

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler  
Mitarbeiterinnen  
Josefa Lehmke, Gisela Schott

Jahrgang 50  
Nr. 6  
Berlin  
Juni 2016



## Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern: erhöhtes Risiko für Demenz und chronische Niereninsuffizienz?

**Zusammenfassung:** Eine große, auf AOK-Daten basierende pharmakoepidemiologische Kohortenstudie aus Deutschland ergab, dass die Dauereinnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) bei älteren Patienten mit erhöhter Inzidenz von Demenz assoziiert ist. Daneben wurden auch Depression, Schlaganfall, Diabetes und Polypharmakotherapie als Risikofaktor für Demenz identifiziert.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus den USA und Australien fand sich bei Langzeiteinnahme von PPI auch eine Assoziation mit chronischer Niereninsuffizienz, ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und höhere Letalität. PPI sind Wirkstoffe, deren Nutzen-Schaden-Verhältnis bei korrekter Indikation positiv ist. Sie sollten aber möglichst kurzzeitig bei Beschwerden oder als Begleitmedikation eingenommen werden. Eine Dauermedikation sollte indikationsgerecht auf ein notwendiges Minimum beschränkt bleiben. Wir betrachten die Aufhebung der Verschreibungspflicht für manche Protonenpumpenhemmer im Jahr 2009 in Deutschland als Fehler angesichts der weit verbreiteten nicht indizierten Langzeitmedikation und der möglichen Neben- und Wechselwirkungen.

Protonenpumpenhemmer (PPI) zählen zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln mit einem hohen Anteil an Langzeit-Verordnungen. Im Jahr 2014 wurden zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 3,5 Mrd. DDD verordnet mit seit Jahren steigender Tendenz (1). Es entstanden 2014 Nettokosten von 0,7 Mrd. €! Die rezeptfreien PPI sind darin nicht enthalten. Vor allem bei älteren Patienten sind sowohl Indikation als auch Therapiedauer häufig unangemessen (2). Dadurch können auch seltene und ungewöhnliche Nebenwirkungen – wie wiederholt berichtet – eine beträchtliche Inzidenz erreichen, so z.B. Schädigungen des Nervus opticus (3), häufigere Darm- und Lungeninfektionen (2), interstitielle Nephritiden (4, 5), Elektrolytverschiebungen (6), Arzneimittelinteraktionen (7) sowie Schenkelhalsfrakturen bei Frauen (8). Eine aktuell publizierte pharmakoepidemiologische Studie aus Deutschland fand nun auch eine Assoziation zwischen PPI-Langzeiteinnahme und Demenz (9) und eine andere, retrospektive Beobachtungsstudie aus den USA und Australien eine Assoziation mit akuter und chronischer Niereninsuffizienz (10).

Die prospektive deutsche Kohortenstudie (9) analysierte Diagnose- und Verschreibungsdaten der AOK. Zu Studienbeginn (2004) wurden 73.679 Personen identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprechend  $\geq 75$  Jahre alt waren und keine Demenz hatten. Die Daten der Personen wurden

## Inhalt

Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern: erhöhtes Risiko für Demenz und chronische Niereninsuffizienz? . . . . .	41
Ticagrelor versus ASS bei akutem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke . . . . .	42
Hohe Vitamin-D-Supplementierung fördert Stürze bei älteren Menschen . . . . .	43
Akuter Gichtanfall: Behandlung mit Prednisolon oral ebenso wirksam wie Indometacin . . . . .	44
Späte Letalität nach Sepsis ist nach wie vor sehr hoch bei Älteren . . . . .	45
Ambulant erworbene bakterielle Meningitis bei Erwachsenen – epidemiologische Daten aus einer prospektiven niederländischen Kohorten-Studie . . . . .	46
Arrhythmierisiko durch Loperamid-Missbrauch bei Opioid-Abhängigen . . . . .	47
Prävention von Blasen an den Füßen . . . . .	47
Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel . . . . .	48

Dosisangaben ohne Gewähr.

über insgesamt sieben Jahre (eingeteilt in Intervalle zu 18 – 18 – 18 – 18 – 12 Monaten) nachverfolgt. 2.950 (4,0%) Patienten nahmen regelmäßig PPI ein, definiert als eine PPI-Verschreibung (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol oder Rabeprazol) in jedem Quartal innerhalb eines Intervalls. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren entwickelten 29.510 Patienten (40%) eine oder mehrere Demenzformen, definiert durch dokumentierte entsprechende ICD-Codes in zumindest zwei Quartalen innerhalb eines Intervalls. Die PPI-Einnahme war mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten einer Demenz assoziiert (Hazard Ratio = HR: 1,44; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,36-1,52;  $p < 0,001$ ). Weitere, mit einer erhöhten Inzidenz von Demenz assoziierte Faktoren waren: männliches Geschlecht, Depression, Schlaganfall, Diabetes und Polypharmakotherapie. Nach Ausschluss dieser Faktoren war die Assoziation noch etwas ausgeprägter (HR: 1,66; CI: 1,57-1,76). Für die drei meistverschriebenen PPI (Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol) ergaben sich in Subgruppenanalysen keine wesentlichen Unterschiede. Bei gelegentlichem PPI-Gebrauch (Verschreibung in  $< 6$  Quartalen innerhalb eines Intervalls) fand sich eine deutlich schwächere Assoziation (HR: 1,16; CI: 1,13-1,19) als bei regelmäßigem Gebrauch – als Hinweis auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Eine Analyse nach Altersgruppen (75-79, 80-84 und  $\geq 85$  Jahre) ergab ein mit zunehmendem Alter abnehmendes Demenzrisiko sowohl durch PPI-Einnahme als auch durch die anderen genannten Faktoren. Dies könnte nach Ansicht der Autoren darauf zurück zu führen sein, dass