

Sandryni Hoffmann

Versorgungsforschung

Retrospektive Datenanalyse von Krankenhausakten zur Über- oder Unterdosierung von Protonenpumpenhemmern bei stationären Patienten eines süddeutschen Akutkrankenhauses

Dissertationen der LMU München

Band 95

Versorgungsforschung

Retrospektive Datenanalyse von Krankenhausakten zur Über- oder Unterdosierung von Protonenpumpenhemmern bei stationären Patienten eines süddeutschen Akutkrankenhauses

von

Sandryni Hoffmann



Universitätsbibliothek
Ludwig-Maximilians-Universität München

Mit **Open Publishing LMU** unterstützt die Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der LMU dabei, ihre Forschungsergebnisse parallel gedruckt und digital zu veröffentlichen.

Text © Sandryni Hoffmann 2025

Diese Arbeit ist veröffentlicht unter Creative Commons Licence BY 4.0. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Abbildungen unterliegen ggf. eigenen Lizenzen, die jeweils angegeben und gesondert zu berücksichtigen sind.

Erstveröffentlichung 2025

Zugleich Dissertation der LMU München 2025

Druck und Vertrieb im Auftrag der Autorin:

Buchschmiede von Dataform Media GmbH, Julius-Raab-Straße 8
2203 Grobbersdorf, Österreich

Kontaktadresse nach EU-Produktsicherheitsverordnung:

info@buchschmiede.at



Open-Access-Version dieser Publikation verfügbar unter:

<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:19-362087>

<https://doi.org/10.5282/edoc.36208>

ISBN 978-3-99192-104-2

Inhalt

Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung	9
1.1 Pharmakologie der Protonenpumpeninhibitoren	9
1.1.1 Wirkmechanismus der Protonenpumpeninhibitoren.....	10
1.2 Indikationen.....	11
1.3 Rebound Effekt.....	15
1.4 Nebenwirkungen von PPI	15
1.4.1 Lunge: PPI und Pneumonie	16
1.4.2 Darm: PPI und gastrointestinale Infektionen	16
1.4.3 Blut: PPI und Anämie.....	17
1.4.4 Nieren: PPI und interstitielle Nephritis	17
1.4.5 Knochen: Bruch und Osteoporose.....	18
1.4.6 Herz: Myokardinfarkt und Schlaganfall.....	18
1.4.7 Gehirn: PPI und Demenz.....	19
1.4.8 Leber: Hepatische Enzephalopathie.....	19
1.4.9 Muskel: Myopathie	20
1.4.10Magen: Fundusdrüsenpolypen.....	20
1.4.11Zusammenfassung der Nebenwirkungen.....	20
1.5 Verordnungsepidemiologie	21
2 Fragestellung und Zielsetzung der Studie	23
2.1 Hauptfragestellungen	23
2.2 Nebenfragestellungen.....	23
3 Material und Methoden.....	25
3.1 Patientenrekrutierung.....	25
3.2 Datenerhebung bei analysierten Patienten.....	26
3.3 Evaluation der Patienten	27
3.3.1 Patientenauswertung.....	29
3.4 Vorstellung der PPI-Empfehlungen.....	30
3.5 Gruppe A: Empfehlungen zur PPI-Anwendung gemäß den Fachinformationen.....	31
3.5.1 Vorstellung der Untergruppen A.1 bis A.6.....	31

3.6	Gruppe B: Empfehlungen zur PPI-Anwendung gemäß weiterer deutscher und internationaler Leitlinien	33
3.6.1	Vorstellung der Untergruppen B.1 bis B.....	33
3.7	Gruppe C: Empfehlungen zur PPI-Anwendung gemäß S2k-Leitlinie „ <i>Helicobacter pylori</i> und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2016	37
3.7.1	Empfehlungsgraduierung	37
3.7.2	Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulkusblutung.....	38
3.7.3	Vorstellung der Untergruppen C.1 bis C.13	40
3.8	Gruppe D: Empfehlungen zur PPI-Anwendung gemäß der aktualisierten S2k-Leitlinie „ <i>Helico-bacter pylori</i> und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2022	46
3.8.1	Formulierung der Empfehlungen.....	46
3.8.2	Risikofaktoren für das Auftreten von gastroduodenalen Ulzera und Ulkus-Komplikationen	46
3.8.3	Vorstellung der Untergruppen D.1 bis D.17	49
4	Ergebnisse	57
4.1	Patientenrekrutierung	57
4.2	Datenerhebung.....	59
4.2.1	Patientenverteilung in den Fachbereichen	59
4.2.2	Altersverteilung	59
4.2.3	Geschlechterverhältnis	60
4.2.4	Krankenhausaufenthalt	60
4.2.5	Anzahl von Medikamenten	60
4.2.6	Anzahl von Diagnosen	61
4.2.7	PPI-Einnahme.....	61
4.2.8	PPI-Wirkstoffe	62
4.2.9	PPI-Dosierung	63
4.3	Auswertung der Patienten.....	65
4.3.1	Auswertung aus dem Jahr 2018	66
4.3.2	Auswertung aus dem Jahr 2020	73
4.3.3	Auswertung aus dem Jahr 2022	79
4.3.4	Gesamtauswertung aus allen Jahren	85
4.4	Vergleich der Ergebnisse über die ausgewählten Jahrgänge und zwischen Aufnahme und Entlassung	91
4.5	Verteilung der PPI-Indikation in den Untergruppen.....	93
4.5.1	Ergebnisübersicht inklusive Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2016.....	94
4.5.2	Ergebnisübersicht inklusive Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2022.....	98
4.6	Verteilung der PPI-Anwendung in den Untergruppen.....	102
4.6.1	PPI-Einnahme inklusive Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2016.....	102
4.6.2	PPI-Einnahme inklusive Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2022	104
4.6.3	Anzahl der Patienten in den Untergruppen mit korrekter PPI-Behandlung	106

4.7 Auswertung der Risikofaktoren einer gastroduodenalen Ulkusblutung	110
4.7.1 Auswertung der Risikofaktoren gemäß Leitlinie der DGVS 2016.....	110
4.7.2 Auswertung der Risikofaktoren gemäß Leitlinie der DGVS 2022.....	111
4.7.3 Auswertung der Risikofaktoren der Untergruppen C10 und D6	112
5 Diskussion	115
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	115
5.2 Kritische Betrachtung der Ergebnisse.....	118
5.3 Fazit.....	121
5.4 Limitationen der Arbeit	122
Literaturverzeichnis.....	123
Abbildungsverzeichnis	135
Tabellenverzeichnis.....	136
Anhang A: Erfassungsbogen.....	139
Danksagung.....	141
Affidavit.....	143

Zusammenfassung

Hintergrund: Protonenpumpeninhibitoren gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten säurehemmenden Medikamenten. Im Jahr 2022 wurden insgesamt 3,8 Milliarden definierte Tagesdosen an PPI verschrieben. Angesichts dieser hohen Zahl stellt sich die Frage, ob die Verordnungen von PPIs den Indikationen entsprechend erfolgen.

Ziel: Das Ziel der Studie war, die Arztbriefe bei Patientenaufnahme und -entlassung hinsichtlich einer PPI-Medikation und einer adäquaten PPI-Indikation zu überprüfen. Dabei wurde analysiert, in wie vielen Fällen die PPI-Verschreibung den indikationsgerechten Empfehlungen entsprach, welche PPI-Indikationen am häufigsten vorkamen und wie sich das Ergebnis im Laufe der Jahre 2018, 2020 und 2022 entwickelte. Zudem sollte untersucht werden, wie sich die Ergebnisse aus denselben analysierten Patientendaten verändern würden, wenn die PPI-Empfehlungen der aktualisierten S2k-Leitlinie „*H. pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ aus dem Jahr 2022 berücksichtigt werden.

Methode: Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der insgesamt 3.000 Patienten einbezogen wurden. Dabei wurden die ersten 1.000 aufgenommenen Patienten der Jahre 2018, 2020 und 2022 eines süddeutschen Akutkrankenhauses auf mögliche PPI-Medikation sowie PPI-Indikationen untersucht. Bei jedem Patienten wurde die PPI-Indikation bei Aufnahme und Entlassung gemäß den Fachinformationen, weiteren deutschen und internationalen Leitlinien sowie der S2k-Leitlinie „*H. pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS aus dem Jahr 2016 überprüft. Die Patienten wurden wie folgt bewertet:

Correct use: Patienten mit PPI-Indikation und entsprechender PPI-Therapie

Correct no use: Patienten ohne PPI-Indikation und ohne PPI-Therapie

Underuse: Patienten mit PPI-Indikation, jedoch ohne PPI-Therapie

Overuse: Patienten mit PPI-Therapie, aber keine adäquate Indikation

In einer sekundären Analyse wurden die PPI-Indikationen bei denselben untersuchten Patienten erneut gemäß der aktualisierten S2k-Leitlinie „*H. pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ der DGVS von 2022 überprüft, die die vorherige Leitlinie von 2016 ersetzt hat. Daraus resultierte eine weitere Auswertung der analysierten Patienten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Arztbriefe von 2.305 datenmäßig gültigen Patienten bei Aufnahme und Entlassung ausgewertet. Bei der Aufnahme erhielten 31,5% der Patienten (n=726) eine PPI-Therapie, und dieser Anteil stieg bei der Entlassung auf 38,8% (n=894).

Die Ergebnisse der Analyse aus allen untersuchten Jahren, einschließlich der DGVS 2016, zeigen folgendes: Bei der Aufnahme wurden 62% der Patienten (n=1.421) als *correct no use*, 26% (n=598) als *correct use*, 7% (n=158) als *underuse* und 6% (n=128) als *overuse*

eingestuft. Bei der Entlassung wurden 50% der Patienten (n=1.151) als *correct no use*, 33% (n=771) als *correct use*, 11% (n=260) als *underuse* und 5% (n=123) als *overuse* bewertet. Die häufigste PPI-Indikation war die „KANN-Empfehlung: **ASS, sonstiger Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK oder VKA in Kombination mit einem Risikofaktor**“, mit insgesamt 1.186 Patienten (51%) bei Aufnahme und 1.348 (58%) bei Entlassung. Von diesen erhielten 506 Patienten bei Aufnahme und 605 bei Entlassung eine PPI-Behandlung. Etwa 75% dieser Fälle wiesen als häufigsten dokumentierten Risikofaktor eine Kombination aus höherem Alter (≥ 65 Jahre) und mindestens einem weiteren Risikofaktor auf.

An zweiter Stelle stand die „SOLL-Empfehlung: **Kombination von zwei gerinnungsaktiven Substanzen**“, mit 246 Patienten (11%) bei Aufnahme und 427 (19%) bei Entlassung. Von diesen Patienten erhielten bei Aufnahme 126 (51%) eine angemessene PPI-Therapie (*correct use*), während 120 (49%) keine erhielten (*underuse*). Bei Entlassung erhielten 195 Patienten (46%) eine angemessene PPI-Therapie, während 232 Patienten (54%) keine erhielten. Diese SOLL-Empfehlung hat wesentlich zur hohen Anzahl an *underuse* Fällen beigetragen, da bei KANN-Empfehlungen nur Fälle von *correct use* oder *correct no use* vorliegen können, da sie als optionale Empfehlungen gelten.

Im Unterschied dazu sind die Ergebnisse der Analyse aus allen untersuchten Jahren unter Berücksichtigung der DGVS 2022 wie folgt: Bei der Aufnahme wurden 44% der Patienten (n=1.008) als *correct no use*, 24% (n=554) als *correct use*, 25% (n=571) als *underuse* und 7% (n=172) als *overuse* bewertet. Bei der Entlassung wurden 34% der Patienten (n=785) als *correct no use*, 31% (n=718) als *correct use*, 27% (n=626) als *underuse* und 8% (n=176) als *overuse* eingestuft. In dieser Analyse war die am häufigsten vertretene PPI-Indikation die „SOLLTE-Empfehlung: **ASS, P2Y12-Inhibitor, DOAK oder VKA in Kombination mit einem Risikofaktor**“, und sie betraf insgesamt 1.023 Patienten (44%) bei der Aufnahme und 1.168 (51%) bei der Entlassung. Etwa 93% dieser Patienten wiesen als häufigsten dokumentierten Risikofaktor eine Kombination aus höherem Alter (≥ 60 Jahre) und mindestens einem weiteren Risikofaktor auf, da das Alter über 60 Jahre allein in diesem Fall nicht ausreichte, um eine PPI-Prophylaxe zu empfehlen. Diese Indikation zeigte sich auch unter den als *underuse* bewerteten Patienten am häufigsten vertreten. Bei Aufnahme verwendeten 474 Patienten (46%) ein PPI (*correct use*), während 549 Patienten (54%) keines verwendeten (*underuse*). Bei der Entlassung erhielten 560 Patienten (48%) eine angemessene PPI-Therapie, während 608 Patienten (52%) keine erhielten.

Die zweithäufigste PPI-Indikation war die „SOLL-Empfehlung: **Kombination von zwei gerinnungsaktiven Substanzen**“, die bei 255 Patienten (11%) bei der Aufnahme und 426 (18%) bei der Entlassung auftrat. Auch hier wurde sie als zweithäufigste PPI-Indikation unter den als *underuse* bewerteten Patienten identifiziert. Von den 255 aufgenommenen Patienten erhielten 132 (51%) eine angemessene PPI-Therapie (*correct use*), während 123 Patienten (49%) keine erhielten (*underuse*). Bei Entlassung erhielten 199 Patienten (47%) eine PPI-Therapie, während 227 Patienten (53%) ohne PPI-Therapie entlassen wurden.

Der Anstieg der *underuse* Fälle in der Analyse unter Berücksichtigung der DGVS 2022 ist darauf zurückzuführen, dass in der Gesamtanalyse die häufigste PPI-Indikation die Einnahme von ASS, einem Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK oder VKA in Verbindung mit einem Risikofaktor für gastroduodenale Ulkusblutung war. Diese Empfehlung, die bereits in der Leitlinie der DGVS von 2016 als KANN-Empfehlung aufgeführt war, wurde in der aktualisierten Leitlinie von 2022 zu einer SOLLTE-Empfehlung umgewandelt. Das bedeutet, dass sich die Stärke der Empfehlung erhöht hat, und demzufolge gilt nun keine fakultative PPI-Therapie mehr.

Bei einem Vergleich der Analyseergebnisse unter Berücksichtigung der DGVS 2016 zeigte sich ein Anstieg des Anteils von *correct no use* bei Aufnahme von 59% auf 62% in den Jahren 2018, 2020 und 2022, was zu einer prozentualen Verringerung von *underuse* und *overuse* führte. Bei Entlassungen hingegen sank der Anteil von *correct no use* von 53% auf 48%, vor allem durch einen Anstieg von *underuse* von 9% auf 13%. Die Daten unter Berücksichtigung der DGVS 2022 zeigen, dass die Anteile von *correct use* und *overuse* bei Aufnahme und Entlassung stabil bleiben. Hingegen zeigt sich bei Entlassung eine leichte Abnahme von *correct no use* von 38% auf 33% aufgrund der verschärften Leitlinie. Dies beeinflusst den Anstieg von *underuse* von 24% auf 28%, was einem Wachstum von knapp 16% entspricht. In Absolutzahlen bedeutet das: Bei Aufnahme stieg die Anzahl der Patienten mit einer PPI-Indikation (*correct use* + *underuse*) von 756 gemäß DGVS 2016 auf 1.125 gemäß DGVS 2022. Währenddessen erhielten bei Entlassung gemäß DGVS 2016 1.031 Patienten eine PPI-Indikation im Vergleich zu 1.344 Patienten gemäß DGVS 2022.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt eine relativ hohe Anzahl von Patienten, bei denen sowohl eine sachgemäße Anwendung als auch eine korrekte Nichtanwendung von Protonenpumpenhemmern festgestellt wurde. Bei der Aufnahme wurden über alle Patienten hinweg 62% (n=1.421) als *correct no use*, 26% (n=598) als *correct use*, 7% (n=158) als *underuse* und 6% (n=128) als *overuse* eingestuft. Bei der Entlassung wurden 50% der Patienten (n=1.151) als *correct no use*, 33% (n=771) als *correct use*, 11% (n=260) als *underuse* und 5% (n=123) als *overuse* bewertet.

Ein Vergleich der Analyseergebnisse über die Zeiträume 2018, 2020 und 2022 zeigt, dass bei der Aufnahme der Anteil von *correct no use* von 59% auf 62% anstieg, was zu einer prozentualen Verringerung von *underuse* und *overuse* führte. Bei der Entlassung hingegen blieben die Anteile von *overuse* und *correct use* stabil, während der Anteil von *correct no use* von 53% auf 48% sank, hauptsächlich bedingt durch einen Anstieg von *underuse* von 9% auf 13%. Dies ist darauf zurückzuführen, dass viele kardiologische Patienten im untersuchten Kollektiv enthalten sind, bei denen bei akutem Koronarsyndrom eine duale Thrombozytenaggregationshemmung oder die Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmung und oraler Antikoagulation neu angesetzt wurde, aber nicht in allen Fällen eine PPI-Begleittherapie angesetzt worden war.

Ferner stellt unsere retrospektive Studie fest, dass die aktualisierte S2k-Leitlinie „H. pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ von 2022 möglicherweise zu einem

rasanten Anstieg der *underuse* Fälle führen wird – insbesondere weil die größte Untergruppe (ASS, P2Y₁₂-Inhibitor, DOAK oder VKA in Kombination mit einem Risikofaktor) nun einer SOLLTE Empfehlung unterliegt, vormals KANN.

Die Studie hebt die Gefahr einer Unterversorgung mit einem weit verbreiteten Medikament hervor, insbesondere in Bezug auf die Umstellung auf die aktualisierte S2k-Leitlinie „*H. pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ von 2022.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly prescribed medications, and numerous studies have aimed to assess the appropriateness of their administration. This thesis contributes to this body of research by conducting a retrospective analysis of PPI usage among 3,000 patients admitted to a hospital in Munich/Germany over three different years (2018, 2020, and 2022).

Different to the usual approach of focusing on dosage and duration of PPI administration, this research solely examines the adherence to PPI prescription guidelines upon hospital admission and discharge, by comparison with three distinct sets of guidelines – technical information, German and international standards, and guidelines from the German Society for Gastroenterology, Digestion, and Metabolism Diseases (DGVS) from both 2016 and 2022 – categorizing patients into four groups according to said guidelines: *correct no use* (no PPI therapy and no indication according to selected guidelines), *correct use* (PPI therapy with indication), *underuse* (no PPI therapy albeit indications), and *overuse* (PPI therapy without indications).

The analyses indicate that almost 32% of patients were prescribed PPIs upon admission, increasing to almost 39% at discharge. Notably, almost 88% of patients demonstrated correct PPI usage upon admission (correct use or correct no use), slightly declining to 83% at discharge. Contrary to prevalent literature emphasizing PPI overuse, this study demonstrated the prevalence of underuse, with cases increasing from 7% upon admission to 11% at discharge. With the introduction of the 2022 DGVS guidelines, underuse instances would surge to 25% upon admission and 27% at discharge, signifying a substantial shift in recommended practices (note: DGVS 2022 guidelines were applied retroactively to understand their impact – all analyzed patients were treated prior to the guidelines official update).

In conclusion, while acknowledging the global concern of PPI overuse, this research emphasizes the critical significance of also addressing underuse, which also poses threats to patient health. Moreover, it highlights the imperative for healthcare professionals to stay abreast of the guidelines evolution, to guarantee optimal patient care and treatment outcomes.

Abkürzungsverzeichnis

ACG	American College of Gastroenterology
ACh	Acetylcholin
AGA	American Gastroenterological Association
AIN	Akute interstitielle Nephritis
CGM	Clinical Workflow System
DDD	„daily defined dose“
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
ECL	enterochromaffin-ähnliche Zellen
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
Ggf.	gegebenenfalls
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
HCL	Salzsäure
H.p.	Helicobacter pylori
IKMS	Internistisches Klinikum München Süd
Mind.	Mindestens
NERD	Nicht-erosive Refluxkrankheit (non erosive reflux disease)
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NSAR	nicht steroidalen Antirheumatika
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
Sog.	sogenannt
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Syn	Synonym
TAD	Trizyklische Antidepressiva
tNSAR	Traditionelles nicht steroidales Antirheumatikum
u.a.	unter anderem
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1 Einleitung

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden seit den späten 1980er-Jahren als wirksame magensäurereduzierende Medikamente eingesetzt. Der erste Protonenpumpeninhibitor, Omeprazol, wurde 1989 in Europa eingeführt. Diesem Meilenstein folgten weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse, darunter Pantoprazol und Lansoprazol (1993), Rabeprazol (1998) und Esomeprazol (2001) (Syha et al., 2005).

Die Entdeckung von PPI und ihre Entwicklung im Laufe der Jahre haben die Behandlung säurebedingter Krankheiten erheblich verändert. Bis heute stellen PPIS die führende medikamentöse Therapie für verschiedene Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts dar. Durch die vollständige und irreversible Hemmung der H^+/K^+ -ATPase in den Parietalzellen des Magens entfalten PPIS eine effektive Wirkung und haben anderen Wirkstoffgruppen des Indikationsgebietes wie Ranitidin (H_2 -Antihistaminika) weitgehend ersetzt.

Zu den Indikationen für PPI gehören u.a. die Therapie der Refluxkrankheit, des Ulcus ventriculi und duodeni, des seltenen Zollinger-Ellison-Syndroms sowie die Anwendung in Kombination mit Antibiotika bei der *Helicobacter pylori*-Eradikation.

PPIS gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten, und die Verschreibungen stiegen bis zum Jahr 2016 kontinuierlich an. Infolgedessen stellt sich die Frage, ob der Einsatz von PPI indikationsgerecht erfolgt.

1.1 Pharmakologie der Protonenpumpeninhibitoren

Täglich produzieren Zellen der Magendrüsen 2–3 Liter Magensaft mit einem durchschnittlichen pH-Wert von 2–2,5. Dieser Magensaft besteht hauptsächlich aus dem Sekret von **Belegzellen**, auch als **Parietalzellen** bekannt (Salzsäure und Intrinsic-Faktor), **Hauptzellen** (Pepsine), **Oberflächenepithelzellen** bzw. **Nebenzellen** (Muzine) und aus Wasser (Drenckhahn, 2008).

Die Magensäuresekretion erfolgt in drei Phasen: Die **kephale Phase** ausgelöst durch Sinnesreize wie Vorstellung bzw. Geruch einer Mahlzeit, wird zentralnervös über den N. vagus stimuliert. Die **gastrale Phase** beginnt mit der Dehnung der Magenwand durch die aufgenommene Nahrung. Das Weiterleiten des sauren Mageninhalts in den Dünndarm löst die **intestinale Phase** aus (Drenckhahn, 2008). In diesem Prozess wird ein stark saures Sekret mit pH 0,8–1,5 produziert, wobei der Hauptbestandteil Salzsäure (HCl) ist. Dieses Sekret gelangt durch feine Kanäle in der Belegzellmembran mithilfe der energieabhängigen Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase) in das Magenlumen (Herdegen, 2013).

Die Salzsäure erfüllt dabei mehrere wichtige Aufgaben, darunter die Abtötung schädlicher Mikroorganismen, die Aktivierung der Pepsinogen-Verdauungsenzyme und die Freisetzung von Nahrungsbestandteilen wie Calcium, Eisen oder Vitamin B₁₂ aus den Proteinen (Herdegen, 2013).

1.1.1 Wirkmechanismus der Protonenpumpeninhibitoren

PPI haben antisekretorische Eigenschaften. Sie reduzieren die Ausschüttung der Magensäure, indem sie selektiv und irreversibel die Protonenpumpe ($H^+/K^+-ATPase$) in den Belegzellen des Magens hemmen. Die Protonenpumpe gewährleistet den sauren pH-Wert des Magens durch Austausch zweier Protonen (bzw. H_3O^+) von der zytosolischen Seite des Magens gegen zwei Kaliumionen (K^+) aus der luminalen Seite (Schubert-Zsilavecz & Stark, 2005).

Alle PPI stellen inaktive Prodrugs dar, die in den sauren Belegzellen der Magenschleimhaut in das aktive Wirkprinzip umgewandelt werden. Nach der Magenpassage werden PPI im Dünndarm resorbiert und gelangen über den Blutkreislauf zu den Belegzellen des Magens. Sie erreichen die Kanalikuli und werden erst dort durch nicht-enzymatische Protonierung bei niedrigem pH-Wert zum aktiven Metaboliten, ein Sulfenamid-Kation, umgewandelt. Die protonierten Sulfenamide sind nicht membrangängig und verbleiben im kanalikulären System. Dort binden sie durch Bildung von Disulfidbrücken irreversibel an die $H^+-K^+-ATPase$ und blockieren sie. Diese hemmende Wirkung dauert an, bis neue $H^+-K^+-ATPase$ -Moleküle durch Nachsynthese gebildet werden (Klotz, 2005).

Aufgrund der säurekatalysierten Aktivierung müssen die peroral verabreichten PPI in einer magensaftresistenten Arzneiform verabreicht werden, um eine vorzeitige Umwandlung zu verhindern (Schubert-Zsilavecz & Stark, 2005). Eine intravenöse Gabe ist ebenfalls möglich.

Die Regulation der Magensäuresekretion erfolgt auf unterschiedlichen Ebenen. In den drei Phasen der Magensäuresekretion lösen verschiedene Mechanismen eine Hemmung bzw. Stimulation der HCL-Sekretion aus und kontrollieren so die Verdauung und den pH-Wert in Magen und Darm. Gastrin aus den G-Zellen, Histamin aus den enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL-Zellen) wie auch Acetylcholin aus dem Nervus vagus stimulieren die Ausschüttung von Salzsäure aus den Belegzellen. Gastrin und Acetylcholin stimulieren zusätzlich auch die Freisetzung von Histamin aus ECL-Zellen. Im Gegensatz dazu wird die Magensäuresekretion durch Somatostatin, Sekretin, GIP (Gastric Inhibitory Peptide) und Cholezystokinin gehemmt (Silbernagl & Despopoulos, 2012).

Therapeutisch stellen PPI derzeit die Mittel der ersten Wahl dar, da sie am Ende verschiedener Signalkaskaden sowohl die basale als auch die Histamin-, Gastrin- und Acetylcholin-vermittelte Säuresekretion inhibieren (Schubert-Zsilavecz & Stark, 2005).

Gastrin bindet an den CCK2-Rezeptor, Acetylcholin an den M_3 -Rezeptor und Histamin an den H_2 -Rezeptor. Die Aktivierung der Rezeptoren führt über den Anstieg der Ca^{2+} - bzw. der cAMP-Konzentration zu einer Aktivierung der Protonenpumpe ($H^+/K^+-ATPase$) in der luminalen Membran der Belegzellen zur Ausschüttung von H^+ -Ionen. Die Bindung von Prostaglandin E_2 an den PGE_2 -Rezeptor senkt den cAMP-Spiegel und hemmt die Protonenpumpe. (CCK2 = Cholecystokininrezeptor vom Typ

CCK2; H₂ = Histaminrezeptor vom Typ H₂; M₃ = muskarinerges Cholinozeptor vom Typ 3; H⁺/K⁺-ATPase = Protonenpumpe; ACh = Acetylcholin; PGE₂-Rezeptor = Prostaglandin E₂-Rezeptor).

1.2 Indikationen

Protonenpumpeninhibitoren sind in der medikamentösen Therapie verschiedener Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts als Standard etabliert. Die evidenzbasierten und zugelassenen Indikationen für PPI umfassen die **erosive und nicht-erosive Refluxkrankheit (ERD/NERD)** sowie die **Langzeittherapie der ERD und NERD** (Madisch et al., 2023). Bei **Ulcus ventriculi und duodeni** gelten PPI ebenfalls als bevorzugte Erstlinientherapie dar, unabhängig davon, ob die Ulzerationen durch **NSAR** oder **Helicobacter pylori (H.p.)** verursacht sind, wobei die Eradikation von H. pylori in Kombination mit geeigneten Antibiotika erfolgt (Fischbach et al., 2022). Eine weitere Indikation für den Einsatz von PPI besteht bei dem seltenen **Zollinger-Ellison-Syndrom**, das mit einer chronischen Hypergastrinämie einhergeht und dementsprechend zu einer Magensäurehypersekretion führt (Rinke et al., 2018).

Dennoch gibt es weitere Krankheitsbilder, für die keine offizielle Zulassung für PPI vorliegt. Trotzdem empfehlen deutsche und internationale Leitlinien die Verwendung von PPI oder es liegen überzeugende Evidenzen für ihre Anwendung vor. Zu diesen Erkrankungen zählen die **extraösophagealen Manifestationen der Refluxkrankheit**, die **Sonderformen von Sodbrennen (hypersensitiver Ösophagus)**, das **Reflux-Thorax-Schmerzsyndrom** sowie die **funktionelle Dyspepsie**. Ebenfalls in diese Kategorie fallen die **eosinophile Ösophagitis**, **Barrett-Ösophagus**, die **Prophylaxe von Stressulkus** und **akute Ulkusblutung**.

Außerdem werden PPI als Begleitmedikation zur Prävention von nicht mit H.p.-assoziierten gastroduodenalen Ulkuserkrankungen gemäß S2k-Leitlinie „H. pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ der DGVS aus dem Jahr 2016 empfohlen. Bei der **Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)** sowie bei einer **Monotherapie mit ASS**, einem **Thrombozytenaggregationshemmer**, einem **neuen oralen Antikoagulans (NOAK)** oder einem **Vitamin-K-Antagonisten (VKA)** sollte gleichzeitig eine PPI-Prophylaxe erfolgen, sofern **mindestens ein Risikofaktor** für eine gastroduodenale Ulkusblutung vorliegt. Andererseits soll eine PPI-Prophylaxe auch ohne Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren durchgeführt werden, wenn eine kombinierte Therapie mit einem **NSAR** und **entweder ASS**, einem sonstigem **Thrombozytenaggregationshemmer**, einem **NOAK** oder **VKA** durchgeführt wird, sowie bei gleichzeitiger Anwendung von **zwei gerinnungsaktiven Substanzen**. Im Falle einer **Ulkusblutung unter einer Therapie mit NSAR, ASS, einem Thrombozytenaggregationshemmer, NOAK oder VKA** sollte bei Therapiefortführung eine dauerhafte PPI-Prophylaxe erfolgen. Darüber hinaus wird die PPI-Therapie bei den **Morbus-Crohn-assoziierten gastro-**

duodenalen Ulzera in Kombination mit Glukokortikoiden sowie bei **idiopathischen Ulzera** als Dauertherapie empfohlen (Fischbach et al., 2016).

Im Jahr 2022 wurde die S2k-Leitlinie „H. pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankheit“ überarbeitet, und es kam zu Veränderungen in den Empfehlungen. Zusätzlich zu den bereits genannten Empfehlungen einer PPI-Prophylaxe zur Prävention von nicht mit H.p.-assoziierten gastroduodenalen Ulkuserkrankungen sollte gemäß der aktualisierten Leitlinie nun auch **bei Intensivpatienten mit einem hohen Risiko für gastroduodenale Stressulkusblutungen** die Anwendung von PPI-Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus sollte eine PPI-Prophylaxe durchgeführt werden, wenn eine Therapie mit **SSRI** in Verbindung mit einem **Ulkus in der Vorgeschichte** oder **Komedikation mit NSAR, Coxib oder Thrombozytenaggregationshemmern** erfolgt sowie im Falle des **Auftretens eines gastroduodenalen Ulkus** unter einer Therapie mit **systemischen Kortikosteroiden** (Fischbach et al., 2022).

1.2.1.1 Arzneimittelinteraktionen

PPI werden in der Leber von Cytochrom-P450-Isoenzymen metabolisiert, insbesondere von den Isoenzymen Cytochrom P2C19 (CYP2C19) und Cytochrom P3A4 (CYP3A4) (Ishizaki & Horai, 1999; Andersson et al., 2001). Häufig kommen Arzneimittelinteraktionen bei Medikamenten vor, deren Abbau über einen CYP-vermittelten oxidativen Stoffwechsel in der Leber erfolgt (Lin & Lu, 1998). Diese metabolische Verarbeitung kann zu Wechselwirkungen führen, da die Induktion von CYP-Enzymen den Abbau von Substraten beschleunigt, während deren Hemmung zu einem verlangsamten Abbau führt. Diese Interaktionen manifestieren sich in verstärkten oder abgeschwächten Wirkungen.

PPI können auf zwei Arten Wechselwirkungen hervorrufen. Einerseits können PPI aufgrund der Erhöhung des gastrischen pH-Werts die Resorption und Bioverfügbarkeit einigen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln verringern. Andererseits beeinflussen sie den Metabolismus anderer Arzneimittel, indem sie mit dem Cytochrom P450-System interagieren (Wedemeyer & Blume, 2014).

So können PPI die Resorption von **Magnesium** und **Vitamin B12** durch die Erhöhung des pH-Werts beeinträchtigen, sodass mit entsprechenden Mangelerscheinungen nach jahrelanger Therapie gerechnet werden kann. Zudem kann die Aufnahme einiger **Azol-Antimykotika** wie **Ketoconazol** und **Itraconazol** unter einer PPI-Therapie beeinflusst werden, was zu subtherapeutischen, unwirksamen Konzentrationen führen kann. Besonders die gleichzeitige Anwendung von PPI mit **HIV-Proteaseinhibitoren** wie **Atazanavir** und **Nelfinavir** wird nicht empfohlen, da der erhöhte pH-Wert der Magensäure die Bioverfügbarkeit dieser Medikamente signifikant reduzieren kann (www.fachinfo.de).

Auch bei der simultanen Anwendung von **Clopidogrel** zeigen sich Wechselwirkungen mit PPI, insbesondere Omeprazol und Esomeprazol, die hauptsächlich über CYP2C19 abgebaut werden. Clopidogrel wird durch das Enzym CYP2C19 aktiviert. Die