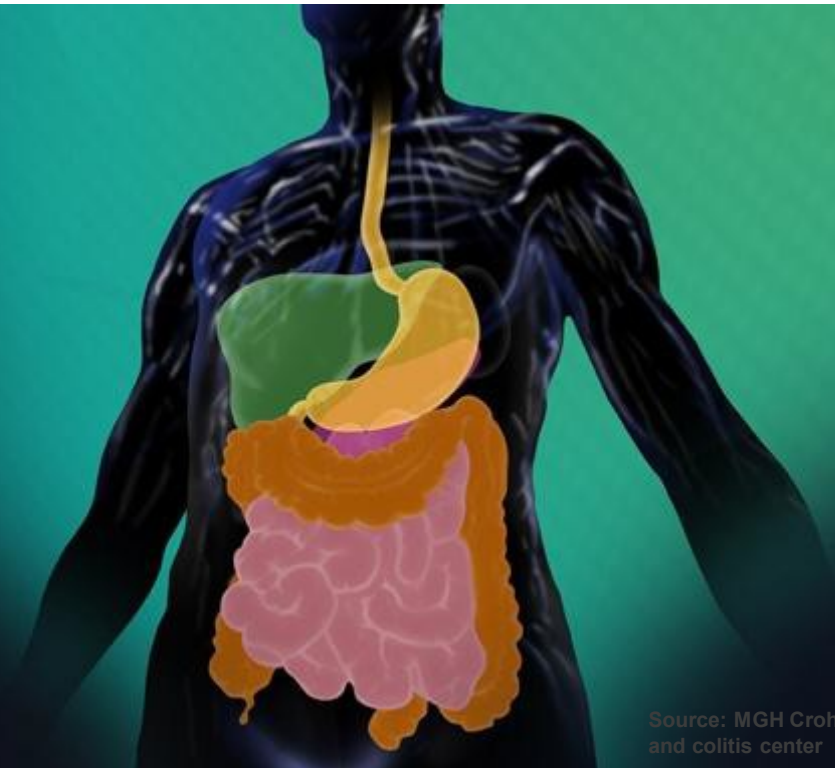


Dr. med. P. Juillerat, MSc
Oberarzt Gastroenterologie
Klinik für viszeral Chirurgie und Medizin, Inselspital

Dienstag 12^{ten} Februar 2013

HEMMUNG DER SÄURESEKRETION



Source: MGH Crohn's
and colitis center

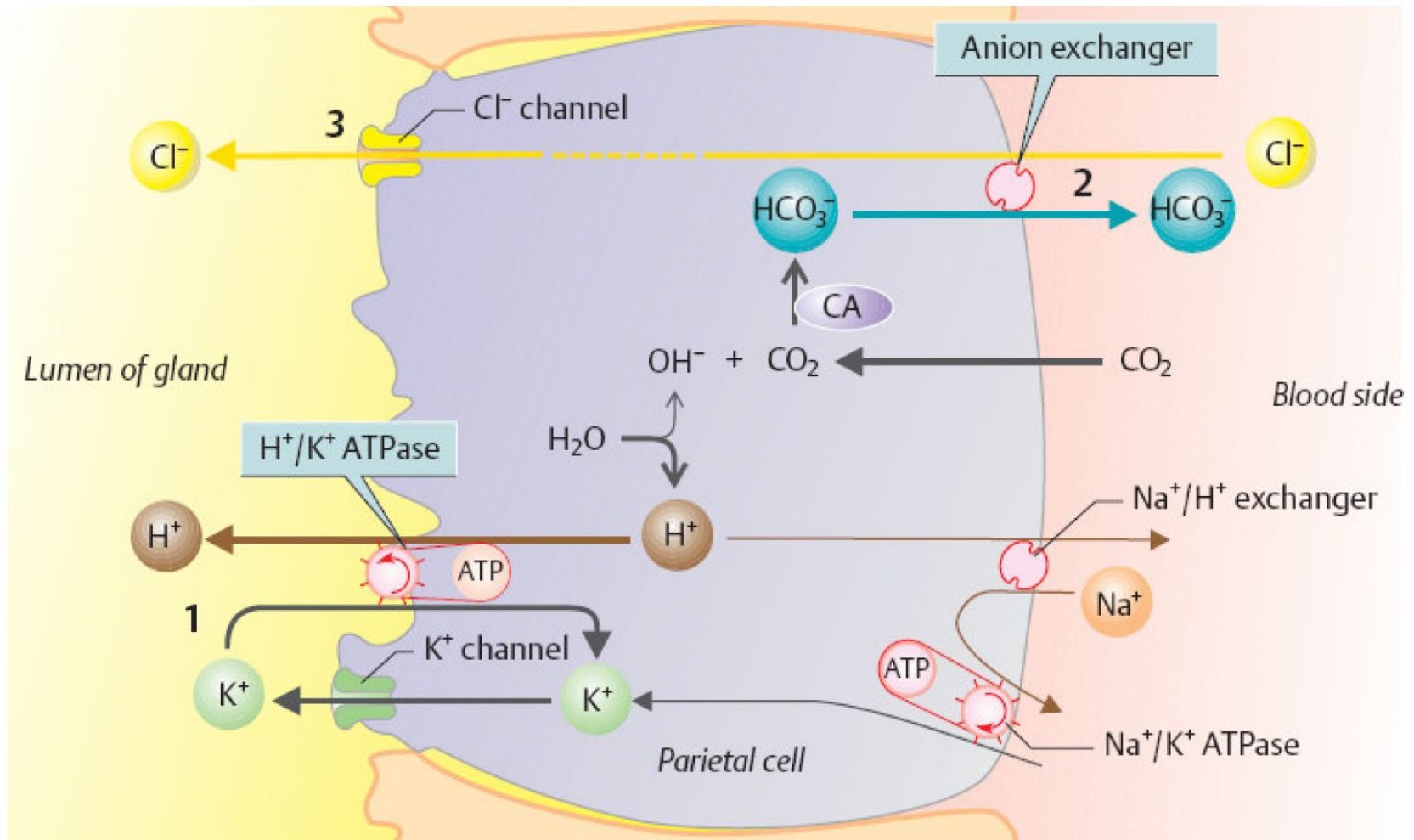
u^b

UNIVERSITÄT
BERN

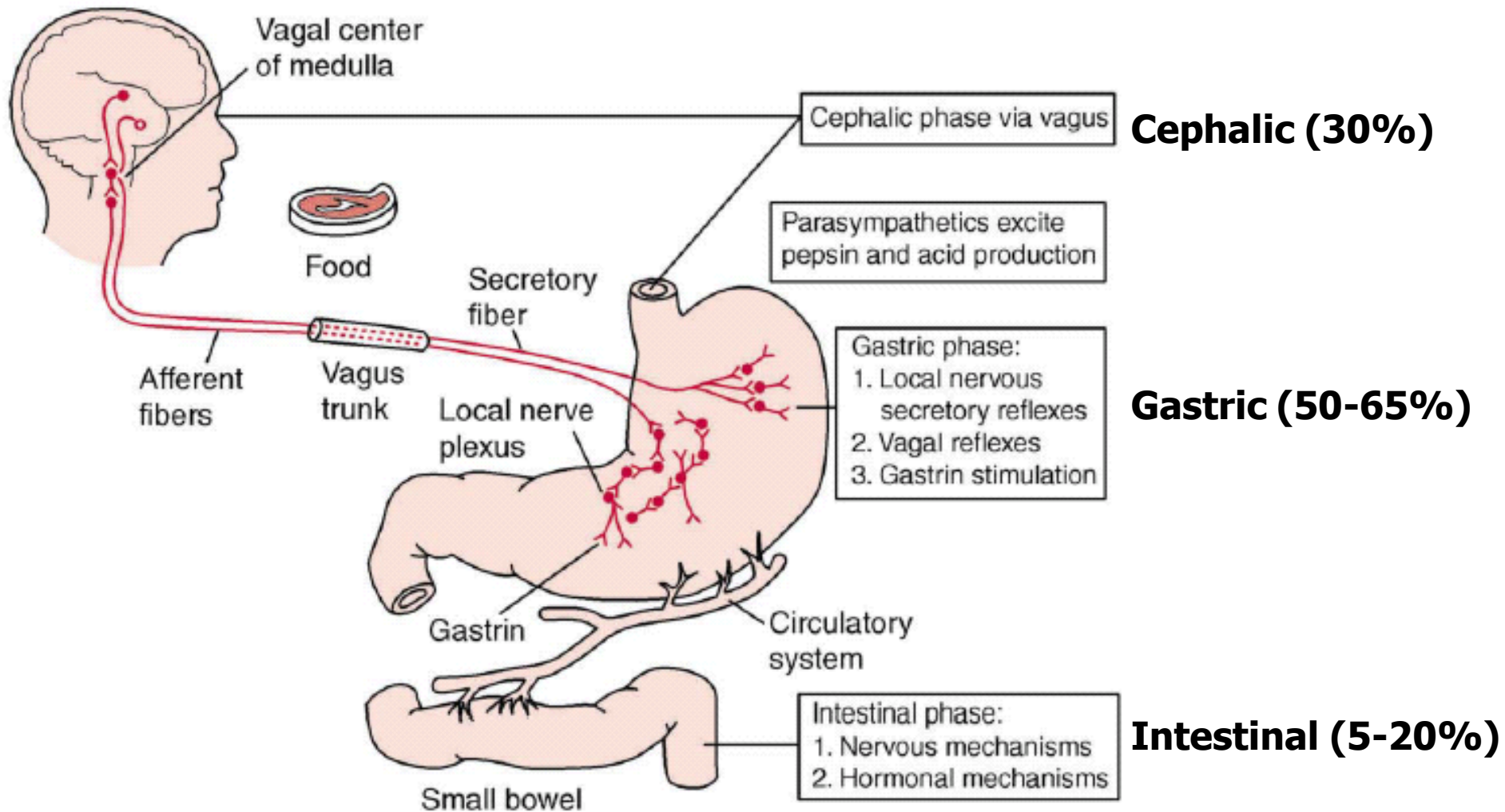
Themen

- Physiologie der Magensäuresekretion
- Säurehemmende Therapie :
 - Indikationen
 - Substanzen: PPI vs H2RA
- Nebenwirkungen / Probleme mit Säurehemmung

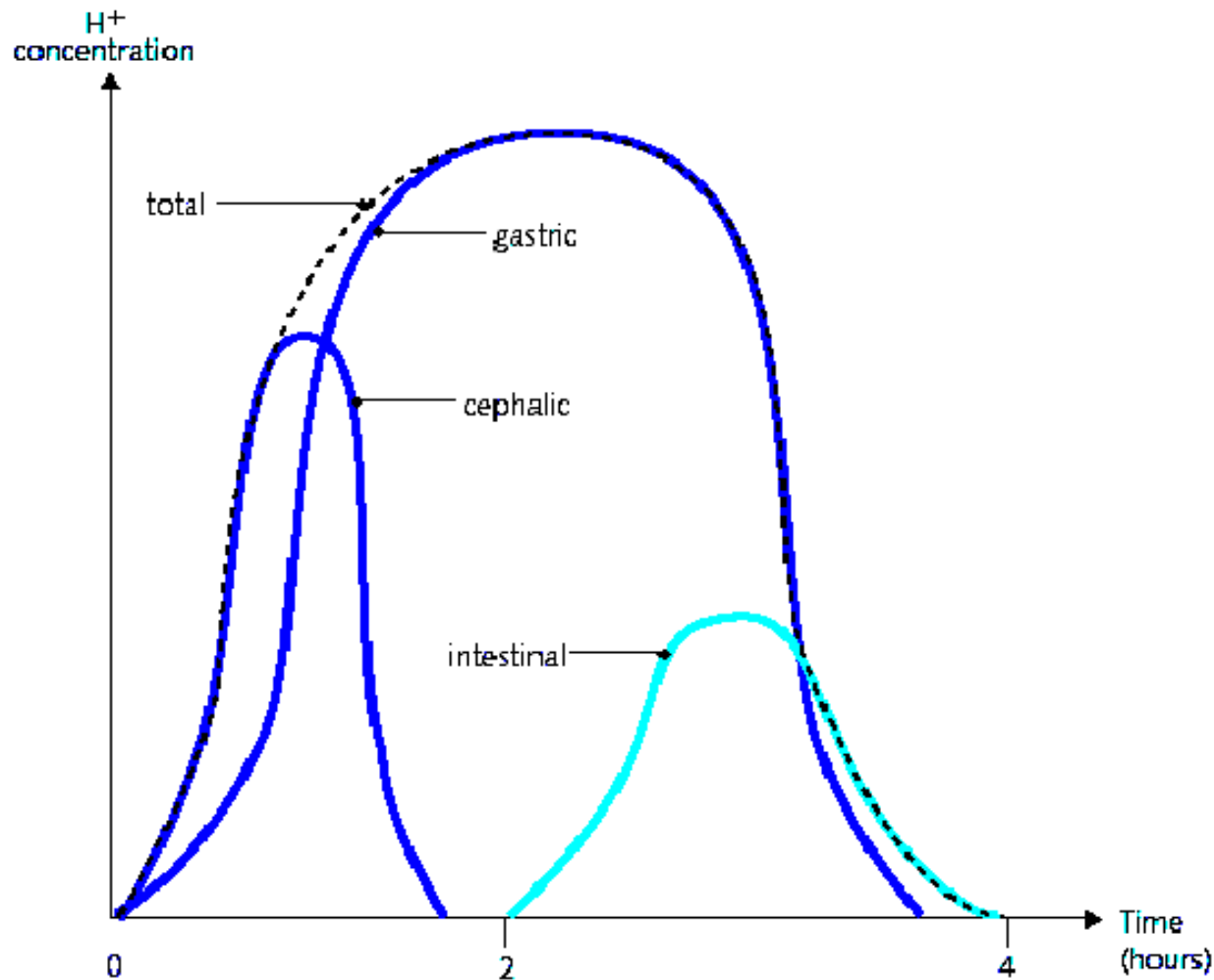
Säuresekretion - Parietalzellen



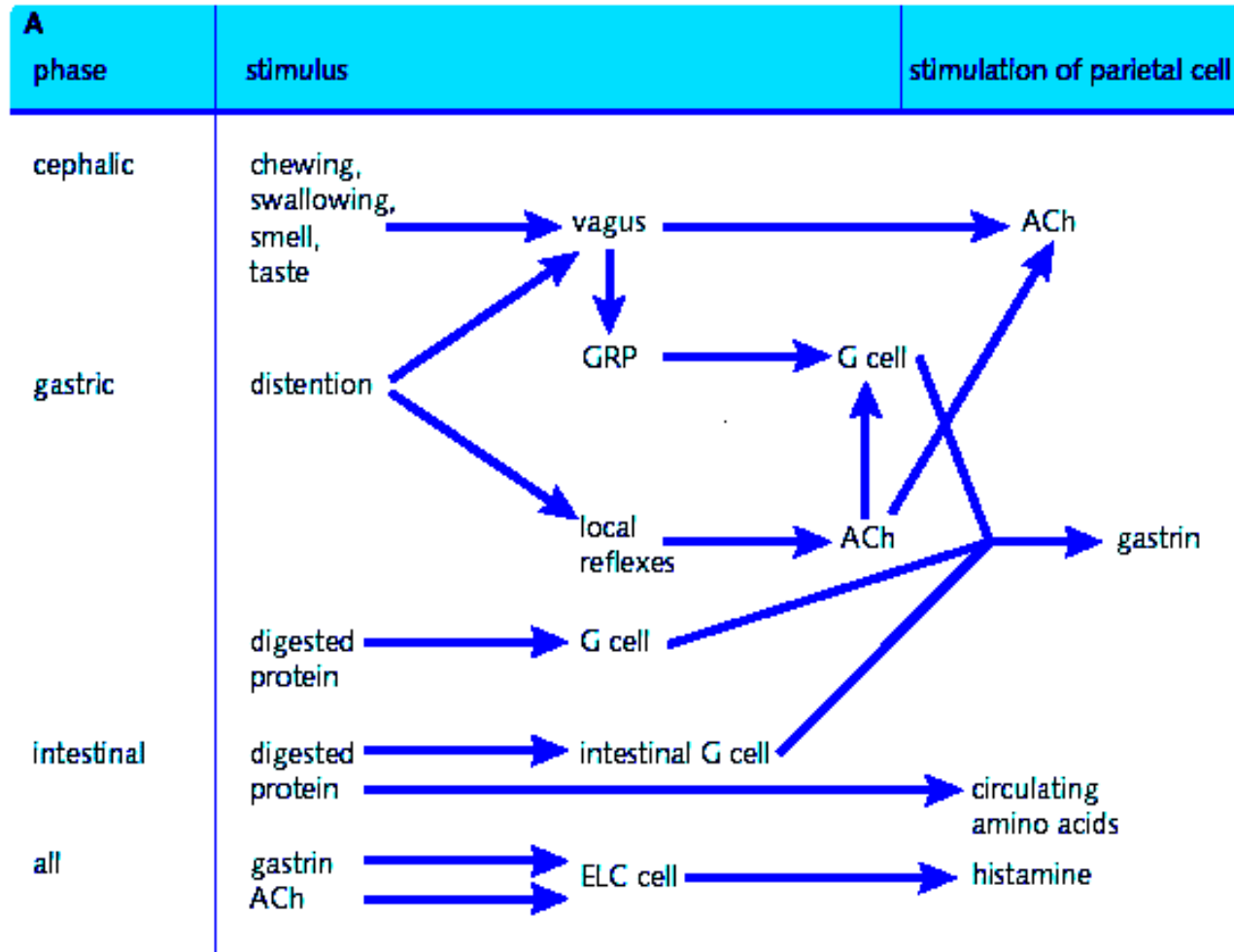
Phasen der Magensäuresekretion



Phasen der Magensäuresekretion



Kontrolle der Säuresekretion



Hemmung der Säuresekretion

- Stimuli

- Tiefer intragastrische pH

- ↓ Sekretion von Gastrin

- ↑ Sekretion von Somatostatin

- Nahrungsmittel im Duodenum

- *senken Magensekretion und hemmen Magenmotilität*

- Gastric inhibitory peptide (GIP)

- Secretin

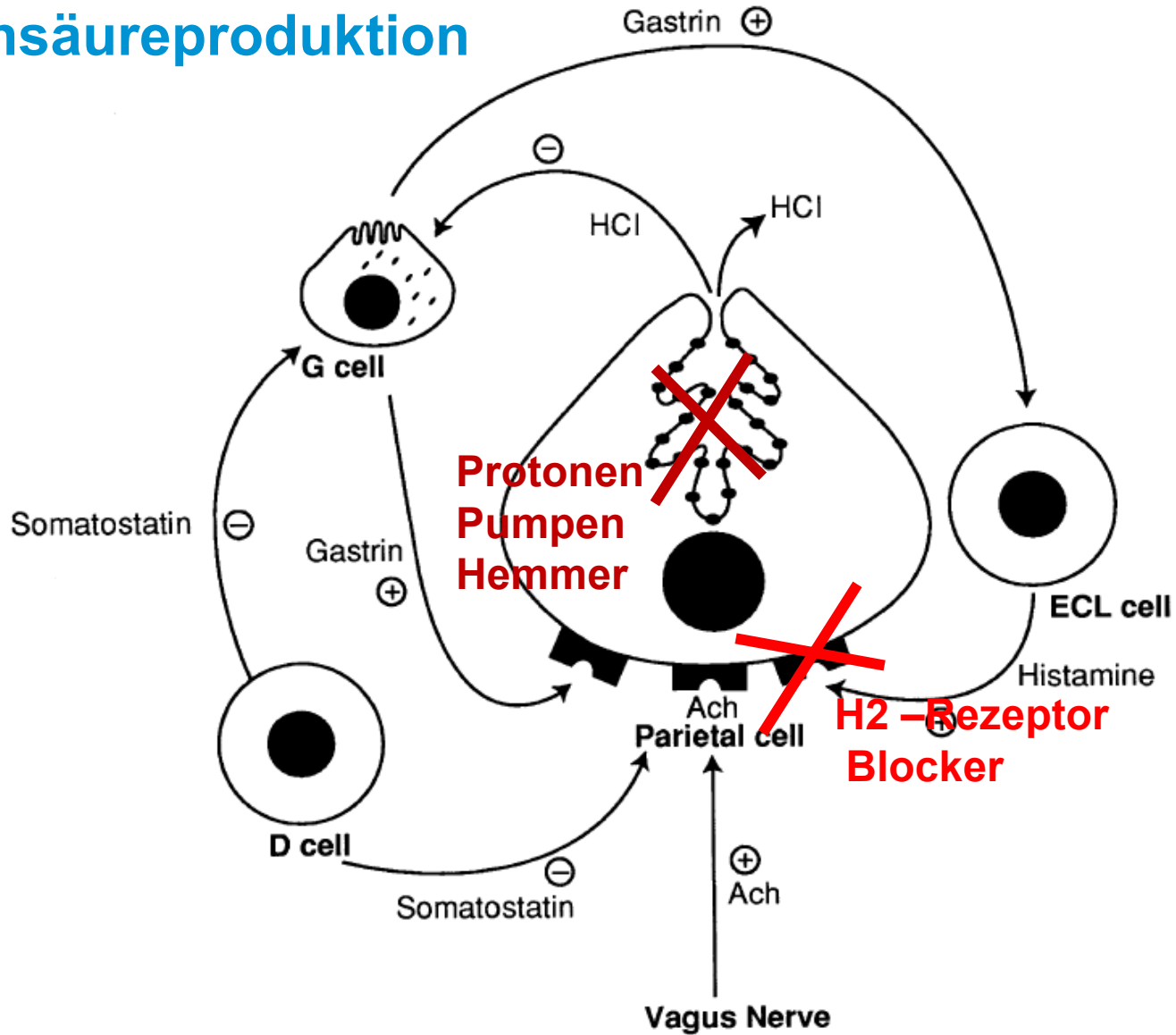
- Colecystokinin (CCK)

- Enterogastrones

Hemmung der Säuresekretion

Mechanisms for inhibiting gastric acid secretion		
Stimulus	Mediator	Action
Acid (pH <2)	Somatostatin	Directly inhibits parietal cells
	Secretin	Inhibits gastrin release. Decreases response of parietal cells to gastrin
	Enteric reflex	Directly inhibits parietal cells
Fatty acids	Gastric inhibitory peptide (GIP)	Directly inhibits parietal cells Inhibits gastrin secretion from G cells
	Cholecystokinin (CCK)	Adds to the inhibition of parietal cells
Hypertonic solutions	Unidentified enterogesterone	Inhibits acid secretion
	Enteric reflex	Inhibits acid secretion
Distention of duodenum	Mechanoreceptor initiated enteric reflex	Decreases acid secretion
Emptying of stomach	Enteric reflex	Decreases acid secretion

Hemmung / Stimulation der Magensäureproduktion



H2-Rezeptor Blocker

- Klinisch verfügbar seit den 1970'er
 - cimetidin – Tagamet[®]
 - ranitidin – Zantic[®]
 - nizatidin – Axid[®]
 - famotidin – Pepcid[®]
 - Blockiert H2-Rezeptoren der Parietalzellen
 - Reduziert die maximale Säuresekretion
- Behandlung von
- Duodenal- und Magengeschwüren
 - GERD

Protonenpumpenhemmer (PPIs)

- Klinisch verfügbar seit Mitte 1980'er
 - Omeprazol – Antra[®]
 - Lansoprazol - Agopton[®]
 - Pantoprazol – Zurcal[®], Pantozol[®]
 - Rabeprazol - Pariet[®]
 - Esomeprazol – Nexium[®]
- Blockierung der ATP-abhängigen H⁺/K⁺ Pumpe

Nexium® IV - einmalig



N=23 gesunde Leute
(10 M, 13 F ; Alter : 28 Jahre alt)

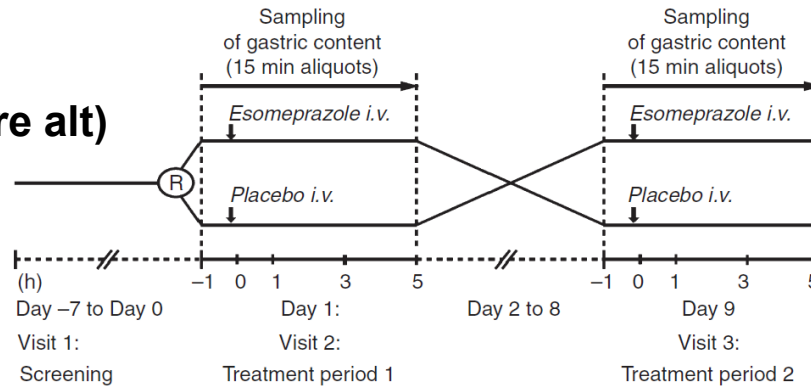


Figure 1. Study flow chart; R = randomization.

Aliment Pharmacol Ther 30, 1022–1029
 © 2009 Blackwell Publishing Ltd

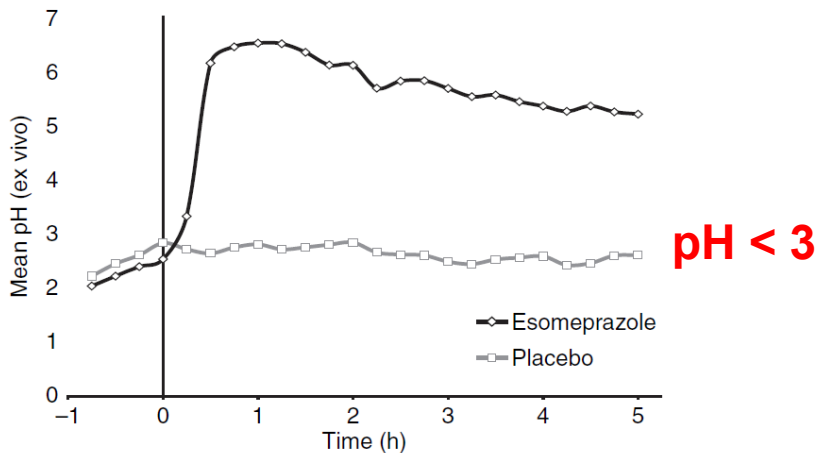


Figure 4. Mean pH of gastric content samples shown for 5 h after administration of esomeprazole 40 mg i.v. or placebo.

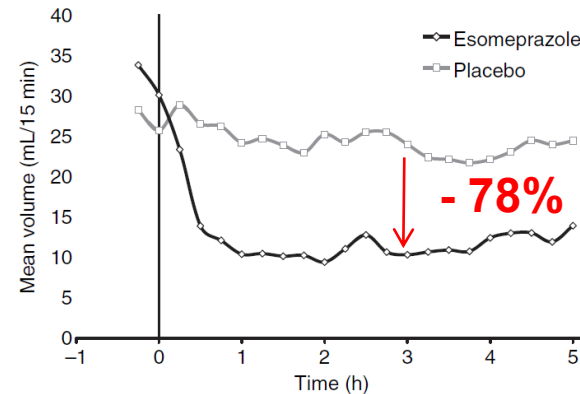


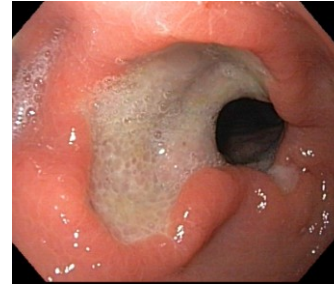
Figure 3. Mean net gastric secretion volume (mL/15 min) shown for 5 h after administration of esomeprazole 40 mg i.v. or placebo.

Nikita et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30, 1022–9

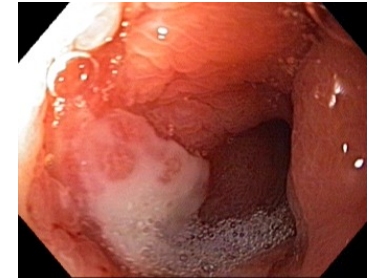
Hemmung der Säuresekretion

- Therapeutische Indikationen :

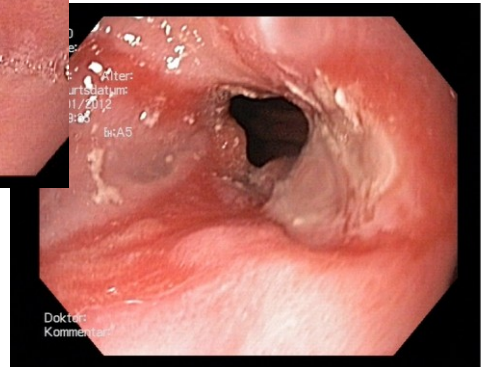
- Peptische Erkrankungen
- Refluxerkrankung (GERD)
- *Helicobacter pylori* Eradikation



Ulcus ventriculi



Ulcus duodeni

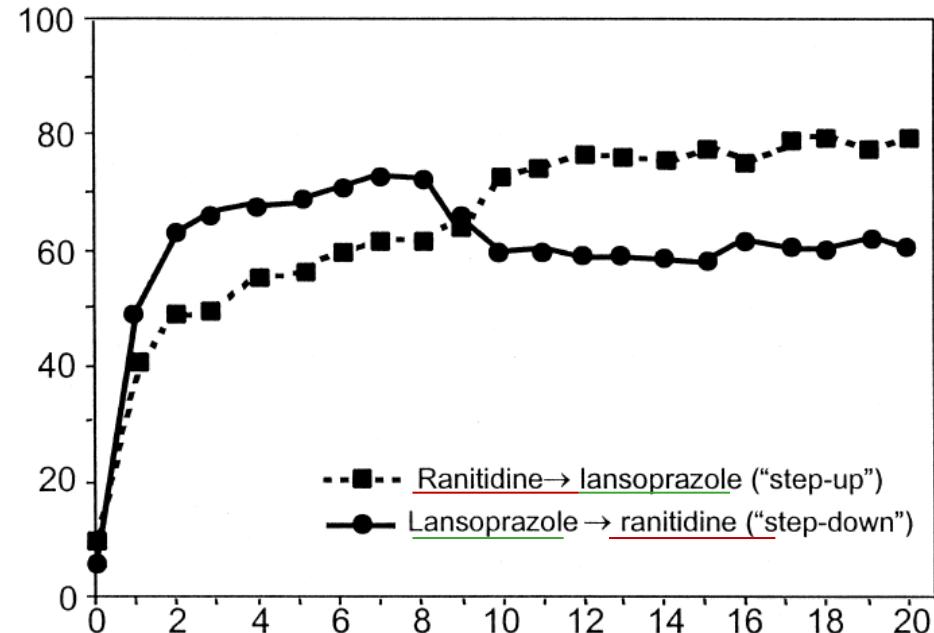
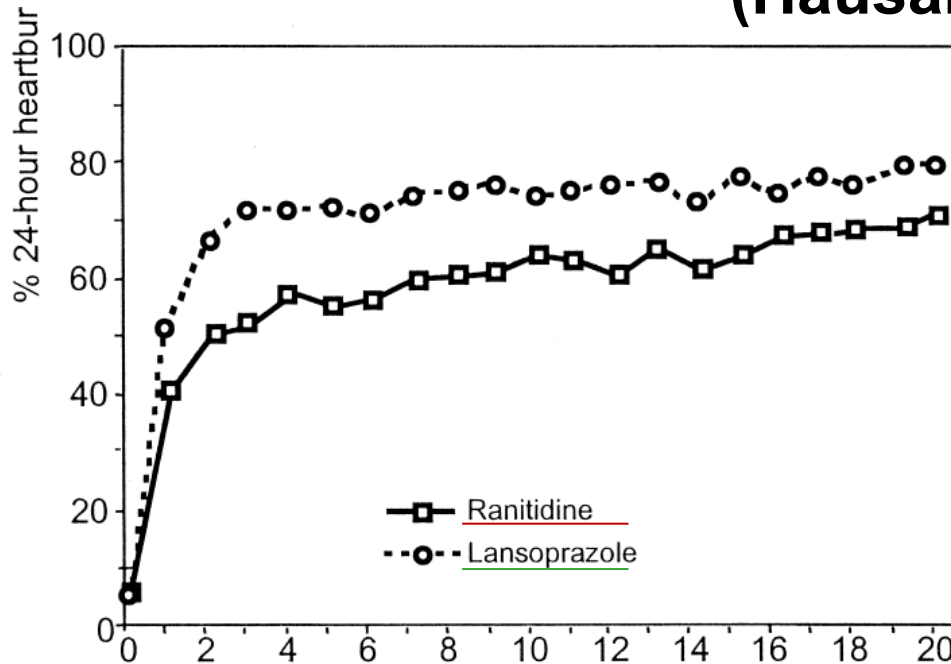


Oesophagitis



Besserung von Sodbrennen: PPI vs. H2RA

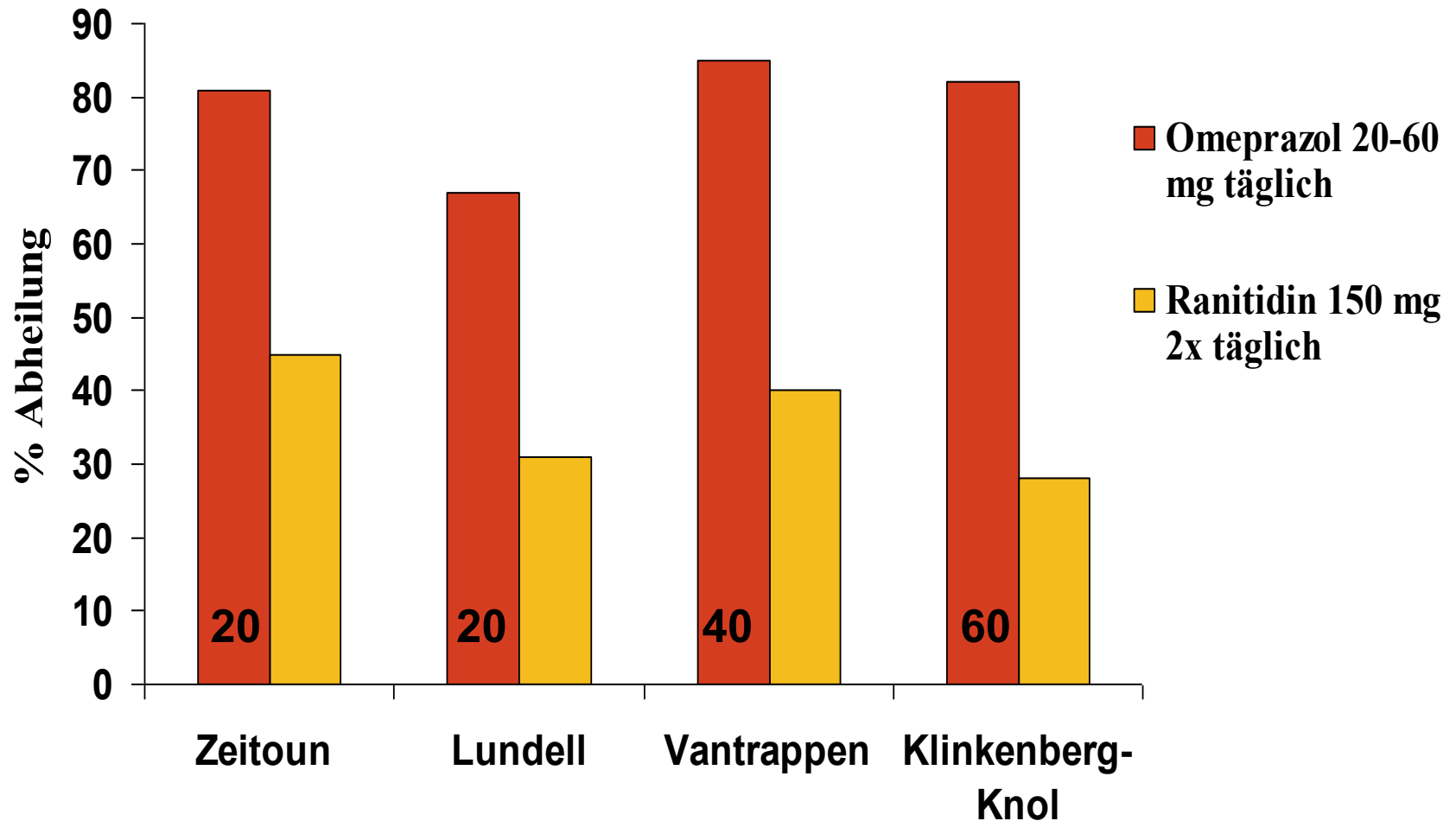
593 Patienten mit Aufstossen (>50% des Tages)
(Hausärzte)



→ Aufstoss-freie Periode unter Therapie mit PPIs

Howden *et al.* Am J Gastroenterol 2001; 96:1704

Refluxösophagitis: Omeprazol vs. Ranitidin

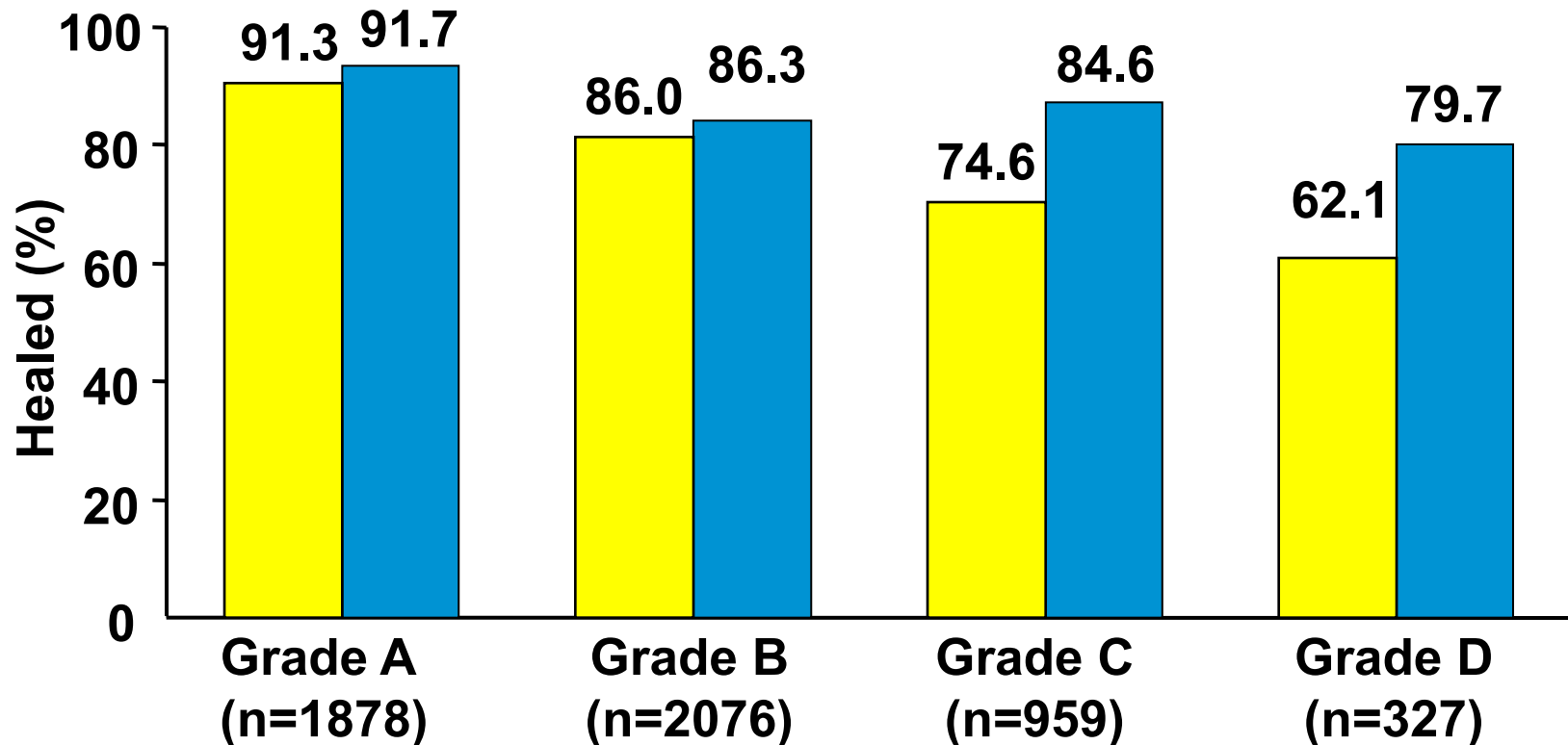


Heilung erosiver Oesophagitis

Esomeprazol vs Lansoprazol nach 8 Wochen

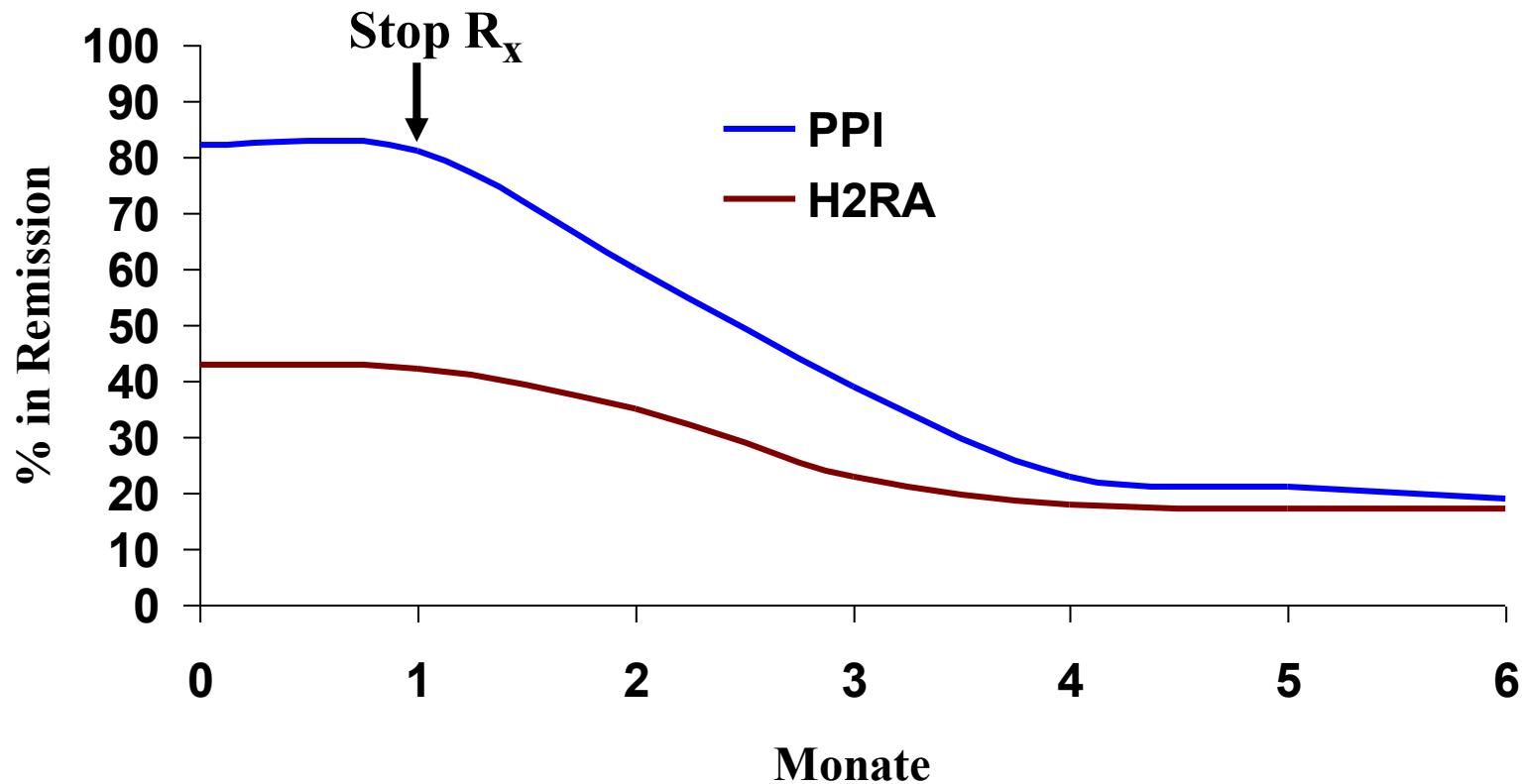
■ Lansoprazole 30 mg ■ Esomeprazole 40 mg

P<0.01 (Intention to treat analysis)

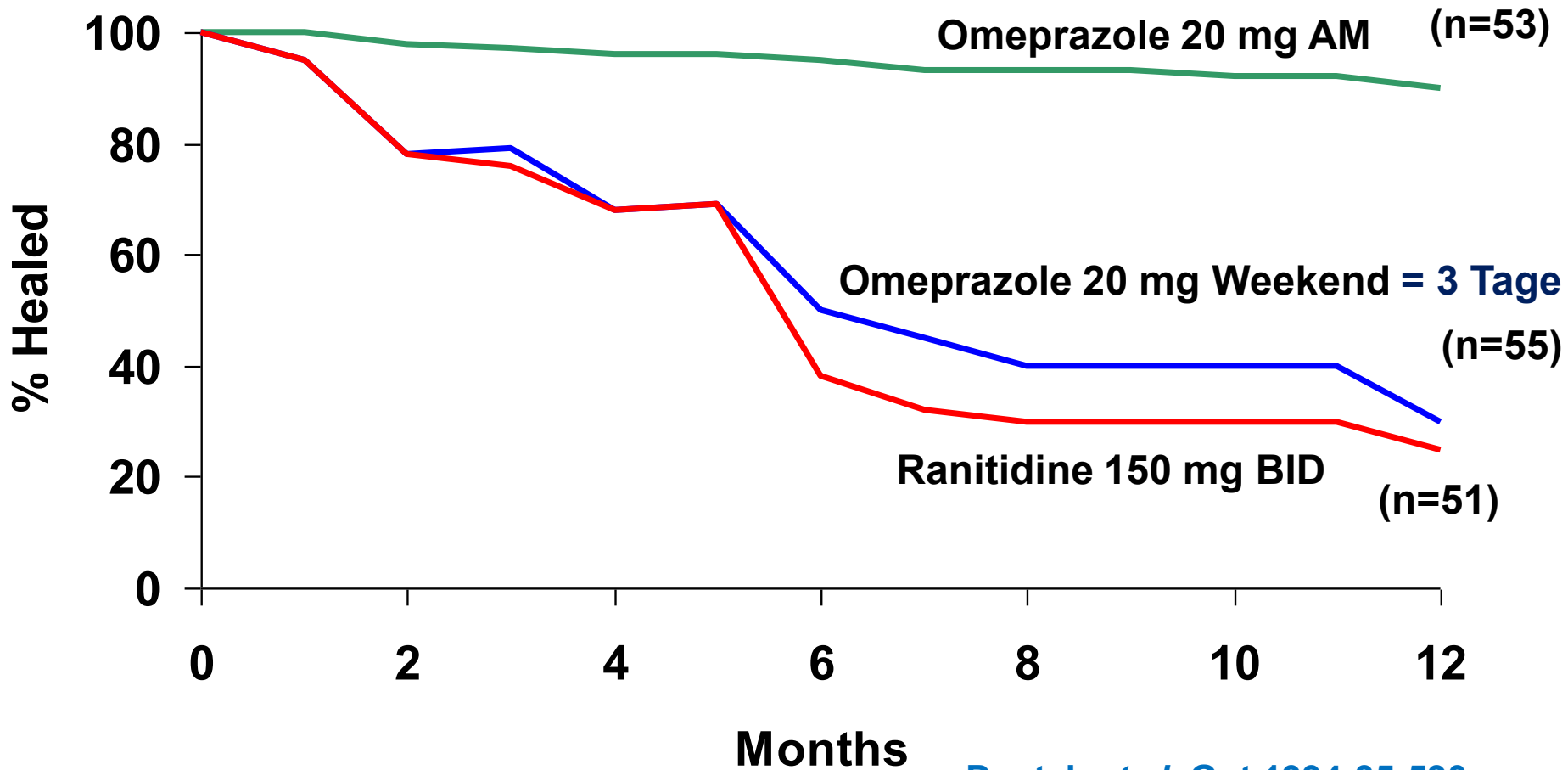


Castell *et al.* Am J Gastroenterol 2002; 97:575

Rezidivraten nach Pausierung der säurehemmenden Therapie



GERD Erhaltungstherapie – PPI 1x täglich

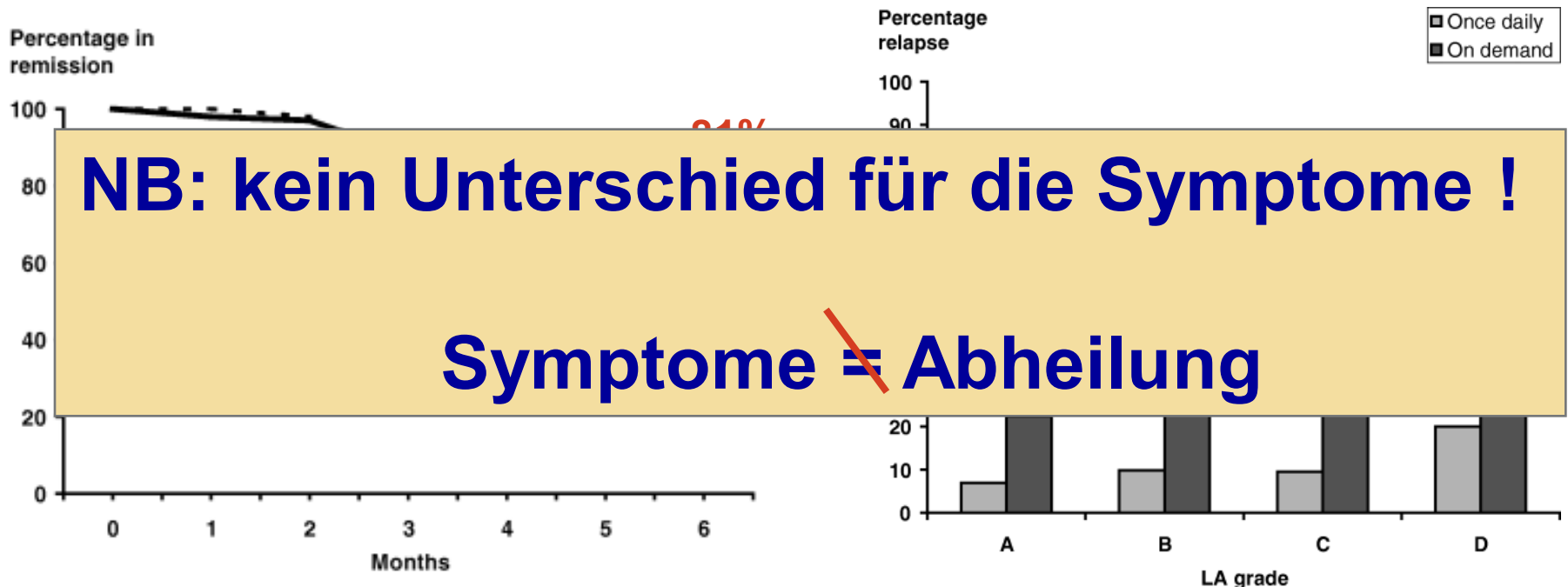


Dent J. et al. Gut 1994;35:590

Langfristige Behandlung: « bei Bedarf » oder täglich ?

539 Patienten: 494 (91%) mit komplett Abheilung nach 8 Wochen
 → Randomisiert : **Esomeprazole 20 mg** – täglich vs « b.B. ».

ENDOSKOPISCHE EVALUATION



SJÖSTEDT et al Alim Pharmacol Ther 2005; 22:183-191

Ulcera : Erhaltungstherapie auch PPI 1x täglich !

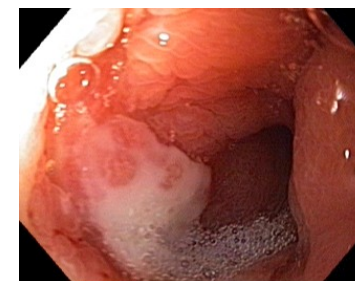
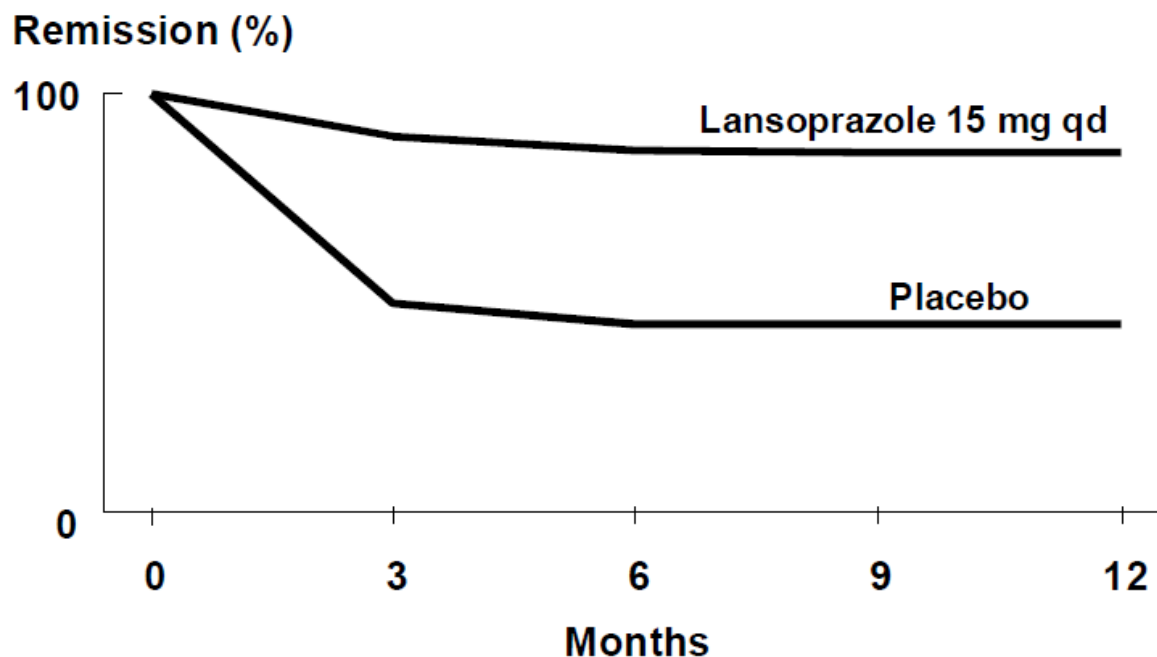


Figure 2. Long-term maintenance treatment of duodenal ulcers. From Lanza *et al.* Dig Dis Sci 1997; 42: 2529–36. **v.a. H. pylori negative Ulcera**

Langzeittherapie



=> Nebenwirkungsrisiko !

PPIs häufigste Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Diarrhö - Obstipation
- Blähungen

- Exanthema
- Schwindelgefühl

**Bleiben trotzdem sehr gut toleriert !
= NUR 1-3%**

**→ 24 milliarden \$ pro Jahr !
(3ter weltweit
Medikamentenverkauf)**

→ oft keine adäquate Indikationen !

Sheen, Dig Dis Sci 2011 56: 931-50

Säurehemmende Langzeit-Therapie: Nebenwirkungen I

- **Hypergastrinämie**

- ▲ Risiko Karzinoide

- = Assoziation Karzinoide mit atropher Gastritis und Zollinger-Ellison Syndrom

- ▲ Risiko Karzinom (Magen und Colon)

- **Ausfall der „Säurebarriere“**

- GI Infektionen (Salmonellen, Campylobacter, etc.)

- *Clostridium difficile* Colitis

- Pneumonien

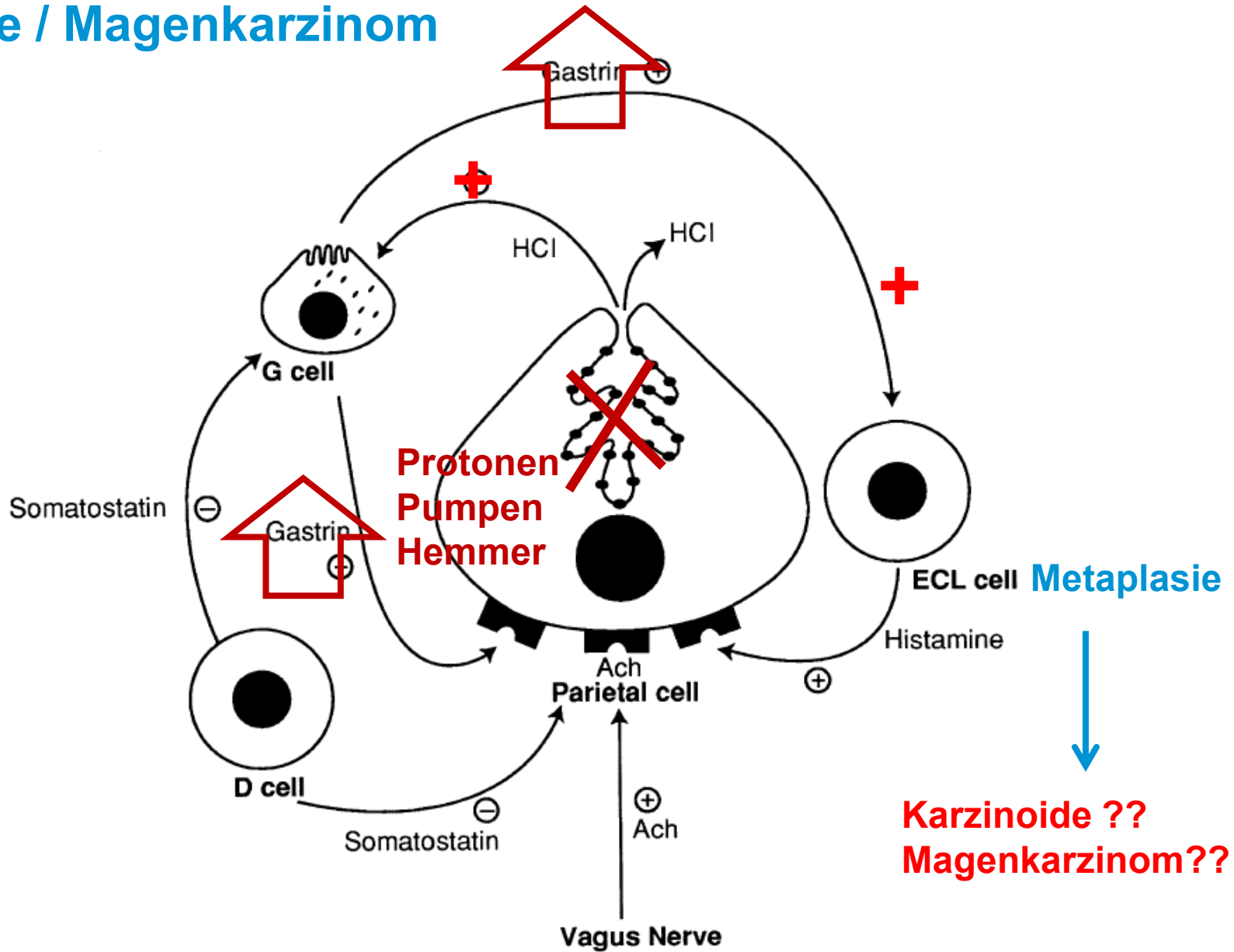
- Spontane Bakterielle peritonitis

- Assoziation mit Morbus Crohn and Colitis ulcerosa Schübe

Juillerat, *et al.* Aliment Pharm Ther 2012

Sheen, Dig Dis Sci 2011 56: 931-50

Karzinoide / Magenkarzinom



Langzeit PPI Therapie: Karzinom/Karzinoid

- **11 Studien**
- **PPI Therapie: 1-5 J.**
- **Patienten: ca. 1800**
(N=42-448 / Studie)
- **Keine Neoplasien !**

Table 2. Effects of long-term acid inhibition on human enterochromaffin-like cell

Ref.	n	Diagnosis	Drug/dose	Duration of drug therapy	Findings
4	221	Peptic ulcer disease	omeprazole/40 mg daily	Up to 4 years	Increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia No neoplastic changes
46	42	Reflux oesophagitis or duodenal ulcer disease	lansoprazole 30 mg to 60 mg initially; up to 120 mg	30 months	11 patients developed enterochromaffin-like cell hyperplasia No neoplastic lesions
47	88	Peptic ulcer disease	pantoprazole 40–80 mg to heal, pantoprazole 40 mg daily	6 months to 3 years	Increase in enterochromaffin-like cell density No neoplastic changes
48	122	Reflux oesophagitis or peptic ulcer disease	omeprazole 40 mg to heal, omeprazole 20 mg daily	Mean 13 months	Increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia of 11–19% No neoplastic changes
49	91	Reflux oesophagitis	omeprazole 40 mg to heal, omeprazole 20 mg or 40 mg	Up to 5 years	Enterochromaffin-like cell hyperplasia increased 17.5% No neoplastic changes
51	98	Reflux oesophagitis	omeprazole 40 mg to heal, omeprazole 20 mg daily; ranitidine 300 mg b.d. to heal, ranitidine 150 mg b.d.	12 months	Diffuse hyperplasia of enterochromaffin-like cells in four omeprazole patients and one ranitidine patient No neoplastic changes
52	119	Reflux oesophagitis	omeprazole 20 mg to heal, omeprazole 20 mg daily or omeprazole 20 mg 3 days/wk or ranitidine 150 mg b.d.	12 months	Slight increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia in omeprazole and ranitidine group No neoplastic changes
53	448	Peptic ulcer disease or reflux oesophagitis	omeprazole 40 mg to heal, omeprazole 20 mg daily	Up to 4 years	28% developed enterochromaffin-like cell hyperplasia No neoplastic changes
54	74	Peptic ulcer disease	omeprazole 20–80 mg	Up to 5 years	Increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia No neoplastic changes
55	392	Reflux oesophagitis	omeprazole 20–40 mg to heal, omeprazole 10 mg or 20 mg or ranitidine 150 mg b.d.	12 months	Increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia of 6% in both ranitidine and omeprazole groups No neoplastic changes
56	105	Reflux oesophagitis	omeprazole 40 mg to heal; omeprazole 20 mg or 40 mg	3–8 years (mean 5 years)	Increase in enterochromaffin-like cell hyperplasia Decrease in percentage of patients with normal enterochromaffin-like cell growth No neoplastic changes

Laine et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:651-68

PPI Dauertherapie erhöht nicht das ColonCA Risiko

Hintergrund

- Gastrin ↑ , bakt. Überwucherung ► toxisch, karzinogene Gallensalze

Methoden (case-control 1:20)

- Dutch Primary Care Information database 1996-2005 (457'024 Patienten)

Table 2. Association Between Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Colorectal Cancer

	Cases (N = 594)		Controls (N = 7,790)		OR Matched (95% CI)*	OR Adj (95% CI)†
	(N)	(%)	(N)	(%)		
Ever use of PPIs	53	8.9	725	9.3	0.92 (0.68–1.25)	0.85 (0.63–1.16)
Duration of PPI use						
No PPI use	541	91.1	7,065	90.7	Reference	Reference
1–30 days	19	3.2	217	2.8	1.09 (0.67–1.77)	1.03 (0.64–1.68)
30–365 days	21	3.5	320	4.1	0.83 (0.53–1.32)	0.77 (0.49–1.22)
>365 days‡	13	2.2	188	2.4	0.88 (0.49–1.56)	0.79 (0.44–1.41)
Cumulative dose of PPI use						
No PPI use	541	91.1	7,065	90.7	Reference	Reference
1–30 DDD	17	2.9	212	2.7	1.00 (0.60–1.66)	0.94 (0.57–1.57)
30–365 DDD	21	3.5	324	4.2	0.82 (0.52–1.30)	0.76 (0.48–1.21)
>365 DDD§	15	2.5	189	2.4	1.01 (0.59–1.74)	0.91 (0.53–1.57)

*Matched on age, gender, calendar time, and duration of follow-up prior to the index date.

†Adjusted for comorbidity (Chronic Disease Score (28)).

‡Median duration among cases: 459 days (IQR 414–816). Median duration among controls: 703 days (IQR 518–1,023 days).

§Median cumulative DDD among cases: 825 days (IQR 416–1,151). Median cumulative DDD among controls: 766 days (IQR 534–1,115).

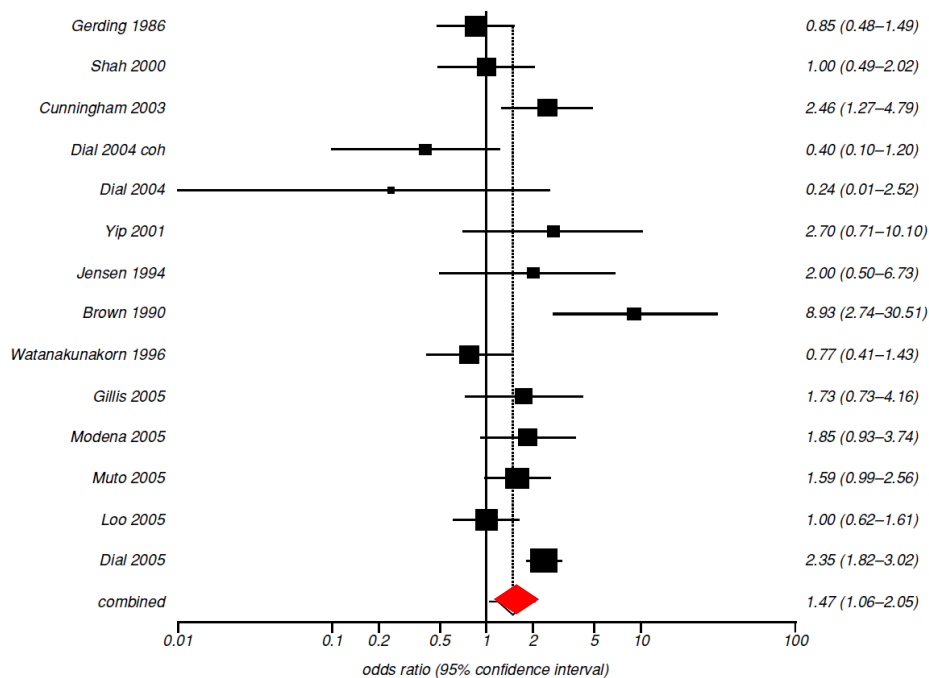
Van Soest et al. Am J Gastroenterol 2007

Säurehemmende Therapie: *C. difficile* Colitis

H2RA
OR 1.47 (1.06-2.05)

PPI
OR 2.05 (1.47-2.65)

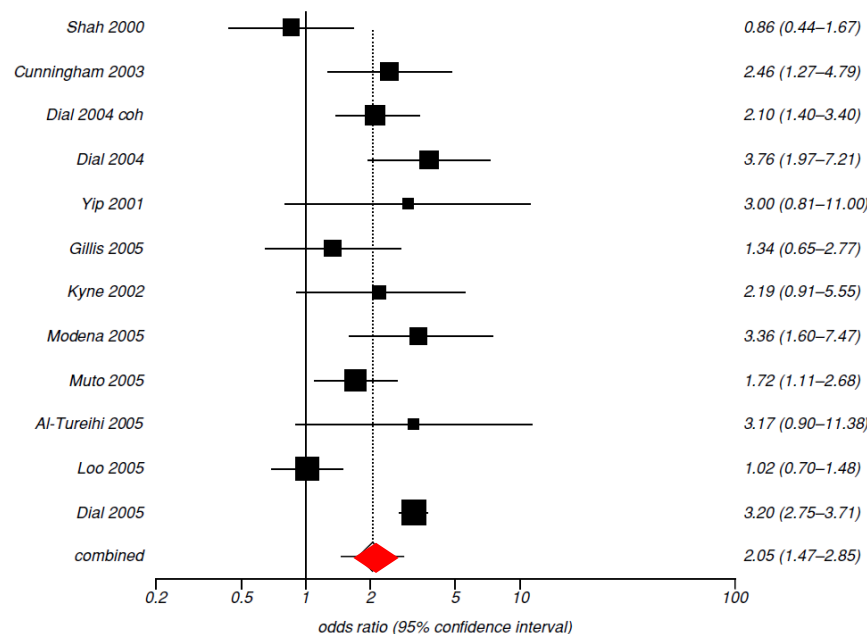
Summary meta-analysis plot [random effects]



Control at higher risk H₂RA at higher risk

Figure 2. Studies of risk association of *C. difficile* with H₂RA therapy.

Summary meta-analysis plot [random effects]



Control at higher risk PPI at higher risk

Figure 3. Studies of risk association of *C. difficile* with PPI therapy.

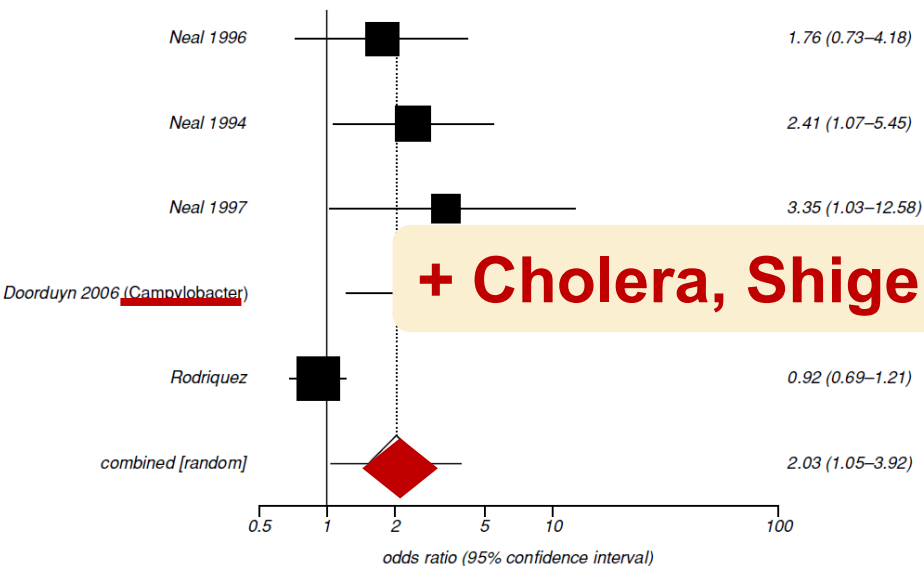
Am J Gastroenterol 2007;102:2047-2056

Säurehemmende Therapie: GI Infektionen

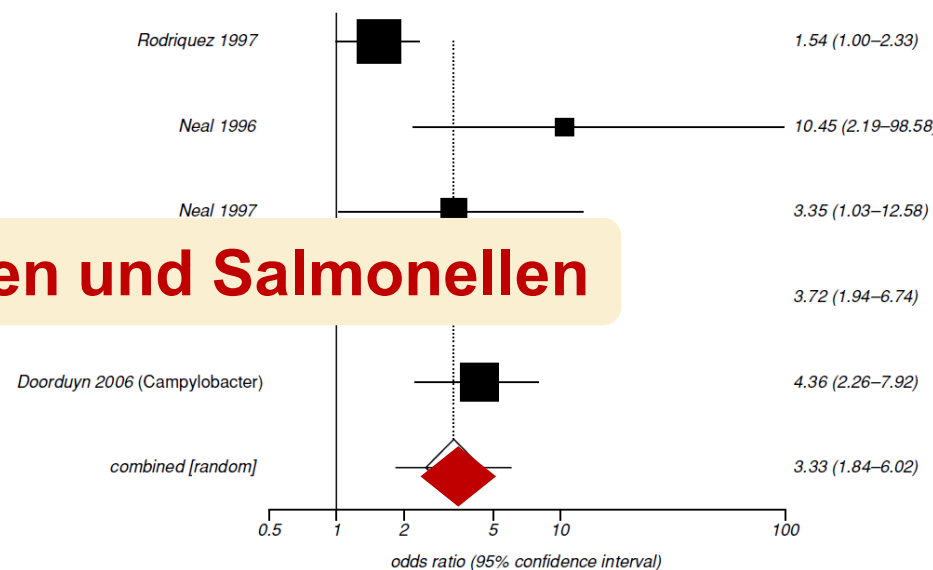
H2RA
OR 2.03 (1.05-3.92)

PPI
OR 3.33 (1.84-6.02)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



Control at higher risk H₂RA at higher risk

Control at higher risk PPI at higher risk

Figure 4. Studies of risk association of other enteric infections with H₂RA therapy.

Figure 5. Studies of risk association of other enteric infections with PPI therapy.

Leonard et al. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-2056

Säurehemmende Therapie: Pneumonie

Table 2 | Microbial etiology of CAP in patients with and without PPI*

Transmission	Pathogens	Nonuser (PPI) (n = 327) (n, %)	PPI (n = 132) (n, %)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted† odds ratio (95% CI)
Oropharyngeal flora‡	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	69 (21)	50 (38)	2.28 (1.47–3.54)	2.0 (1.22–3.72)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	45 (14)	37 (28)	2.44 (1.49–3.99)	2.23 (1.28–3.75)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (6)	12 (9)	1.72 (0.80–3.67)	1.04 (0.44–2.46)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (3)	5 (4)	1.39 (0.46–4.23)	
Airborne / infected respiratory droplets‡	<i>Coxiella burnetii</i>	137 (42)	28 (21)	0.40 (0.23–0.60)	0.60 (0.35–1.02)
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	61 (19)	11 (8)	0.38 (0.20–0.78)	0.90 (0.42–1.91)
	Influenza A (H1N1) virus	43 (13)	11 (8)	0.60 (0.30–1.20)	0.63 (0.29–1.64)
	<i>Legionella pneumophila</i>	23 (7)	3 (2)	0.31 (0.09–1.04)	0.33 (0.09–1.21)
	<i>Legionella pneumophila</i>	7 (2)	2 (2)	–	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4 (1)	0 (0)	–	
	<i>Chlamydomphila psittaci</i>	2 (0.6)	1 (0.8)	–	
Endogenous spread‡	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (3)	4 (3)	0.90 (0.28–2.87)	0.70 (0.20–2.50)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (0.6)	1 (0.7)	–	
	Other gram negative	9 (3)	3 (2)	–	

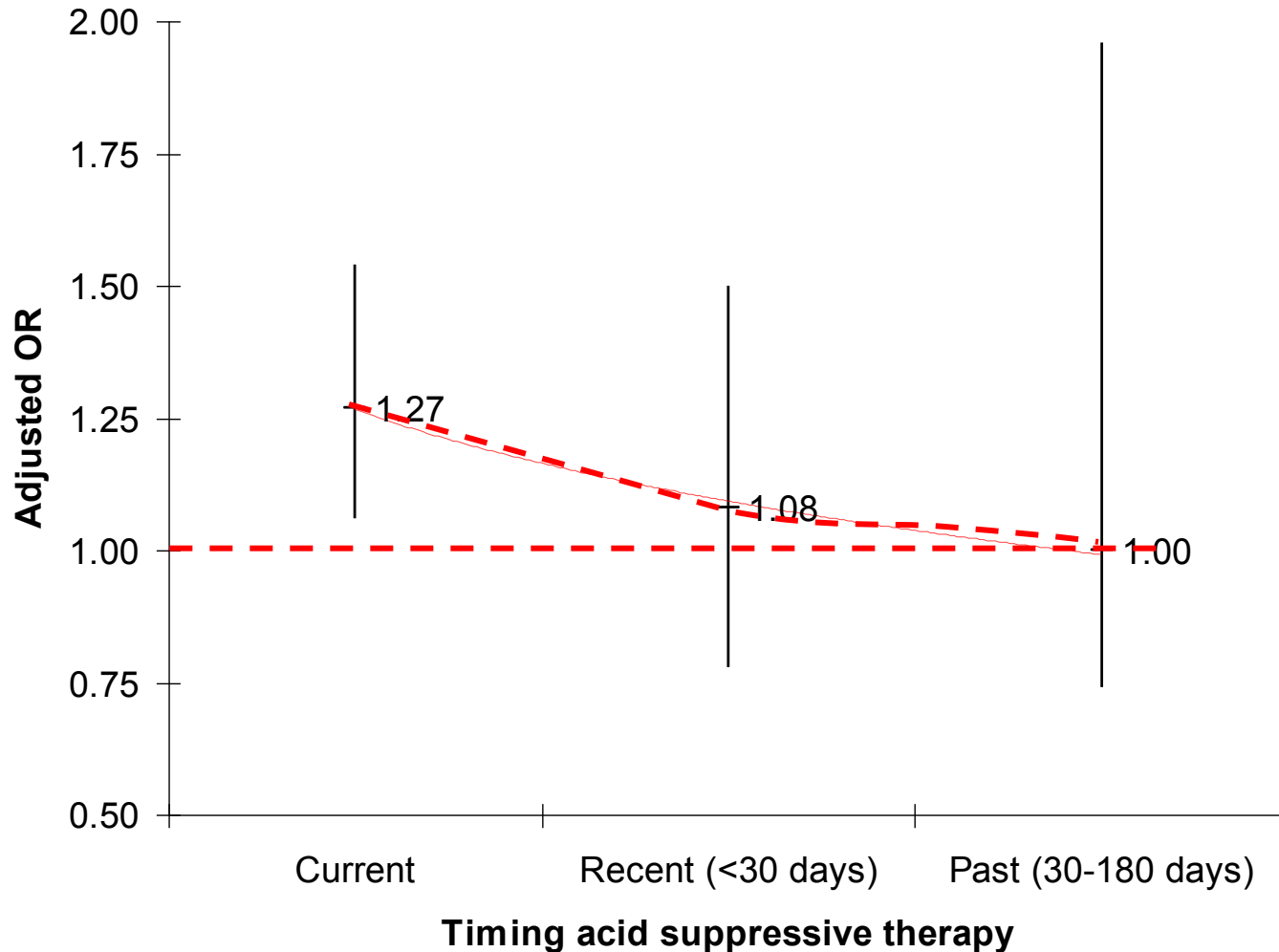
* Four patients using H2-antagonists were excluded.

† Adjusted for age, malignancy, cardiac, cerebrovascular and renal co-morbidity, COPD, pulmonary inhaler therapy and oral corticosteroids. Data are presented as number (percentage) of patients.

‡ Overall number of patients may be higher than 100%, as a result of multiple pathogens.

de Jager , Laheij et al. APT. 2012

Säurehemmende Therapie: Pneumonie (Therapie zum Zeitpunkt der Pneumonie)



Laheij et al. JAMA. 2004; 292:1955-60

Säurehemmende Therapie: SIBO

= Small intestinal Bowel overgrowth

=> Bakterielle Überwucherung

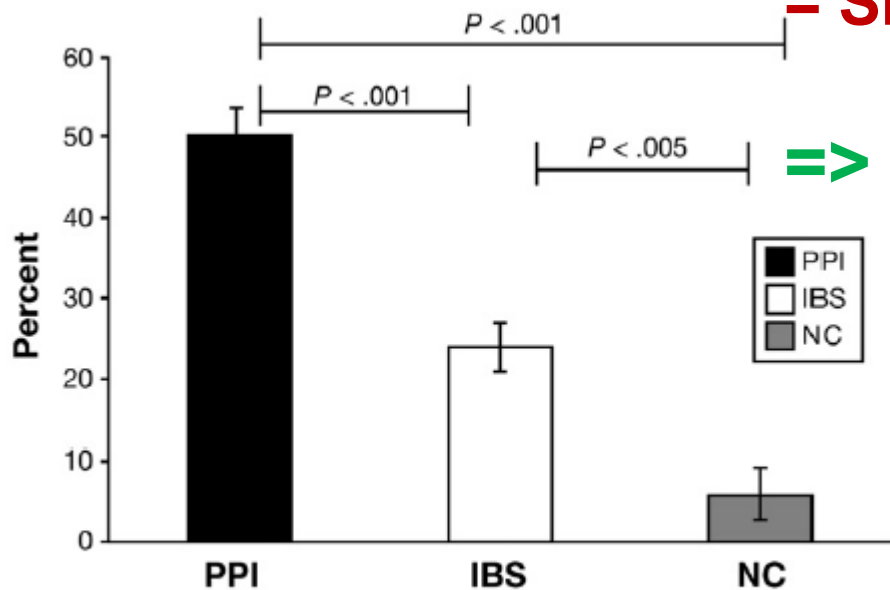
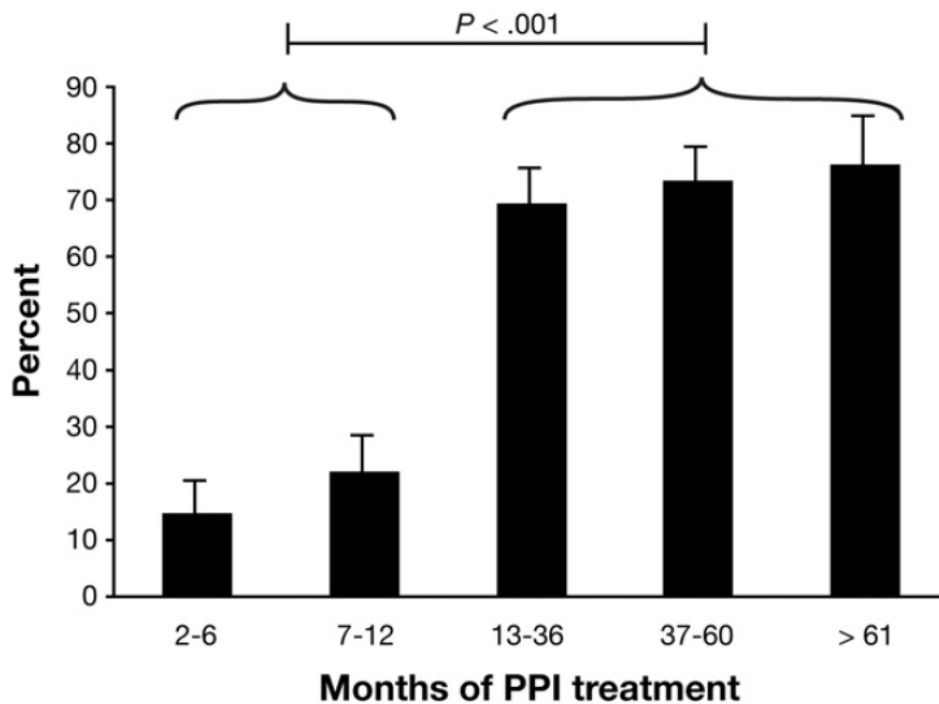


Figure 1. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (mean value \pm standard deviation), as assessed by glucose hydrogen breath test.



Lombardo *et al.* Clin Gastro Hepatol 2010

Säurehemmende Therapie: SBP

= Spontane Bakterielle Peritonitis bei Zirrhotischen Patienten

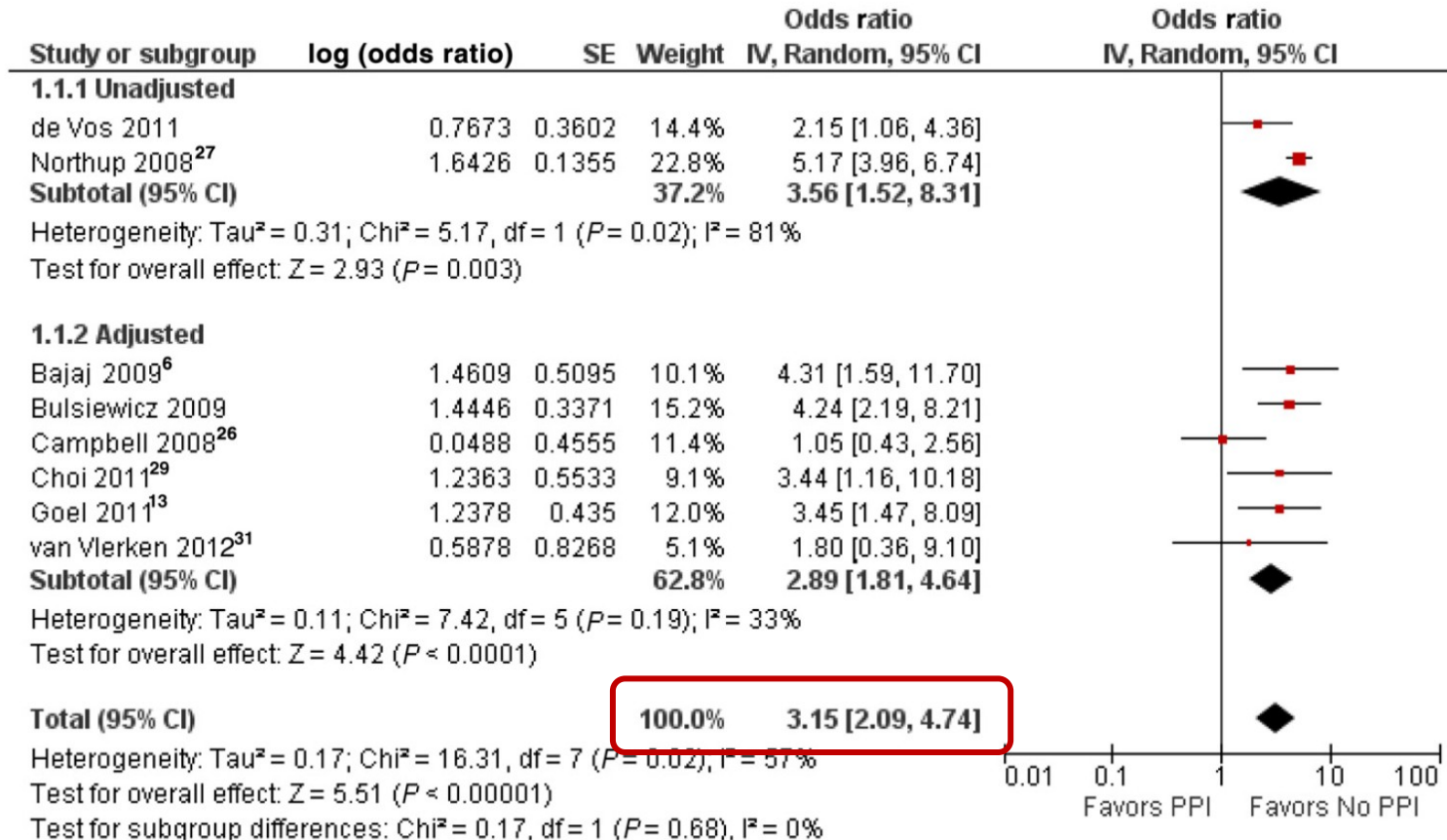


Figure 3 Forest plot of association between PPIs and SBP. SE, standard error; CI, confidence interval; df, degrees of freedom; OR, odds ratio.

Deshpande, et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 28 (2013) 235–242

Säurehemmende Langzeit-Therapie: Nebenwirkungen II

- **Malabsorption** von :

- Fett
- Vitamine – insbesondere B12.
- Mineralien:
 - Eisen , Calcium
 - Mg 2+: hypomagnesämie (cases reports- aber Lebensdrohlich) , oft assoziiert mit hypokalämie, hypocalcämie mit schweren Symptomen die zur Hospitalisation führen wie Müdigkeit, Ataxia, Verwirrung und Bauchsymptomen.

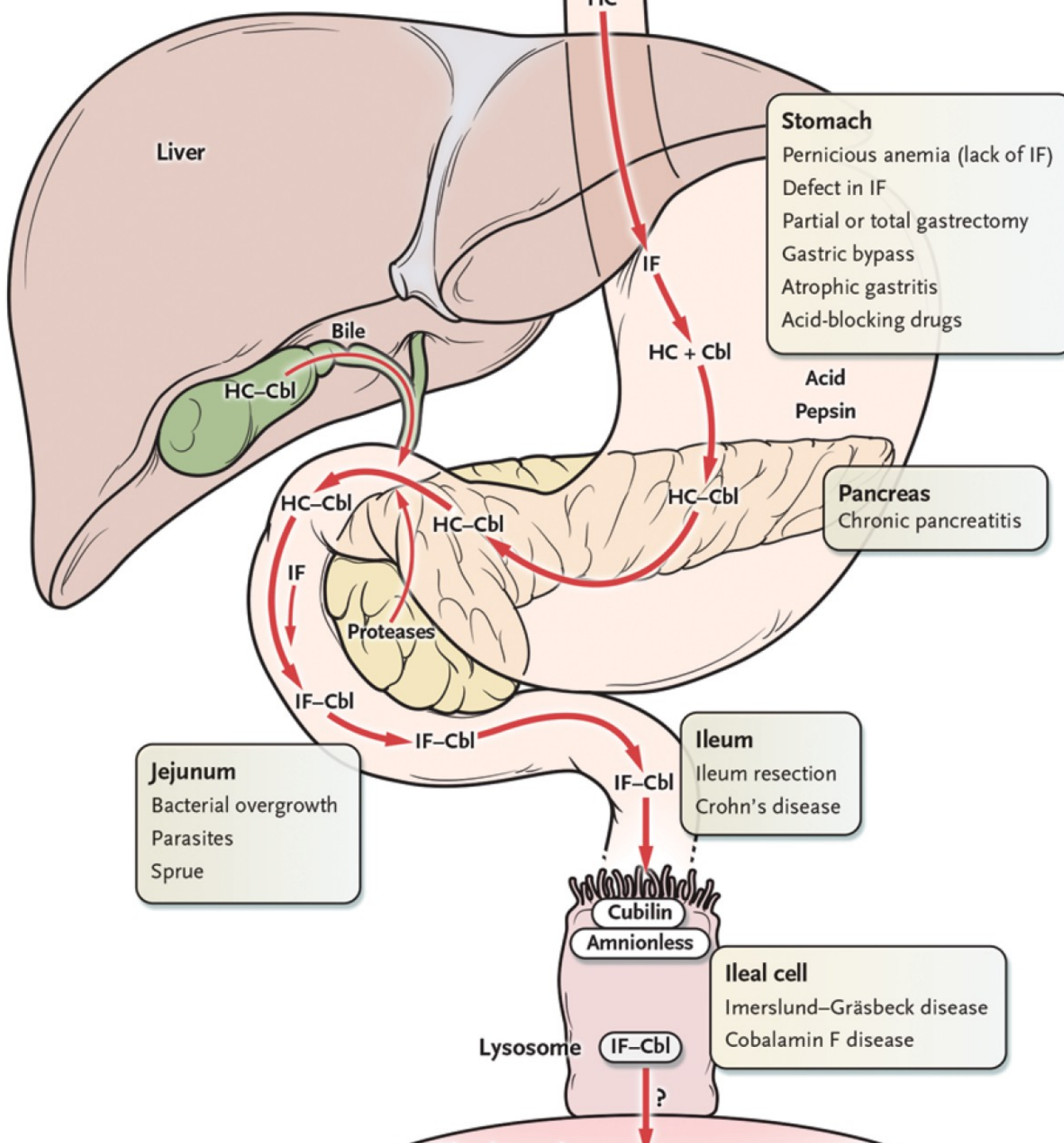
Sheen, Dig Dis Sci 2011 56: 931-50

- **Medikamenteninteraktionen** :

- durch Zytochrome p450 : aber selten
- z.B. Kontroverse mit Clopidogrel. – wurde nicht bestätigt !

Ho PM et al. JAMA 2009

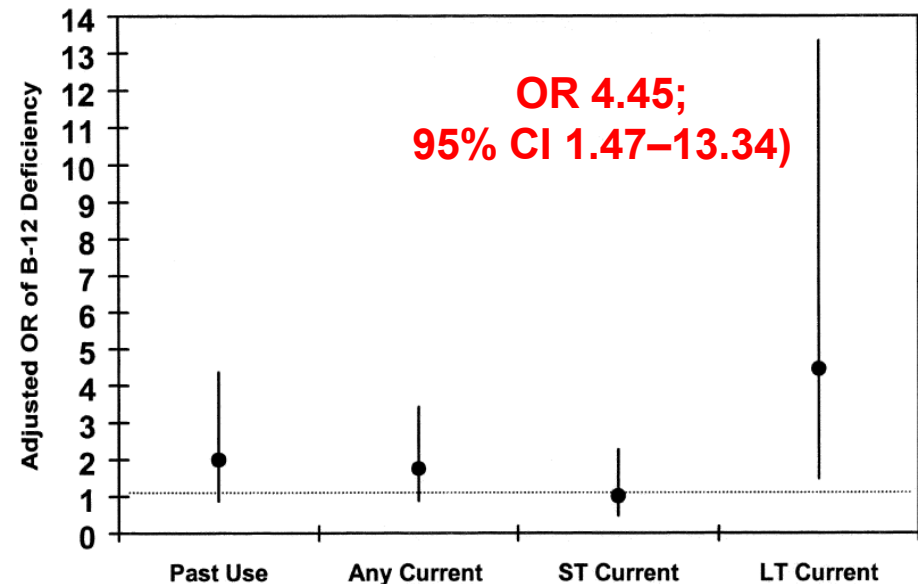
Vit. B12



Stabler S.
NEJM
2013

Langzeit PPI Therapie und Vit. B12 Mangel

- Univ. of Colorado 1990-7
- Alter 65+
- VitB12 Mangel <130 pg/ml
- PPI/H2RA Therapie
 - ST <12 Monate
 - LT >12 Monate
- 53 Vit. B12 Mangel vs 212 nl VitB12



Valuck *et al.* J Clin Epidemiol 2004; 57:422–428

Langzeit PPI Therapie und Vit. B12 Mangel

- Methoden (cross sectional study)
- 124 Paare aus Holland (PCP-Setting)
- **PPI Therapie >3 Jahre**
- VitB12 (150 pg/ml), Homocystein (13.5 mcg/ml), MCV (>100fl)

	PPI users (n = 125)	Partners (n = 125)	P-value
Vitamin B12 (pM)	345 (126)	339 (133)	0.73
Low vitamin B12 levels (<150 pM)	4 (3%)	3 (2%)	1.0
Homocysteine (μ M)	12.6 (4.4)	13.1 (4.2)	0.38
Elevated homocysteine levels (>13.5 μ M)	43 (35%)	48 (40%)	0.57
MCV (fL)	91 (5)	91 (4)	0.69
Elevated MCV (>100 fL)	3 (2%)	1 (1%)	0.63

Die Reserve von Vit. B12 is gross genug dass 3 bis 4 Jahre PPIs nur eine limitiertes Effekt haben – ev. bei alten Leuten.

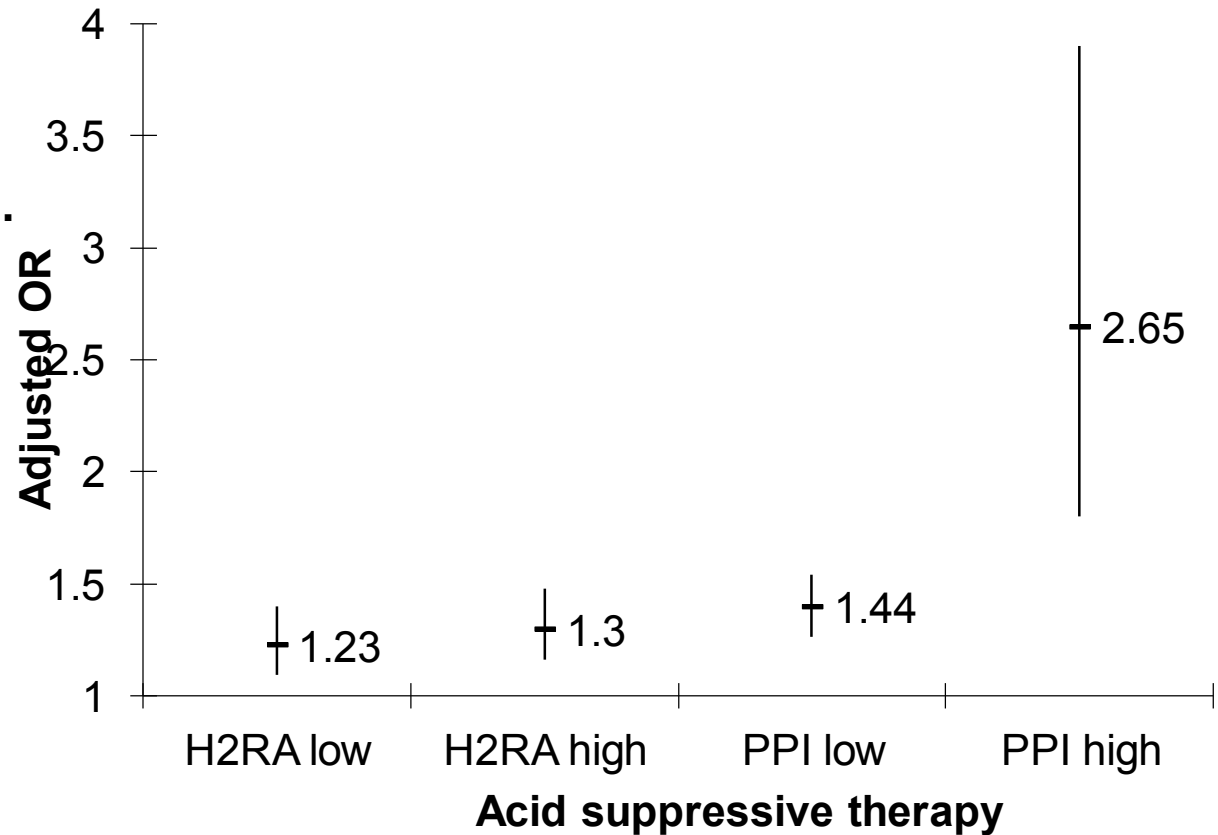
den Elzen *et al.* Aliment Pharmacol Ther. 2008 15; 27:491-7

Säurehemmende Therapie & Osteoporose

Risiko von Schenkelhalsfraktur

Patienten >50 J.
Dauer der Therapie > 1J.

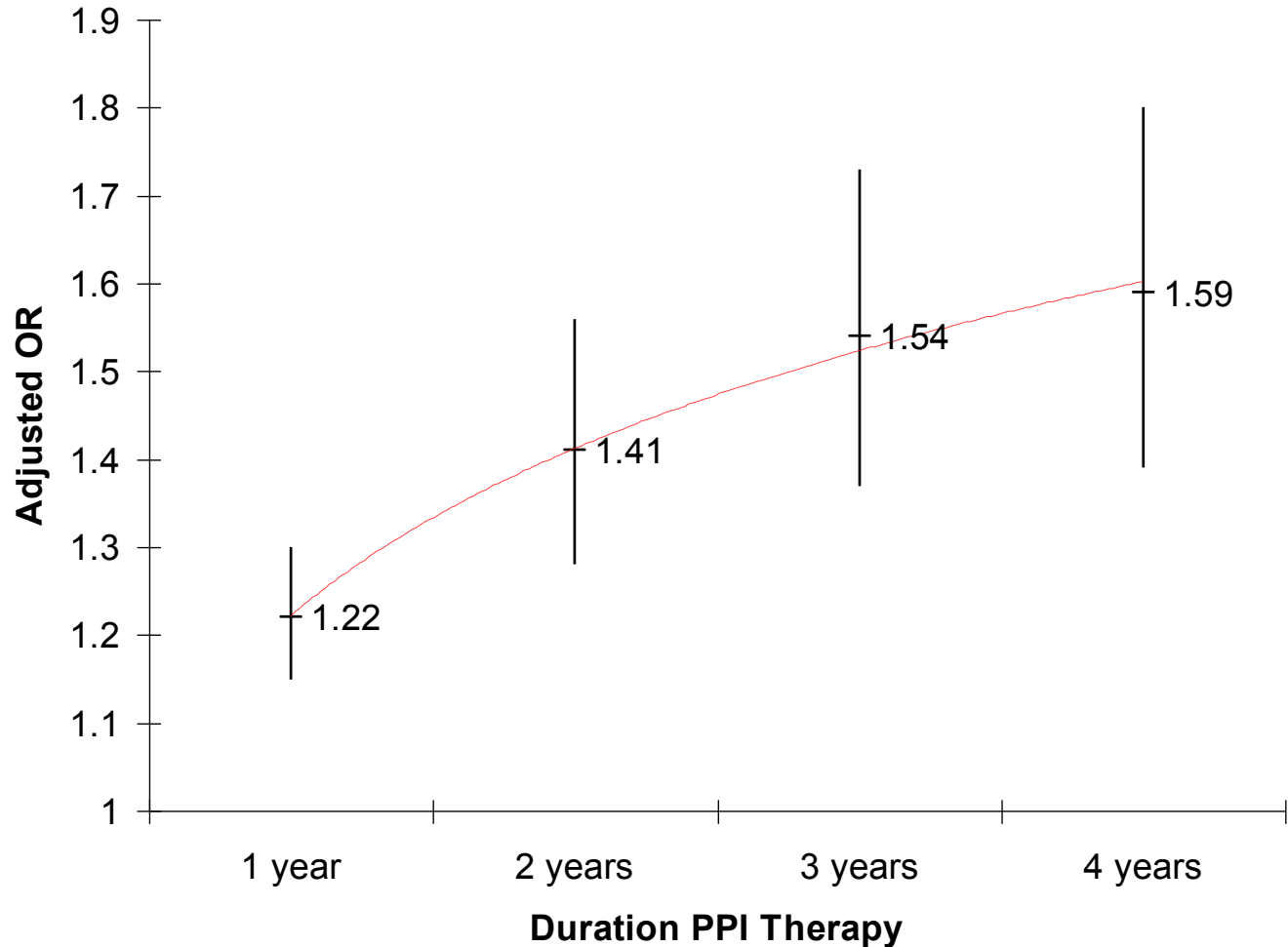
→ Bei hochdosierte PPI
(ca. 2x standard)



GPRD Database 1987-2003

Yang et al. JAMA. 2006;296:2947-2953

Langzeit PPI Therapie: Osteoporose (Dauer der PPI Therapie)

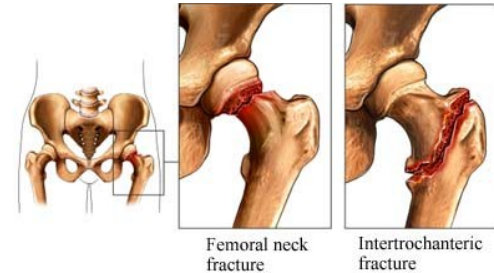


Yang et al. JAMA. 2006;296:2947-2953

Langzeit PPI Therapie: Osteoporose /SH

Zusammenfassung

Risiko erhöht bei der :



- **Dauer** > 1 Jahr und **Dosis** (doppelte) **Yang et al: JAMA 2006**

Vestergaard et al: Calcif Tis Int 2006

- **Dauer** > 5 or > 7 Jahren

Targownik et al. CMAJ. 2008

VS

**viele Studien ohne
erhöhtes Risiko**

Kaye et al. Pharmacotherapy 2008

Corley et al. Gastroenterology 2010

Gray et al. Arch Int Med 2010

Targownik et al. Gastroenterol. 2010

→ In 2011 : 5 META-ANALYSEN !... RR SH# 1.2-1.3

20-30% Erhöhung

Langzeit PPI Therapie: Osteoporose /SH

Zusammenfassung

Risiko erhöht bei der :

- **Dauer** > 1 Jahr und **Dosis** (dos)
- **Dauer** > 5 or > 7 Jahren

VS

*viele Studien ohne
erhöhtes Risiko*

Richtlinien :

- Nicht zu lange Therapien
→Indikation prüfen

CAVE: Patienten mit RF

**Nicht genügend für eine
Prophylaxie**

**(Calcium/ vit. D /
Knochendichtemessung)**

→In 2011 : 5 META-ANALYSEN !... RR SH# 1.2-1.3

FDA Warning Sept. 2012

Fazit 1: Säurehemmende Therapie

- Sehr **wirksame Therapie** für peptische Läsionen
 - Ulcus duodeni < Ulcus ventriculi < GERD
- **PPI besser** als H₂-RA für Heilung von Läsionen und Kontrolle der Symptome
- GERD Patienten brauchen **Dauertherapie** mit PPI

Fazit 2: Säurehemmende Therapie

- Erhöht nicht das Risiko für Karzinoide und Karzinome
- Erhöht das Risiko enteraler Infektionen, C. diff. Colitis und Pneumonien (Retrospektive Studien)
→ Falls möglich nicht verschrieben bei Risikopatienten
- Erhöht das Risiko für Osteoporose und Vit. B12 Mangel v.a. bei alten Leuten (Retrospektive Studien)
→ Aber braucht kein Screening (z.B. Knochendichtemessung)

Fazit 2: Säurehemmende Therapie

- Erhöht nicht das Risiko für Karzinome (z.B. Ösophaguskarzinome)
- Erhöht das Risiko enterischer Infektionen, C. diff. Colitis und Pneumonien (Randomisierte Studien)
→ Falls möglich nicht verschreiben bei Risikopatienten
- Erhöht das Risiko für Osteoporose und VitB12 Mangel bei älteren Leuten (Retrospektive Studien)
→ Anamnese mit kein Screening (z.B. Knochendichtemessung)

Säurehemmende Therapie sollte nicht „locker“ verschrieben werden

« For each action there is a reaction »

**ISAAC
NEWTON**

**third
law of motion,
circa 1687**

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit!

Pascal.juillerat@insel.ch

