

Oft verordnet, aber wann absetzen und wie?

# Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind sehr häufig verschriebene Arzneimittel. In den USA belaufen sich die jährlichen Ausgaben für PPI auf knapp 14 Milliarden Dollar. Peptische Beschwerden sind häufig und Säureblocker sind hochpotente Medikamente (alle verfügbaren PPI erreichen eine Säuresuppression in >90%) mit insgesamt sehr guter Verträglichkeit, was den Marktwert gut erklärt. Es mehren sich nun Daten, welche einen Säurerebound nach Absetzen des PPI vermuten lassen. Dies wiederum führt dazu, dass die Patienten erneut zum PPI greifen und so quasi nicht mehr vom PPI wegkommen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die notwendige Dauer einer PPI-Therapie und einen kurzen Review über den Säurerebound nach Absetzen einer PPI-Einnahme.

## Dauer der PPI-Therapie bei bestimmten Indikationen (Tab.1)

Bei einer gastroösophagealen Refluxerkrankung mit schwerer Refluxösophagitis empfiehlt sich eine Therapie von 4–8 Wochen, um die entzündlichen Veränderungen komplett zur Abheilung zu bringen. Häufig muss bei höhergradiger Refluxösophagitis wegen Rezidivbeschwerden gar eine tiefdosierte Dauertherapie erfolgen.

Bei rein klinischem Verdacht auf eine Refluxerkrankung, der nachgewiesenen nicht-erosiven Form einer Refluxerkrankung, oder bei nachgewiesener leichtgradiger Refluxösophagitis erfolgt primär eine 4-wöchige PPI-Therapie.

PPIs sind auch ein fester Bestandteil der 7–14-tägigen Eradikationsbehandlung von *Helicobacter pylori*. Werden nur Antibiotika ohne Säureblocker verabreicht, kann der *Helicobacter* unter dem Säuremantel versteckt bleiben und die Antibiotika sind weniger gut wirksam. Bei einer unkomplizierter *Helicobacter*-induzierter Gastritis (Typ B-Gastritis) muss der PPI nicht länger als Antibiotika eingenommen werden.

Bei einem unkomplizierten gastroduodenalen Ulkusleiden ist eine PPI-Therapie für 6 Wochen empfohlen. Besteht ein kompliziertes gastroduodenales Ulkus (Blutung oder Perforation) ohne erkennbare Risikofaktoren (nicht-steroidale Antirheumatika oder Infektion mit *Helicobacter pylori*) muss eine PPI-Dauertherapie erfolgen. Bei kompliziertem Ulkus wegen *Helicobacter pylori* kann der PPI nach Eradikationsbehandlung abgesetzt werden. In dieser Situation ist aber sicher eine Testung des Eradikationserfolges empfohlen.



Dr. med.  
Marcel Halama  
Zürich

Bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden ohne Alarmsymptome (Gewichtsverlust, Erbrechen, Dysphagie, Blutungszeichen, Anämie, Alter >50 Jahren) erfolgt häufig auch eine probatorische PPI-Therapie (PPI-Trial). Hier empfiehlt sich primär eine Gabe über 2–4 Wochen. Bei fehlendem Ansprechen soll weiter abgeklärt werden.

Als **Ulkusprophylaxe** wird der PPI als Co-Medikation bei längerfristiger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika oder der Kombination Acetylsalicylsäure/Clopidogrel empfohlen. Hier sollte eine Standarddosis täglich eingenommen werden.

Auch auf der Intensivstation wird im Sinne der Stressulcusprophylaxe der PPI häufig eingesetzt. Bei dieser temporären Schutzindikation sollte der PPI am besten im Verlaufe des Spitalaufenthaltes bereits wieder abgesetzt werden.

Insgesamt sind alle verfügbaren PPI hochpotent und es existieren keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (Tab. 2).

## Das Absetzen des PPI

Grundsätzlich kann der PPI unabhängig der Einnahmedauer von einem Tag auf den anderen gestoppt und der Verlauf abgewartet werden. Kommt es nach Absetzen des PPI zu Rezidivbeschwerden muss die Indikation nochmals sorgfältig überprüft werden. Wurde der PPI in probatorischer Absicht verabreicht, sollte nun sicher eine ergänzende obere Panendoskopie zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Re-Therapie mit PPI erfolgen.

## Der Säurerebound

Der Protonenpumpeninhibitor führt zu einer Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in den Parietalzellen des Magens. Die Säuresekretion aus den gastralen Parietalzellen im Magenantrum ist eine komplexe Interaktion von endokrinen, parakrinen, autokrinen und neuronalen Modulatoren (Abbildung 1). Gastrin gilt hierbei als der wichtigste Mediator der Säuresekretion bei Magendehnung durch Mahlzeiten. Gastrin kann direkt stimulierend auf die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase wirken oder führt indirekt durch Stimulation von Enterochromaffin-like Cells (ECL-Zellen) zu Histaminfreisetzung, was dann auf die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase wirkt. Eine Therapie mit Säureblockern führt dementsprechend zu einer Hypergastrinämie und einer erhöhten ECL-Zellzahl (sogenannte erhöhte Säurebildungskapazität). Diese kommt nach Absetzen des PPI zum Tragen.

Zwei gute Studien wurden an asymptomatischen, gesunden Probanden durchgeführt.

Reimer et al (1) haben 118 gesunde Studenten untersucht. Entweder wurde während 12 Wochen Placebo verabreicht oder es

TAB. 1	Indikationen für eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren
	Symptomatische gastroösophageale Refluxerkrankung mit oder ohne Refluxösophagitis
	Peptische gastroduodenale Ulzera
	Zollinger-Ellisonssyndrom
	Begleitmedikation bei Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>
	Probatorisch bei Dyspepsie
	<b>Ulkusprophylaxe bei:</b>
	- Langfristige Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika und/oder Acetylsalicylsäure/Clopidogrel
	- Bei Patienten auf Intensivstationen zur Ulkusprophylaxe

TAB. 2 In der Schweiz verfügbare Protonenpumpeninhibitoren mit Standarddosis	
Pantoprazol	40mg
Lansoprazol	30mg
Dexlansoprazol	30mg
Omeprazol	20mg
Esomeprazol	20mg
Rabeprazol	20mg

ABB. 1 Physiologie der Magensäuresekretion

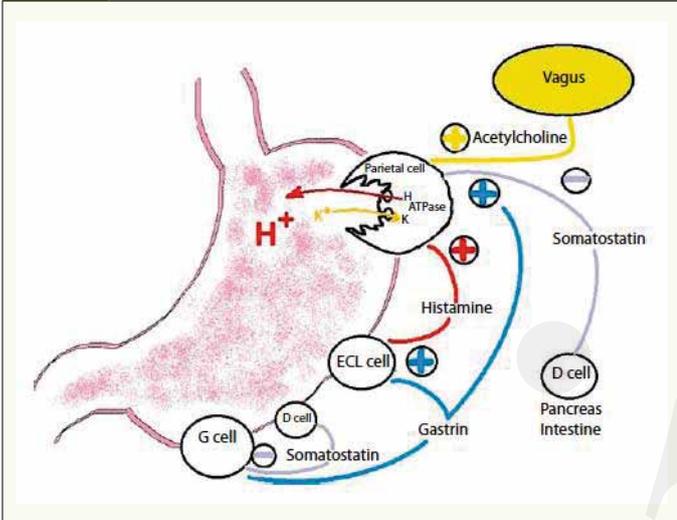
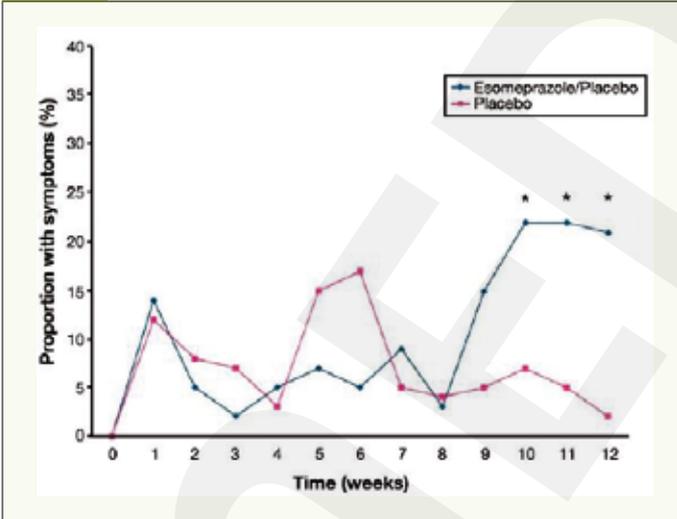


ABB. 2 Reboundbeschwerden nach PPI-Absetzen



wurde eine 8-wöchige Therapie mit Esomeprazol 40mg/d, gefolgt von einer 4-wöchigen Placeboeinnahme durchgeführt. Dabei haben nach Absetzen des PPI mehr Probanden Säure-assoziierte Beschwerden (Sodbrennen, Regurgitation oder Dyspepsie) geklagt (26/59 vs 9/29,  $p < 0.001$ ) als in der Placebogruppe (Abbildung 2). Diese Studie gilt als die wichtigste, welche an gesunden Probanden, eine klinische Relevanz des Säurerebounds nach Absetzen eines PPI demonstriert.

Niklasson et al (2) haben 48 asymptomatische Personen untersucht. Entweder wurde während 28 Tagen Placebo oder auch wäh-

rend 28 Tagen Pantoprazol 40mg/d eingenommen. In der ersten Woche nach Beendigung der Einnahme haben Personen aus der PPI-Gruppe mehr dyspeptische Beschwerden geklagt als Probanden der Placebogruppe (11/25 vs 2/23,  $p < 0.001$ ). Auch in der zweiten Woche nach der Therapie war noch ein relevanter Unterschied vorhanden (6/25 vs 0/23). In den folgenden weiteren Wochen nicht mehr. Dyspeptische Beschwerden waren meistens an Tag 5–6 nach Beendigung der PPI-Therapie aufgetreten.

Diese beiden Studien belegen die klinische Relevanz des Säurerebounds nach Verabreichung und Absetzen eines PPI bei beschwerdefreien Probanden. Der Säurerebound tritt in den ersten Tagen bis zwei Wochen nach Absetzen des PPI auf.

Zwei weitere Studien haben den Einfluss des Säurerebounds an Patientin mit vorhandenen Refluxbeschwerden untersucht.

Farup et al (3) haben 62 Patienten in einem randomisierten, kontrollierten crossover Trial untersucht. Alle Patienten klagten über Sodbrennen und/oder Regurgitation bei unauffälliger oberen Panendoskopie (nicht-erosive Form der Refluxerkrankung). Zuerst wurde für 5 Tage PPI (Lansoprazol 60 mg/d) oder Placebo eingenommen, dann erfolgte eine 9-tägige Auswaschphase bevor wiederum für 5 Tage crossover Placebo oder PPI eingenommen wurde. Die Studie zeigte aber zwischen den beiden Gruppen keinen relevanten Unterschied bezüglich der Symptome Sodbrennen/Regurgitation oder Dyspepsie.

Metz et al (4) haben retrospektiv Daten von Patienten mit erosiver Refluxerkrankung untersucht. Die erosive Refluxösophagitis wurde mit 4 bis 8-wöchigen Therapien von 60 oder 90 mg Dexlansoprazol oder mit 30 mg Lansoprazol zur Abheilung gebracht (endoskopische Kontrollen). Danach wurden 6-monatige Erhaltungstherapien entweder mit Placebo, Dexlansoprazol 30, 60 oder 90mg durchgeführt. Wurden nun die Patienten nach 4 Wochen Placebotherapie nach Refluxbeschwerden gefragt, bestand zu Therapiebeginn ein heartburn severity score von 1.36 und nach 4 Wochen Erhaltungstherapie mit Placebo ein signifikant tieferer severity score von 0.76 ( $p < 0.001$ ). Dabei bestand kein Unterschied, ob die Remission mit 60 oder 90 mg Dexlansoprazol oder mit 30 mg Lansoprazol erfolgte.

Diese beiden Studien zeigen, dass offenbar nach kurzzeitiger PPI-Behandlung bis 5 Tage und bei nachgewiesener Refluxerkrankung kein klinisch relevanter Säurerebound nach PPI-Absetzen vorhanden ist.

Daten zum Säurerebound nach Absetzen von Histamin2-Rezeptorblockern existieren ebenfalls schon seit längerem. Auch hier ist der Säurerebound nur in den ersten 10 Tagen vorhanden (5). Es sind aber nur Studien mit direkter Säuremessung und ohne klinische Korrelation durchgeführt worden.

### Strategien bei Auftreten eines relevanten Säurerebounds

Zusammenfassend scheint ein klinisch relevanter Säurerebound v.a. bei Gesunden mit funktionellen Beschwerden ein Problem darzustellen. Es ist das Wichtigste, bei nur sporadisch auftretenden Refluxbeschwerden oder dyspeptischen Symptomen nicht sofort mit einem PPI zu behandeln.

Insbesondere ist das auch ein relevantes Problem bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie, welche einen Grossteil der PPI-Nutzer ausmachen. Eine weitere Gruppe von fraglich notwendiger PPI-Einnahme sind Personen mit Verdacht auf extraösophageale Symptome einer Refluxerkrankung (beispielsweise Husten, Heiser-

keit oder asthmatische Beschwerden). Hier wird auch relativ rasch eine mehrwöchige, probatorische PPI-Therapie verschrieben.

Wie bereits erwähnt, darf jede begonnene PPI-Therapie von einem Tag auf den anderen auch wieder abgesetzt werden. Bei Auftreten von Rezidivbeschwerden in den ersten zwei Wochen nach Absetzen ist ein temporärer Säurerebound als Ursache denkbar. Es sollen provozierende Faktoren (Nahrungsmittel, Getränke, Nikotin etc) eliminiert werden. Medikamentös können bei Dyspepsie neutralisierende Substanzen (Typ Rennie®, Alucol®...), oder bei Sod-

brennen insbesondere Alginat (Gaviscon®) eingesetzt werden. Muss tatsächlich wieder ein PPI verabreicht werden, sollte die niedrigste wirksame Dosis eingenommen werden. In diesen Situationen sollte der PPI beim zweiten Absetzversuch in der Dosis ausgeschlichen werden. Das Ausschleichen sollte langsam über einige Wochen erfolgen. Es kann zuerst die tägliche Dosis auf das Minimum reduziert, danach noch das Dosisintervall verlängert werden (jeden 2.–3. Tag, 1–2 x / Woche), bevor abgesetzt wird. Es existieren aber keine klaren Studien über die beste Absetzstrategie.

#### Take-Home Message

- ◆ PPI sollten je nach Indikation nur über eine bestimmte Dauer eingenommen werden
- ◆ Bei gesunden Personen mit nur sporadischen Beschwerden sollte keine PPI-Therapie erfolgen, insbesondere wegen Gefahr des klinisch relevanten Säurereboundes nach Absetzen der Therapie
- ◆ Die Indikation der PPI-Therapie sollte immer und insbesondere bei Rezidivbeschwerden nach Absetzen des PPI nochmals sorgfältig überprüft werden
- ◆ Bei Auftreten von Reboundbeschwerden nach Absetzen sollte ein langsames Ausschleichen über mehrere Wochen versucht werden

#### Dr. med. Marcel Halama

FMH Gastroenterologie, Aorztehaus Fluntern  
Zürichbergstrasse 70, 8044 Zürich  
marcel.halama@hin.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur:

1. Reimer et al; Gastroenterology 2009; 137: 80-87
2. Niklasson et al; Am J. Gastroenterol 2010; 105: 1531-37
3. Farup et al; J. Clin Gastroenterol 2001; 33: 206-9
4. Metz et al; Am J. Gastroenterol 2011; 106: 1953-1960
5. Prewett et al; Gastroenterology 1991, 100: 873-877