

Fördern PPI im Langzeitgebrauch prämaligne Läsionen der Magenschleimhaut?



¹Roseline Ruetsch, ¹Pascal Juillerat, ²Aline Flatz, ²Erik von Elm

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Gastroenterologie, Inselspital, Universitätsspital Bern¹; Cochrane Schweiz, Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne²

Fallvignette

Ein übergewichtiger 61-jähriger Mann, bei dem vor drei Jahren endoskopisch und histologisch ein Barrett-Ösophagus von ca. 4 cm Länge festgestellt wurde, stellt sich vor. Zusätzlich wurde eine Hiatushernie diagnostiziert, und der Patient äussert schon seit mehreren Jahren södbrennartige Beschwerden. Die Mutter des Patienten ist im Alter von 45 Jahren an einem Adenokarzinom des Magens verstorben. Die letzte Gastroskopie vor drei Jahren zeigte histologisch keinen Hinweis auf eine gastrale Atrophie oder intestinale Metaplasie im Korpus. Seit zehn Jahren hat der Patient eine Dauertherapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI). Da sich die Beschwerden verminderten, hat er diese Medikation selbst reduziert und nimmt sie seit einigen Monaten nur noch bei Bedarf. Aufgrund des kardiovaskulären Risikos wurde vor drei Monaten eine Acetylsalicylsäure-Dauertherapie begonnen. Der Patient äussert nun wieder häufigere epigastrische Beschwerden.

Frage

- Wie verhalten sich in diesem Fall Nutzen und Risiken einer PPI-Dauertherapie?
- Sollte diese Therapie angesichts der familiären Vorgeschichte vermieden werden? Sollte eine regelmäßige gastroscopische Kontrolle der Magenschleimhaut mit Biopsien (Mapping) durchgeführt werden?

Hintergrund

Protonenpumpenhemmer (PPI) senken wirksam die Magensäureproduktion und rangieren unter den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Neben dem kurzzeitigen Einsatz werden PPI zunehmend zur Erhaltungstherapie empfohlen. Sie werden vor allem bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom und gastroösophagealer Refluxkrankheit eingesetzt, insbesondere bei erosiver Ösophagitis oder Barrett-Syndrom. Obschon PPI im Allge-

meinen als sicher gelten, ist ihre Wirksamkeit und Sicherheit unter Langzeitanwendung unklar. Ob die Langzeitanwendung mit PPI die Entwicklung von prämaligen Läsionen der Magenmukosa fördert, wurde in mehreren Studien untersucht. Da die Ergebnisse jedoch inkonsistent sind, ist die Entscheidung für eine PPI-Dauertherapie schwierig. Ziel dieses Reviews war es, zu untersuchen, ob eine PPI-Dauertherapie (>6 Monate) die Entwicklung oder Progression von prämaligen Läsionen der Magenmukosa, wie atrophischer Gastritis, intestinaler Metaplasie, Hyperplasie oder Dysplasie der enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL-Zellen) begünstigt.

Resultate

Es wurden sieben randomisierte, kontrollierte Studien mit 1789 Teilnehmern eingeschlossen. Dabei wiesen vier Studien ein hohes Bias-Risiko auf; in den anderen drei Studien war es unklar.

In der Kontrollgruppe wurde entweder keine Behandlung, Placebo, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antazida, Anti-refluxchirurgie oder eine endoskopische Behandlung eingesetzt. Im Vergleich zur Kontrolle zeigte sich bei der PPI-Dauertherapie:

- kein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Atrophie der Mukosa im Korpus (4 Studien, n=1070; OR 1,50; 95% CI: 0,59 bis 3,80; p=0,39; niedrige Evidenzqualität) oder einer intestinalen Metaplasie (5 Studien, n=1408; OR 1,46; 95% CI: 0,43 bis 5,03; p=0,55; niedrige Evidenzqualität).
- ein erhöhtes Risiko für eine diffuse Hyperplasie der ECL-Zellen (6 Studien, n=1705; OR 5,01; 95% CI: 1,54 bis 16,26; p=0,007; sehr niedrige Evidenzqualität) und für eine lineare/mikronoduläre (fokale) Hyperplasie der ECL-Zellen (OR 3,98; 95% CI: 1,31 bis 12,16; p=0,02; niedrige Evidenzqualität).

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

95% CI	Konfidenzintervall von 95%
ECL-Zellen	Enterochromaffin-ähnliche Zellen
OR	Odds Ratio
PPI	Protonenpumpenhemmer

In keiner der Studie zeigten Teilnehmer dysplastische oder neoplastische Veränderungen.

Einschränkungen

- Der Anteil an Teilnehmern mit fehlenden Daten war erheblich. Keine der eingeschlossenen Studien hatte die Endpunkte des Reviews als primäre Studienendpunkte untersucht.
- In den Analysen war die Zahl an Ereignissen gering, was zu ungenauen Resultaten führte.
- Es gab nicht ausreichend Daten, um die Sicherheit einer PPI-Langzeitanwendung in Bezug auf *H. pylori*-Status, Behandlungsdauer/-dosierung oder verwendete Substanz zu untersuchen.
- In vielen Studien war die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um die möglichen Auswirkungen einer Langzeitanwendung von PPI untersuchen zu können.

Schlussfolgerungen der Autoren

Es gibt gegenwärtig keine eindeutige Evidenz zur Frage, ob eine Langzeitanwendung von PPI eine Atrophie der Mukosa oder eine intestinale Metaplasie im Korpus begünstigt. Patienten unter PPI-Erhaltungstherapie entwickeln möglicherweise eher eine diffuse oder lineare/mikronoduläre (fokale) ECL-Hyperplasie. Deren klinische Relevanz ist zurzeit aber noch unklar.

Antwort auf die Fragen

Bei diesem Patienten wurde neu mit einer Acetylsalicylsäure-Medikation begonnen, und es kam zu einer Verschlechterung der Refluxbeschwerden. Eine PPI-Dauertherapie ist aufgrund des Barrett-Ösophagus indiziert, auch wenn der Patient diesbezüglich beschwerdefrei ist. In diesem Fall überwiegt deutlich der Nutzen einer solchen Therapie.

Der Patient hat mehrere Risikofaktoren für eine Barrett-Krankheit (Übergewicht, Alter, Geschlecht sowie Vorgeschichte einer Reflux-Symptomatik). Zudem besteht auch aufgrund der Länge der Barrett-Mukosa und des männlichen Geschlechts ein erhöhtes Risiko einer malignen Entartung. Aus diesem Grund sollten regelmäßige endoskopische Kontrollen gewährleistet werden, um mögliche Dysplasien früh zu entdecken.

Die meisten gastrischen Karzinome entstehen sporadisch; nur in 2–3% der Fälle gehören sie zum Bild eines

hereditären diffusen Magenkarzinoms. Aktuelle Guidelines gehen von einem erhöhten Risiko für ein solches Karzinom erst dann aus, wenn mindestens zwei dokumentierte Fälle eines diffusen Magenkarzinoms bei erst- oder zweitgradigen Verwandten unter 50 Jahren, oder mindestens drei dokumentierte Fälle in der Familie unabhängig vom Alter bestehen. Für ein Screening bei einer einzelnen Familienanamnese (wie bei diesem Patienten) gibt es aktuell keine Evidenz. Eine PPI-Dauertherapie ist nicht kontraindiziert, da sie nach derzeitigem Wissen nicht zu einem erhöhten Karzinomrisiko führt. Auch zeigten die histologischen Befunde der Magenschleimhaut bei diesem Patienten keine prä-malignen Läsionen im Sinne einer intestinalen Metaplasie und/oder einer atrophischen Gastritis im Korpus. Aus diesem Grund braucht der Patient auch keine besondere Überwachung der Magenschleimhaut. Jedoch aufgrund der erneut auftretenden epigastrischen Beschwerden wäre bei diesem über 55-jährigen Patienten ohnehin eine Gastroskopie zum Ausschluss einer anderen Pathologie sowie ein erneutes Mapping der Barrett-Mukosa indiziert. Der Patient hat wohl ein deutlich höheres Risiko, ein Adenokarzinom auf Höhe des Barrett-Ösophagus zu entwickeln als ein Magenkarzinom aufgrund der PPI-Dauertherapie.

Bibliografie

Song H, Zhu J, Lu D: Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions (Review). Cochrane Database Syst Rev 2014; 12: CD010623.

Dr. med. Erik von Elm

Cochrane Schweiz – Büro Bern
Haus der Akademien
Laupenstrasse 7
3001 Bern

swiss.cochrane@chuv.ch

Diese Rubrik gibt die Resultate eines systematischen Reviews wieder, der durch die Cochrane Collaboration in der Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) publiziert wurde. Der Artikel beschränkt sich auf eine klar umschriebene Fragestellung und fasst den aktuellen Kenntnisstand dazu zusammen. Es handelt sich deshalb nicht um eine Leitlinie (Guideline) zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung. Die Autoren beziehen sich auf den Inhalt des systematischen Reviews und stellen dabei die Auswahl von Studien für den Review nicht infrage.