



Vergleich zwischen den verschiedenen Protonenpumpenhemmern

Fragestellung

Unterscheiden sich die einzelnen Protonenpumpenhemmer in ihrer Wirkungsstärke? Stimmt es, dass Esomeprazol „besser“ als die anderen sei, wie manche behaupten?

Antwort

Alle fünf Protonenpumpenhemmer haben in der Äquivalenzdosis dieselbe Wirkungsstärke, sowohl bei der Behandlung der säureassoziierten Symptome und Erkrankungen als auch beim Einsatz zur Eradikation des *Helicobacter pylori*. Alle zeigen dieselbe gute Verträglichkeit und sind für die PatientInnen, auch in der Schwangerschaft und bei Kindern, auch in hohen Dosen und in der Dauertherapie, gleich risikofrei. Esomeprazol und Rabeprazol sind unabhängiger vom genetischen CYP2C19-Polymorphismus als die anderen drei, aber dieser kleine pharmakokinetische Vorteil ist weit weniger klinisch relevant als die Tatsache, dass diese beiden neueren Protonenpumpenhemmer doppelt so stark dosiert verkauft werden als die älteren drei. In der Äquivalenzdosis fast doppelt so teuer, werden durch die auf dem Markt angebotenen Tablettendosierungen Esomeprazol und Rabeprazol im klinischen Einsatz dreimal so teuer wie Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol. Die Kosten-Nutzen-Analyse fällt eindeutig zugunsten der älteren Protonenpumpenhemmer Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol aus. Bei den Therapieversagern mit der Standarddosis dieser älteren Protonenpumpenhemmer kann die Verdoppelung der Dosierung kostengünstiger und klinisch effizienter sein als der Umstieg auf die teuren Protonenpumpenhemmer.

Hintergrund

Die wirksamsten Medikamente zur Behandlung peptischer Ulzera, des gastroösophagealen Refluxes und anderer säureassoziierten Symptome sowie als Ko-Medikament bei der Eradikation des *Helicobacter pylori* sind die Protonenpumpenhemmer (proton pump inhibitors, PPI). Es handelt sich dabei um substituierte Benzimidazole, die in den Belegzellen des Magens die H^+/K^+ -ATPase (die „Protonenpumpe“) irreversibel hemmen, sodass die Säureproduktion erst wieder nach Aufbau neuer H^+/K^+ -ATPase-Enzyme einsetzen kann.

Zurzeit befinden sich fünf Protonenpumpenhemmer im Handel: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol (= S-Omeprazol, das linksdrehende Isomer des Omeprazols).

Es hat sich allgemein durchgesetzt, bei den Protonenpumpenhemmern von einer Normaldosis (oder Standarddosis oder Äquivalenzdosis oder Volldosis) zu sprechen. Damit meint man jene Dosierung, die aufgrund der Pharmakokinetik des jeweiligen Moleküls zu derselben Endwirkung an der Protonenpumpe (Erhöhung des pH-Wertes im Magen) führt wie die Standarddosis der anderen Moleküle. Die Standarddosis beträgt bei Omeprazol 20 mg, bei Lansoprazol 30 mg, bei Pantoprazol 40 mg, bei Rabeprazol 10mg und bei Esomeprazol 20 mg [1, 2]. Die Preise für eine 28-tägige Therapie mit täglich einer Standarddosis PPI belaufen sich zurzeit in Südtirol (=Italien) auf: 15 Euro mit 20 mg Omeprazol, ebenfalls 15 Euro mit 30 mg Lansoprazol, 17 Euro mit 40 mg Pantoprazol, 20 Euro mit 10 mg (nicht 20 mg!) Rabeprazol und 37 Euro mit 20 mg (nicht 40 mg!) Esomeprazol.

Die niedrigere Dosierung (oder halbe Dosis) der PPI, wie sie in den Leitlinien [2, 3] oft erwähnt wird, etwa zur Langzeitprophylaxe, beträgt bei Omeprazol 10 mg, bei Lansoprazol 15 mg und bei Pan-

toprazol 20 mg. Bei den neueren Rabeprazol und Esomeprazol ist keine niedrigere Dosierung erhältlich, dafür die höhere von 20 mg Rabeprazol und 40 mg Esomeprazol. Eine niedrigdosierte 28-tägige Therapie mit täglich 10 mg Omeprazol kostet zurzeit in Italien 7 Euro, mit 15 mg Lansoprazol 8 Euro, mit 20 mg Pantoprazol 9 Euro. Eine niedrigdosierte Therapie mit 20 mg Esomeprazol kostet, wie bereits erwähnt, 37 Euro und mit 10 mg Rabeprazol 20 Euro.

In den Leitlinien [3, 4, 5] spricht man oft von der Verdoppelung der Dosierung (oder der doppelten Standarddosis), die etwa bei stärkerem gastroösophagealem Reflux und bei den „Non-responders“ empfohlen wird; diese beträgt bei Omeprazol 40 mg, bei Lansoprazol 60 mg, bei Pantoprazol 80 mg, bei Rabeprazol 20mg und bei Esomeprazol 40 mg. Eine solche 28-tägige Therapie mit täglich 40 mg Omeprazol kostet 30 Euro, mit 60 mg Lansoprazol ebenfalls 30 Euro, mit 80 mg Pantoprazol 34 Euro, mit 20 mg Rabeprazol 37 Euro und mit 40 mg Esomeprazol 48 Euro. Die Dosierung von Esomeprazol 2x40 mg, wie sie für die Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori* häufig verwendet wird, entspricht einer Omeprazol-Äquivalenzdosis von mindestens 80 mg. Der Preisunterschied bei einer 28-tägigen Therapie: 80 mg Esomeprazol kosten 96 Euro, 80 mg Omeprazol kosten 60 Euro.

Suchfrage

(PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Führt bei Patienten, die wegen einer Ulcus-Erkrankung, einer *Helicobacter-pylori*-Eradikation, eines gastroösophagealen Refluxes oder sonst eines säureassoziierten Symptoms einen Protonenpumpenhemmer einnehmen müssen (P), eine Behandlung mit Esomeprazol oder einem anderen bestimmten Protonen-

pumpenhemmer (I) im Vergleich zur Behandlung mit einem anderen Protonenpumpenhemmer (C) zu schnellerer Heilung, höherer Heilungsrate, geringeren Nebenwirkungen und niedrigerer Rückfallquote (O)?

Suchstrategie

Es wurden deutsche (AWMF), italienische (SNLG), englische (NICE), schottische (SIGN), US-amerikanische (NCG), kanadische (CMA), finnische (ebm-guidelines.at), und neuseeländische (NZGG) Leitlinien zur Behandlung peptischer Ulzera, zur Eradikation des *Helicobacter pylori*, zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes und der Dyspepsie durchgesehen. In MEDLINE-Datenbank wurde nach neuen Reviews (der letzten 5 Jahre) über die Therapien mit Protonenpumpenhemmer gesucht.

Ergebnisse

- Alle PPI haben in der Standarddosierung eine pharmakologisch und klinisch sehr ähnliche Wirkstärke, daher auch der Name Äquivalenzdosen [2, 3, 4, 5].
- Bei einer experimentellen 24-h-Magen-pH-Messung [6] und auch in den hohen Dosierungen, die bei der Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms notwendig sind (z.B. Omeprazol 20–100 mg, im Durchschnitt 60 mg; Lansoprazol 30–120 mg, im Durchschnitt 80 mg; Pantoprazol 40–200 mg, im Durchschnitt 120 mg; Rabeprazol im Durchschnitt 60 mg), zeigten die PPI eine den Äquivalenzdosen entsprechend sehr konstante Wirkung [7, 8, 9]. Für das Verhältnis zwischen Omeprazol : Lansoprazol : Pantoprazol : Esomeprazol : Rabeprazol konnte dabei das konstante Wirk-Verhältnis von 1: 0,80 : 0,50 : 1,60 : 1,80 ermittelt werden [8]. Demnach wirken 10mg Lansoprazol wie 8mg Omeprazol, 10mg Pantoprazol wie 5mg Omeprazol, 10mg Esomeprazol wie 16mg Omeprazol und 10mg Rabeprazol wie 18mg Omeprazol.
- Esomeprazol (S-Omeprazol), das linksdrehende Isomer von Omeprazol, ist als Protonenpumpenhemmer *in vitro* nur unwesentlich wirksamer als das Razemat der beiden optischen

Isomere des Omeprazol. Dass sich dagegen *in vivo* das Verhältnis 1,60 : 1 zwischen Esomeprazol und Omeprazol finden lässt, kann mit der Pharmakokinetik erklärt werden. Im Vergleich zum Razemat (Omeprazol) erreicht Esomeprazol besonders bei wiederholter Verabreichung eine größere „Area under the Curve“ (AUC), d.h. Esomeprazol steigt bei gleicher Dosierung im Blutspiegel höher an und bleibt länger im Serum als Omeprazol (die Blutspiegelkurve ist höher und breiter, die Fläche darunter größer). Dies beruht auf der Tatsache, dass zwar dieselben Zytochrome für den Metabolismus der beiden Stereoisomere verantwortlich sind, die Metabolisierungsrate von S-Omeprazol und R-Omeprazol jedoch nicht identisch ist. Die Bildung der Hydroxy- und der 5-O-desmethyl-Metaboliten wird durch CYP2C19, diejenige des Sulfon-Metaboliten durch CYP3A4 vermittelt. Insgesamt beträgt die Clearance der Esomeprazol-Metaboliten etwa ein Drittel derjenigen der R-Omeprazol-Metaboliten. Personen mit langsamem CYP2C19-Metabolismus erreichen sehr viel höhere Plasmakonzentrationen und AUC-Werte als diejenigen mit normaler CYP2C19-Aktivität [10, 11].

- Bei der Beurteilung der klinischen Studien ist zu berücksichtigen, dass also 20 mg Esomeprazol auf Grund der präklinischen und kinetischen Untersuchungen wie 32 mg Omeprazol (20 x 1,60) wirken müsste. Die klinischen Studien, die zum Esomeprazol publiziert wurden, vergleichen aber fast ausschließlich – und unfairerweise – 40 mg Esomeprazol mit 20 mg Omeprazol oder mit Standarddosen anderer PPI. So besagen diese Studien, es sei „Esomeprazol 40 mg wirksamer als Omeprazol 20 mg beim Abheilen einer Refluxösophagitis“ [12, 13, 14, 15, 16], „Esomeprazol 40 mg wirksamer als Omeprazol 20 mg bei der Rückfallprophylaxe einer Refluxösophagitis“ [17], „Esomeprazol 2 x 40 mg wirksamer als Pantoprazol 2 x 40 mg bei der Senkung des pH-Wertes im Magen“ [18, 19], „eine Tablette Esomeprazol 40 mg genauso wirksam wie zwei Tabletten Omeprazol 20 mg“ [20]. Alle diese Studien [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20] wurden vom Hersteller und Patentinhaber des Esome-

prazol, der Pharmafirma AstraZeneca, finanziert. Studien mit nicht-signifikanten Unterschieden zwischen Esomeprazol (20 oder 40 mg/Tag) und Omeprazol (20 mg/Tag) wurden von der Firma AstraZeneca zwar für die Zulassung von Esomeprazol bei der FDA eingereicht, wurden aber nie publiziert [21].

- Dass „das Esomeprazol seine Existenz ausschließlich dem Bedürfnis der Hersteller verdanke, den hohen Anteil am Protonenpumpenhemmer-Markt nach Verfall des Omeprazol-Patentes zu bewahren“, dachten sich damals wohl viele, nur wenige wagten es aber öffentlich auszusprechen [22]. Auch der medizinische Experte der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) kam beim Zulassungsverfahren zum Schluss, dass objektiv keine Überlegenheit von Esomeprazol gegenüber Omeprazol nachgewiesen sei [21], wenn man sinnvolle Äquivalenzdosen vergleicht. Auch ganz neue unabhängige Reviews kommen zum Schluss, dass die geringen theoretischen pharmakodynamischen Vorteile von Esomeprazol eine unbedeutende klinische Rolle spielen; eine weit aus größere Rolle spielen die Kosten der so häufig verschriebenen PPI [23].
- Alle PPI werden in der Leber von den Zytochromen CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Dabei spielt der CYP2C19-Polymorphismus eine nicht unbedeutende Rolle: Individuen mit der schnell metabolisierenden CYP2C19-Genvariante („extensive metabolizers“) bauen die PPI schneller als andere ab, was eine der Ursachen von Therapieversagen bei säureassoziierten Erkrankungen [7] und H.p.-Eradikationen [24, 25] sein könnte. Esomeprazol wird im Vergleich zu Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol weniger von CYP2C19 und mehr von CYP3A4 metabolisiert [10, 11]. Rabeprazol wird vorwiegend über nichtenzymatische Wege eliminiert [8, 26, 27, 28]. Esomeprazol und Rabeprazol sind daher vom CYP2C19-Polymorphismus unabhängiger als die anderen PPI.
- Bei Non-Responders auf eine PPI-Therapie finden sich folgende Empfehlungen [4, 8, 28, 29]: die PPI-Standarddosis verdoppeln oder auf die teureren Esomeprazol oder Rabeprazol wechseln.

- Ob ein bestimmter PPI bei der H.p.-Eradikation besser als ein anderer ist, weiß man noch nicht. Die Leitlinien [4, 5] empfehlen die Eradikation von H.p. mit täglich zwei Standarddosen eines PPI ohne Angabe eines bestimmten PPI.
- Welcher intravenös verabreichte PPI in welcher Mindestdosierung bei einer Gastrointestinalblutung verabreicht werden soll, darüber gibt es noch kaum Daten [30]. Auch hier findet man Studien, die kritisch zu bewerten sind: wie etwa „40 mg Esomeprazol i.v. senken den pH-Wert im Magen stärker als 40 mg Pantoprazol“ [31].
- Alle PPI sind nebenwirkungsarm und gut verträglich, auch bei hohen Dosierungen [7, 9, 32], bei Schwangeren [33, 34] und bei Kindern [35]. In der Nebenwirkungshäufigkeit oder -stärke konnte zwischen den einzelnen PPI bisher kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden [36, 37].
- Die Dauertherapie scheint ebenfalls mit keinen besonderen Risiken behaftet zu sein und gilt nach heutigem Stand des Wissens als sicher [4, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].
- Einzig die Rebound-Säurehypersekretion, bedingt durch die Hypergastrinämie, mit entsprechendem Wiederauftreten der Beschwerden beim Absetzen der PPI nach Therapie säureassoziierter Beschwerden kann gelegentlich Schwierigkeiten bereiten. Diesem Phänomen kann aber durch ausschleichende Dosierung der PPI (z.B. eine Dosis alle 2–3 Tage) oder durch Einsatz von H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida über mehrere Wochen begegnet werden [44].

Kommentar

Nach Durchsicht der Literatur konnten auch wir uns nicht mehr des Ein-

drucks erwehren, dass „das Esomeprazol seine Existenz ausschließlich dem Bedürfnis der Hersteller verdanke, den hohen Anteil am Protonenpumpenhemmer-Markt nach Verfall des Omeprazol-Patentes zu bewahren“. Nachdem die Pharmakokinetik mit dem CYP2C19-Polymorphismus nicht die erhofften klinischen Ergebnisse brachte, finanzierte und publizierte AstraZeneca ausschließlich Studien, in denen eine mehr als doppelt so hohe Äquivalenzdosis Esomeprazol die Überlegenheit auf die anderen Protonenpumpenhemmern zu demonstrieren hatte, während die anderslautenden Studienergebnisse wohlüberlegt zurückgehalten wurden. Die Rechnung ging aber allem Anschein nach voll auf, denn viele Ärzte verschreiben ausschließlich das doppelt bis dreifach teurere Esomeprazol, mit dementsprechend negativen gesundheitswirtschaftlichen Folgen.

Quellen

1. Pekka Pikkarainen. Therapie bei Dyspepsie, Ulcus pepticum und Helicobacter-pylori-Infektion. Evidence based Medicine-Guidelines für Allgemeinmedizin. 30.11.2007. Artikel ID: ebd00162 (008.032) Duodecim Medical Publications Ltd
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Managing dyspepsia in adults in primary care. Evidence based Clinical Practice Guidance August 2004. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG017&c=gi>
3. New Zealand Guidelines Group. Management of Dyspepsia and Heartburn. Evidence-based Best Practice Guideline. Published: 2004, Review Date: 2007. [http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0077/Dyspepsia_Guideline_\(web\).pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0077/Dyspepsia_Guideline_(web).pdf)
4. Koop H. et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. Z Gastroenterol 2005; 43: 163–164
5. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, Thomson A, Bursley F; Canadian Dyspepsia Working Group. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. Can J Gastroenterol 2005 May; 19(5): 285–303
6. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009 Jan; 65(1): 19–31. Epub 2008 Oct 17
7. Ramdani A, Mignon M, Samoyeau R. Effect of pantoprazole versus other proton pump inhibitors on 24-h intragastric pH and basal acid output in Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 355–359
8. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol (2008) 64: 935–951 DOI 10.1007/s00228-008-0538-y
9. Baldwin CM, Keam SJ. Rabeprazole; A Review of its Use in the Management of Gastric Acid-Related Diseases in Adults. Drugs. Auckland: Jul 2009. Vol. 69, Iss. 10; pg. 1373, 29 pgs
10. Andersson T et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (s) isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 411–26
11. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, Röhss K. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60:779–784
12. Kahrilas PJ et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomised controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1249–58
13. Richter JE et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2001; 96: 656–65
14. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2001; 15(11): 1729–1736
15. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis. A comparison of esomeprazole with other PPIs. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2006; 24(5): 743–750
16. Gralnek I M, Dulai G S, Fennerty M B, Spiegel B M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4(12): 1452–1458
17. Johnson DA et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2001; 96: 27–34
18. Miehleke S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laass. M, Knöth H,

- Morgner A, Labenz J. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily—a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 963–967
19. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, Wootton T, Willis J, Hornbuckle K, Brooks W, Doviak M. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intra-gastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 129–134
 20. Laine L et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393–8
 21. Gysling E, de Luca A. Esomeprazol. *pharma-kritik* Jahrgang 23, Nr.11, 2002
 22. Anonymus. Worst Pills Best Pills 2001; 7: 81–3; <http://www.worstpills.org>
 23. Vachhani R, Olds G, Velanovich V. Esomeprazole: a proton pump inhibitor. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 Feb; 3(1): 15–27
 24. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1467–1475
 25. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T (2007) CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1199–1210
 26. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, Hirakawa J, Mori H, Asano T, Ishikawa T, Katsube T, Ogawa K, Ohkawa S. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intra-gastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1811–1817
 27. Dadabhai A, Friedenberk FK. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders. *Expert Opin Drug Saf* 2009 Jan; 8(1): 119–26
 28. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ (2008) Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet* 47: 1–6
 29. Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007; 67:1521–1530
 30. Neumann I, Martin J, Letelier LM, Howden CW, Claro JC, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007999. DOI: 10.1002/14651858.CD007999
 31. Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, Riemann JE, Schilling D. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intra-gastric pH in healthy adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:133–137
 32. Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005; 65(Suppl 1): 97–104
 33. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, De Santis M, Robert-Gnansia E, Valti E, Malm H, Ornoy A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269–275
 34. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009 Jun; 104(6): 1541–5; quiz 1540, 1546. *Epub* 2009 Apr 28
 35. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008; 53:385–393
 36. Labenz, J. et al.: A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment. Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015–9
 37. Blume H et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety* 2006; 29 (9): 769–784. Review
 38. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217–1221
 39. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD (2007) Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 748–754
 40. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007; 133: 755–760
 41. Waldum HL, Qvigstad G. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2007; 56:1019–1020
 42. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341–1348
 43. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(19): 2323–2330
 44. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Review. Curr Opin Gastroenterol* 26: 624–631

Erstbearbeitung: November 2009, Aktualisierung: April 2011

Simon Kostner
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen