

**Aus der Medizinischen Klinik II**

**des Klinikums Aschaffenburg – Alzenau**

**Chefarzt: Professor Dr. med. Wolfgang Fischbach**

**Untersuchung zur indikationsgerechten PPI-Empfehlung in  
Entlassungsbriefen einer gastroenterologischen Fachabteilung**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Beate Franziska Hüniger**

**aus Bad Mergentheim**

**Würzburg, März 2017**



**Referent/Referentin:**

**Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach**

**Koreferent/Koreferentin:**

**Prof. Dr. med. Michael Scheuerlen**

**Dekan:**

**Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**16.01.2018**

**Die Promovendin ist Ärztin**

*Für meine Familie*

## Abkürzungsverzeichnis:

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
CCK-2R	Cholecystokinin-2 Rezeptor
COX-2	Cyclooxygenase-2
CYP2C19	Cytochrom P2C19
CYP	Cytochrom P
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
FDA	Food and Drug Administration
ECL-Cell	Enterochromaffin-like Cell
ERD	Erosive reflux disease
GAVE	Gastric antral vascular ectasia
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	Hydrogen/Kalium-Adenosintriphosphatase
HCl	Salzsäure
HP	Helicobacter Pylori
MCC	Meierhofer Clinical Competence

NERD	Non erosive reflux disease
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OAKs	orale Antikoagulantien
OGI-Blutung	obere gastrointestinale Blutung
OGI-Trakt	oberer Gastrointestinaltrakt
OTC-Präparat	Over the counter-Präparat
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RF	Risikofaktor
SD	Standarddosis
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
tNSAR	traditionelle Nichtsteroidale Antirheumatika
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Historisches	1
1.2 Wirkweise von PPIs	2
1.3 Pharmakologische Eigenschaften von PPIs	4
1.5 Indikationen zur PPI-Therapie	9
1.6 Nebenwirkungen von PPIs	10
1.6.1 PPI und Pneumonien	10
1.6.2 PPI und intestinale Infektionen	11
1.6.3 PPI und Hypomagnesiämie	12
1.6.4 PPI und Osteoporose / Frakturrisiko	13
1.6.5 PPI und interstitielle Nephritis	15
1.6.6 PPI und Vitamin B12 Mangel	16
1.6.7 PPI und Demenz	17
1.6.8 Zusammenfassung der Nebenwirkungen	18
1.7 Rebound Effekt unter PPI	19
1.8 Häufigkeit von PPI-Verordnungen und ökonomische Aspekte	21
1.9 Zielsetzung der Arbeit	23
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1 Patientenrekrutierung	24
2.2 Datenerhebung bei eingeschlossenen Patienten	26
2.3. Gruppenzuteilung	26
2.4 Gruppenübersicht	28
2.4.1 Vorstellung der Hauptgruppen 1-4	28
2.4.2 Vorstellung der Untergruppen A bis K aus Hauptgruppe 1 und 2	29
2.4.3. Vorstellung der Untergruppen L-R aus Hauptgruppe 3	40
2.4.4. Vorstellung der Untergruppen S-Y der Hauptgruppe 4	42
2.5 Statistik	44
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1 Verteilung der Hauptgruppen 1-4 (Abbildung 14)	46
3.2 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 1 + 2 (Tabelle 2)	47
3.2 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 3 (Tabelle 3)	52
3.4 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 4 (Tabelle 4)	56

<b>4. Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

### **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Wirkweise von PPIs</b>	<b>3</b>
<b>Abbildung 2: Pharmakologische Eigenschaften von PPIs</b>	<b>4</b>
<b>Abbildung 3: Arzneimittelinteraktion</b>	<b>7</b>
<b>Abbildung 4: Feldertafel</b>	<b>8</b>
<b>Abbildung 5: In Deutschland zugelassene PPIs</b>	<b>9</b>
<b>Abbildung 6: Kalziumstoffwechsel</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 7: Reboundeffekt</b>	<b>19</b>
<b>Abbildung 8: Verordnungshäufigkeit von PPIs</b>	<b>21</b>
<b>Abbildung 9: Flowchart Patientenrekrutierung</b>	<b>25</b>
<b>Abbildung 10: Gruppenübersicht</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 11: Untergruppenübersicht der Hauptgruppen 1 + 2</b>	<b>39</b>
<b>Abbildung 12: Untergruppenübersicht der Hauptgruppe 3</b>	<b>41</b>
<b>Abbildung 13: Untergruppenübersicht der Hauptgruppe 4</b>	<b>43</b>
<b>Abbildung 14: Verteilung der Hauptgruppen 1-4</b>	<b>46</b>

### **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 2: Ergebnisübersicht Gruppe 1 und Gruppe 2</b>	<b>49-51</b>
<b>Tabelle 3: Ergebnisübersicht der Gruppe 3</b>	<b>54-55</b>
<b>Tabelle 4: Ergebnisübersicht der Gruppe 4</b>	<b>58-59</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Historisches

Bereits im Jahr 1910 stellte der österreichische Arzt Dr. Karl Schwarz das als Schwarz'sches Dictum in die Medizingeschichte eingegangene Postulat - „Ohne Säure kein Ulkus“ - auf [1]. Allerdings wurden erst in den späten 60er-Jahren erste Antazida verfügbar, die lediglich eine Neutralisation der Magensäure bewirkten. Eine effektive Reduktion der gastralen Säureproduktion wurde in den späten 70er Jahren mit der Einführung der H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker erreicht [2]. Die Nachteile dieser Substanzklasse bestehen darin, dass nur die Stimulation der säureproduzierenden Parietalzelle durch Histamin, nicht aber durch andere Stimuli wie z.B. Acetylcholin blockiert wird. Somit wird durch H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker vor allem die nächtliche Säureproduktion gehemmt, während die durch Nahrung angeregte Säureproduktion kaum vermindert wird [3]. Außerdem kommt es nach mehrmaliger Einnahme zu einem Wirkverlust durch Tachyphylaxie [4]. Diese Nachteile konnten in den späten 80er-Jahren durch eine neue Substanzklasse überwunden werden. Die sogenannten Protonenpumpenhemmer bzw. Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) zeichneten sich durch eine deutlich effektivere Säurereduktion bei ebenfalls guter Verträglichkeit aus und lösten die H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker als Goldstandard in der Ulkus- und Refluxtherapie in der Folge ab [5], [6]. Eine Ausweitung der Indikationen, z.B. als Bestandteil der HP-Eradikationsbehandlung [7] oder zur Prophylaxe von tNSAR-Ulzera [8], aber auch ein fast sorgloser Einsatz ohne klare Indikationen bei günstigem Nutzen-Risiko-Profil und geschicktem Marketing („Magenschutz“) führten dazu, dass PPIs heute zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten überhaupt gehören [9]–[12].



## **1.2 Wirkweise von PPIs**

Im nüchternen Zustand liegt der pH-Wert des Magensekrets bei etwa 1. Dieser saure pH wird durch eine kontinuierliche Produktion von HCl (Salzsäure) durch die Parietalzellen (Belegzellen) der Magenschleimhaut erreicht. Die Ansäuerung des Chymus bewirkt zum einen eine Aktivierung des Pepsinogens zu Pepsin, zum anderen eine zeitgerechte Zumischung von Pankreassekret und Gallenflüssigkeit zum Speisebrei im oberen Dünndarm durch taktgebende Koordination der gastralen Entleerung. Ferner bietet der saure Magensaft einen gewissen Schutz vor oral aufgenommenen Krankheitserregern [13]. Dieser Aspekt ist heute zwar nur noch von minderer Bedeutung, stellte aber in Zeiten mit deutlich geringerer Nahrungsreinheit und schlechteren hygienischen Verhältnissen in der Nahrungszubereitung einen evolutionsbiologischen Vorteil dar.

Eine zentrale Rolle in der gastralen Säureproduktion nimmt die in der luminalen Membran der Parietalzelle gelegene  $H^+/K^+$ -ATPase, die sog. Protonenpumpe, ein. Durch verschiedene Stimuli wie Histamin, Acetylcholin oder Gastrin wird über cAMP und  $Ca^{2+}$  vermittelte Signaltransduktionswege eine Sekretion von Wasserstoffionen in das Magenlumen bewirkt [14]. Durch Einstrom von Chlorid ins Magenlumen entsteht Salzsäure (HCl), welche für die Ansäuerung des Magensekrets verantwortlich ist. PPIs blockieren diese  $H^+/K^+$ -ATPase irreversibel und verhindern bzw. vermindern auf diese Weise die Säureproduktion. Da die  $H^+/K^+$ -ATPase den finalen Schritt der gastralen Säureproduktion darstellt, sind die PPIs effektivere Säureblocker als spezifische Rezeptorblocker wie z.B. die  $H_2$ -Rezeptorblocker [15]-[16]. Zur Verdeutlichung der Vorgänge sei auf Abbildung 1 verwiesen.

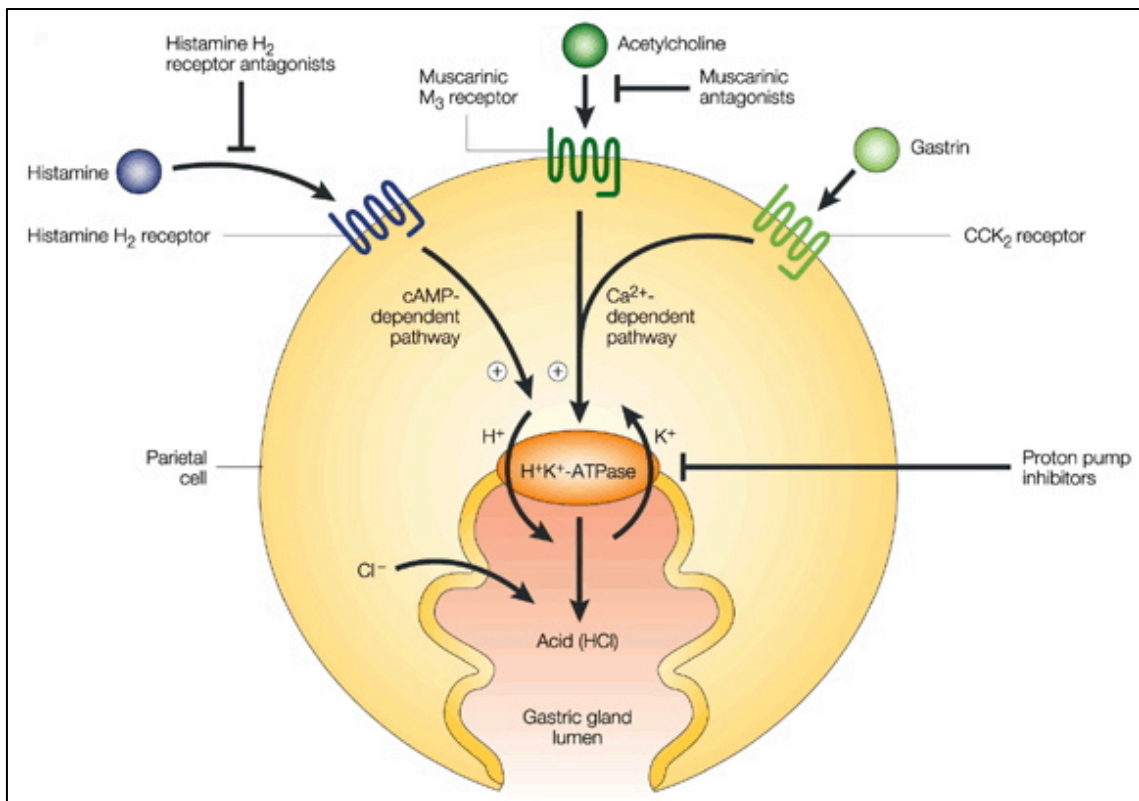


Abbildung 1: Wirkweise von PPIs

In Abhängigkeit von Stimuli wie z.B. Nahrung im Magen wird Salzsäure (Acid, HCl) von den Parietalzellen (Parietal cell) gebildet und ins Lumen der Magendrüsen (Gastric gland lumen) ausgeschieden. Dieser cAMP bzw.  $\text{Ca}^{2+}$  abhängige Signaltransduktionsweg (cAMP and  $\text{Ca}^{2+}$  dependent pathway) wird durch Histamin (Histamine) über Histamin  $\text{H}_2$ -Rezeptoren (Histamine  $\text{H}_2$  receptor), Acetylcholin (Acetylcholine) über muskarinerge Rezeptoren (Muscarinic  $\text{M}_3$  receptor) und Gastrin über CCK2 Rezeptoren (CCK2 receptor) initiiert. Gemeinsamer Endpunkt ist eine Stimulation der  $\text{H}^+\text{K}^+$ -ATPase. Während spezifische Rezeptorantagonisten jeweils nur einen Teil der Signaltransduktion hemmen, blockieren PPI (Proton pump inhibitors) die  $\text{H}^+\text{K}^+$ -ATPase direkt und führen auf diese Weise zu einer äußerst effektiven Hemmung der gastralen Säureproduktion [17].

### 1.3 Pharmakologische Eigenschaften von PPIs

1975 gelang es erstmalig in vitro die Säureproduktion der  $H^+/K^+$ -ATPase unabhängig von einem Stimulus zu blockieren [18]. Die Substanz hieß Timoprazol und stellte quasi den Prototypen für alle später auch in vivo eingesetzten PPIs dar. Chemisch gesehen sind alle PPIs Benzimidazole, die über die Bildung einer Disulfidbrücke kovalent an die  $H^+/K^+$ -ATPase binden und sie auf diese Weise irreversibel deaktivieren [19]. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften als schwache Basen akkumulieren sie vor allem im Bereich der Protonenpumpe und erreichen dort die etwa 1000fache Konzentration im Vergleich zur Konzentration im Blut. Ferner sind PPIs Prodrugs, die nur im sauren Milieu in ihre wirksame Form, die Sulphonamide, überführt werden [16], [20] vgl. auch Abbildung 2. Diese beiden Aspekte scheinen mit ein Grund für das günstige Nutzen-Risiko-Profil der PPIs zu sein.

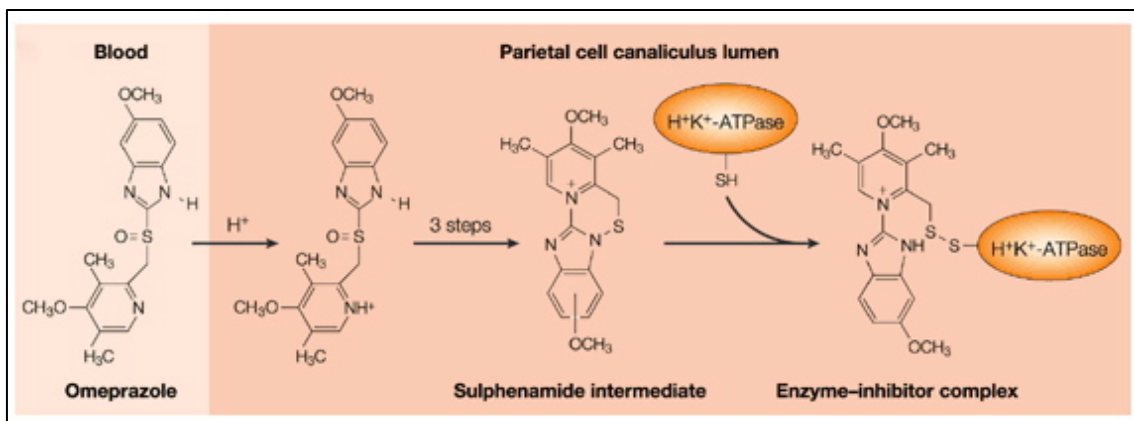


Abbildung 2: Pharmakologische Eigenschaften von PPIs

PPIs wie Omeprazol zirkulieren als Prodrugs im Blut und werden erst im sauren Milieu des kanikulären Lumens der Parietalzelle (Parietal cell canaliculus lumen) in ihre aktive Form, ein Sulphenamid (Sulphenamide intermediate) umgewandelt. Anschließend bilden sie über eine kovalente Disulfidbrücke mit der  $H^+/K^+$ -ATPase einen Komplex (Enzyme-inhibitor complex), der zu irreversiblen Deaktivierung der  $H^+/K^+$ -ATPase führt [17].

Da die Blockierung der  $H^+K^+$ -ATPase irreversibel ist, wirken PPIs deutlich länger als es ihre relativ kurze Halbwertszeit von gerade mal 90 Minuten erwarten ließ. Allerdings sind in dieser Zeit nicht alle Protonenpumpen aktiv, so dass nach der einmaligen oralen Gabe eines PPIs nur etwa 70% der Protonenpumpen blockiert werden. Zusätzlich werden täglich circa 20% der Protonenpumpen durch Neusynthese ersetzt, so dass bei einer einmal täglichen Gabe eines PPIs im steady state nur von einer 66%igen Inhibition der maximalen Säureausschüttung ausgegangen werden kann. Hieraus ergibt sich auch, dass eine weitere Dosissteigerung bei einmal erreichter maximaler Blockade der vorhandenen aktiven Protonenpumpen keinen zusätzlichen säuresupprimierenden Effekt mehr hat, wohl aber eine zwei oder dreimal tägliche Gabe. Hierdurch werden Protonenpumpen, die über den Tag oder die Nacht neu gebildet wurden, zusätzlich inhibiert [18].

Es ist auch sinnvoll die PPIs etwa eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten einzunehmen, da die Nahrungsaufnahme die Protonenpumpen in ihren aktiven Zustand versetzt und erst so, wie oben ausgeführt, die PPIs ihre volle Wirksamkeit entfalten können. Wenn man all dies berücksichtigt kann man bei der zweimal täglichen Gabe eines PPIs eine halbe Stunde vor der Mahlzeit von einer etwa 80%igen Reduktion der maximalen Säureausschüttung ausgehen [18].

Die orale Bioverfügbarkeit für alle PPIs ist hoch und liegt je nach Substanz zwischen 77% und 90% [21]–[24]. Der Abbau erfolgt über das hepatische Cytochrom P450-System [25], was zu Interaktionen mit anderen Medikamenten führen kann [26] (siehe unten). Aufgrund der hepatischen Metabolisierung kann es zu einem verzögerten Abbau bei älteren Menschen und Patienten mit Lebererkrankungen kommen [27].

Die Effektivität der Säuresuppression von verschiedenen PPIs ist aufgrund unterschiedlicher Standarddosen und differierender Pharmakokinetik nicht einfach zu vergleichen. Obwohl in vivo im Magen bei den verschiedenen PPIs unterschiedlich starke Säuresuppressionen gemessen werden konnten [28],

[29], ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Heilungsraten von ausgewählten Erkrankungen wie z.B. der Refluxösophagitis, wenn mit der für diese Erkrankung empfohlenen Standarddosis des jeweiligen PPI therapiert wurde [30]–[33]. Experten gehen zusammenfassend von einer gleichen Effektivität der Säuresuppression aller zugelassenen PPIs aus [6], [7].

Was Medikamenteninteraktionen von PPIs mit anderen Arzneistoffen betrifft, sind in den letzten Jahren einige Untersuchungen publiziert worden. Zum einen können PPIs durch Modifizierung des gastralen pH-Wertes die Freisetzung anderer Medikamente im Magen verändern [34], [35], zum anderen beeinflussen sie den Metabolismus anderer Arzneimittel durch ihre Interaktion mit dem Cytochrom P450-System [36]. PPIs werden überwiegend durch die Isoenzyme Cytochrom P2C19 (CYP2C19) und Cytochrom P3A4 (CYP3A4) metabolisiert [37], [38]. Vor allem die Inhibition des Isoenzym CYP2C19 durch PPIs war in der Vergangenheit Gegenstand ausgiebiger Forschung. So spielt CYP2C19 die entscheidende Rolle für die Aktivierung und somit ausreichende Wirksamkeit des Plättchenaggregationshemmers Clopidogrel [39], [40]. PPIs, allen voran Omeprazol und Esomeprazol, die vornehmlich über CYP2C19 abgebaut werden und dessen Aktivität somit am stärksten hemmen, führten zu einer verminderten Clopidogrel Wirksamkeit [41] (vgl. Abbildung 3).

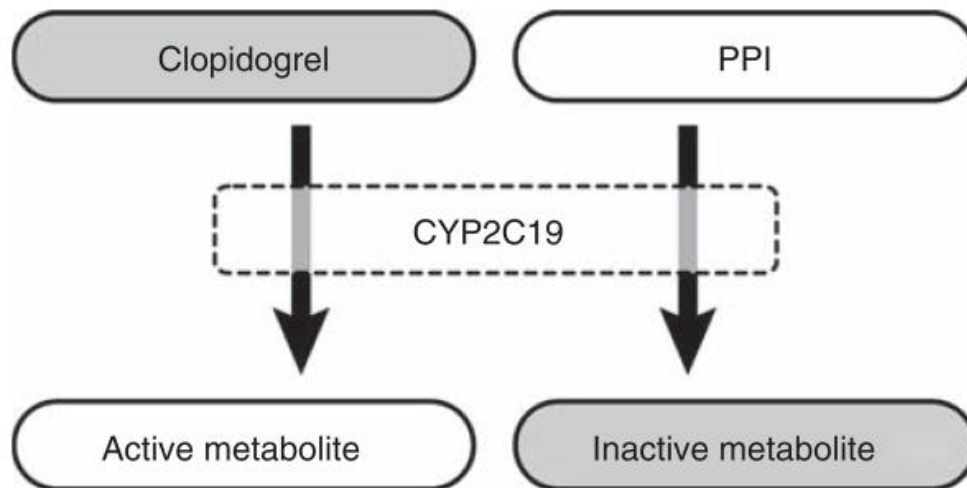


Abbildung 3: Arzneimittelinteraktion

Vereinfachte Darstellung der Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI mit dem Cytochrom P Isoenzym CYP2C19 [42]. Es liegt eine kompetitive Hemmung des CYP2C19 vor, wodurch durch Anwesenheit eines PPI die Umwandlung des Clopidogrels in seinen aktiven Metaboliten gehemmt wird.

Wurde Omeprazol durch zum Beispiel Pantoprazol ersetzt, welches in deutlich geringerem Maße die Aktivität von CYP2C19 reduziert, war die Plättchenhemmung durch Clopidogrel signifikant weniger eingeschränkt [43]. Dies ist von Bedeutung, da Plättchenaggregationshemmer häufig zur Blutungsprophylaxe mit PPIs kombiniert werden. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS) und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfehlen deshalb in einem Positionspapier aus dem Jahre 2010 im Falle einer Kombinationstherapie von Clopidogrel und PPI, Pantoprazol oder Rabeprazol einzusetzen [44]. Ferner wurde in diesem Positionspapier eine 3x2 Feldertafel vorgestellt, aus der sich die Notwendigkeit einer PPI-Empfehlung zusätzlich zur doppelten Plättchenaggregation mit ASS und Clopidogrel in Abhängigkeit vom kardiovaskulären und gastrointestinalem Risiko ablesen lässt (vgl. Abbildung 4).

Gastrointestinales Risiko			
	niedrig	hoch	sehr hoch
kardiovask. Risiko hoch	PPI möglich	PPI sinnvoll	PPI obligat
kardiovask. Risiko sehr hoch	PPI vermeiden	PPI sinnvoll	PPI obligat

- Alter >60
- schwere Begleitkrankheit
- systemisches Glukokortikoid

- Ulkusanamnese
- Ulkus unter PPI-Therapie
- duale Plättchenhemmung plus Antikoagulation
- mehrere Faktoren, die ein hohes Risiko definieren

- akutes Koronarsyndrom
- Hauptstamm- oder Mehrgefäßintervention
- Intervention bei reduzierter linksventrikulärer Funktion
- Zustand nach Stent-Thrombose

Abbildung 4: Feldertafel

Empfehlungen zum Einsatz von PPIs bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel aus dem Positionspapier der DGVS und DGK [44]. Alle Patienten, die eine doppelte Plättchenaggregationshemmung erhalten, haben entweder ein hohes oder unter den aufgeführten Konstellationen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Abhängig wiederum vom gastrointestinalen Blutungsrisiko wird eine Empfehlung zur Vermeidung, zur sinnvollen oder obligaten begleitenden PPI-Therapie ausgesprochen.

Das Positionspapier nimmt auch zur Monotherapie mit einem TAH Stellung. Da unter diesen Umständen kein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegen sollte, können die Empfehlungen aus der Spalte „*kardiovaskuläres Risiko hoch*“ übernommen werden.

### 1.5 Indikationen zur PPI-Therapie

Seit der Markteinführung in den 80er-Jahren haben sich Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) zum Goldstandard in der Therapie von verschiedenen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts entwickelt. Inzwischen sind in Deutschland 5 Wirkstoffe zugelassen (vgl. Abbildung 5). Die ersten beiden PPIs auf dem Markt hießen Omeprazol und Lansoprazol. Daneben sind heute mit Pantoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol noch drei weitere PPIs in Deutschland im Handel [45], die sich was die Indikationen für einen Einsatz [45] und die Wirksamkeit [11] betrifft, im Wesentlichen nicht unterscheiden. PPIs sind unter anderem indiziert bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) [46], [6], zur Behandlung und Prävention von peptischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren (Ulcera ventriculi und duodeni) [47] und beim recht seltenen Zollinger-Ellison-Syndrom [48]. Bei der Eradikation von *Helicobacter Pylori* (HP) sind sie essentieller Bestandteil aller aktuell empfohlenen Eradikationsschemata [47]. Auch der Einsatz zur Begleittherapie bzw. präventiven Behandlung von Patienten mit gastrointestinalem Blutungsrisiko unter Therapie mit traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (tNSAR) [49], [7], Cyclooxygenase-2 Hemmern (COX-2 Hemmer) [50] sowie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) [44] wird empfohlen. Auch ein zumindest passagerer Einsatz von PPIs bei dyspeptischen Beschwerden und Reizmagen gilt als etabliert [51].

Wirkstoff (Präparate)	Auf dem Markt seit	Verschreibungspflicht
Omeprazol (Antra <sup>®</sup> , Omeprazol STADA <sup>®</sup> u.a.)	11/1989	Seit 08/2009 nicht verschreibungspflichtige Präparate (7 bzw. 14 Kapseln bzw. Tabletten zu 20mg) verfügbar
Lansoprazol (Agopton <sup>®</sup> , Lanso TAD <sup>®</sup> u.a.)	06/1993	Ausschließlich verschreibungspflichtig
Pantoprazol (Pantozol <sup>®</sup> , Rifun <sup>®</sup> , Pantoprazol Actavis u.a.)	09/1994	Seit 07/2009 nicht verschreibungspflichtige Präparate (7 bzw. 14 Tabletten zu 20mg) verfügbar
Rabeprazol (Pariet <sup>®</sup> )	12/1998	Ausschließlich verschreibungspflichtig
Esomeprazol (Nexium <sup>®</sup> , Esomeprazol TAD <sup>®</sup> u.a.)	10/2000	Ausschließlich verschreibungspflichtig

Abbildung 5: In Deutschland zugelassene PPIs aus Arzneimittelverordnungsreport 2014 [52]



## **1.6 Nebenwirkungen von PPIs**

Insgesamt gelten PPIs als nebenwirkungsarme Arzneimittel [53]. Die Nebenwirkungsrate liegt bei unter 5% [54]. Viele PPIs sind inzwischen sogar rezeptfrei in Apotheken als sog. „Over the counter (OTC)“ Präparate erhältlich. Zu den seit Zulassung bekannten Nebenwirkungen gehören Durchfall, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Flatulenz [55]. Nach Absetzen des auslösenden PPIs verschwinden diese Symptome in der Regel vollständig und rasch. Bei den gerade genannten Nebenwirkungen handelt es sich überwiegend um akute Unverträglichkeitsreaktionen, die in ähnlicher Form bei fast jedem Arzneimittel ebenso als Nebenwirkung beschrieben sind. In den letzten Jahren sind aber mit zunehmender Verbreitung und einer häufig unkritischen Therapiedauer zusätzliche und gravierendere mögliche Nebenwirkungen einer PPI-Therapie beschrieben worden, die im Folgenden näher erläutert werden. In diesem Zusammenhang sei auch auf eine umfassende Übersicht aus 2016 verwiesen [56].

### **1.6.1 PPI und Pneumonien**

Ein kontrovers diskutiertes Thema ist, ob eine PPI-Therapie mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion der oberen Atemwege oder für eine Pneumonie einhergeht. Aus pathophysiologischer Sicht scheint eine Korrelation zwischen Hypochlorhydrie im Magen durch eine PPI-Einnahme und hierdurch gesteigertes Pneumonierisiko plausibel [55]. Die Datenlage hierzu ist heterogen. So beschreiben Laheij und Gulmez ein deutlich erhöhtes Risiko für ambulant erworbene Pneumonien unter PPI-Therapie [57], [58]. Hauptkritikpunkt an den Studien mit positiver Korrelation ist, dass die Indikation für die PPI-Therapie nicht immer genau untersucht wurde. So wurden die PPI unter anderem oft bei Patienten mit Refluxsymptomen eingesetzt. Da bei einer Refluxerkrankung aber das Pneumonierisiko per se erhöht ist (nach Blutungen stellen Aspirationspneumonien mit 23% die zweithäufigste Ursache von refluxbedingten Todesfällen dar [59]), bleibt es unklar, ob wirklich eine

Kausalität zwischen der PPI-Einnahme und der gesteigerten Pneumonierate besteht. Andere Publikationen, wie eine im Jahr 2015 veröffentlichte retrospektive Studie mit fast 20.000 Patienten zeigt, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Esomeprazol im Vergleich zu Placebo besteht [60], [61].

### **1.6.2 PPI und intestinale Infektionen**

Die Datenlage ist hierzu ebenfalls nicht ganz eindeutig. Es ist zwar ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen einer PPI-Therapie und einem vermehrten Auftreten von intestinalen Infektionen denkbar, da viele Erreger derartiger Infektionen wie z.B. Salmonellen säuresensibel sind und im Magen bei niedrigem pH-Wert teilweise abgetötet werden [62]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 bestätigte ein erhöhtes Risiko für eine intestinale Infektion mit Salmonellen, Campylobacter und Shigellen unter PPI-Therapie [63]. Auch Infektionen mit Clostridium difficile treten gehäuft im alkalischen Bereich auf [64]. Eine erhöhte Assoziation zwischen einer PPI-Therapie in Kombination mit der Einnahme von Antibiotika und Infektionen mit Clostridium difficile bestätigt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [65]. Beide Metaanalysen weisen jedoch auf erhebliche methodische Schwächen in den eingeschlossenen Studien hin. Die bisher erhobenen Daten reichen nicht aus, um z.B. eine PPI-Pause vor oder während einer Reise in eine Hochprävalenzregion für enterische Infektionen zu empfehlen [55]. Es gibt jedoch Autoren, die vor einem unkritischen Einsatz von PPIs bei stationären Patienten mit Clostridium difficile Infektion warnen [66].

### **1.6.3 PPI und Hypomagnesiämie**

Zu diesem Punkt ist die Datenlage klarer. Bei einigen Menschen kommt es unter Langzeittherapie mit einem PPI zur Entwicklung einer Hypomagnesiämie. Erstmals wurde diese Assoziation im Jahre 2006 von Epstein beschrieben [67]. Seither gibt es eine zunehmende Anzahl an klinischen Fallberichten, die auch schwere Hypomagnesiämien unter PPI-Therapie beschreiben [68].

Der pathophysiologische Mechanismus ist bisher unklar. Die Folgen einer Hypomagnesiämie reichen von unspezifischen Symptomen bis hin zu Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen [69]. Zwar existieren die meisten Studien zu Omeprazol, es wird jedoch ein Klasseneffekt angenommen [70]. Interessant ist, dass die Hypomagnesiämie im Mittel erst nach 5,5 Jahren auftritt. Das Absetzen des PPIs führt zu einem Anstieg des Magnesiumspiegels innerhalb von 4 Tagen. Nach Wiederaufnahme der PPI-Medikation kommt es wieder innerhalb weniger Tage zu einem erneuten Abfall. Wurde die Säuresuppression z.B. mit einem H<sub>2</sub>-Blocker fortgesetzt, trat bei diesen Patienten in der Folge keine Hypomagnesiämie mehr auf [71]. Einige Autoren empfehlen inzwischen bei Patienten, die über Jahre PPIs einnehmen, eine regelmäßige Kontrolle des Magnesiumspiegels [72], [68].

#### **1.6.4 PPI und Osteoporose / Frakturrisiko**

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Einfluss der PPIs auf den Knochenstoffwechsel. Es verdichten sich die Hinweise, dass es unter einer Dauertherapie mit einem PPI häufiger zu Frakturen kommt, was die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahre 2010 dazu veranlasste, ein Statement abzugeben. Darin warnt sie vor einem möglicherweise gesteigerten Risiko für Osteoporose sowie für Hüft-, Handgelenks- und Wirbelfrakturen während einer Therapie mit PPIs bei Risikopersonen [73]. Es existieren verschiedene Vorstellungen auf welche Weise PPIs den Kalziumstoffwechsel negativ beeinflussen und in der Folge zu einer Osteoporose führen (vgl. Abbildung 6). Zum einen spielt ein saures Magenmilieu eine wichtige Rolle bei der Kalziumresorption. Nur wenn ein ausreichend saures Milieu vorherrscht, kann das Nahrungskalzium aus den Salzen gelöst und anschließend im Dünndarm resorbiert werden [74]. Nach einer Gastrektomie und unter einer Therapie mit Omeprazol konnte tierexperimentell eine verminderte Kalziumresorption, eine reduzierte Knochendichte sowie ein erhöhtes Frakturrisiko nachgewiesen werden [75], [76], [77], [78]. Zum anderen führen PPIs über die Achlorhydrie zu einer Hypergastrinämie [79], [80]. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass dies wiederum einen Hyperparathyreoidismus induziert, der die Demineralisation des Knochens begünstigt [81], [82].

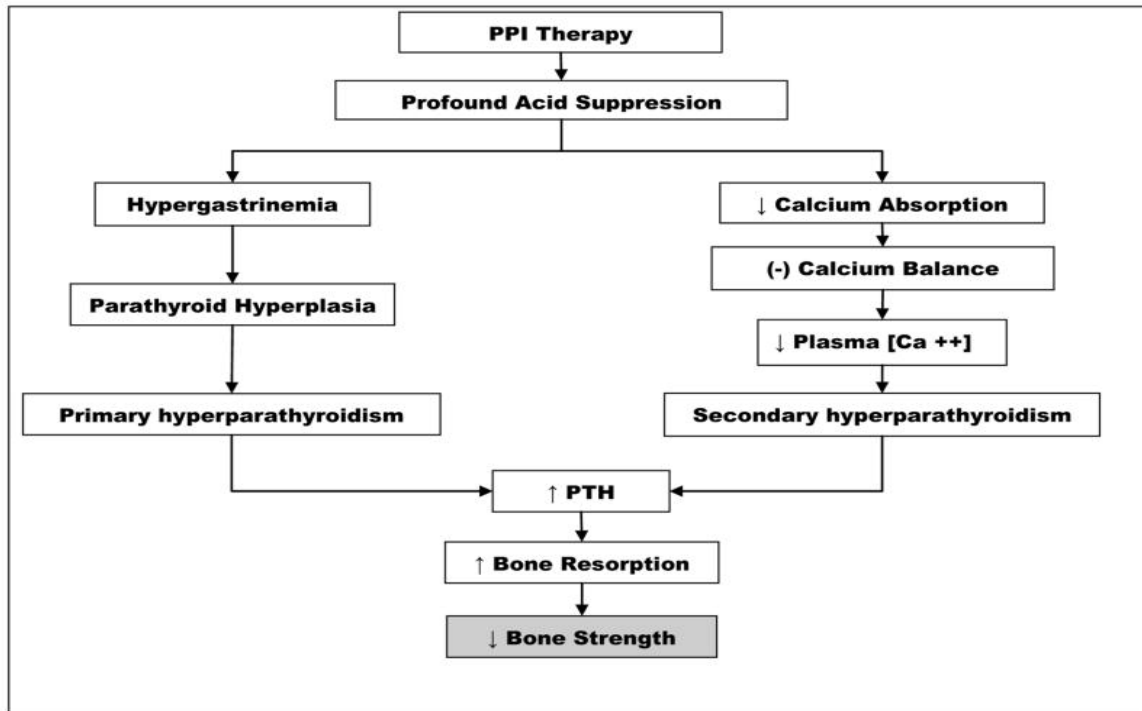


Abbildung 6: PPIs und Kalziumstoffwechsel

Zusammenhang zwischen PPI-Therapie, Hypergastrinämie, Kalzium- und Knochenstoffwechsel [74] Eine PPI-Therapie (PPI-Therapy) führt über eine deutliche Unterdrückung der Säuresuppression (Profound Acid Suppression) zum einem zu einer Hypergastrinämie (Hypergastrinemia), die über eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (Parathyroid Hyperplasia) zu einem primären Hyperparathyreoidismus (Primary hyperparathyroidism) und so zu einem Anstieg des Parathormons (PTH) führt. Zum anderen kommt es durch die verminderte Magensäure zu einer geringeren Kalziumabsorption (Clacium Absorption), die über ein vermindertes Plasmakalzium und einen sekundären Hyperparathyreoidismus (Secondary hyperparathyroidism) ebenfalls eine gesteigerte Parathormon Produktion bewirkt. In der Folge ist die Knochenresorption (Bone Resorption) gesteigert und die Knochenstärke (Bone Strength) nimmt ab.

Über diese pathophysiologischen Überlegungen hinaus wurde in Studien untersucht, ob es unter Dauertherapie mit einem PPI auch tatsächlich zu vermehrten Knochenbrüchen kommt. Hierbei fand Yang ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen [83], vor allem für hohe Dosen eines PPIs. Bei postmenopausalen Frauen konnte ein erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen unter Therapie mit Omeprazol gezeigt werden [84]. Eine weitere Studie bestätigte diese beiden

Arbeiten, indem sie zeigte, dass vor allem bei älteren Patienten beide Frakturereignisse unter PPI-Therapie gehäuft auftraten [85]. Andere Studien wiederum konnten diese Effekte jedoch nicht bestätigen und wiesen ein nur minimal gesteigertes oder kein erhöhtes Risiko für Frakturen auf [86], so dass bei gegebener Indikation die PPI-Gabe fortgeführt werden sollte [55]. Hinzu kommt, dass diese Patienten zumeist zahlreiche Medikamente, unter anderem auch PPIs, einnehmen, wodurch eine kausale Assoziation zwischen PPIs einerseits und Osteoporose und Frakturen andererseits schwer zu belegen ist.

### **1.6.5 PPI und interstitielle Nephritis**

Die interstitielle Nephritis wird in eine akute und chronische interstitielle Nephritis unterteilt. Neben viralen Infektionen (z.B. Hantavirus) gelten parainfektiose (z.B. Streptokokken) oder auch immunologische (z.B. Goodpasture-Syndrom) Ursachen als Auslöser einer akuten interstitiellen Nephritis. Am häufigsten wird diese allerdings durch Medikamente wie Betalaktam-Antibiotika, Diuretika, ACE-Hemmer und NSAIDs hervorgerufen. Aus diesem Grund haben sich auch einige Studien mit der Frage beschäftigt, ob PPIs ebenfalls eine akute interstitielle Nephritis auslösen könnten. Der erste Fall wurde 1992 unter der Einnahme von Omeprazol berichtet [87]. Inzwischen gibt es weitere Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang zwischen einer PPI-Einnahme und einer akuten interstitiellen Nephritis belegen [88], [89], [90]. Insgesamt handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis und es gibt keine Parameter, die eine Vorhersage erlauben, wer unter einer PPI-Therapie eine interstitielle Nephritis entwickeln wird. Bei Planung einer Langzeittherapie mit einem PPI sollte diese mögliche unerwünschte Wirkung bedacht werden.

### **1.6.6 PPI und Vitamin B12 Mangel**

Chronischer Vitamin B12 Mangel kann neben unspezifischen Symptomen zur Entwicklung von schweren hämatologischen sowie neurologischen Defiziten führen [91]. Es gibt verschiedene theoretische Überlegungen, wie eine dauerhafte PPI-Therapie einen Mangel an Vitamin B12 bedingen kann. Ähnlich wie beim Kalzium erleichtert die Magensäure die Freisetzung von Vitamin B12 aus den Nahrungsbestandteilen. Eine verminderte Magensäureproduktion als Folge einer PPI-Therapie könnte auf diese Weise zu einem Vitamin B12 Mangel führen [56], [92]. Zusätzlich hängt die Resorption des Vitamins B12 im Dünndarm von der Bindung an den Intrinsic Factor ab, welcher von den Parietalzellen des Magens gebildet wird. Da PPIs einen hemmenden Einfluss auf die Säuresekretion der Parietalzellen haben, wurde diskutiert, ob sie auch die Bildung von Intrinsic Factor hemmen [93]. Allerdings konnte bisher keine verminderte Produktion von Intrinsic Factor unter PPI-Therapie gemessen werden [94].

Eine amerikanische Studie untersuchte 25.956 Patienten mit einem diagnostizierten Vitamin B12 Mangel in den Jahren 1997-2011 [95]. 12% hatten einen PPI und 4,2% einen H<sub>2</sub>-Rezeptor-Blocker für 2 Jahre und länger verschrieben bekommen. Es konnte beobachtet werden, dass sich eine PPI-Therapie negativ auf den Vitamin B12 Spiegel auswirkte und zwar unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren. Dieser Effekt war umso stärker je höher die verordnete PPI-Dosis war und je kürzer die PPI-Therapie zurücklag. Interessanterweise wurden die stärksten Effekte auf den Vitamin B12 Spiegel bei jüngeren Patienten festgestellt, während sich mit dem Alter die Wirkung abschwächte [95].

Eine generelle Empfehlung für eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin B12 Spiegels bei PPI-Langzeiteinnahme kann dennoch nicht ausgesprochen werden, da durch andere Studien ein ausreichender Beleg nicht erbracht werden konnte [96], [97].

### **1.6.7 PPI und Demenz**

In einer 2016 veröffentlichten Meta-Analyse fanden die Autoren ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz bei PPI-Anwendern im Vergleich zu Nicht-PPI-Anwendern. Allerdings wurde Signifikanz nur in Sensitivitätsanalysen von Kohortenstudien erreicht [98]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der in 1.6.6 beschriebene Mechanismus über die Entwicklung eines Vitamin B12 Mangels sein [95]. Andere Theorien gehen von einer erhöhten Beta Amyloid Produktion [99] bzw. einem vermindertem Abbau dieses Eiweißes durch negative Beeinflussung von microglialen Lysosomen durch eine PPI-Langzeittherapie aus [100]. Das Anreichern von Beta Amyloid gilt als eine der möglichen Ursachen für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz [101]. Allerdings bleibt bei den bisher veröffentlichten Studien die Frage einer Kausalität offen und weitere Forschung ist nötig, um das Risiko der Demenzentwicklung unter einer PPI-Therapie zukünftig besser abschätzen zu können.



### 1.6.8 Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 fasst mögliche Folgen einer PPI-Langzeittherapie, ihre Kausalität und klinische Implikationen zusammen.

<b>Mögliche Folgen einer PPI-Langzeittherapie</b>	<b>Kausalität</b>	<b>klinische Implikation</b>
<b>Atemwegsinfektionen Pneumonie</b>	vermutlich keine kausale Assoziation	Indikationskontrolle
<b>Gastrointestinale Infektion Clostridium difficile</b>	wahrscheinlich erhöhtes Risiko  kausale Assoziation	kein Absetzen bei Reisen in Prävalenzgebiete für GI-Infektionen  Strenge Indikation bei Clostridien pos. Patienten
<b>Hypomagnesiämie</b>	seltene mögliche Nebenwirkung	auf Symptome einer Hypomagnesiämie achten  Kontrolle des Magnesiumspiegels
<b>Osteoporose/Frakturrisiko</b>	mögliche kausale Assoziation	Indikationskontrolle bei Risikopatienten
<b>Interstitielle Nephritis</b>	seltene mögliche Nebenwirkung	an diese seltene Nebenwirkung denken
<b>Vitamin B12 Mangel</b>	bisher keine kausale Assoziation	Kontrolle des Vitamin B12 Spiegels
<b>Demenz</b>	bisher keine kausale Assoziation	Indikationskontrolle

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines indikationsgerechten Einsatzes von PPIs, wobei die Indikation auch im Verlauf immer wieder kritisch hinterfragt werden sollte.

### 1.7 Rebound Effekt unter PPI

Das Auftreten eines Rebound Effekts nach dem Absetzen eines PPI ist schon seit längerer Zeit bekannt [102]. Das bedeutet, dass Symptome wie zum Beispiel Dyspepsie oder Sodbrennen, die zunächst durch die Einnahme gelindert wurden, nach Beendigung der Therapie nicht nur erneut, sondern teilweise sogar verstärkt auftreten. Erklärt werden kann dieses Phänomen dadurch, dass eine Verminderung der Magensäure den Gastrinspiegel erhöht und damit die Histaminausschüttung steigert. Wie bereits oben erwähnt regt ein hoher Histaminspiegel die Säurebildung im Magen an (vgl. Abb. 7).

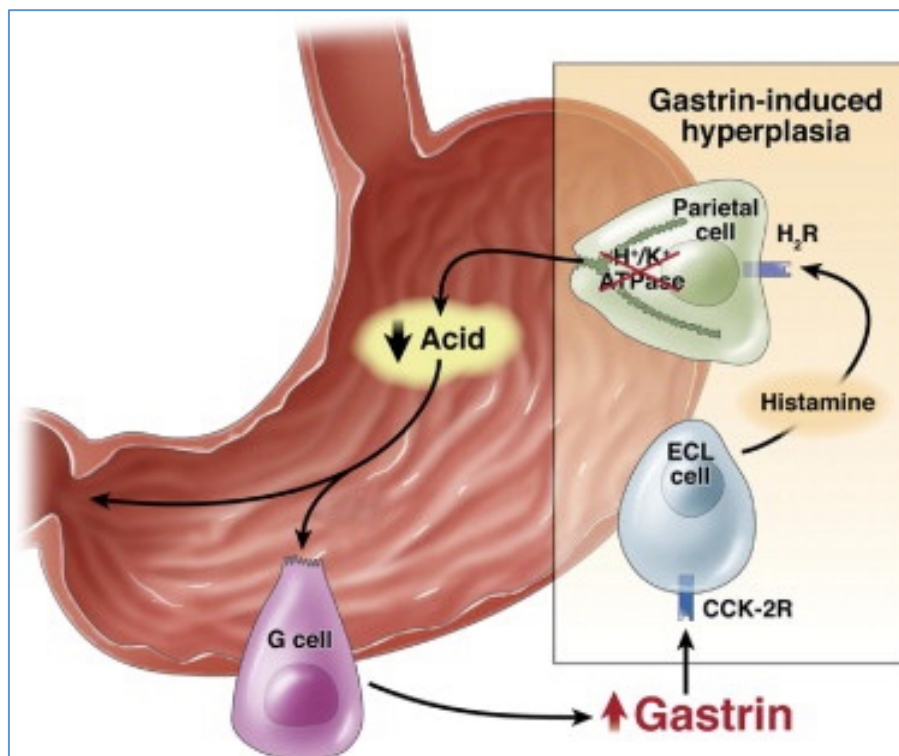


Abbildung 7: Rebound Effekt

PPIs führen über eine Blockierung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase zu einer Reduktion der Magensäure (Acid). Dies steigert die Gastrinsekretion aus den G-Zellen (G cells) der Magenschleimhaut. Vermittelt durch CCK-2-Rezeptoren kommt es zu einer Hypertrophie der ECL-Zellen. Das von den ECL-Zellen daraufhin vermehrt gebildete Histamin bewirkt eine Hypertrophie der Parietalzellen. Nach Absetzen der PPI-Therapie kommt es für mindestens 2 Monate zu einem Rebound mit gesteigerter Säuresekretion [103].

In einer Studie von Reimer et al. aus dem Jahr 2009 konnte dieser Effekt sogar an zuvor beschwerdefreien Probanden gezeigt werden. In einem randomisierten, doppelt verblindeten und Placebo kontrollierten Test wurden 120 gesunde Probanden aufgenommen, wobei die eine Hälfte für 12 Wochen ein Placebo und die andere Hälfte für 8 Wochen 40 mg Esomeprazol und im Anschluss 4 Wochen ein Placebo einnahm. In den ersten 8 Wochen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Hingegen stieg in Woche 9-12 der Anteil der Probanden mit dyspeptischen Beschwerden in der Gruppe mit PPI-Entzug im Vergleich zur Placebogruppe signifikant von 15% auf 44% an. Die 15% Beschwerden in der Placebogruppe werden durch die vermehrte Aufmerksamkeit und Konzentration auf derartige Symptome zurückgeführt, der Unterschied zur „PPI-Entzugsgruppe“ ist aber signifikant. Das Ergebnis bestätigte somit die Vermutung, dass PPI nach dem Absetzen säure-assoziierte Symptome bei zuvor beschwerdefreien Patienten auslösen können [104].

Die Bedeutung dieses Rebound-Phänomens ist für die Klinik trotzdem nicht ganz geklärt, da andere Untersuchungen an Refluxpatienten zu dem Schluss kamen, dass durch einen Rebound keine vermehrten Symptome auftraten [102].

### 1.8 Häufigkeit von PPI-Verordnungen und ökonomische Aspekte

Nach den Statinen zählen PPIs weltweit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Seit ihrer Markteinführung ist es in vielen Ländern zu einem erheblichen Verordnungsanstieg dieser Substanzgruppe gekommen [105], [106], [107]. Auch in Deutschland ist das Verordnungsvolumen von PPIs zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nach Anzahl der Packungen über die letzten 20 Jahre um das 19-fache gestiegen (vgl. Abb.8) [108]. Zwischen 2001 und 2010 ist ein kontinuierlicher Anstieg der verordneten Tagesdosen von 455 Millionen auf 2,72 Milliarden zu verzeichnen [109]. Dabei ist zu bedenken, dass diese Daten aus dem Arzneimittelreport der Barmer GEK stammen und somit nur per Rezept zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebene PPIs berücksichtigen.

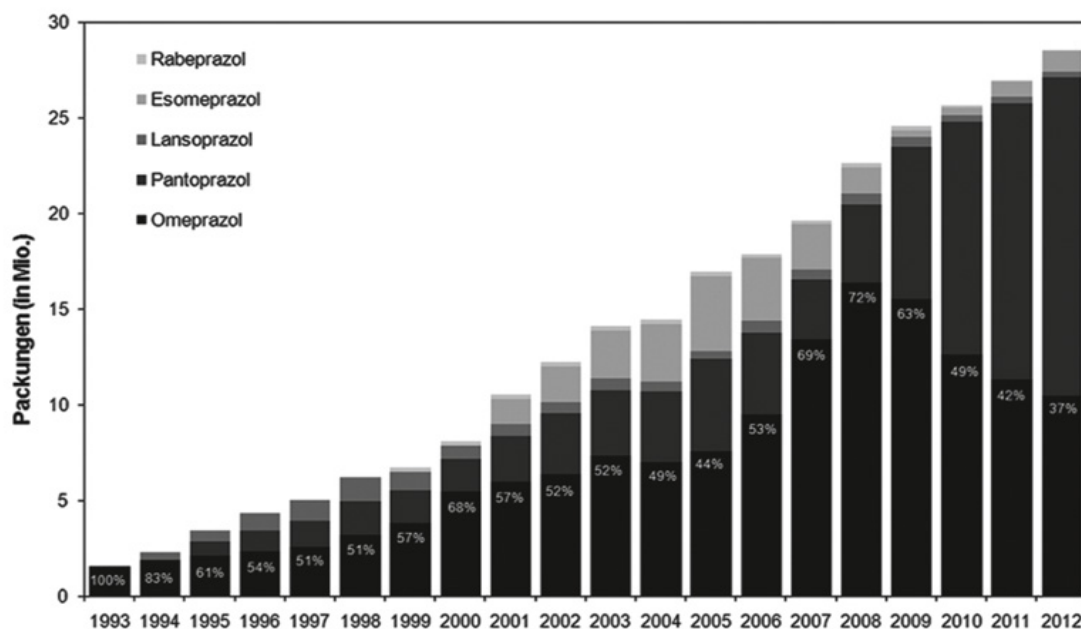


Abbildung 8: Verordnungshäufigkeit von PPIs

Anzahl verordneter Packungen PPIs zu Lasten der GKV über die Jahre 1993-2012 (Arzneimittelverordnungsberichte 1994-2013) [108].

Hinzu kommen die frei erhältlichen und die zu Lasten der privaten Krankenversicherung verschriebenen Präparate. Wie oben erwähnt sind unter

anderem Omeprazol und Pantoprazol seit 2009 in der 20mg-Dosierung rezeptfrei als OTC-Präparate erhältlich. 2013 lag in Deutschland der Anteil dieser freiverkäuflichen Packungen bei etwa 10%, (4,1 Millionen von insgesamt 40,8 Millionen) von allen verkauften Packungen dieser Substanzgruppe [108]. Diese OTC-Präparate führten bei ihrer Einführung allerdings nicht in nennenswertem Umfang zu einer Reduktion der Anzahl verschriebener PPIs und müssen folglich in die Gesamtbetrachtung zusätzlich mit eingerechnet werden. Hinzu kommen die per Privat Rezept zu Lasten der privaten Krankenversicherung verschriebenen Präparate.

Die ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem ist angesichts dieser Zahlen enorm. Im Jahre 2013 betrug die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland lt. Arzneimittelatlas [110] 561,57 Millionen Euro für säurehemmende Medikamente. Der Anteil an PPIs lag im Vergleich zu H<sub>2</sub>-Blockern bei etwa 98% und der führende Wirkstoff war mit einem Verbrauchsanteil von 65% Pantoprazol. Da inzwischen alle auf dem deutschen Markt befindlichen PPIs als Generika oder als rabattierte Arzneimittel verfügbar sind, ist es auch 2013, wie in den Jahren zuvor, trotz steigenden Verbrauchs zu einem Gesamtausgabenrückgang gekommen. Dennoch beträgt der Anteil an den Gesamtausgaben der GKV knapp über 2%.

Der Anstieg der PPI-Verordnungen bzw. die zunehmende PPI-Einnahme lässt sich wohl nicht über eine Ausweitung der Indikationen erklären. Diesbezüglich hat sich in den letzten 20 Jahren nichts verändert. Auch darf man annehmen, dass die Prävalenz der Erkrankungen mit gesicherter Indikation kaum zugenommen hat. Zwar ist es in den letzten Jahren zu einem Anstieg der ösophagealen Refluxkrankheit (GERD) gekommen [111], [112], gleichzeitig aber treten peptische Ulzera durch die fortschreitende HP-Eradikation in den letzten Jahren immer seltener auf [113]. Eine gewisse Erklärung für den zunehmenden PPI-Verbrauch könnte die demographische Entwicklung unserer Bevölkerung darstellen. Die Menschen werden immer älter, benötigen vermehrt Medikamente aufgrund ihrer degenerativen und kardiovaskulären Erkrankungen

und erhalten PPIs als Schutz vor Nebenwirkungen und Komplikationen. Weiterhin ist aber ursächlich für den vermehrten Verbrauch eine inadäquate Verschreibungspraxis mit immer größerer Indikationsausweitung anzunehmen. So stellt Prof. Scheurlen fest: „Da die Therapeuten annehmen, dass die Nebenwirkungsrate von PPI im Bereich von Placebopräparaten liegt, werden [...] PPI zunehmend als begleitende „Standardmedikation“ eingesetzt, in denen eine vermehrte Inzidenz oberer gastrointestinaler Läsionen sehr gering oder nur hypothetisch ist“ [114].

### ***1.9 Zielsetzung der Arbeit***

Die vorliegende Arbeit überprüft die Entlassungsbriefe des ersten Halbjahres 2011 der Medizinischen Klinik II des Klinikums Aschaffenburg – Alzenau. Ziel der Arbeit ist es zu erfassen, wie viele Patienten mit einer PPI-Medikation aus der stationären Behandlung entlassen wurden und in wie vielen Fällen diese Behandlung indikations-, zeit- und dosisgerecht war. Es sollte damit auch überprüft werden, ob in Entlassungsbriefen einer gastroenterologischen Fachabteilung ein höheres Bewusstsein für eine leitlinienkonforme PPI-Empfehlung vorliegt.

## 2. Material und Methoden

Retrospektiv wurden im Zeitraum vom 1.1.2011 bis 30.6.2011 alle Entlassungen aus der Medizinischen Klinik II am Klinikum Aschaffenburg – Alzenau hinsichtlich einer PPI-Empfehlung im Arztbrief ausgewertet.

### 2.1 Patientenrekrutierung

Das Flowchart in **Abbildung 9** verdeutlicht den Prozess der Patientenrekrutierung und wird im Nachfolgenden genauer erläutert.

Zunächst wurden mittels des am Klinikum Aschaffenburg – Alzenau installierten Krankenhausinformationssystems „Meierhofer<sup>®</sup> Clinical Competence (MCC)“ alle Patienten identifiziert, die im oben genannten Zeitraum aus der Medizinischen Klinik II entlassen worden waren (n=1740).

War im MCC kein Arztbrief zu einer Entlassung vorhanden (n=44), wurde dies dokumentiert und der entsprechende Fall nicht weiter verfolgt. Auch Arztbriefe von Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes verstorbenen waren, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (n=84).

Die verbleibenden Entlassungsbriefe wurden hinsichtlich einer Empfehlung zur weiterführenden PPI-Therapie kontrolliert. Enthielt der Arztbrief keine entsprechende Empfehlung, wurde dies ebenfalls dokumentiert und der Fall nicht weiter untersucht (n=804). Die verbleibenden Entlassungsbriefe enthielten folglich eine Empfehlung zur weiterführenden PPI-Therapie und wurden in die Auswertung eingeschlossen: n=808.

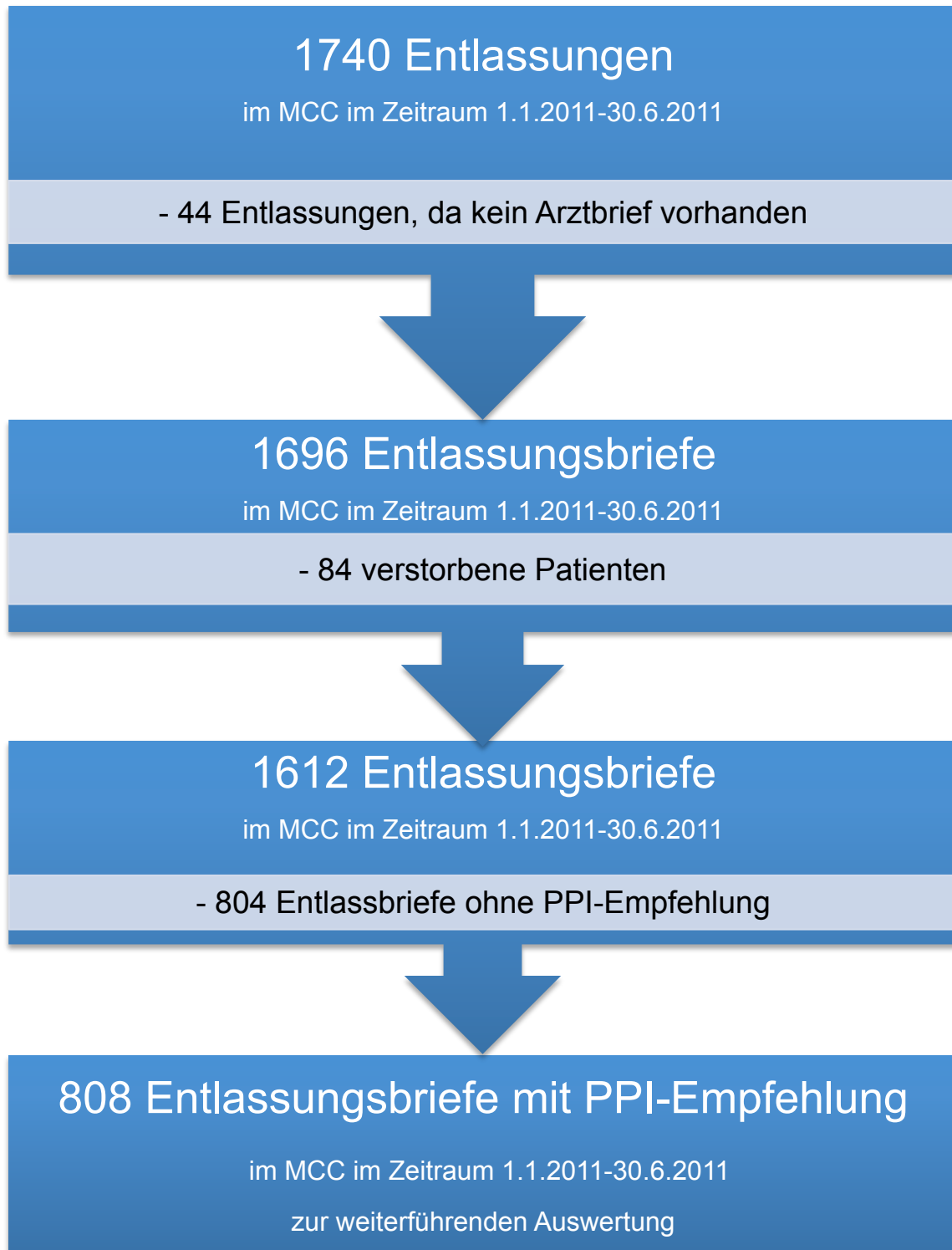


Abbildung 9: Flowchart Patientenrekrutierung



## **2.2 Datenerhebung bei eingeschlossenen Patienten**

Enthielt der im MCC gespeicherte endgültige Arztbrief die Empfehlung für eine PPI-Therapie wurde der Arztbrief ausgedruckt, und die Patienten wurden in einer Microsoft<sup>®</sup> Excel Tabelle erfasst. Neben Vor- und Nachname wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Entlassung und Entlassungsdatum dokumentiert. Hinsichtlich der PPI-Medikation wurde die Substanz des PPIs, die Dosierung in Vielfachem der Standard-Dosis (SD) und PPI relevante Begleitmedikationen und Diagnosen ausgewertet. Als Standarddosis wurden für Pantoprazol 40mg/Tag, für Omeprazol und Esomeprazol 20mg/Tag festgelegt [115]. Waren diese Informationen aus dem Arztbrief alleine nicht ersichtlich, wurde die Krankenakte angefordert und die fehlenden Informationen hieraus ergänzt.

## **2.3. Gruppeneinteilung**

Alle Patienten mit PPI-Empfehlung wurden im nächsten Schritt einer von vier Hauptgruppen mit passenden Untergruppen zugeteilt (vgl. Abbildung 10). Zur Gruppeneinteilung und Definition der Untergruppen verweise ich auf den **Punkt 2.4. Gruppenübersicht**.

Die Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen wurde von einem Internisten mit Zusatzbezeichnung Gastroenterologie überprüft.

Im Falle einer nicht ganz eindeutigen Zugehörigkeit zu einer Gruppe oder Untergruppe wurden die Patientenakte und der Entlassungsbrief mit der PPI-Empfehlung einem zweiten Gastroenterologen vorgelegt und schließlich eine Zuteilung nach Diskussion im allgemeinen Konsens vorgenommen.

Bei einigen Patienten lagen mehrere Indikationen für eine PPI-Therapie vor, so dass eine Eingruppierung in verschiedene Gruppen möglich gewesen wäre. Es erfolgte jedoch keine Mehrfach-Zuteilung. Stattdessen wurde der Patient der bei diesem Aufenthalt führenden Indikationsgruppe zugeordnet.



Abbildung 10: Gruppenübersicht

## **2.4 Gruppenübersicht**

### **2.4.1 Vorstellung der Hauptgruppen 1-4**

#### **Gruppe 1:**

Dieser Gruppe gehören Patienten an, die eine klare Indikation zur PPI-Therapie haben. Diese Indikation ist entweder durch die Leitlinie oder allgemeine Lehrmeinung etabliert. Zur genaueren Unterteilung hinsichtlich der verschiedenen Indikationen wurde diese Gruppe in die Untergruppen A bis K unterteilt. Aufgrund der Vielzahl an relevanten Begleitmedikationen war eine weitere Unterteilung der Untergruppe C (PPI + ASS + Begleitmedikation) in die Gruppen Ca bis Ce sinnvoll.

#### **Gruppe 2:**

Patienten dieser Gruppe gehören prinzipiell, was die PPI-Indikation angeht, in Gruppe 1. Sie haben eine leitliniengestützte Indikation zur PPI-Therapie. Es wurden aber bei der Entlassung im Brief nicht leitliniengerechte Angaben hinsichtlich der Dauer der PPI-Behandlung und/oder der Dosis der PPI-Therapie in Bezug auf die jeweilige Indikation zur PPI-Therapie gemacht. Auch diese Patienten wurden analog der Gruppe 1, je nach Indikation den Untergruppen A bis K (bzw. Gruppen Ca bis Ce) zugeteilt.

#### **Gruppe 3:**

In dieser Gruppe wurden Patienten erfasst, bei denen man von einer bedingt richtigen PPI-Empfehlung sprechen kann. So wird bei den hier aufgeführten Indikationen zwar in der klinischen Praxis häufig ein PPI eingesetzt, aber letztlich ist dies nicht durch eine ausreichende Studienlage oder durch aktuelle Leitlinienempfehlungen belegt. Um bei den verschiedenen denkbaren Indikationen besser differenzieren zu können, wurde diese Gruppe in die Untergruppen L bis R unterteilt.

#### **Gruppe 4:**

Eine PPI-Therapie ist bei diesen Indikationen und Begleiterkrankungen nicht indiziert und nicht üblich. Dennoch wurde bei bestimmten Begleiterkrankungen und bestimmten Konstellationen in den Arztbriefen eine PPI-Empfehlung ausgesprochen. Diese Begleiterkrankungen oder Konstellationen wurden auf die Untergruppen S bis Y verteilt.

#### **2.4.2 Vorstellung der Untergruppen A bis K aus Hauptgruppe 1 und 2**

Die genannten Leitlinien und Positionspapiere sind inzwischen teilweise aktualisiert und erneuert. So wurde die S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] inzwischen durch eine entsprechend lautende S2k-Leitlinie, die im April 2016 veröffentlicht wurde, ersetzt [116]. Auch die Leitlinie „Gastroösophagealer Reflux“ von 2005 [117] wurde in der Zwischenzeit aktualisiert [118]. Bis auf die Untergruppe F (siehe dort) wurden die alten Leitlinien für die Gruppenzuordnung verwendet, da diese zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten Gültigkeit hatten und folglich die Ärzte sich nur hieran orientieren konnten. Ex post eine veränderte Gruppeneinteilung aufgrund neuer Leitlinienempfehlungen vorzunehmen hätte die Ergebnisse verfälscht.

#### **Untergruppe A:**

Dieser Untergruppe wurden Patienten zugeteilt, die unter **ASS-Therapie eine obere GI-Blutung** entwickelt haben.

Die **Empfehlung** zur weiterführenden PPI-Therapie in diesem Falle findet sich in der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7].

In *Komplex VII.7.* heißt es: „*Im Falle einer ASS-Dauermedikation und dem Auftreten einer gastroduodenalen Blutung sollte eine Dauertherapie mit einem PPI initiiert werden.*“

#### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Rezidiv-Prophylaxe. Allerdings wurde zur initialen Blutungsbehandlung eine zweifache SD mit zeitlicher Begrenzung im Brief akzeptiert. Die unbegrenzte zweifache SD wurde als inkorrekte Dosisempfehlung gewertet und führte zu einer Zuordnung in Hauptgruppe 2.

#### **Untergruppe B:**

Hierbei handelt es sich um Patienten, die unter einer **ASS-, Clopidogrel- oder Prasugrel-Dauertherapie** standen und ein **Ulkus bzw. eine Ulkusanamnese** aufwiesen.

Die **Empfehlung** zur weiterführenden PPI-Therapie findet sich in einem Positionspapier der DGVS und der DGK aus dem Jahre 2010 [44]. Bei einem Ulkus bzw. einer Ulkusanamnese und gleichzeitiger Therapie mit ASS oder einem anderen TAH wird eine Dauertherapie mit einem PPI empfohlen.

#### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Rezidivprophylaxe. Allerdings wurde zur initialen Ulkusabheilung eine zweifache SD mit zeitlicher Begrenzung im Brief akzeptiert. Eine unbegrenzte zweifache SD wurde als inkorrekte Dosisempfehlung gewertet und führte zu einer Zuordnung in Hauptgruppe 2.

#### **Untergruppe C:**

Bei Patienten dieser Untergruppe liegt eine Behandlung mit **ASS und zusätzlich eine relevante Begleitmedikation** vor. Es bestanden indessen **keine** Ulkusanamnese und **kein** Z.n. einer oberen GI-Blutung. Um die relevante

Begleitmedikation differenzierter darstellen zu können, wurden in dieser Untergruppe zusätzlich 5 Subgruppen Ca bis Ce gebildet, die im Folgenden genauer dargestellt werden.

### **Subgruppe Ca:**

Diese Gruppe umfasst Patienten mit **ASS + Clopidogrel**, also eine duale Plättchenhemmung.

Die Empfehlung zur PPI-Therapie findet sich in der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7]. Hier heißt es in Komplex VII.9., dass *„im Falle einer gleichzeitigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel [...] eine begleitende PPI-Medikation erfolgen [sollte]“*.

Aufgrund der kurz nach Erscheinen der Leitlinie aufkommenden Diskussion um die Reduktion der Thrombozytenaggregationshemmung beim Clopidogrel durch eine PPI-Therapie (siehe Einleitung) wurde die Empfehlung der deutschen Leitlinie im Positionspapier der DGVS und der DGK aus dem Jahre 2010 [44] geringfügig abgeschwächt. Dort heißt es, dass *bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Interventionen am Hauptstamm oder Mehrgefäßinterventionen, Koronarinterventionen bei reduzierter linksventrikulärer Funktion und Z.n. Stent-Thrombose), auf eine gleichzeitige PPI-Therapie verzichtet werden sollte*.

In dem von mir untersuchten Kollektiv einer gastroenterologischen Abteilung lagen keine Patienten mit dem oben genannten Risikoprofil vor, so dass alle Patienten mit ASS und Clopidogrel-Kombination die Indikation zu einer PPI-Therapie aufwiesen und somit der Gruppe Ca zugeordnet wurden.

### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

**Subgruppe Cb:**

Hierbei handelt es sich um Patienten ohne Anamnese für obere GI-Blutung oder Ulkusleiden, die neben **ASS ein tNSAR** einnahmen.

Hierzu empfiehlt die S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] im 2. Absatz des Komplexes VII.3.: *„Die kombinierte Therapie von ASS und einem tNSAR sollte in jedem Fall von einer PPI-Komedikation begleitet werden.“*

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

**Subgruppe Cc:**

Bei diesen Patienten lag die Risikokonstellation Therapie mit **ASS und einem Coxib** und gleichzeitig einer der folgenden **Risikofaktoren** vor.

Sofern diese Patienten ein Alter > 65 Jahre haben, eine Ulkusanamnese bzw. eine Ulkusblutung oder eine Komedikation mit OAK bzw. Kortikosteroiden aufweisen, so sollte gemäß der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] *„eine gleichzeitige Therapie mit einem PPI erfolgen.“* (siehe Komplex VII.3 und VII.1)

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

**Subgruppe Cd:**

Hierbei handelt es sich um Patienten, die **ASS in Kombination mit einem systemischen Kortikosteroid** einnahmen.

Die Empfehlung zur PPI-Dauertherapie zur Ulkusprophylaxe findet sich im Positionspapier der DGVS und der DGK aus dem Jahre 2010 [44].

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

**Subgruppe Ce:**

In dieser Untergruppe wurden Patienten eingeschlossen, die **ASS** mit einer gerinnungshemmenden Medikation in Form von **OAK, NMH oder Faktor – Xa - Hemmer** kombinierten.

Hierfür wird ebenfalls wieder im Positionspapier der DGVS und der DGK aus dem Jahre 2010 [44] eine Empfehlung zur dauerhaften Ulkus- bzw. Blutungsprophylaxe mittels PPI ausgesprochen.

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

Anmerkung:

Zur Zeit der Datenerhebung im ersten Halbjahr 2011 waren NOAKs in Deutschland noch nicht zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zugelassen, sondern wurden lediglich zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen eingesetzt. Kein Patient im untersuchten Kollektiv wurde mit einem NOAK und einem PPI entlassen.

**Untergruppe D:**

Patienten dieser Gruppe nahmen **ASS oder Clopidogrel** ohne eine Begleitmedikation ein. Gleichzeitig lag aber als zusätzlicher Risikofaktor ein Alter > 60 Jahre vor oder die Patienten waren multimorbide.



Das Positionspapier der DGVS und der DGK aus dem Jahre 2010 [44] empfiehlt ab einem Alter von 60 Jahren bei einer ASS-Dauertherapie eine PPI-Therapie zur Ulkusprophylaxe. Ferner heißt es, dass bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen eine ASS-Dauertherapie mit einem PPI kombiniert werden sollte. Allerdings wurden die Begleiterkrankungen bisher in der Literatur nicht ausreichend spezifiziert.

### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

### **Untergruppe E:**

In dieser Untergruppe wurden Patienten zusammengefasst, die ein **tNSAR** oder **Coxib** einnahmen und zusätzlich einen **Risikofaktor (RF)** für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit aufwiesen.

In der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] heißt es hierzu in Komplex VII.1.:

*„Wenn eine Therapie mit traditionellen nicht steroidalen Antirheumatika (tNSAR) begonnen wird, sollte gleichzeitig eine Behandlung mit einem PPI erfolgen, sofern mindestens ein Risikofaktor für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit vorliegt.“*

In der dem Statement VII.1. folgenden Erläuterung werden in der Leitlinie die relevanten Risikofaktoren aufgezählt und entsprechend in dieser Arbeit auch berücksichtigt:

- Alter > 65 Jahre
- Z.n. GI-Blutung
- Z.n. Ulkus
- OAK
- Kortikosteroide

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe. Allerdings wurde zur initialen Ulkusabheilung bzw. Blutungsbehandlung eine zweifache SD mit zeitlicher Begrenzung im Brief akzeptiert. Unbegrenzte zweifache SD wurde als inkorrekte Therapiedauer gewertet und führte zu einer Zuordnung in Hauptgruppe 2.

**Untergruppe F:**

Hierzu wurden Patienten zugeordnet, die eine **Ulkusblutung unter medikamentöser Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKAs bzw. OAKs) oder niedermolekularen Heparinen (NMHs) in therapeutischer Dosierung** erlitten haben.

Zum Zeitpunkt der Entlassungen im Jahre 2011 gab es zu dieser Konstellation zwar noch keine explizite Leitlinienempfehlung, jedoch zeigte sich in einer Studie, dass die Rate an GI-Blutungen unter einer Therapie mit einem Vitamin-K Antagonisten in der gleichen Größenordnung lag, wie unter einer Doppelplättchenaggregation [119]. Aus diesem Grund konnte man annehmen, dass eine PPI-Therapie auch in diesem Fall als Ulkusprophylaxe gerechtfertigt sei und somit die Patienten in dieser Situation der Gruppe 1 zugeordnet werden konnten. Inzwischen ist diese Zuteilung auch durch die neue S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit aus dem Jahre 2016 [116] abgesichert. Hier heißt es in Statement 7.7:

*„Wenn eine gastroduodenale Ulkusblutung unter einer Dauertherapie mit [...] NOAK und/oder VKA auftritt, soll eine Dauertherapie mit einem PPI vorgenommen werden“.*

**Anmerkung:**

Wie bereits oben erwähnt, waren keine Patienten mit NOAKs unter der untersuchten Patientenpopulation. Auch wenn die Leitlinie nur NOAKs und

VKAs aufzählt, wurden in dieser Arbeit Patienten unter NMHs in therapeutischer Dosierung dieser Gruppe zugerechnet.

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe.

Allerdings wurde zur initialen Blutungsbehandlung auch eine zweifache SD mit zeitlicher Begrenzung im Brief akzeptiert. Unbegrenzte zweifache SD wurde als inkorrekte Therapiedauer gewertet und führte zu einer Zuordnung in Hauptgruppe 2.

**Untergruppe G:**

Diese Untergruppe fasst Patienten zusammen, bei denen bei asymptomatischer H. pylori-Gastritis eine **HP-Eradikation** durchgeführt wurde.

In der Leitlinie HP 2009; Komplex V.10. heißt es hierzu [7]:

*„Für die Erstbehandlung einer H.-pylori-Infektion sollte eine mindestens einwöchige Triple-Therapie bestehend aus einem PPI und Clarithromycin plus Metronidazol oder Amoxicillin eingesetzt werden.“*

**Akzeptierte PPI-Dosis:**

PPI-Dosis gemäß Eradikationsschema und auf die Zeit der Eradikationsbehandlung begrenzt. Wurden die PPIs über die Eradikation hinaus verschrieben, so wurden die Patienten in Gruppe 2 eingeordnet. Bei komplizierterer HP-Gastritis z.B. mit Ulcus ventriculi wurde eine Nachbehandlung mit einem PPI in einfacher SD bis zur Kontroll-Gastroskopie akzeptiert.

### **Untergruppe H:**

Hierbei handelt es sich um Patienten bei denen ein sogenanntes **idiopathisches Ulkus** (d.h. Ulkus ohne erkennbare Ursache, z.B. HP negativ und tNSAR negativ) gefunden wurde.

Die Empfehlung der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] lautet hierzu in Komplex VII.12.:

*„Wenn keine Ursache für gastroduodenale Ulzera (idiopathische Ulzera) gefunden wird, sollte eine PPI-Dauermedikation erfolgen.“*

### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkustherapie bzw. kurzzeitig, falls im Brief begrenzt, auch zweifache SD bis zur Ulkusabheilung.

### **Untergruppe I:**

Untergruppe I beinhaltet Patienten mit Diagnose einer **Refluxerkrankung (ERD oder NERD)**.

Die Empfehlung zur PPI-Therapie in diesem Fall stammt aus der DGVS Leitlinie Gastroösophagealer Reflux von 2005 [117] Themenkomplex V.:

*„Die Akutbehandlung der ERD sollte mit einem PPI begonnen werden. Eine Dosissteigerung kann erforderlich sein, wenn unter der Anfangsdosierung keine Beschwerdefreiheit eintritt. Nach einigen Wochen wird bei Nachlassen der Beschwerden die Intensität der Behandlung durch Dosisreduktion versuchsweise abgebaut.“*

### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

PPI zeitlich begrenzt bzw. Empfehlung zur Dosisreduktion bzw. on demand Empfehlung. Wurde bei dieser Indikation eine Dauertherapie verordnet, so wurden die Patienten der Hauptgruppe 2 zugeordnet.

### **Untergruppe J:**

Bei Patienten mit **M. Crohn des oberen GI-Traktes** wird in der S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2009 [7] in Komplex VII.10. eine PPI-Therapie empfohlen:

*„Crohn-assoziierte gastroduodenale Ulzera oder deren Komplikationen sollten primär mit Glukokortikoiden in Kombination mit einem PPI behandelt werden.“*

### **Akzeptierte PPI-Dosis:**

Behandlung mit PPI in einfacher SD zur Ulkusprophylaxe bzw. kurzzeitig, falls im Brief begrenzt, auch zweifache SD bis zur Abheilung der Crohn-Läsionen.

### **Untergruppe K:**

Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe mit **verschiedenen Krankheitsbildern**, bei denen PPI **zeitlich begrenzt** eingesetzt werden können.

- a) Gastritis (histologisch) oder Erosionen in der ÖGD
- b) klinisch V.a. Gastritis mit rez. Erbrechen bzw. akuter Übelkeit ohne ÖGD
- c) Mallory-Weiss-Läsion
- d) Ösophagus- und Fundusvarizen-Blutung + Ligaturulzera
- e) funktionelle Dyspepsie, Reizmagen
- f) Soorösophagitis
- g) Gastroenteritis mit Erbrechen

Die Krankheitsbilder sind zum Teil banaler Natur (z.B. chemische Gastritis) und zum Teil sehr selten (z.B. Soorösophagitis) im Kollektiv vertreten. Eine spezielle Erwähnung in den Leitlinien findet sich nicht. Allerdings entspricht der zeitlich begrenzte Einsatz gängiger Lehrbuchmeinung (erosive Gastritis) oder ist als probatorische Therapie gängige Praxis (Therapieversuch mit PPI bei Reizmagen). Wurde die Akuttherapie allerdings im Brief zeitlich nicht begrenzt, so wurde der Patient der Hauptgruppe 2 zugeordnet.

**Akzeptierte PPI-Therapie:**

Einfache SD mit zeitlicher Begrenzung zur Behandlung der akuten Beschwerden.

Die nachfolgende Abbildung 11 fasst die Untergruppe A-K im Überblick zusammen:

<b>Untergruppe</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>A</b>	Obere GI-Blutung unter ASS
<b>B</b>	ASS oder Clopidogrel oder Prasugrel + Ulkus(anamnese)
<b>C</b>	ASS + Begleitmedikation ohne Ulkus(anamnese)
<b>Ca</b>	ASS + Clopidogrel
<b>Cb</b>	ASS + tNSAR
<b>Cc</b>	ASS + Coxib + Risikofaktor
<b>Cd</b>	ASS + Kortikosteroid
<b>Ce</b>	ASS + OAK/NMH/Faktor Xa-Hemmer
<b>D</b>	ASS oder Clopidogrel + Risikofaktor
<b>E</b>	tNSAR oder Coxib + Risikofaktor
<b>F</b>	Ulkusblutung unter Antikoagulation
<b>G</b>	HP - Eradikation
<b>H</b>	Idiopathisches Ulkus
<b>I</b>	Refluxerkrankung
<b>J</b>	M. Crohn
<b>K</b>	Verschiedene

Abbildung 11: Untergruppenübersicht der Hauptgruppe 1 + 2

### **2.4.3. Vorstellung der Untergruppen L-R aus Hauptgruppe 3**

#### **Untergruppe L:**

Es wurden Patienten zusammengefasst, die an einem **Tumor mit erhöhtem Risiko für eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (OGI-Trakt)** erkrankt waren. Es handelte sich hierbei um Patienten mit einem Ösophagus-, Magen- oder Dünndarmkarzinom.

#### **Untergruppe M:**

Diese Untergruppe beinhaltet Patienten, die an einem Tumor **ohne erhöhtes Blutungsrisiko im oberen Gastrointestinaltrakt** erkrankt sind, die aber gleichzeitig **mit einer blutungsrelevanten Medikation**, z.B. tNSAR, Blutverdünnung oder Kortikosteroide behandelt werden.

#### **Untergruppe N:**

In dieser Untergruppe wurden Patienten **mit hämatologischen Erkrankungen (z.B. Lymphome)** zusammengefasst, bei denen gleichzeitig **eine blutungsrelevante Medikation** wie z.B. tNSAR, Blutverdünnung oder Kortikosteroide, vorlag.

#### **Untergruppe O:**

Patienten mit PPI-Dauertherapie nach Whipple- bzw. Pankreas-OP.

#### **Untergruppe P:**

Hierbei handelt es sich um Patienten, die nach Interventionen am Ösophagus z.B. Dilatationen oder Bougierungen von Stenosen mit PPI dauerhaft behandelt wurden.

**Untergruppe Q:**

Hierzu zählen Patienten mit asymptomatischen Ösophagus- und/oder Fundusvarizen und dauerhafter PPI-Therapie.

**Untergruppe R:**

Diese Untergruppe beinhaltet Patienten mit gastralen Angiodysplasien oder GAVE-Syndrom mit und ohne Blutung.

Die nachfolgende Abbildung 12 fasst die Untergruppe L-R im Überblick zusammen.

<b>Untergruppe</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>L</b>	Obere GI-Karzinome mit erhöhtem Blutungsrisiko
<b>M</b>	Obere Gi-Karzinome + blutungsrelevante Medikation
<b>N</b>	Hämatologische Erkrankungen + blutungsrelevante Medikation
<b>O</b>	Whipple- bzw. Pankreasoperation
<b>P</b>	Interventionen am Ösophagus
<b>Q</b>	Ösophagus-/Fundusvarizen
<b>R</b>	Angiodysplasien oder GAVE-Syndrom

Abbildung 12: Untergruppenübersicht der Hauptgruppe 3



#### **2.4.4. Vorstellung der Untergruppen S-Y der Hauptgruppe 4**

##### **Untergruppe S:**

Patienten mit einem soliden Tumor **ohne** erhöhtes Risiko für eine OGI-Blutung und auch im Gegensatz zur Untergruppe M **ohne** Risikofaktor (Blutverdünnung und /oder Kortikosteroid) für eine OGI-Blutung, die aber dennoch mit einer PPI-Empfehlung entlassen wurden.

##### **Untergruppe T:**

Hier wurden Patienten zusammengefasst, die eine maligne hämatologische Erkrankung (z.B. Lymphom) aufwiesen. Allerdings im Unterschied zu Untergruppe N **ohne** gleichzeitige blutungsrelevante Medikation.

##### **Untergruppe U:**

Hierbei handelt es sich um Patienten, die mit einer Monotherapie von ASS, VKA, Kortikosteroid, Coxib oder tNSAR behandelt wurden ohne, dass einer der Risikofaktoren für eine obere GI-Blutung aus Hauptgruppe 1 oder 2 vorlag und die dennoch mit einer dauerhaften PPI-Empfehlung entlassen wurden.

##### **Untergruppe V:**

Beinhaltet Patienten, die mit der Kombination aus OAK und Kortikosteroid behandelt wurden, jedoch unter keiner das OGI-Blutungsrisiko beeinflussenden Erkrankung (wie z.B. Ulcus ventriculi) litten und dennoch mit PPI entlassen wurden.

##### **Untergruppe W:**

Untergruppe W fasst Patienten zusammen, die mit einer Gastroenteritis mit Hauptsymptom Diarrhoe bzw. mit Clostridien-Enteritis stationär behandelt wurden und mit einer PPI-Empfehlung nach Hause entlassen wurden.

**Untergruppe X:**

Es handelt sich hierbei um Patienten mit einem stationären Aufenthalt im Rahmen einer akuten Pankreatitis.

**Untergruppe Y:**

Dies ist von den Krankheitsbildern eine sehr heterogene Gruppe. Es wurden hier Patienten zugeordnet, die aus den unterschiedlichsten Gründen eine stationäre Behandlung benötigten und mit einem PPI entlassen wurden. Es handelt sich hierbei z.B. um Patienten mit Blutzuckerentgleisungen, Pneumonie oder Exsikkosen.

Die nachfolgende Abbildung 13 fasst die Untergruppe S-Y im Überblick zusammen:

<b>Untergruppe</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>S</b>	Solider Tumor ohne Blutungsrisiko und ohne blutungsrelevante Medikation
<b>T</b>	Hämatologische Erkrankungen ohne blutungsrelevante Medikation
<b>U</b>	Monotherapie mit ASS, VKA, Kortikosteroid, Coxib oder tNSAR ohne weiteren Risikofaktor
<b>V</b>	OAK + Kortikosteroid ohne Blutungsrisiko
<b>W</b>	(Infektiöse) Gastroenteritis
<b>X</b>	Akute Pankreatitis
<b>Y</b>	Verschieden

Abbildung 13: Untergruppenübersicht der Hauptgruppe 4

## **2.5 Statistik**

Es erfolgte die Berechnung des Durchschnittsalters und des Geschlechterverhältnisses sowie die Bestimmung des prozentualen Anteils des jeweils eingesetzten PPI-Wirkstoffs. Ferner wurden das Durchschnittsalter, das Maximal- und das Minimalalter bestimmt. Neben dem Anteil von Briefen mit PPI-Empfehlung zu Briefen ohne PPI-Empfehlung insgesamt wurden für die Hauptgruppen 1-4 die jeweiligen Anteile berechnet. Auch für die Untergruppen wurden die Anzahl der jeweils mit den verschiedenen Krankheitsbildern behandelten Patienten bestimmt und in tabellarischer Form aufbereitet.

### 3. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 1.1.2011 bis 30.6.2011 wurden insgesamt 1740 Patienten aus der untersuchten Klinik entlassen. 44 Behandlungsfälle konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden, da kein Arztbrief erstellt worden war. Weitere 84 Briefe wurden nicht miteinbezogen, da die Patienten während des stationären Aufenthaltes verstorben waren. Von den verbleibenden 1612 Entlassungsbriefen enthielten **804 Briefe keine Empfehlung** bezüglich einer PPI-Therapie und wurden somit auch von der Auswertung ausgeschlossen (siehe Abbildung 9). **808 Entlassungsbriefe wiesen eine PPI-Empfehlung** auf. Das entspricht einem **Anteil von 50,1%** und zeigt, dass im untersuchten Kollektiv jeder zweite Patient mit einem PPI aus der stationären Behandlung entlassen wurde.

Das **Durchschnittsalter** der Patienten, die mit einem PPI entlassen wurden, lag bei 67 Jahren, wobei die Altersspanne von 19 bis 97 Jahre reichte.

435 Männer standen 373 Frauen gegenüber, was einem **Geschlechterverhältnis** von 53,8% zu 46,2% entspricht.

Die Verteilung des im jeweiligen Arztbrief aufgeführten **PPI-Wirkstoffs** stellte sich wie folgt dar:

In 695 Fällen (86%) wurde Pantoprazol, in 66 Fällen (8,2%) Omeprazol und bei 47 Patienten (5,8%) Esomeprazol empfohlen.

Jeder Brief, der eine PPI-Empfehlung enthielt, wurde hinsichtlich einer leitliniengerechten PPI-Indikation geprüft und jeweils einer der **4 Hauptgruppen** zugeordnet. Zu den Charakteristika der einzelnen Hauptgruppen sei auf den Material- und Methodenteil verwiesen.

### 3.1 Verteilung der Hauptgruppen 1-4 (Abbildung 14)

Insgesamt wurde in der Auswertung bei 459 von 808 Entlassungsbriefen eine indikationsgerechte PPI-Empfehlung dokumentiert (Gruppe 1+2). Dies entspricht einem Prozentanteil von 56,8%. Hiervon entfielen 344 Briefe (42,6%) auf Hauptgruppe 1 und enthielten folglich eine korrekte Dosierungs- bzw. Therapiedauerempfehlung. 115 Briefe (14,2%) wurden jedoch aufgrund einer nicht leitlinienkonformen empfohlenen PPI-Dosis oder Einnahmedauer der Hauptgruppe 2 zugeordnet. Bei 159 Patienten (19,7%) lag eine unsichere Indikation zur PPI-Therapie vor. Sie wurden in Hauptgruppe 3 eingruppiert. Bei 190 Briefen (23,5%) lag keine Indikation zur PPI-Therapie vor, weshalb die Zuteilung zur Hauptgruppe 4 erfolgte.

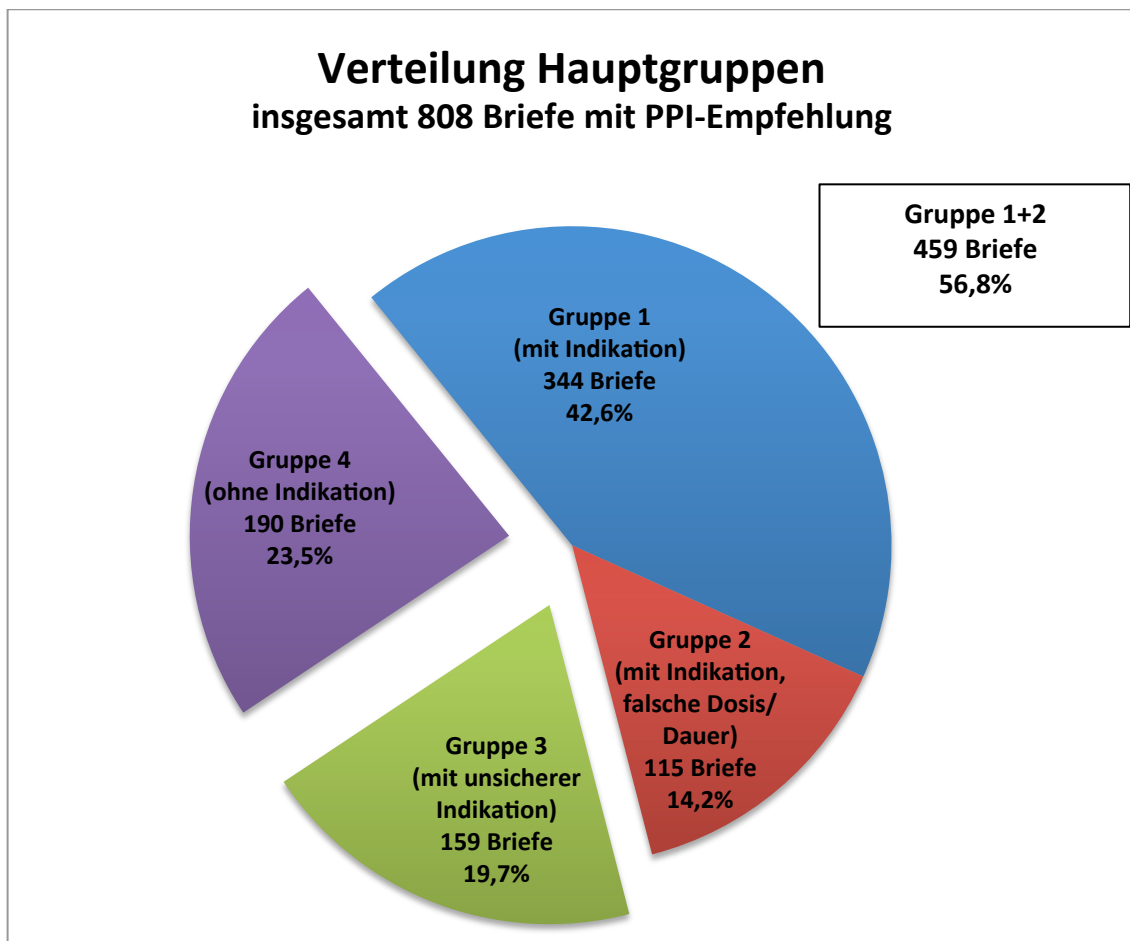


Abbildung 14: Verteilung der Hauptgruppen 1-4

Um innerhalb der Hauptgruppen genauer differenzieren zu können, wurden zu jeder Hauptgruppe Untergruppen gebildet. Zur Definition der Untergruppen sei erneut auf den Material- und Methodenteil verwiesen. Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse der Untergruppenzuordnung nachfolgend in Form von drei Tabellen dargestellt. In Tabelle 2 werden die Untergruppen der Hauptgruppen 1+2 gezeigt, Tabelle 3 enthält die genauere Differenzierung der Hauptgruppe 3 und aus Tabelle 4 sind die Untergruppenanteile der Hauptgruppe 4 ersichtlich.

### ***3.2 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 1 + 2 (Tabelle 2)***

In Tabelle 2 sind Patienten aufgeführt, die mit einer leitliniengerechten PPI-Therapie entlassen wurden. Je nach Indikation sind die entsprechenden Untergruppen A bis K mit einer kurzen Beschreibung ersichtlich. Zusätzlich kann in der Spalte „PPI- Dosierung“ die in der jeweiligen Untergruppe akzeptierte leitlinienkonforme Dosierung (1xSD/2xSD) und Therapiedauer (z.B. begrenzt) abgelesen werden. Sollte im Arztbrief eine für die jeweilige Indikation zu hohe Dosierung oder fälschlicherweise keine Begrenzung der Therapiedauer empfohlen sein, führte dies zu einer Umgruppierung des Patienten von Gruppe 1 in Gruppe 2. In der letzten Spalte kann man den Anteil der Briefe mit falscher Dosis/Dauer bezogen auf die jeweilige Untergruppe ablesen. Am Ende der Tabelle sind in den letzten beiden Zeilen die Summen der Untergruppen mit den jeweiligen Prozentsätzen von Gruppe 1 und Gruppe 2 sowie der beiden Gruppen zusammen bezogen auf alle eingeschlossenen Entlassungsbriefe abzulesen.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass im untersuchten Kollektiv die Untergruppe D zahlenmäßig am Größten ist. 90 Briefe von 459 Briefen entfielen auf diese Gruppe. Hierbei handelt es sich um Patienten, denen ein PPI als Ulkus- bzw. Blutungsprophylaxe bei einer Medikation mit ASS oder Clopidogrel und gleichzeitig vorliegendem Risikofaktor empfohlen wurde.

Es folgen mit 54 Briefen die Untergruppe Ka (histologisch nachgewiesene Gastritis), mit 53 Briefen die Untergruppe H (idiopathisches Ulkus) und mit 52 Briefen die Untergruppe G (HP-Eradikation). Eine weitere zahlenmäßig relevante Untergruppe stellt Patienten mit Einnahme eines tNSARs und gewissen Risikofaktoren wie z.B. Alter über 65 Jahre dar. Auf diese Untergruppe E entfielen 46 Patienten.

Bezogen auf alle Briefe mit richtiger Indikation (459 Briefe) wurde in 25,1% eine zur jeweiligen Indikation nicht korrekte Dosierung des PPIs oder eine fehlende Begrenzung der Therapiedauer dokumentiert.

Auffällig ist diesbezüglich vor allem Untergruppe I. Zur Behandlung einer GERD ist laut Leitlinie die PPI-Therapie nur zeitlich begrenzt oder zumindest als Step-down-Therapie mit Ausschleichen des PPIs empfohlen. Nur bei rezidivierenden Beschwerden ist eine Dauertherapie nötig. In etwa 2/3 der Fälle, nämlich bei 20 von 31 Patienten, fehlte eine entsprechende zeitliche Begrenzung der Therapie. Auch Untergruppe K weist einen mit etwa 50% (37 von 73 Briefen) relativ hohen Anteil an Briefen auf, bei denen die zeitliche Begrenzung der Therapie im Arztbrief fehlt. Gelegentlich wurde mit der doppelten Standarddosis behandelt. Umgekehrt fällt auf, dass im Rahmen der Empfehlung zur HP-Eradikation (Gruppe G) bei nur 3 von 52 Briefen, das entspricht einem Anteil von 5,7% der Fälle, die zeitliche Begrenzung der PPI-Therapie vergessen wurde.

<b>Tabelle 2:</b> <b>Ergebnisübersicht für Gruppe 1 (mit Indikation) und</b> <b>Gruppe 2 (mit Indikation, aber z.B. falscher Dosierung/Therapiedauer)</b>								
Untergruppe	Beschreibung	PPI-Dosierung SD entspricht Standarddosis lt. Hersteller	Anzahl Briefe Gruppe 1	Anzahl Briefe Gruppe 2	Summe Briefe Gruppe 1 + Gruppe 2	Prozent- anteil Gruppe 2 zu Gruppe 1		
				Dauer/ Dosis				
A	ASS (Clopidogrel)+ OGI- Blutung	1xSD zur Rezidiv- Prophylaxe	23	5	28	18%		
		2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert		Dauer ∅ begrenzt				
B	ASS (Clopidogrel) + Ulkus	1xSD zur Rezidiv- Prophylaxe	8	3	11	27%		
		2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert		Dauer ∅ begrenzt				
C	ASS + Begleitmedikation	a	Clopidogrel	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	5	4	9	44%
				Dosis zu hoch				
		b	tNSAR	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	12	5	17	29%
				Dosis zu hoch				
		c	Coxib + RF	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	2	1	3	33%
Dosis zu hoch								
d	Kortikosteroid	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	21	4	25	16%		
		Dosis zu hoch						
e	OAK/ NMH Faktor-Xa- Hemmer	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	13	0	13	0%		



Untergruppe	Beschreibung	PPI-Dosierung SD entspricht Standarddosis lt. Hersteller	Anzahl Briefe Gruppe 1	Anzahl Briefe Gruppe 2	Anzahl Briefe Gruppe 1 + Gruppe 2	Prozent- anteil Gruppe 2 zu Gruppe 1
				Dauer/ Dosis		
D	<b>ASS (Clopidogrel) + RF</b> (Alter >60 Jahre oder multimorbide Patienten)	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	<b>78</b>	<b>12</b>  Dosis zu hoch	<b>90</b>	<b>13%</b>
E	<b>tNSAR (Coxib) + RF</b> (Alter >65, Z.n. GI-Blutung bzw. Z.n. Ulkus, OAK, Kortikosteroid)	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	<b>39</b>	<b>7</b>	<b>46</b>	<b>15%</b>
		2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert		4x Dosis zu hoch für Indikation, 3x fehlende Begrenzung		
F	<b>OAK/NMH/Faktor-Xa- Hemmer + Ulkusblutung</b>	1xSD zur Ulkus- / Blutungs- Prophylaxe	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>33%</b>
		2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert		2x fehlende Begrenzung		
G	<b>HP-Eradikation</b>	2xSD nach Eradikations- schema	<b>49</b>	<b>3</b>  1x Dosis zu hoch 1x nicht begrenzt 1x beides	<b>52</b>	<b>6%</b>
H	<b>Idiopathisches Ulkus (z.B. H. pylori neg. und tNSAR neg.)</b>	1xSD zur Ulkugetherapie	<b>40</b>	<b>13</b>	<b>53</b>	<b>25%</b>
		2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert		2x Dosis zu hoch 11x nicht begrenzt		
I	<b>ERD / NERD</b>	1xSD oder 2xSD mit Begrenzung oder Hinweis auf Step-down oder on- Demand Therapie	<b>11</b>	<b>20</b>  18x nicht begrenzt 2x beides	<b>31</b>	<b>65%</b>

Untergruppe	Beschreibung		PPI-Dosierung SD entspricht Standarddosis lt. Hersteller	Anzahl Briefe Gruppe 1	Anzahl Briefe Gruppe 2	Anzahl Briefe Gruppe 1 + Gruppe 2	Prozent- anteil Gruppe 2 zu Gruppe 1	
					Dauer/ Dosis			
J	Crohn des oberen GI- Traktes + Kortikosteroid		1xSD zur Ulkus-/Blutungs- Prophylaxe	2	0	2	0%	
			2xSD zeitlich begrenzt akzeptiert					
K	PPI zeitlich begrenzt bei verschiedenen Krankheitsbildern	A	histologisch Gastritis	1xSD zeitlich begrenzt zur Akut- Behandlung	26	28	54	52%
						25X Dauer ∅ begrenzt 3x beides		
		B	klinisch Gastritis		0	3	3	100%
						Dauer ∅ begrenzt		
		C	Mallory- Weiss- Läsion		1	1	2	50%
						Dauer ∅ begrenzt		
		D	Ösophagus- und Fundus- varizen- blutung		6	3	9	33%
						Dauer ∅ begrenzt		
E	funktionaler Dyspepsie	0	1	1	100%			
			Dauer ∅ begrenzt					
F	Soor- ösophagitis	0	1	1	100%			
			Dauer ∅ begrenzt					
G	Gastro- enteritis mit Erbrechen	3	0	3	0%			
<b>Summe gesamt</b>			<b>344</b>	<b>115</b>	<b>459</b>	<b>25%</b>		
<b>Prozent gesamt</b>			<b>42,6%</b>	<b>14,2%</b>	<b>56,8%</b>	<b>-</b>		

Tabelle 2: Ergebnisübersicht Gruppe 1 und Gruppe 2

### **3.2 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 3 (Tabelle 3)**

In Tabelle 3 ist die genaue Aufschlüsselung der Hauptgruppe 3 in die Untergruppen L bis R zusammengefasst. Bei Patienten, die Gruppe 3 zugeordnet wurden, erscheint eine PPI-Therapie plausibel und wurde von den beteiligten Gastroenterologen ebenfalls als sinnvoll erachtet. Allerdings ist die PPI-Gabe nicht durch eine eindeutige Studienlage belegt. In der Spalte „Begründung für PPI“ wird eine mögliche Erklärung für eine PPI-Therapie dargelegt. In der Spalte „Anzahl Briefe Gruppe 3“ kann die Zahl der PPI-Empfehlungen zur jeweiligen Untergruppe entnommen werden. In den letzten beiden Spalten kann abgelesen werden, dass von den 808 Briefen 159 Briefe dieser Gruppe zugeteilt wurden. Dies entspricht einem Anteil von 19,7% der gesamten Briefe mit einer PPI-Empfehlung.

Auffällig ist hierbei, dass es mit den Untergruppen L und M zwei Untergruppen gibt, die eine große Anzahl an Patienten enthalten. Untergruppe L beinhaltet Patienten mit einem Tumor des oberen GI-Traktes z.B. ein Ösophagus- oder Magenkarzinom. Bei diesen Erkrankungen erscheint es sinnvoll als Blutungsprophylaxe einen PPI einzusetzen ohne dass dies explizit in Leitlinien empfohlen wird. Immerhin wurden 61 Briefe dieser Gruppe zugeordnet. Untergruppe M ist mit 62 Patienten gleich groß. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und gleichzeitig einer Begleitmedikation (z.B. ein tNSAR), die das Risiko für ein gastroduodenales Ulkus und eine Blutung erhöht. Laut (Leitlinien)-Empfehlungen ist bei diesen Risikomedikationen nur bei hohem Alter, Multimorbidität oder Ulkusblutung in der Anamnese eine PPI-Therapie indiziert (vgl. Untergruppe E und F). Dennoch scheint es grundsätzlich sinnvoll aufgrund der Schwere der Erkrankung und der psychischen Belastung eine PPI-Therapie zu empfehlen. Für die Untergruppe N, die maligne hämatologische Erkrankungen enthält, kann man ähnlich argumentieren. Interessant ist auch die Untergruppe Q. Es handelt sich hierbei um Patienten mit asymptomatischen Ösophagus- oder Fundusvarizen ohne Zeichen einer kürzlich stattgehabten Blutung und ohne Beschwerden im Sinne einer GERD. Oft erhalten diese Patienten eine PPI-Therapie mit der

Überlegung mögliche Säureschäden im Falle eines stillen Refluxes zu minimieren. Dies wurde aber in Studien nicht evaluiert. Die anderen Erkrankungen wie Angiodysplasien oder postoperative Zustände nach Whipple-OP bzw. postinterventionelle Zustände z.B. nach Ösophagusdilatation bei z.B. Achalasie spielen zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle.

<b>Tabelle 3:</b>			
<b>Ergebnisübersicht für Gruppe 3 (Indikation bedingt richtig, aber keine eindeutige Studienlage)</b>			
<b>Untergruppe</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Begründung für PPI</b>	<b>Anzahl Briefe Gruppe 3</b>
<b>L</b>	<b>Tumor <u>mit erhöhtem Risiko für eine OGI-Blutung (z.B. Magenkarzinom)</u></b>	Ösophagus-, Magen -und Dünndarmtumore sind direkt der Magensäure ausgesetzt. Ein PPI könnte vor einer Blutung schützen	61
<b>M</b>	<b>Solider Tumor <u>ohne erhöhtes Risiko für eine OGI-Blutung (z.B. Bronchialkarzinom), jedoch mit Blutverdünnung und/oder Kortikosteroid und/oder tNSAR</u></b>	Jede Tumorerkrankung, auch wenn sie nicht im OGI-Trakt liegt, stellt einen erheblichen Stressfaktor dar. Liegt zusätzlich eine das Ulkus-/ OGI-Blutungsrisiko steigernde Begleitmedikation vor, so scheint eine PPI-Therapie angebracht	62
<b>N</b>	<b>Maligne hämatologische Erkrankung (z.B. Lymphom), mit Risikofaktor Blutverdünnung und/oder Kortikosteroid und /oder tNSAR</b>	Jede maligne hämatologische Erkrankung, stellt einen erheblichen Stressfaktor dar. Liegt zusätzlich eine das Ulkus-/ OGI-Blutungsrisiko steigernde Begleitmedikation vor, so scheint eine PPI-Therapie angebracht	12
<b>O</b>	<b>Z.n. Pankreasresektion bzw. Whipple-OP</b>	Patienten nach Whipple OP leiden häufig unter epigastrischen Schmerzen und Dyspepsie.	4
<b>P</b>	<b>Z.n. Interventionen am Ösophagus</b>	Nach Interventionen am Ösophagus erscheint eine konsequente Säuresuppression von Vorteil zu sein.	7

<b>Untergruppe</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Begründung für PPI</b>	<b>Anzahl Briefe Gruppe 3</b>
<b>Q</b>	<b>Asymptomatische Ösophagus- und Fundusvarizen</b>	Letztlich ist unklar, ob bei Vorhandensein von Ösophagus- oder Fundusvarizen eine konsequente Säuresuppression von Vorteil ist. Es ist jedenfalls oft geübte Praxis.	11
<b>R</b>	<b>Angiodysplasie mit und ohne Blutung, GAVE-Syndrom</b>	Bei Blutungen aus Angiodysplasien oder bei einer GAVE kann ein Vorteil für eine PPI-Therapie angenommen werden.	2
<b>Summe gesamt</b>			<b>159</b>
<b>Prozent gesamt</b>			<b>19,7%</b>

Tabelle 3: Ergebnisübersicht Gruppe 3

### **3.4 Verteilung der Untergruppen der Hauptgruppe 4 (Tabelle 4)**

In Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Gruppe 4 dargestellt. Zusätzlich zu den jeweiligen Untergruppen (S bis Y) und einer Beschreibung der Untergruppencharakteristika wird in der Spalte „Kommentar“ die nicht-indikationsgerechte PPI-Gabe kurz kommentiert und eine mögliche Erklärung gegeben. Auch in dieser Tabelle lässt sich in der letzten Spalte die Anzahl der zur jeweiligen Untergruppe zugehörigen Briefe ablesen. In den letzten beiden Zeilen sind wieder die Summen der Untergruppen sowie der Prozentanteil an allen Briefen mit PPI-Empfehlung ablesbar.

Eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten entfällt in Hauptgruppe 4 auf die Untergruppen S und T. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer soliden Tumorerkrankung außerhalb des Gastrointestinaltraktes oder mit einer hämatologischen malignen Systemerkrankung. Im Gegensatz zu den Patienten mit ähnlichen Erkrankungen aus Gruppe 3 (Untergruppe M und N) liegt bei diesen Patienten aber kein zusätzlicher Risikofaktor z.B. in Form eines tNSAR, Antikoagulation oder Kortikoidtherapie vor. Somit besteht prinzipiell auch keine Indikation zu einer PPI-Therapie. Sie wurde aber in 71 bzw. 21 Fällen bei Entlassung auch nach Beendigung des stationären Aufenthaltes weiter empfohlen. Diese Kategorie steht für den Hauptteil oder für fast 57,86% der Entlassungen mit überflüssiger PPI-Empfehlung.

Eine weitere relativ große Patientengruppe (Untergruppe U) nahm eine gastrointestinale Blutung fördernde Medikamente wie OAKs, Kortikosteroide oder tNSAR als Monotherapie ein. Jedoch wiesen diese Patienten keine weiteren Risikofaktoren auf. Sie waren jung, relativ gesund und ohne Anamnese für eine Ulkuserkrankung. Dennoch wurden 44 dieser Patienten mit einem PPI entlassen, wofür es keine rechtfertigende Indikation gab. Auch 9 Patienten mit führendem Symptom einer Diarrhoe z.B. bei Clostridiencolitis (Untergruppe W) und 10 Patienten, die mit akuter Pankreatitis stationär aufgenommen worden waren (Untergruppe X), erhielten überflüssigerweise

nach Genesung und Entlassung eine Empfehlung zum Weiterführen der PPI-Therapie.

Schließlich finden sich 32 Patienten in Untergruppe Y, die ein Sammelbecken für verschiedenste stationär behandelte Patienten darstellt. So wurden Patienten mit BZ-Entgleisungen oder Pneumonien während des Aufenthaltes aus verschiedenen Gründen mit einem PPI behandelt und diese Medikation ohne ersichtlichen Grund nach Entlassung weitergeführt.



<b>Tabelle 4:</b> <b>Ergebnisübersicht für Gruppe 4 (keine Indikation für eine PPI-Therapie, aber mit PPI-Empfehlung entlassen)</b>			
<b>Untergruppe</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Kommentar</b> <i>(und mögliche Erklärung)</i>	<b>Anzahl Briefe Gruppe 4</b>
<b>S</b>	<b>Solider Tumor ohne erhöhtes Risiko für eine OGI- Blutung (z.B. Bronchialkarzinom)</b> <i>(im Gegensatz zu Untergruppe M (Gruppe3) ohne relevante Begleitmedikation)</i>	Bei weitgehend normalem Blutbild und normaler Blutgerinnung kein erhöhtes OGI-Blutungsrisiko. Vermutlich PPI-Gabe bei allgemeinem Unwohlsein und Übelkeit z.B. im Rahmen einer Chemotherapie	71
<b>T</b>	<b>Maligne hämatologische Erkrankung (z.B. Lymphom)</b> <i>(im Gegensatz zu Untergruppe N (Gruppe 3) ohne relevante Begleitmedikation)</i>	Bei weitgehend normalen Blutbild und normaler Blutgerinnung kein erhöhtes OGI-Blutungsrisiko. Vermutlich PPI-Gabe bei allgemeinem Unwohlsein und Übelkeit z.B. im Rahmen einer Chemotherapie	21
<b>U</b>	<b>Monotherapie ASS, Blutverdünnung (z.B. OAK), Kortikosteroid, Coxib oder tNSAR ohne Risikofaktoren der Gruppe 1 und 2</b>	Nach evidenzbasierten Gesichtspunkten gibt es keine Begründung für die Empfehlung des PPI im Arztbrief in dieser Patientengruppe. Häufig Fortsetzung der bereits seit Jahren bestehenden häuslichen Medikation.	44
<b>V</b>	<b>Kombination aus OAK und Kortikosteroid</b>	Nach evidenzbasierten Gesichtspunkten gibt es keine Begründung für die Empfehlung des PPIs im Arztbrief in dieser Patientengruppe.	3
<b>W</b>	<b>Gastroenteritis mit Hauptsymptom Diarrhoe bzw. Clostridien Enteritis</b>	Nach evidenzbasierten Gesichtspunkten gibt es keine Begründung für die Empfehlung des PPIs im Arztbrief in dieser Patientengruppe.	9

<b>Untergruppe</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Kommentar (und mögliche Erklärung)</b>	<b>Anzahl Briefe Gruppe 4</b>
<b>X</b>	<b>Pankreatitis</b>	Nach evidenzbasierten Gesichtspunkten gibt es keine Begründung für die Empfehlung des PPIs im Arztbrief in dieser Patientengruppe.	10
<b>Y</b>	<b>Sonstige</b> <i>(z.B. BZ-Entgleisung, Pneumonie usw.)</i>	Diese Patienten befanden sich aufgrund verschiedenster Erkrankungen in stationärer Behandlung und wurden mit PPIs entlassen. Häufig wurde die häusliche Medikation unverändert fortgesetzt.	32
<b>Summe gesamt</b>			<b>190</b>
<b>Prozent gesamt</b>			<b>23,5%</b>

Tabelle 4: Ergebnisübersicht Gruppe 4

## 4. Diskussion

### **Bisherige Studienlage:**

Es existieren mehrere Untersuchungen, die zeigen, dass PPIs ohne allgemein gesicherte Indikation im Krankenhaus neu angesetzt und in der Folge von den Hausärzten weiterverschrieben werden [120]–[124]. Diese Studien wurden in Irland, den USA, den Niederlanden und in Schweden durchgeführt und beschreiben daher die Situation im Ausland. Die Rate an PPIs, die im Krankenhaus ohne adäquate Indikation begonnen und bei Entlassung nicht beendet wurde, reicht in diesen Studien von 33%-80%.

Aus Deutschland existiert eine breit angelegte Untersuchung aus dem Jahre 2012, wobei die Datenerhebung in den Jahren 2006 und 2007 stattgefunden hat [125]. In dieser Untersuchung von Ahrens et al. wurden in 35 Hausarztpraxen in Mecklenburg-Vorpommern die Krankenhausentlassungsbriefe von AOK-Patienten, die eine PPI-Empfehlung enthielten, analysiert. Aufgrund des Studiendesigns betrachtet diese deutsche Untersuchung nicht nur die Entlassungen aus einem Krankenhaus, sondern schloss Patienten mit Entlassungsbriefen aus über 30 Krankenhäusern ein. Auch der Einfluss der Krankenhausentlassungsempfehlung auf das weitere hausärztliche Verschreibungsverhalten wurde untersucht. Das Fazit der Studie war, dass insgesamt 23% der Entlassungsbriefe eine PPI-Empfehlung aufwiesen. Hiervon wiesen 52% der Fälle keine gesicherte PPI-Indikation auf. Bei 13% der PPI-Empfehlungen lag eine unsichere Indikation vor und nur in 35% konnte eine durch Leitlinien gesicherte Indikation ermittelt werden. Ferner zeigen die Daten, dass nicht-indizierte PPI-Therapien teilweise länger als sechs Monate im ambulanten Bereich weitergeführt wurden.

### **Eigene Arbeit in diesem Kontext:**

Im Gegensatz hierzu hat sich die vorliegende Arbeit auf eine einzige Krankenhausabteilung beschränkt. Bei dieser Klinik handelt es sich um eine

gastroenterologische Fachabteilung mit dem zusätzlichen Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie. Aufgrund der vielen gastroenterologischen Krankheitsbilder war eine im Vergleich zu allgemeininternistischen Abteilungen höhere Verschreibungsrate von PPIs zu erwarten. Dies bestätigte sich in meiner Untersuchung. So lag der Anteil an PPI-Empfehlungen in den Arztbriefen mit etwa 50% im Vergleich zu 23% deutlich über dem Anteil aus der Studie von Ahrens et al.

Theoretisch ist in einer gastroenterologischen Abteilung ein höheres Bewusstsein für potentielle Nebenwirkungen von PPIs und eine bessere Bekanntheit der Studienlage bzgl. der indikationsgerechten Therapie zu erwarten. In der Tat, zeigen die von mir erhobenen Daten, dass die nicht-indikationsgerechte Verschreibungsquote (Hauptgruppe 4) mit 23,5% deutlich unterhalb der Quote von 52% aus der Studie von Ahrens et al. liegt. Auch ist der Anteil niedriger als in den anderen oben erwähnten internationalen Studien (33%-80%). Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass in meiner Untersuchung eine Gruppe mit nur bedingt richtiger Indikation (Hauptgruppe 3) hinzugefügt wurde, die noch einmal 19,7% der Fälle enthält. Je nachdem, wie man diese Fälle nun bewertet – dies ist nur subjektiv und nicht evidenzbasiert möglich – würde der Anteil falscher bzw. nicht-sicher indikationsgerechter PPI-Empfehlung (Hauptgruppe 3+4) auf 43,2% steigen und sich hiermit fast im Bereich der bisher veröffentlichten Studien bewegen.

Im Gegensatz dazu machen Entlassungen mit eindeutig richtiger Indikation (Hauptgruppe 1+2) 56,8% der Fälle aus. Zieht man hiervon die Fälle mit falscher Dosierung bzw. nicht-leitliniengerechter empfohlener Therapiedauer ab, so bleiben nur 42,6% der untersuchten Briefe mit gänzlich korrekter PPI-Empfehlung übrig. Dies macht deutlich, dass auch in dieser gastroenterologischen Fachabteilung noch erhebliches Verbesserungspotential besteht.

Eine weitere interessante Erkenntnis dieser Arbeit lässt sich aus den Hauptgruppen 1 und 2 mit den jeweiligen Untergruppen ableiten. So gibt es

Krankheitsbilder, bei denen eine klare Empfehlung zur PPI-Therapie (z.B. GERD) vorliegt. Allerdings wurde in 65% der Fälle die Therapiebegrenzung vergessen und/oder eine zu hohe Dosis eingesetzt. Bei anderen Krankheitsbildern wie z.B. bei der HP-Eradikation trat dieser Effekt mit nur 6% vergessenen Therapiebegrenzungen oder Dosierungsfehlern so gut wie nicht auf. Offenbar sind sich die Anwender bzgl. Dosierung und Behandlungsdauer bei einigen Therapieindikationen sicherer als bei anderen.

### **Problematik einer übermäßigen nicht-indizierten PPI-Therapie:**

Die in der Einleitung erwähnten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind zwar insgesamt selten, es kamen aber mitunter auch lebensbedrohliche Komplikationen vor. So traten unter PPI-induzierter Hypomagnesiämie Herzrhythmusstörungen und zerebrale Krampfanfälle auf. Bzgl. des Risikos für andere Komplikationen ist die Studienlage nicht eindeutig. Es gibt aber eine große Zahl an Fallberichten und Studien, die ein gesteigertes Risiko für eine interstitielle Nephritis, infektiologische Komplikationen und einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel mit Erhöhung der Rate an Hüft- und Wirbelfrakturen beschreiben. Letzterer Punkt wurde sogar von der FDA aufgegriffen und führte zu einer Warnung vor einer gesteigerten Frakturrate durch eine PPI-Therapie im Jahre 2010.

Vielen dieser Studien haftet der Makel an, dass es sich um retrospektive Analysen handelt und die Ergebnisse statistisch unsauber sind. Vor allem Confounding-Faktoren werden als Bias angeführt. Gleichzeitig existieren auch Studien und sogar Metaanalysen, die keinen steigernden Effekt auf das Risiko an einer der angesprochenen unerwünschten Nebenwirkungen zu erkranken aufzeigen.

Im Vergleich zur Anzahl der weltweit eingenommenen PPIs liegen die gefundenen unerwünschten Nebenwirkungen und Risiken im vernachlässigbaren Bereich. Daher gibt es bisher keine Empfehlung von Fachgesellschaften eine PPI-Therapie bei gegebener Indikation abzusetzen. Allerdings sind sich sowohl die Verfasser von Positivstudien als auch von

Negativstudien einig, dass der nicht-indizierte Einsatz von PPIs aus medizinischer Sicht nicht zu rechtfertigen ist. An dieser Stelle sei noch einmal auf den Rebound-Effekt verwiesen. So können dyspeptische Beschwerden bei zuvor gesunden Patienten durch ein Weglassen einer vorherigen PPI-Therapie erst ausgelöst werden. Man muss annehmen, dass PPIs gesunde Patienten krank machen können und folglich durch eine nicht-indikationsgerechte Verschreibung von PPIs der oberste Grundsatz eines Arztes „nihil nocere“ gebrochen wird.

Insbesondere die wirtschaftlichen Aspekte sind in einem Gesundheitssystem mit begrenzten finanziellen Ressourcen nicht zu vernachlässigen. In Deutschland sind nicht-medizinisch indizierte Verschreibungen von Medikamenten nach §12 Absatz 1 des Sozialgesetzbuchs 5 (SGB V) zu unterlassen [126]. Im ambulanten Sektor kann ein Verstoß gegen dieses sogenannte Wirtschaftlichkeitsgebot zu Regressen führen. Zwar hat sich die Situation nach Ablauf des Patentschutzes für die PPIs etwas entspannt, da durch die Verfügbarkeit von Generika die Tagestherapiekosten erheblich gefallen sind. So kostet z.B. eine Packung mit 7 Tabletten Omeprazol 20mg im Internet 2,95 Euro und somit ca. 42 Cent pro Tablette. Je nach Packungsgröße liegt dieser Preis auch deutlich niedriger. Allerdings werden PPIs in einer solchen Menge und steigenden Anzahl verschrieben, dass sie noch immer einen erheblichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen darstellen. So wurden allein im Jahr 2014 in Deutschland 3,475 Milliarden definierte Tagesdosen an PPIs eingesetzt [56].

#### **Schwächen der Arbeit:**

Eine Schwäche stellt natürlich das retrospektive Design der Erhebung mit Gewinnung der Informationen aus den Entlassungsbriefen dar. So erfolgte die Anamnese z.B. hinsichtlich eines Ulkusleidens oder die Dokumentation von relevanten Begleiterkrankungen nicht standardisiert und lückenlos. Letztlich

konnten nur Informationen verwertet werden, die aus dem Arztbrief oder der Patientenakte ersichtlich waren.

Ein nicht unerhebliches Problem stellt auch die Zuteilung zu den jeweiligen Hauptgruppen 1 bis 4 dar. Entscheidend für die Aussage der Arbeit ist vor allem die Trennung zwischen Hauptgruppe 1 und 2 gegenüber Hauptgruppe 3 und 4. An dieser Stelle verläuft die Grenze zwischen einer PPI-Empfehlung mit bzw. ohne leitliniengestützter oder evidenzbasierter Grundlage. Da es letztlich aber nicht für alle möglichen Fälle eindeutige Leitlinienempfehlungen gab, sondern beispielsweise nur Lehrbuchmeinungen, bleibt die Einteilung zwischen Hauptgruppe 1 und 2 sowie 3 und 4 in manchen Fällen angreifbar. Im Zweifelsfall wurde die Zuteilung im Konsens zwischen zwei Fachärzten für Gastroenterologie getroffen. Abmildernd sei gesagt, dass die streitbaren Fälle zahlenmäßig einen sehr geringen Teil der untersuchten Briefe ausmachen. Eine Verschiebung einiger weniger Fälle von Hauptgruppe 1 oder 2 in Hauptgruppe 3 oder 4, hätte nur eine geringe Veränderung der erhobenen Zahlen und Prozentsätze zur Folge.

Problematisch ist auch die Abgrenzung von Hauptgruppe 3 gegenüber Hauptgruppe 4. Ob eine PPI-Therapie im einen oder anderen Krankheitsfall zwar vorstellbar, aber bisher nicht untersucht (Gruppe 3) ist, oder, ob es keine Indikation für eine Therapie gibt (Gruppe 4), basiert teilweise auf der persönlichen Einschätzung. Überhaupt stellt die Hauptgruppe 3 insofern eine Besonderheit dieser Studie dar, als die große Mehrheit (ca. 80% der Patienten) eine Tumorerkrankung aufwies. Dies basiert auf der Struktur der Klinik (Schwerpunkt Gastroenterologie und Onkologie). Würde man onkologische Patienten nicht erfassen, erhöht sich zwangsläufig die Rate richtig positiver Empfehlungen bzw. sinkt der Anteil fraglicher Indikationen für eine PPI-Therapie. Hier könnte es im Falle einer abweichenden Bewertung zu größeren Verschiebungen kommen. Letztlich spielt dies aber für die Aussage, dass zu viele PPIs bei Krankenhausentlassung ohne gesicherte Indikation empfohlen wurde keine Rolle.

**Ausblick und weitere Studienmöglichkeiten:**

Natürlich lassen sich die hier erhobenen Daten nicht auf andere gastroenterologische Fachabteilungen übertragen. Hierzu wären multizentrische Studien erforderlich. Der Chefarzt der Abteilung hat die Ergebnisse dieser Erhebung zum Anlass genommen, im Rahmen einer abteilungsinternen Fortbildung auf die Problematik der nicht indikationsgerechten PPI-Verschreibung hinzuweisen. Es wurde ein kritischeres Verschreibungsverhalten angemahnt, und die Entlassungsbriefe sollten zukünftig genauer auf eine indikationsgerechte PPI-Empfehlung geprüft werden. Auch sollte bei gewissen Krankheitsbildern (z.B. GERD) verstärkt auf die empfohlene Dosierung und Therapiedauer geachtet werden.

Prinzipiell erstaunt, wie groß sich Hauptgruppe 3 ausnimmt, also die Gruppe mit gut vorstellbaren und auf den ersten Blick sinnvoll erscheinenden Indikationen für eine PPI-Therapie, ohne direkte Empfehlung durch Leitlinien oder eindeutige evidenzbasierte Studienlage. Hier sind weitere Forschungsanstrengungen nötig, um in Zukunft sicherer arbeiten zu können. Dies wäre bei knappen Ressourcen im Gesundheitswesen nicht nur aus ökonomischer Sicht, sondern vor allem auch aus medizinisch-ethischer Sicht wichtig, um den Patienten durch ein falsches Verschreibungsverhalten von PPIs keinen Schaden zuzufügen, andererseits ihm aber keinen potenziellen Nutzen vorzuenthalten.

Unklar bleibt bei dieser Untersuchung ferner, ob die im Arztbrief empfohlene PPI-Therapie auch wirklich durch den Hausarzt weiterverschrieben wurde. Nur dann wäre der oben beschriebene medizinische und ökonomische Schaden auch wirklich eingetreten. Die Untersuchung von Ahrens [125] zeigt, dass dies häufig der Fall ist und Hausärzte zunächst einmal die im Krankenhaus begonnene und im Entlassungsbrief empfohlene Therapie fortsetzen. Auch der umgekehrte Fall ist beschrieben, nämlich, dass gerechtfertigte Therapien im Krankenhaus beendet oder nicht begonnen wurden, der Hausarzt aber die Therapie in diesem Fall auch nicht wieder eingeleitet hat [127], [128].



Hier wären weiterführende Untersuchungen interessant. Die Versorgungsforschung ist in diesem Zusammenhang besonders gefragt.

Schließlich wartet die Medizin fortwährend mit Innovationen auf. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren die heute breit eingesetzten NOAKS noch nicht auf dem Markt. Auch andere neue Medikamente könnten Einfluss auf die Notwendigkeit einer PPI-Therapie haben oder zu bisher nicht bekannten Wechselwirkungen führen. Auf der anderen Seite stellen sich manche Interaktionen im Verlauf als nicht so gravierend heraus wie initial befürchtet. Dies konnte z.B. eindrucksvoll an der Problematik der Interaktion von PPI und Plättchenhemmern beobachtet werden. Nach initialem Hype ist die Diskussion diesbezüglich in den letzten Jahren deutlich ruhiger geworden. Ärzte, die PPIs einsetzen und verordnen, müssen fortwährend die aktuellen Publikationen verfolgen und ihr Verordnungsverhalten der aktuellen Studienlage anpassen.

#### **Fazit und kritische Gesamtbeurteilung:**

**Egal wie streng oder liberal man die Verordnung von PPIs in dieser Studie wertet – nur in 42,6% absolut richtige Empfehlung (Hauptgruppe 1), oder in 76,5% vertretbare Empfehlung (Hauptgruppe 1-3) – kann als Schlussfolgerung festgehalten werden, dass der Einsatz von PPIs zu häufig und teilweise unkritisch erfolgt. Dies stellt zweifelsohne eine Herausforderung für die Kliniken dar. Bei optimaler Schulung aller Mitarbeiter und kritischer Durchsicht aller Arztbriefe durch Oberärzte und Chefarzt dürfte es die Hauptgruppen 2 und 4 nicht geben. In einer solchen, realistischer Weise nur schwer zu erreichenden Situation, blieben immer noch 20% diskutabile Empfehlungen (Hauptgruppe 3) für eine PPI-Medikation. Für diese Fälle würde man sich klärende Studien oder Stellungnahmen der Fachgesellschaften wünschen.**

## 5. Zusammenfassung

Protonenpumpenhemmer (PPIs) zählen weltweit zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln. Sie galten sehr lange Zeit als sichere Medikamente. In den letzten Jahren sind in zahlreichen Studien aber auch unerwünschte Nebenwirkungen der PPIs beschrieben worden. Dies betrifft vor allem die PPI-Langzeittherapie. Es wurde über ein gesteigertes Risiko für Infektionen und Frakturen, Elektrolytveränderungen (Calcium, Magnesium) und die Entwicklung einer interstitiellen Nephritis berichtet. Es gibt klare, durch Leitlinien abgesicherte Indikationen für eine PPI-Therapie. Hierzu zählen die Refluxerkrankung, die Behandlung und Prävention peptischer Ulzera, die HP-Eradikation und, zumindest bedarfsweise, der Reizmagen. In vielen Fällen sind auch Dosis und Zeitdauer der PPIs vorgegeben. Darüber hinaus gibt es Erkrankungen, die eine PPI-Medikation sinnvoll erscheinen lassen ohne dass es hierfür eine evidenzbasierte Studienlage gibt.

Ziel dieser Arbeit war es zu erfassen, wie viele Patienten einer gastroenterologischen Fachabteilung mit einer PPI-Medikation aus der stationären Behandlung entlassen wurden und in wie vielen Fällen diese Empfehlung indikations-, dosis- und zeitgerecht war.

Mittels des Krankenhausinformationssystems „Meierhofer<sup>®</sup> Clinical Competence (MCC)“ wurden alle Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 1.1.2011 bis 30.06.2011 aus der Medizinischen Klinik II (Gastroenterologie und Onkologie) des Klinikums Aschaffenburg – Alzenau entlassen worden waren. In die Untersuchung wurden nur Entlassungsbriefe einbezogen, die eine Empfehlung für eine PPI-Therapie aufwiesen. Briefe von Patienten, die keine PPI-Empfehlung enthielten oder während ihres stationären Aufenthaltes verstorben waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Von 1612 eingeschlossenen Arztbriefen im oben genannten Zeitraum enthielten 808

Briefe eine Empfehlung für eine weiterführende PPI-Therapie. Dies entspricht einem Anteil von etwa 50%.

Jeder Fall wurde anschließend nach Auswertung des Arztbriefes einer von vier Hauptgruppen (Gruppe 1-4) wie folgt zugeteilt:

Gruppe 1: PPI-Empfehlung leitliniengerecht, korrekte Dosis und Therapiedauer

Gruppe 2: PPI-Empfehlung leitliniengerecht, aber falsche Dosis oder fehlende Angabe zur Therapiedauer

Gruppe 3: PPI-Empfehlung sinnvoll, aber nicht durch Leitlinien oder Studien abgesichert

Gruppe 4: PPI-Empfehlung ohne Indikation

Um innerhalb der jeweiligen Hauptgruppen weiter differenzieren zu können, wurden zusätzliche Untergruppen gebildet. Darin wurden die vorhandenen bzw. nicht-vorhandenen Indikationen zur PPI-Therapie und relevante Begleitmedikationen zahlenmäßig erfasst.

Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, dass von 808 ausgewerteten Briefen 343 eine leitliniengerechte Indikation aufwiesen, korrekte Angaben zu Dosis und Dauer enthielten, und somit Gruppe 1 zugeordnet wurden. Das entspricht einem Anteil von 42%. Weitere 116 Briefe (14%) enthielten ebenfalls eine richtige Indikation, wurden aber auf Grund einer falschen oder fehlenden Angabe zur Dosis und/oder Dauer in Gruppe 2 eingruppiert. Auf Gruppe 3 entfiel mit 159 Briefen ein Anteil von knapp 20%, auf Gruppe 4 mit 190 Briefen ein Anteil von etwa 23%.

Im Vergleich zu anderen nationalen und internationalen Erhebungen liegt der Anteil an mit PPI entlassenen Patienten in der von mir untersuchten gastroenterologischen Fachabteilung erwartungsgemäß deutlich höher. Auch der Anteil an Patienten mit indikationsgerechter PPI-Empfehlung war in meiner Untersuchung vergleichsweise größer. Allerdings zeigt meine Arbeit auch, dass eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten mit falscher Dosierung/

Therapiedauer oder mit unsicherer bzw. fehlender Indikation entlassen wurde. Einschränkend ist der monozentrische Charakter, die retrospektive Datenerhebung aus Arztbriefen nach der Entlassung sowie in streitbaren Fällen die Gruppeneinteilung zu nennen.

Als Schlussfolgerung kann festgehalten werden, dass egal wie streng oder liberal man den Einsatz von PPIs betrachtet, deren Verordnung im Arztbrief (zu)häufig und unkritisch erfolgt. Zwar wurden in 42% eine absolut richtige Empfehlung (Hauptgruppe 1) bzw. in 76% eine vertretbare Empfehlung im Entlassungsbrief (Hauptgruppe 1-3) ausgesprochen, jedoch stehen dem 14% Empfehlungen mit inkorrekt Dosis bzw. Therapiedauer (Hauptgruppe 2) und etwa 23% Fälle mit fehlender Indikation (Hauptgruppe 4) gegenüber. Selbst wenn es gelänge durch gezielte Schulungsmaßnahmen aller Mitarbeiter bzw. durch kritische Durchsicht aller Entlassungsbriefe durch Oberärzte und Chefarzt die nicht-leitlinienkonformen PPI-Empfehlungen im Arztbrief zu eliminieren, blieben immer noch 20% diskutabile Empfehlungen (Hauptgruppe 3) bestehen. Hierzu würde man sich klärende Studien oder Stellungnahmen der Fachgesellschaften wünschen.

## Literaturverzeichnis

- [1] K. Schwarz, „Ueber penetrierende Magen- und Jejunalgeschüre.“, *Beiträge zur Klinischen Chirurgie*, Bd. 67, S. 96–128, 1910.
- [2] J. W. Black, W. a. M. Duncan, C. J. Durant, C. R. Ganellin, und E. M. Parsons, „Definition and Antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-receptors“, *Nature*, Bd. 236, Nr. 5347, S. 385–390, Apr. 1972.
- [3] W. Schepp, „Proton pump inhibitory therapy: then and now.“, *Yale J. Biol. Med.*, Bd. 69, Nr. 2, S. 175–186, 1996.
- [4] J. W. McRorie, J. A. Kirby, und P. B. Miner, „Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists: Rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing“, *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, Bd. 5, Nr. 2, S. 57–62, Mai 2014.
- [5] M. Salas, A. Ward, und J. Caro, „Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials“, *BMC Gastroenterol.*, Bd. 2, S. 17, Juli 2002.
- [6] P. O. Katz, L. B. Gerson, und M. F. Vela, „Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 108, Nr. 3, S. 308–328, März 2013.
- [7] W. Fischbach *u. a.*, „S3-Guideline „Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease“ of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) in cooperation with the German Society for Hygiene and Microbiology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition e. V., German Society for Rheumatology, AWMF-Registration-no. 021 / 001“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 47, Nr. 12, S. 1230–1263, Dez. 2009.
- [8] F. L. Lanza, F. K. L. Chan, und E. M. M. Quigley, „Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 104, Nr. 3, S. 728–738, März 2009.
- [9] F. Akram, Y. Huang, V. Lim, P. J. Huggan, und R. A. Merchant, „Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications?“, *Australas. Med. J.*, Bd. 7, Nr. 11, S. 465–470, Nov. 2014.
- [10] I. Forgacs und A. Loganayagam, „Overprescribing proton pump inhibitors“, *BMJ*, Bd. 336, Nr. 7634, S. 2–3, Jan. 2008.

- [11] „Protonenpumpenhemmer: zu häufige Verordnung und Risiken bei Dauertherapie“, *Arzneimittelbrief* 2008, Nr. 42, 49.
- [12] F. Hoffmann, G. Glaeske, und G. Schmiemann, „Steigende Verordnungszahlen von Protonenpumpenhemmern im ambulant-ärztlichen Bereich über die Jahre 2005 – 2013“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 53, Nr. 02, S. 95–100, Feb. 2015.
- [13] W. Schepp, „Magen und Duodenum, 5.2 Physiologie“, in *Gastroenterologie: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis*, 1. Aufl., Bd. Band 1, J. F. Riemann, W. Fischbach, P. R. Galle, und J. Mössner, Hrsg. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2010, S. 463–485.
- [14] G. Sachs, C. Prinz, D. Loo, K. Bamberg, M. Besancon, und J. M. Shin, „Gastric acid secretion: activation and inhibition.“, *Yale J. Biol. Med.*, Bd. 67, Nr. 3–4, S. 81–95, 1994.
- [15] E. Fellenius *u. a.*, „Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) ATPase“, *Nature*, Bd. 290, Nr. 5802, S. 159–161, März 1981.
- [16] J. M. Shin und G. Sachs, „Pharmacology of Proton Pump Inhibitors“, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, Bd. 10, Nr. 6, S. 528–534, Dez. 2008.
- [17] L. Olbe, E. Carlsson, und P. Lindberg, „A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole“, *Nat. Rev. Drug Discov.*, Bd. 2, Nr. 2, S. 132–139, Feb. 2003.
- [18] J. M. Shin und G. Sachs, „Pharmacology of Proton Pump Inhibitors“, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, Bd. 10, Nr. 6, S. 528–534, Dez. 2008.
- [19] K. Munson, R. Garcia, und G. Sachs, „Inhibitor and Ion Binding Sites on the Gastric H,K-ATPase<sup>†</sup>“, *Biochemistry (Mosc.)*, Bd. 44, Nr. 14, S. 5267–5284, Apr. 2005.
- [20] J. M. Shin, M. Homerin, F. Domagala, H. Ficheux, und G. Sachs, „Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in vitro and in vivo“, *Biochem. Pharmacol.*, Bd. 71, Nr. 6, S. 837–849, März 2006.
- [21] J. Gerloff, A. Mignot, H. Barth, und K. Heintze, „Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole“, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Bd. 50, Nr. 4,

S. 293–297, 1996.

[22] R. Huber, M. Hartmann, H. Bliesath, R. Lühmann, V. W. Steinijans, und K. Zech, „Pharmacokinetics of pantoprazole in man“, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, Bd. 34, Nr. 5, S. 185–194, Mai 1996.

[23] B. D. Landes, J. P. Petite, und B. Flouvat, „Clinical pharmacokinetics of lansoprazole“, *Clin. Pharmacokinet.*, Bd. 28, Nr. 6, S. 458–470, Juni 1995.

[24] T. Lind *u. a.*, „Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole In patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 14, Nr. 7, S. 861–867, Juli 2000.

[25] T. Ishizaki und Y. Horai, „Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 13 Suppl 3, S. 27–36, Aug. 1999.

[26] R.-S. Wedemeyer und H. Blume, „Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update“, *Drug Saf.*, Bd. 37, Nr. 4, S. 201–211, 2014.

[27] H. Sjövall, E. Björnsson, J. Holmberg, G. Hasselgren, K. Röhss, und M. Hassan-Alin, „Pharmacokinetic study of esomeprazole in patients with hepatic impairment“, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 14, Nr. 5, S. 491–496, Mai 2002.

[28] D. Pantoflickova, G. Dorta, M. Ravic, P. Jornod, und A. L. Blum, „Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 17, Nr. 12, S. 1507–1514, Juni 2003.

[29] P. Miner, P. O. Katz, Y. Chen, und M. Sostek, „Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 98, Nr. 12, S. 2616–2620, Dez. 2003.

[30] C. P. Dekkers, J. A. Beker, B. Thjodleifsson, A. Gabryelewicz, N. E. Bell, und T. J. Humphries, „Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 13, Nr. 1, S. 49–57, Jan. 1999.

- [31] C. J. Mulder, W. Dekker, und M. Gerretsen, „Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group“, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 8, Nr. 11, S. 1101–1106, Nov. 1996.
- [32] A. S. Mee und J. L. Rowley, „Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 10, Nr. 5, S. 757–763, Okt. 1996.
- [33] D. O. Castell, J. E. Richter, M. Robinson, S. J. Sontag, und M. M. Haber, „Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 91, Nr. 9, S. 1749–1757, Sep. 1996.
- [34] T. W. Chin, M. Loeb, und I. W. Fong, „Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 39, Nr. 8, S. 1671–1675, Aug. 1995.
- [35] S. Jaruratanasirikul und S. Sriwiriyan, „Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole“, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Bd. 54, Nr. 2, S. 159–161, Apr. 1998.
- [36] H. Blume, F. Donath, A. Warnke, und B. S. Schug, „Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors“, *Drug Saf.*, Bd. 29, Nr. 9, S. 769–784, 2006.
- [37] M. Robinson und J. Horn, „Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know“, *Drugs*, Bd. 63, Nr. 24, S. 2739–2754, 2003.
- [38] T. Ishizaki und Y. Horai, „Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 13 Suppl 3, S. 27–36, Aug. 1999.
- [39] J.-S. Hulot *u. a.*, „Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects“, *Blood*, Bd. 108, Nr. 7, S. 2244–2247, Okt. 2006.
- [40] A. R. Shuldiner *u. a.*, „Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy“, *JAMA*, Bd. 302, Nr. 8, S. 849–857, Aug. 2009.



- [41] M. Gilard *u. a.*, „Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 51, Nr. 3, S. 256–260, Jan. 2008.
- [42] S. A. Scott, A. O. Obeng, und J.-S. Hulot, „Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors“, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, Bd. 10, Nr. 2, S. 175–189, Feb. 2014.
- [43] D. J. Angiolillo *u. a.*, „Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies“, *Clin. Pharmacol. Ther.*, Bd. 89, Nr. 1, S. 65–74, Jan. 2011.
- [44] W. Fischbach, H. Darius, M. Gross, H. Koop, I. Kruck, und K. Petersen, „Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 48, Nr. 09, S. 1156–1163, Sep. 2010.
- [45] F. Hoffmann und G. Schmiemann, „Protonenpumpenhemmer - grundsätzlich zu viel oder manchmal auch zu wenig?“, in *BARMER GEK Arzneimittelreport 2014: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 26*, Asgard Verlagsservice, 2014, S. 127.
- [46] P. Moayyedi und N. J. Talley, „Gastro-oesophageal reflux disease“, *The Lancet*, Bd. 367, Nr. 9528, S. 2086–2100, Juni 2006.
- [47] W. Fischbach, P. Malfertheiner, J. C. Hoffmann, W. Bolten, M. Kist, und S. Koletzko, „Helicobacter Pylori and Gastroduodenal Ulcer Disease“, *Dtsch. Ärztebl. Int.*, Bd. 106, Nr. 49, S. 801–808, Dez. 2009.
- [48] C. M. Wilcox und B. I. Hirschowitz, „Treatment strategies for Zollinger–Ellison syndrome“, *Expert Opin. Pharmacother.*, Bd. 10, Nr. 7, S. 1145–1157, Mai 2009.
- [49] F. K. L. Chan und D. Y. Graham, „Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 19, Nr. 10, S. 1051–1061, Mai 2004.
- [50] „Coxibs plus PPIs for Patients With High Risk for Bleeding“, *Medscape*.

- [Online]. Verfügbar unter: <http://www.medscape.com/viewarticle/561009>.  
[Zugegriffen: 08-Sep-2015].
- [51] „Initial management strategies for dyspepsia“.
- [52] U. Schwabe und D. Paffrath, Hrsg., *Arzneiverordnungs- Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- [53] V. D. Corleto, S. Festa, E. Di Giulio, und B. Annibale, „Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm“, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 3–8, Feb. 2014.
- [54] J. P. Reilly, „Safety profile of the proton-pump inhibitors“, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, Bd. 56, Nr. suppl 4, S. S11–S17, Dez. 1999.
- [55] S. Haag, „Langzeit-Therapie mit Protonenpumpenhemmern: Wirklich unbedenklich?“, *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.*, Bd. 138, Nr. 45, S. 2319–2321, Okt. 2013.
- [56] J. Mössner, „The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors“, *Dtsch. Ärztebl. Int.*, Bd. 113, Nr. 27–28, S. 477–483, Juli 2016.
- [57] R. J. F. Laheij, „Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid–Suppressive Drugs“, *JAMA*, Bd. 292, Nr. 16, S. 1955, Okt. 2004.
- [58] S. E. Gulmez, A. Holm, H. Frederiksen, T. G. Jensen, C. Pedersen, und J. Hallas, „Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 167, Nr. 9, S. 950–955, Mai 2007.
- [59] T. K. Rantanen, E. I. T. Sihvo, J. V. Räsänen, und J. A. Salo, „Gastroesophageal Reflux Disease as a Cause of Death Is Increasing: Analysis of Fatal Cases After Medical and Surgical Treatment“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 102, Nr. 2, S. 246–253, Feb. 2007.
- [60] S. Dublin, R. L. Walker, M. L. Jackson, J. C. Nelson, N. S. Weiss, und L. A. Jackson, „Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study“, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, Bd. 19, Nr. 8, S. 792–802, Aug. 2010.
- [61] L. Estborn und S. Joelson, „Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies“,

- Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 42, Nr. 5, S. 607–613, Sep. 2015.
- [62] C. Williams, „Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy“, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, Bd. 15, Nr. 3, S. 511–521, Juni 2001.
- [63] J. Leonard, J. K. Marshall, und P. Moayyedi, „Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 102, Nr. 9, S. 2047–2056, Sep. 2007.
- [64] L. Gurian, T. T. Ward, und R. M. Katon, „Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection“, *Gastroenterology*, Bd. 83, Nr. 2, S. 465–469, Aug. 1982.
- [65] C. S. Kwok, A. K. Arthur, C. I. Anibueze, S. Singh, R. Cavallazzi, und Y. K. Loke, „Risk of *Clostridium difficile* Infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 107, Nr. 7, S. 1011–1019, Juli 2012.
- [66] S. Rashid *u. a.*, „Inappropriate Use of Gastric Acid Suppression Therapy in Hospitalized Patients with *Clostridium difficile*—Associated Diarrhea: A Ten-Year Retrospective Analysis“, *ISRN Gastroenterol.*, Bd. 2012, Mai 2012.
- [67] M. Epstein, S. McGrath, und F. Law, „Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 355, Nr. 17, S. 1834–1836, Okt. 2006.
- [68] M. Florentin und M. S. Elisaf, „Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge“, *World J. Nephrol.*, Bd. 1, Nr. 6, S. 151–154, Dez. 2012.
- [69] E. J. Hoorn, J. van der Hoek, R. A. de Man, E. J. Kuipers, C. Bolwerk, und R. Zietse, „A Case Series of Proton Pump Inhibitor–Induced Hypomagnesemia“, *Am. J. Kidney Dis.*, Bd. 56, Nr. 1, S. 112–116, Juli 2010.
- [70] M. Florentin und M. S. Elisaf, „Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge“, *World J. Nephrol.*, Bd. 1, Nr. 6, S. 151–154, Dez. 2012.
- [71] M. W. Hess, J. G. J. Hoenderop, R. J. M. Bindels, und J. P. H. Drenth, „Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition“,

*Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 36, Nr. 5, S. 405–413, Sep. 2012.

[72] V. Piezzi, G. A. Kullak-Ublick, und P. Glisenti, „78-jährige Patientin mit Unwohlsein, Schwindel, Apraxie und Krampfanfall unter Protonenpumpeninhibitorthherapie“, *Internist*, Bd. 55, Nr. 2, S. 199–205, Jan. 2014.

[73] D. A. Corley, A. Kubo, W. Zhao, und C. Quesenberry, „Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists Are Associated With Hip Fractures Among At-Risk Patients“, *Gastroenterology*, Bd. 139, Nr. 1, S. 93–101, Juli 2010.

[74] Y.-X. Yang, „Chronic PPI Therapy and Calcium Metabolism“, *Curr. Gastroenterol. Rep.*, Bd. 14, Nr. 6, S. 473–479, Dez. 2012.

[75] L. Nilas, C. Christiansen, und J. Christiansen, „Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy.“, *Gut*, Bd. 26, Nr. 3, S. 252–257, März 1985.

[76] G. W. Maier, M. E. Kreis, T. T. Zittel, und H. D. Becker, „Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs.“, *Ann. Surg.*, Bd. 225, Nr. 2, S. 181–192, Feb. 1997.

[77] O. Chonan, R. Takahashi, H. Yasui, und M. Watanuki, „Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole“, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, Bd. 44, Nr. 3, S. 473–481, Juni 1998.

[78] O. Chonan, R. Takahashi, H. Yasui, und M. Watanuki, „Effect of L-lactic acid on the absorption of calcium in gastrectomized rats“, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, Bd. 44, Nr. 6, S. 869–875, Dez. 1998.

[79] H. Koop, M. Klein, und R. Arnold, „Serum gastrin levels during long-term omeprazole treatment“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 4, Nr. 2, S. 131–138, Apr. 1990.

[80] T. Lind, C. Cederberg, H. Forssell, M. Olausson, und L. Olbe, „Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment“, *Scand. J. Gastroenterol.*, Bd. 23, Nr. 10, S. 1259–1266, Dez. 1988.

[81] L. Grimelius, H. Johansson, G. Lundqvist, A. Olazabal, J. H. Polak, und G. E. Pearce, „The parathyroid glands in experimentally induced

- hypergastrinemia in the rat“, *Scand. J. Gastroenterol.*, Bd. 12, Nr. 6, S. 739–744, 1977.
- [82] R. Gagnemo-Persson, A. Samuelsson, R. Håkanson, und P. Persson, „Chicken parathyroid hormone gene expression in response to gastrin, omeprazole, ergocalciferol, and restricted food intake“, *Calcif. Tissue Int.*, Bd. 61, Nr. 3, S. 210–215, Sep. 1997.
- [83] Y.-X. Yang, J. D. Lewis, S. Epstein, und D. C. Metz, „Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture“, *JAMA*, Bd. 296, Nr. 24, S. 2947, Dez. 2006.
- [84] C. Roux *u. a.*, „Increase in Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women Using Omeprazole“, *Calcif. Tissue Int.*, Bd. 84, Nr. 1, S. 13–19, Nov. 2008.
- [85] J. Ding, D. A. Heller, F. M. Ahern, und T. V. Brown, „The relationship between proton pump inhibitor adherence and fracture risk in the elderly“, *Calcif. Tissue Int.*, Bd. 94, Nr. 6, S. 597–607, Juni 2014.
- [86] S. L. Gray *u. a.*, „Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture and Change in Bone Density In Postmenopausal Women Results from the Women’s Health Initiative“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 170, Nr. 9, S. 765–771, Mai 2010.
- [87] S. J. Ruffenach, M. S. Siskind, und Y. H. Lien, „Acute interstitial nephritis due to omeprazole“, *Am. J. Med.*, Bd. 93, Nr. 4, S. 472–473, Okt. 1992.
- [88] F. Sierra, M. Suarez, M. Rey, und M. F. Vela, „Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 26, Nr. 4, S. 545–553, Aug. 2007.
- [89] L. Härmak, H. E. van der Wiel, M. C. H. de Groot, und A. C. van Grootheest, „Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis“, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Bd. 64, Nr. 6, S. 819–823, Dez. 2007.
- [90] N. Torpey, T. Barker, und C. Ross, „Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 19, Nr. 6, S. 1441–1446, Juni 2004.
- [91] G. Herold, *INNERE MEDIZIN 2015*. Köln: Herold, Gerd, 2014.
- [92] C. W. Howden, „Vitamin B12 Levels During Prolonged Treatment With

Proton Pump Inhibitors. [Review]“, *J. Clin. Gastroenterol.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 29–33, Jan. 2000.

[93] H. Koop, „Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 6, Nr. 4, S. 399–406, Aug. 1992.

[94] E. Kittang, E. Aadland, und H. Schjønsby, „Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor, gastric acid and pepsin in man“, *Gut*, Bd. 26, Nr. 6, S. 594–598, Juni 1985.

[95] J. R. Lam, J. L. Schneider, W. Zhao, und D. A. Corley, „Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency“, *JAMA*, Bd. 310, Nr. 22, S. 2435–2442, Dez. 2013.

[96] B. Hartman, M. Donnelly-VanderLoo, T. Watson, C. O’Connor, und J. Madill, „Proton-pump inhibitor therapy and vitamin B12 status in an inpatient hospital setting“, *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.*, S. 1–6, Juni 2016.

[97] W. P. J. den Elzen *u. a.*, „Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 27, Nr. 6, S. 491–497, März 2008.

[98] K. Wijarnpreecha, C. Thongprayoon, P. Panjawatanan, und P. Ungprasert, „Proton pump inhibitors and risk of dementia“, *Ann. Transl. Med.*, Bd. 4, Nr. 12, Juni 2016.

[99] N. Badiola *u. a.*, „The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production“, *PLoS ONE*, Bd. 8, Nr. 3, März 2013.

[100] M. K. Fallahzadeh, A. Borhani Haghighi, und M. R. Namazi, „Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease?“, *J. Clin. Pharm. Ther.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 125–126, Apr. 2010.

[101] H. W. Querfurth und F. M. LaFerla, „Alzheimer’s Disease“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 362, Nr. 4, S. 329–344, Jan. 2010.

[102] A. B. Lødrup, C. Reimer, und P. Bytzer, „Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment“, *Scand. J. Gastroenterol.*, Bd. 48, Nr. 5, S. 515–522, Mai 2013.

[103] K. E. L. McColl und D. Gillen, „Evidence That Proton-Pump Inhibitor

Therapy Induces the Symptoms it Is Used to Treat“, *Gastroenterology*, Bd. 137, Nr. 1, S. 20–22, Juli 2009.

[104] C. Reimer, B. Søndergaard, L. Hilsted, und P. Bytzer, „Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy“, *Gastroenterology*, Bd. 137, Nr. 1, S. 80–87, 87.e1, Juli 2009.

[105] M. Mazer-Amirshahi, P. M. Mullins, J. van den Anker, A. Meltzer, und J. M. Pines, „Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US emergency departments“, *Am. J. Emerg. Med.*, Bd. 32, Nr. 6, S. 618–622, Juni 2014.

[106] P. De Bruyne, T. Christiaens, R. Vander Stichele, und M. Van Winckel, „Changes in prescription patterns of acid-suppressant medications by Belgian pediatricians: analysis of the national database, [1997-2009]“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 58, Nr. 2, S. 220–225, Feb. 2014.

[107] S. Cai, L. A. García Rodríguez, E. L. Massó-González, und S. Hernández-Díaz, „Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 30, Nr. 10, S. 1039–1048, Nov. 2009.

[108] U. Schwabe und D. Paffrath, Hrsg., *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013.

[109] U. Schwabe und D. Paffrath, Hrsg., *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.

[110] Häussler, Höer, Hempel, B. Häussler, A. Höer, und E. Hempel, *Arzneimittel-Atlas 2014: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*, 1. Aufl. Springer, 2015.

[111] F. K. Friedenberg u. a., „Trends in gastroesophageal reflux disease as measured by the National Ambulatory Medical Care Survey“, *Dig. Dis. Sci.*, Bd. 55, Nr. 7, S. 1911–1917, Juli 2010.

[112] H. B. El-Serag, S. Sweet, C. C. Winchester, und J. Dent, „Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review“, *Gut*, Bd. 63, Nr. 6, S. 871–880, Juni 2014.

[113] S. Cai, L. A. García Rodríguez, E. L. Massó-González, und S. Hernández-Díaz, „Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 30, Nr. 10, S. 1039–1048, Nov. 2009.

- [114] M. Scheurlen, „Langzeitbehandlung mit Protonenpumpenhemmern: Wer braucht die Prophylaxe tatsächlich?“, *Internist*, Bd. 54, Nr. 3, S. 366–372, März 2013.
- [115] S. Shi und U. Klotz, „Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics“, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Bd. 64, Nr. 10, S. 935–951, Okt. 2008.
- [116] Autoren und Verantwortlich für die DGVS: „S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 54, Nr. 04, S. 1–1, Mai 2016.
- [117] H. Koop *u. a.*, „Consensus Conference of the DGVS on Gastroesophageal Reflux“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 43, Nr. 2, S. 163–164, Feb. 2005.
- [118] H. Koop *u. a.*, „S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 52, Nr. 11, S. 1299–1346, Nov. 2014.
- [119] T. A. Investigators, „Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 360, Nr. 20, S. 2066–2078, Mai 2009.
- [120] A. z. Mat Saad, N. Collins, M. m. Lobo, und H. j. O’Connor, „Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital“, *Int. J. Clin. Pract.*, Bd. 59, Nr. 1, S. 31–34, Jan. 2005.
- [121] R. J. Nardino, R. J. Vender, und P. N. Herbert, „Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 95, Nr. 11, S. 3118–3122, Nov. 2000.
- [122] H. Strid, M. Simrén, und E. S. Björnsson, „Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 18, Nr. 3, S. 570–575, März 2003.
- [123] D. A. Zink, M. Pohlman, M. Barnes, und M. E. Cannon, „Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 21, Nr. 10, S. 1203–1209, Mai 2005.
- [124] P. M. L. A. van den Bemt, N. Chaaouit, E. M. M. van Lieshout, und M. H.



J. Verhofstad, „Noncompliance with guidelines on proton pump inhibitor prescription as gastroprotection in hospitalized surgical patients who are prescribed NSAIDs“; *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 28, Nr. 8, S. 857–862, Aug. 2016.

[125] D. Ahrens, G. Behrens, W. Himmel, M. M. Kochen, und J.-F. Chenot, „Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care“, *Int. J. Clin. Pract.*, Bd. 66, Nr. 8, S. 767–773, Aug. 2012.

[126] „§ 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot“, *dejure.org*. [Online]. Verfügbar unter: [https://dejure.org/gesetze/SGB\\_V/12.html](https://dejure.org/gesetze/SGB_V/12.html). [Zugegriffen: 07-Nov-2016].

[127] B. Superceanu, S. Veldhuyzen van Zanten, C. Skedgel, M. Shepherd, und I. Sketris, „The rate of prescribing gastrointestinal prophylaxis with either a proton pump inhibitor or an H<sub>2</sub>-receptor antagonist in Nova Scotia seniors starting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy“, *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.*, Bd. 24, Nr. 8, S. 481–488, Aug. 2010.

[128] K. Johnell und J. Fastbom, „Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study“, *Clin. Drug Investig.*, Bd. 28, Nr. 11, S. 687–695, 2008.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken. Herzlichen Dank für die sehr gute fachliche Betreuung sowie die wertvollen Anregungen und Diskussionen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Einen persönlichen Dank möchte ich meinen Eltern, Gabriele und Dr. Wolfgang Wöppel aussprechen. Sie haben mir zunächst meine Ausbildung zur Hebamme und im Anschluss das Studium der Humanmedizin ermöglicht. Vielen Dank für die Förderung und vielseitige Unterstützung in allen Lebenslagen. Auch meinen Schwestern Sonja Greiner und Dr. Monika Wöppel-Braun danke ich.

Ebenso möchte ich meinen Schwiegereltern, Gerti und Harald Hüniger, für ihren Einsatz bei der Kinderbetreuung und ihre Hilfsbereitschaft während meines Studiums bedanken.

Bei meinem Mann, Dr. Matthias Hüniger, und meinen Kindern Sofia, Charlotte und Felix möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken. Nur mit ihrer uneingeschränkten Hilfe, ihrem Beistand und der liebevollen Unterstützung trotz vieler Entbehrungen konnte ich das Studium und diese Arbeit erfolgreich abschließen. Vielen Dank!