

Protonenpumpeninhibitoren

PPI bei Leberzirrhose: Freund oder Feind?

Fragestellung: Erhöht die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko für eine overte hepatische Enzephalopathie und die Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose?

Hintergrund: PPI finden oft – auch ohne Indikation – Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose. Durch ihre Abschwächung der Säurebarriere kommt es zu quantitativen und qualitativen Veränderungen des Darmmikrobioms und diese scheinen in engem Zusammenhang mit der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) bei Patienten mit Leberzirrhose zu stehen. Bisher untersuchte keine Studie in einem prospektiven Design

Nardelli S et al. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019. DOI: 10.1002/hep.30304

die Auswirkung von PPI auf die Prävalenz einer minimalen HE (MHE) und die Entwicklung einer overten HE (OHE) im Verlauf.

Patienten und Methodik: Nardelli et al. untersuchten insgesamt 310 Patienten mit

Leberzirrhose ohne eine OHE bei Studieneinschluss auf das Vorliegen einer MHE und verfolgten den Krankheitsverlauf für im Mittel 14,1 Monate. Die Diagnose der MHE wurde mithilfe des Portosystemischen-Enzephalopathie-Syndrom (PSE)-Tests gestellt. Endpunkte der Studie waren die Entwicklung einer OHE und das Versterben.

Ergebnisse: Bei Studieneinschluss wurde bei 131 der 310 Patienten (42 %) eine MHE nachgewiesen. 40 % (n = 125) der Patienten nahmen PPI ein. Mit einer MHE waren die Einnahme von PPI, eine OHE in der Anamnese, niedriges Albumin, niedriges Natrium und höheres Alter assoziiert. Während der Nachverfolgung entwickelten Patienten unter PPI-Therapie häufiger OHE-Episoden als Patienten ohne PPI (64 % vs. 25 %, p < 0,001). Dies bestätigte sich auch in einer multivariablen Analyse unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren (PPI-Einnahme: sHR [subdistribution Hazard Ratio] 1,83, 95 % (Konfidenzintervall) KI 1,22 – 2,74, p = 0,003). Zusätzlich war die Einnahme von PPI ein unabhängiger Risikofaktor für eine höhere Mortalität (PPI-Einnahme: HR 2,37, 95 %-KI 1,45 – 3,87, p < 0,001).

– **Kommentar** von Christian Labenz, Mainz

Weitere Indizien für die Erhöhung von Mortalität und HE-Risiko

In den letzten Jahren wurden PPI – auch durch zum Teil nicht aussagekräftige Studienkonzepte – vom Freund zum Feind. Viele Nebenwirkungen wurden diesen Medikamenten zugeschrieben. Die Arbeit von Nardelli et al. ist die bisher beste Studie zum Thema PPI und HE-Risiko und leistet einen wichtigen Beitrag zu diesem kontroversen Thema. Eine der Stärken dieser Studie ist das prospektive Design, das die Erhebung des MHE-Status der Patienten erlaubte und damit einen wichtigen Confounder eliminierte. Ein Kausalzusammenhang zwischen einer erhöhten OHE-Rate und Mortalität aufgrund von durch PPI verursachten Mikrobiomveränderungen und deren Konsequenzen scheint plausibel. Jedoch muss beachtet werden, dass die Einnahme von PPI in diesem Patientenkollektiv möglicherweise auch ein Indikator für relevante Komorbiditäten sein könnte. Studien haben gezeigt, dass die Einnahme von PPI bei Patienten mit Faktoren wie Rauchen, Übergewicht, Einnahme nicht steroidaler Antiphlogistika und vaskulären Erkrankungen assoziiert ist [1]. Dies sind ebenso potenzielle Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität und auch einem erhöhten HE-Risiko bei Patienten mit Leberzirrhose einhergehen könnten. Darüber hinaus sind unstrittige Indikationen für den Einsatz von PPI wie eine gastrointestinale Blutung ein akzeptierter Risikofaktor für eine HE und erhöhte Mortalität. Diese Aspekte konnten in der Studie designbedingt nicht ausreichend beachtet werden. Hierzu bedürfte es einer randomisierten, kontrollierten Studie (PPI vs. Placebo), die es bei diesen Patienten nicht geben wird, da man bei gegebener Indikation nicht auf PPI verzichten kann und bei fehlender Indikation diese Substanzen – auch wegen

der schwelenden Sicherheitsdebatte – nicht wird einsetzen können. Trotzdem leistet die Arbeit von Nardelli et al. einen wichtigen Beitrag zum Thema PPI und HE-Risiko.

Fazit: Die referierte Studie unterstreicht den Verdacht, dass PPI die Mortalität und das HE-Risiko bei Patienten mit Leberzirrhose erhöhen könnten. Die vorliegenden Daten sollten deshalb umso mehr zum Anlass genommen werden, bei jedem Patienten – mit und ohne Leberzirrhose – die Indikation für die Einnahme von PPI kritisch zu prüfen. Dies entspricht guter klinischer Praxis, die bei PPI-Verschreibungen vielerorts verloren gegangen ist. Den endgültigen Nachweis, dass PPI die Mortalität und das HE-Risiko bei diesen Patienten erhöhen, wird nur eine randomisierte und kontrollierte Studie erbringen können. Eine solche Studie wird es aber aus ethischen Gründen nicht geben, sodass man weiterhin mit Indizien leben muss.

Literatur: 1. Hvid-Jensen F et al. *Clin Epidemiol* 2013;5:493–9



Dr. med. Christian Labenz

I. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1, 55116 Mainz
E-Mail: christian.labenz@unimedizin-mainz.de