

Dosisreduktion bei chronischer Protonenpumpeninhibitor-Therapie: Wirksame Strategien?

Dosage Reduction in Longterm Proton Pump Inhibitor Treatment: Effective Strategies?

Study details					Intervention details		
Reference	Setting	Study design	N patients	Indication	Intervention	Follow-up	Discontinuation rate
Murie et al. (2012)	Scotland	Non-RCT	157	GORD/NUD	Patient education	3 months	64 % discontinuation 30 % dose reduction
						12 months	34 % discontinuation 50 % dose reduction
Krol et al. (2004)	The Netherlands	RCT	113	Unknown	Information letter from GP	12 weeks	24 % vs. 7 % (RR = 3.56)
						20 weeks	22 % vs. 7 % (RR = 3.25, ns)
Björnsson et al. (2006)	Sweden	Double-blinded RCT	97	GORD/NUD	Endoscopy, tapering vs. omeprazole	12 months	31 % vs. 22 % (ns)
Zwisler (2008)	Denmark	Double-blinded RCT	171	GORD/NUD	Esomeprazole 40 mg vs. placebo	12 months	28 %
Reimer et al. (2009)	Denmark	Non-RCT	78	Unknown	Abrupt withdrawal	6 months	14 %
Inadomi et al. (2001)	USA	Non-RCT	71	GORD	Step-down	12 months	58 %*

Description of all studies included (n = 6). Non-RCT, non-randomized, non-comparative study; ns, statistically non-significant.
* 30/41 (73%) of the patients still needed H2RA and/or prokinetics.

Tabelle 1 Characteristics of included studies [Haastrup P et al. 2014]

Nicht nur in Deutschland, sondern weltweit nehmen die **Verordnungen von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)** ungebremst zu. Laut Arzneiverordnungsreport 2014, der die Daten aus 2013 auflistet, wurden im Jahre 2003 700 Millionen DDDs (definierte Tagesdosen) und im Jahre 2013 3.151 Millionen DDDs verordnet – das macht in den zehn Jahren einen Zuwachs um 350 % aus. Im selben Zeitraum fielen die Verordnungen von H₂-Antagonisten von 194 auf 60,6 Millionen DDDs. Inzwischen sind (wie auch H₂-Antagonisten) verschiedene PPIs frei verkäuflich – und in den Werbespots der Fernsehsender prominent vertreten.

Die geschilderte Verordnungsentwicklung lässt sich weder mit der Zunahme von Beschwerden bzw. Erkrankungen noch mit der Prophylaxe bei bestimmten Indikationen (u.a. NSAR-Behandlung bei Personen über 65 Jahren) erklären.

Welche Gründe sprechen für eine Indikationsüberprüfung und Dosisreduktion?

1. Viele Kliniken setzen PPIs fast schon routinemäßig an und entlassen die Patienten mit entsprechender Empfehlung, aber ohne nachvollziehbare Indikation. Pantoprazol scheint dabei die am häufigsten verordnete Substanz zu sein. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den verfügbaren PPIs gibt es allerdings nicht (Pantoprazol hat weniger Wechselwirkungen als z.B. Omeprazol, was aber nur bei multimeditierten Patienten u.U. zum Tragen kommt). Die Preisdifferenzen zwischen verschiedenen PPIs müssen Patienten, die auf bestimmten Präparaten bestehen oder sie von ihren Ärzten empfohlen bekommen, oft aus eigener Tasche bezahlen.
2. In einigen Praxen genießen PPIs den Ruf eines Alleskönners bei jeder Art von abdominalen Beschwerden. Dass

in solchen Fällen unnötige und fehlindizierte Verordnungen entstehen können, versteht sich von selbst.

3. Die Gabe von PPIs „verlängert“ sich u.U. selbstständig, da nach Absetzen eine reflektorische Säurehypersekretion auftreten kann: Nach dem Ende einer achtwöchigen „Therapie“ von gesunden Freiwilligen mit entweder Esomeprazol oder Placebo entwickelten die Teilnehmer der Interventionsgruppe signifikant häufiger säurebedingte Beschwerden als die mit Placebo Behandelten (Gastroenterology 2009).
4. Nicht zuletzt sind mögliche unerwünschte Wirkungen einer langfristigen Einnahme Grund für Indikationsüberprüfung und den Versuch einer Dosisreduktion bzw. eines Absetzens. Zu nennen sind hier besonders ältere, multimorbide Patienten, bei denen vermehrt Osteoporose (möglicherweise auch Frakturen), Darminfekte, Magnesiummangel, gelegentlich

auch Gynäkomastie auftreten können. Die meisten Daten beruhen allerdings überwiegend auf Beobachtungsstudien.

Dänische Kollegen aus der Forschungsabteilung für Allgemeinmedizin der Universität Odense haben jetzt eine systematische Übersicht vorgelegt zur Frage, welche *Strategie einer Dosisverminderung oder einer Therapiebeendigung* wirksam ist. Dabei identifizierten sie (nach Ausschluss u.a. von Doppelpublikationen, Patientenalter unter 18 Jahren oder Sprachen außer Englisch bzw. einer skandinavische Sprache) ganze sechs Studien mit insgesamt 687 Patienten, die im besten Fall 12 Monate nachverfolgt wurden. Drei der Arbeiten waren nicht-randomisiert, eine randomisiert, aber einfach-blind und zwei randomisiert und doppelblind.

Die Strategien, Therapieindikationen, diversen Studiendesigns und die Ergebnisse sehen Sie in Tabelle 1.

Fasst man diese Resultate orientierend zusammen, lässt sich sagen, dass

- jede Strategie in unterschiedlichem Ausmaß (14 %–64 %) zum Erfolg führen kann;
- eine schrittweise Dosisreduktion einem abrupten Therapieabbruch auf jeden Fall vorzuziehen ist und
- nicht alle Patienten den „Entzugsversuch“ ohne Beschwerden tolerieren.

Ich empfinde es als Armutszeugnis, dass für eine so häufig angewandte Arzneibehandlung so wenige Studien mit nicht gerade überwältigenden Teilnehmerzahlen publiziert wurden. Eine belastbare, wissenschaftliche Evidenz für das eine oder andere Vorgehen kann man aus dieser Arbeit nicht ableiten.

Allerdings scheinen die Autoren doch eine relativ selektive Literaturschau

wahl betrieben zu haben. Sucht man in den entsprechenden Datenbanken, findet man z.B. eine Studie aus den Niederlanden (Smeets HM et al. Arch Intern Med 2010; 170: 1264–1268), in der 993 Hausärzten in zwei Gruppen randomisiert wurden (von den insgesamt 967.506 Patienten nahmen 23.433 [2,4 %] chronisch Säureblocker, ganz überwiegend PPIs, definiert als > 180 DDDs pro Jahr):

- Die Interventionsgruppe erhielt ein sog. *prescription optimization protocol* (schriftliche Infos auf Basis von Leitlinien zum rationalen Umgang mit PPIs, einen Vorschlag zur schrittweisen Dosisreduktion sowie Mitteilungsbriefe für die Patienten) und eine finanzielle Kompensation von 75,00 Euro für drei zusätzliche Gespräche mit den auf einer Liste aufgeführten, chronischen PPI-Patienten.
- Die Kontrollgruppe erhielt ... nichts.
- Patienten mit chronischer NSAR-Therapie wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- Nach sechs Monaten ergaben sich beim primären Endpunkt (DDD-Reduktion um mindestens 50 %) *keine statistisch signifikanten Unterschiede* – ein Ergebnis, das der dänischen Arbeit widerspricht.

Wie könnte man angesichts der mangelnden wissenschaftlichen Belege in der Praxis vorgehen? Vermutlich werden etliche Leser/innen ihre eigenen Strategien und Erfahrungen haben. Mein persönliches Vorgehen basiert auf der Erkenntnis, dass die Gabe eines H₂-Blockers zwar weniger säurehemmend, aber langfristig auch deutlich nebenwirkungsärmer ist als die Behandlung mit einem PPI.

- Ich beginne mit dem täglich alternierenden Einsatz von 1 x 300 mg Raniti-

din (d.h. PPI jeden zweiten Tag in der gewohnten Dosis; i.d.R. Omeprazol 20 mg) und steigere dieses 1:1-Schema nach rund einer Woche auf 1:2, danach schrittweise bis auf 1:4 und mehr.

- Je weiter diese Reduktion geht, desto langsamer gehe ich vor und spreche öfter mit dem betroffenen Patienten, um ihn in seinem Bemühen zu unterstützen.
- Toleriert ein Patient dieses Vorgehen und nimmt idealerweise nur noch Ranitidin, versuche ich die ganz langsame Dosisreduktion auf 1 x 150mg und danach die Auslassung einzelner Dosen. Als „Notmedikation“ können sowohl eine Ranitidin- als auch eine PPI-Dosis dienen (bis zur vollen Wirkung dauert es i.d.R. zwischen einer und drei Stunden).
- Bei der Empfehlung von Antazida, die etliche Patienten von sich aus versuchen, stoße ich auf zunehmende Skepsis bezüglich des Aluminiumgehaltes dieser Präparate (auf dem deutschen Markt gibt es m.W. lediglich ein Alu-freies Präparat).
- Haselnüsse und Mandeln, gut gekaut, haben einen säurebindenden Effekt (viele Frauen kennen das vielleicht aus ihrer Schwangerschaft).
- Obwohl Patienten ihren eigenen „Diätverfahren“ folgen sollten, empfehle ich die Vermeidung von Sekt, Weißwein, Zitrusfrüchten und Schokolade sowie – insbesondere am Abend – großen Mahlzeiten.
- [NB: Alle säurehemmenden Medikamente sollten entweder eine halbe Stunde vor dem Frühstück oder zwei Stunden nach der letzten Nahrungszufuhr am Abend gegeben werden].

Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. Fam Pract 2014; 31: 625–30

Selten, aber lebensbedrohlich: Meningokokkensepsis mit Nebennierenbeteiligung (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)

Rare But Life-Threatening: Meningococcal Septic Shock (Waterhouse-Friderichsen-Syndrome)

Will man die hausärztliche Tätigkeit *epidemiologisch* kennzeichnen, kommen unweigerlich die Kriterien *Häufigkeit und Bedrohlichkeit* in den Blick. In der alltäglichen Konsequenz heißt das, dass

Hausarzt/innen wie Spezialist/innen bei diagnostischen Überlegungen auch an *seltene, aber lebensbedrohliche Krankheiten* denken müssen. Besonders prekär werden solche Überlegungen, wenn es um

die medizinische Versorgung von Flüchtlingen geht, die besonders leicht Opfer von fehlender Sorgfalt ... und überbordender Bürokratie werden können.