukommt. PPI haben in Studien einen geringen, signifikanten positiven Effekt, der 10–20 % über der Placebowirkung liegt. Insbesondere Patienten mit schmerzdominanter oder refluxsymptomdominanter funktioneller Dyspepsie scheinen zu profitieren. Protonenpumpeninhibitoren haben aber keine Zulassung in dieser Indikation und sind hier somit ein Off-Label-Use! Dies muss mit den Patienten vor dem Hintergrund der Nutzen-Risiko-Abwägung besprochen werden. PPI sind keine Dauermedikamente zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie.

5. PPI sind Bestandteil aller etablierten Protokolle zur Behandlung einer **Helicobacter-pylori-Infektion**. Die Indikation zu einer Eradikationsbehandlung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es wird auf die entsprechende deutsche Leitlinie verwiesen (8). Nach Abschluss einer erfolgreichen Eradikationsbehandlung besteht grundsätzlich keine Indikation zur Fortsetzung der PPI-Behandlung. Ausnahmen sind unter 7. aufgeführt.
6. Patienten mit **Zustand nach einer gastroduodenalen Ulkusblutung** unter einer Dauerbehandlung mit ASS, die Helicobacter-pylori-positiv sind, bedürfen einer Eradikationsbehandlung ohne anschließende Dauertherapie mit PPI (8). Patienten mit gastroduodenaler Ulkusblutung ohne Helicobacter-pylori-Infektion bedürfen einer PPI-Dauermedikation zur Reduktion des Blutungsrisikos. Dies gilt auch für den Z. n. Ulkusblutungen unter sonstigen Thrombozytenaggregationshemmern, DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten.
7. **Risikokonstellationen einer Ulkusblutung** können eine prophylaktische Dauertherapie mit PPI rechtfertigen. Eine besondere Rolle kommt hier Medikamenten zu, die selbst ulzerogen sind, wie z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, oder die das Gerinnungssystem beeinflussen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren einer gastroduodenalen Ulkusblutung bei Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika

Komedikation mit
Glukokortikoiden (bei hospitalisierten Patienten)
gerinnungsaktiven Medikamenten
Vitamin-K-Antagonisten
Thrombinhemmer
(niedermolekulare) Heparine
Thrombozytenaggregationshemmer
ASS
selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)
Lebensalter über 64 Jahre
Ulkusanamnese
bestehende Helicobacter-pylori-Infektion
schwerer Verlauf einer Allgemeinerkrankung

Eine Empfehlung zur Dauerprophylaxe mit einem PPI besteht bei:

- Dauerbehandlung mit einem traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatikum (tNSAR) wie zum Beispiel Diclofenac und zumindest einem weiteren Risikofaktor aus Tabelle 1. Bei Umstellung auf einen selektiven COX-2-Inhibitor, kann auf die PPI-Dauermedikation verzichtet werden.

- Kombination eines tNSAR mit einem gerinnungsaktiven Medikament aus Tabelle 1. Bei Coxiben besteht eine Empfehlung nur, wenn ein weiterer Risikofaktor aus Tabelle 1 vorliegt.
- Kombinationsbehandlung mit mehr als einem der gerinnungsaktiven Medikamente aus Tabelle 1.

Bei einer Monotherapie mit einem der genannten gerinnungsaktiven Substanzen und einem weiteren Risikofaktor aus Tabelle 1 geht die deutsche Leitlinie nicht über eine Kann-Formulierung hinaus (8).

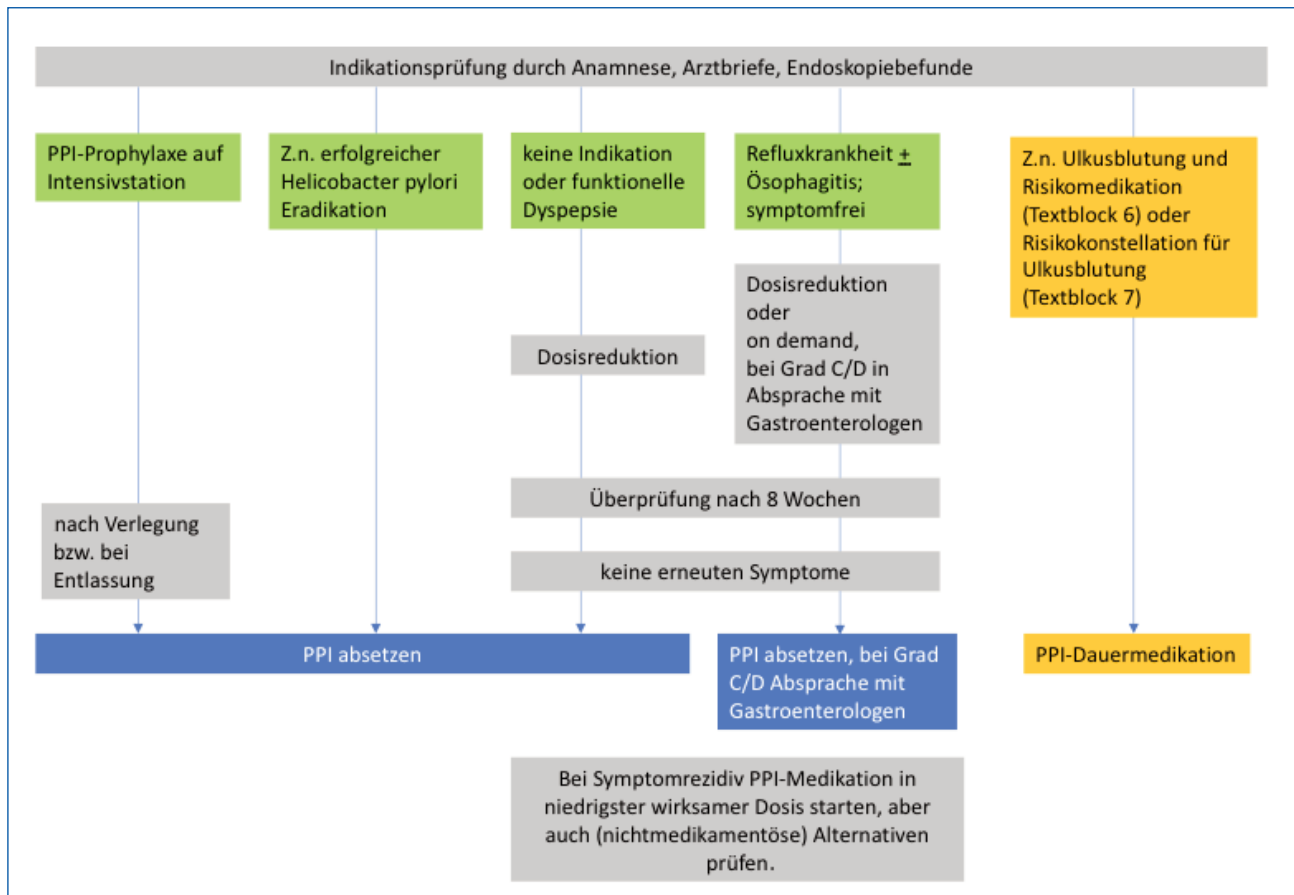


Abbildung 1: Algorithmus zum Deprescribing von PPI

Deprescribing PPI

Auf der Basis der zuvor zusammengestellten Indikationen kann ein strukturiertes Vorgehen formuliert werden, mit dem PPI-Verordnungen auf leitlinienkonforme Indikationen und Dosierungen reduziert werden (Abbildung 1). Der Themenkomplex 7 „Risikokonstellationen einer Ulkusblutung“ erfordert in einer alternden und damit auch polymorbiden Gesellschaft eine regelmäßige Überprüfung, wenn sich der Gesundheitsstatus oder die Medikation der Patienten ändern. Allein die Kombination hohes Lebensalter und Polymedikation sind aber keine Indikation für eine PPI-Medikation. Eine prophylaktische Gabe von PPI während einer stationären Behandlung ist bei älteren Menschen mit Komorbidität und Komedikation oft aufgrund der zur Aufnahme führenden akuten Erkrankungssituation

gerechtfertigt (siehe Tabelle 1). Diese Indikation besteht aber zum Entlassungszeitpunkt typischerweise nicht mehr. Gerade zum Zeitpunkt der Entlassung aus einer stationären Behandlung sollten der entlassende und der weiterbehandelnde Arzt die Indikation einer PPI-(Dauer)-Medikation kritisch prüfen.

Fazit für die Praxis

Durch ein strukturiertes Vorgehen, dass die bestehenden Indikationen zur Behandlung mit PPI beachtet, ist in vielen Fällen eine Dosisreduktion und auch eine Beendigung einer PPI Medikation ohne Schaden für den Patienten möglich.

Literatur

- 1 Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin: Springer-Verlag, 2018.
- 2 Farrell B, Pottie K, Thompson W et al.: Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63: 354-364.
- 3 Vaezi MF, Yang YX, Howden CW: Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35-48.
- 4 Krag M, Marker S, Perner A et al.: Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379: 2199-2208.
- 5 Barkun A, Bardou M: Proton-pump inhibitor prophylaxis in the ICU – benefits worth the risks? *N Engl J Med* 2018; 379: 2263-2264.
- 6 Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al.: S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1299-1346.
- 7 Madisch A, Andresen V, Enck P et al.: The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 222-232.
- 8 Fischbach W, Malferteiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 327-363.

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de