

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

INDIZES

Protonenpumpeninhibitoren, GERD, Ulkuskrankheit, NSAR, Osteoporose, Implantatverlust, Parodontitis

ZUSAMMENFASSUNG

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind die meistverwendeten Medikamente in der Gastroenterologie. Sie unterdrücken durch Hemmung der H^+/K^+ -Adenosintriphosphatase (H^+/K^+ -ATPase) die Produktion der Magensäure und erhöhen somit den pH-Wert im Magen. Sie gehören zur Standardmedikation bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), außerdem werden sie zur Therapie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit, der Gastritis, des Zollinger-Ellison-Syndroms sowie zur Magenprotektion bei der Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) verschrieben. Die rezeptfreie Verfügbarkeit der PPI führt zu einer häufig medizinisch nicht indizierten Selbst- und Dauertherapie. Die Wirkungsweise von Medikamenten (z. B. Clopidogrel) oder Vitamin B12, Magnesium und Eisen kann durch die gleichzeitige Einnahme von PPI reduziert sein. Der Einfluss von PPI auf den Knochenstoffwechsel führt zu einer Minderung der Knochenmineraldichte, was ein erhöhtes Risiko von osteoporosebezogenen Frakturen mit sich bringt. Durch die Hemmung der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität kann die Erfolgsrate von Implantaten erniedrigt sein. Bei Vorliegen einer Parodontitis wurden protektive Effekte durch PPI beschrieben.

Manuskripteingang: 03.03.2022, Annahme: 12.04.2022

Einleitung

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sind Medikamente, die die Produktion von Magensäure unterdrücken. In der Umgangssprache werden PPI auch als Protonenpumpenhemmer, Magenschutz oder Magensäureblocker bezeichnet. PPI werden seit den 1980er-Jahren eingesetzt und sind heute die meistverwendeten und -verschriebenen Medikamente in der Gastroenterologie. In Deutschland gibt es ca. 7–10 Millionen „Gastroesophageale reflux disease“ (GERD)-Patienten.

Zur Gruppe der Protonenpumpenhemmer gehören:

- Omeprazol (Antra mups, Fa. AstraZeneca, Cambridge, England)

- Pantoprazol (Pantazol, Fa. Takeda, Konstanz, Deutschland)
- Esomeprazol (Nexium mups, Fa. Grünenthal, Aachen, Deutschland)
- Lansoprazol (Pantazol, Fa. Takeda, Konstanz, Deutschland)
- Rabeprazol (Pariet, Eisai, Frankfurt/Main, Deutschland) (s. auch Tab. 1).

Wirkung

Nach der oralen Einnahme passieren Protonenpumpenhemmer als magensaftresistente Tabletten Ösophagus und Magen und werden über den Dünndarm in den Blutkreislauf aufgenommen.

Über diesen gelangt der Wirkstoff zu den Belegzellen der Magenschleimhaut. Nach Aufnahme in die Belegzellen durch die basolaterale Zellmembran reichern sich PPI im sauren Milieu der membranständigen Canaliculi an. Dort werden sie durch Protonierung in ihre Wirkform, das reaktive zyklische Sulfenamid, umgewandelt¹.

In den Belegzellen der Magenschleimhaut wird die H^+/K^+ -Adenosintriphosphatase (H^+/K^+ -ATPase) durch Ausbildung einer Disulfidbrücke nichtkompetitiv irreversibel gehemmt. Diese Protonen-Kaliumpumpe („Protonenpumpe“) gewährleistet den Transport von Protonen (H^+) aus der Zelle heraus und Kaliumionen (K^+) in die Zelle hinein². Die Protonen sind für die sauren Eigenschaften der Magensäure verantwortlich. Die positiv geladenen Protonen verbinden sich im Magen mit Chlorid (Cl^-) zur Salzsäure (HCl , Magensäure). Das Chlorid gelangt initial im Austausch mit Hydrogencarbonat (welches durch die Carboanhydrase bereitgestellt wurde) in die Belegzelle und über Cl^- -Kanäle in die Kanalikuli. Bei Hemmung bzw. Blockierung der Pumpe wird somit weniger Magensäure produziert und der pH-Wert im Magen steigt an. Einige PPI hemmen außerdem das Enzym Carboanhydrase. Erst wenn nach 2–3 Tagen neue H^+/K^+ -ATPasen synthetisiert werden, kann die Säuresekretion wieder stattfinden³. Der Wirkstoff der PPI wird metabolisch in der Leber eliminiert¹ (Abb. 1).

Indikation

Die Einnahme von PPI ist bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit oder der Refluxösophagitis (Entzündung der Speiseröhre mit Schleimhautveränderungen) als Akuttherapie indiziert. Hierbei fließt säurehaltiger Magen- oder Duodenalinhalt in die Speiseröhre zurück, was auf eine Malfunktion des unteren Ösophagussphinkters zwischen Magen und Speiseröhre zurückzuführen ist. Primär kann dies durch z. B. eine Hiatushernie begünstigt werden. Ein ungesunder Lebensstil, Nikotin, Alkohol, Stress sowie die Einnahme von Medikamenten können die Refluxkrankheit begünstigen. Leitsymptom ist ein brennender

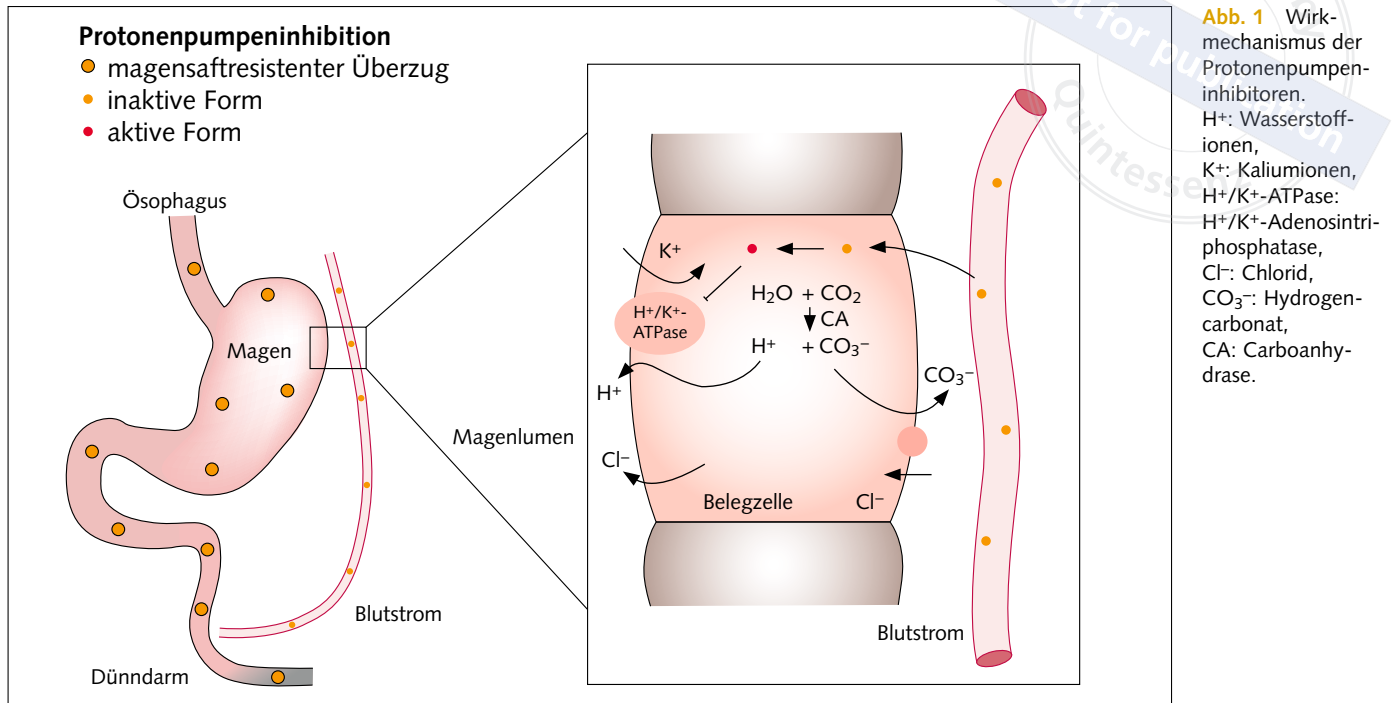
retrosternaler Schmerz in der Brust (Sodbrennen), welcher in der nächtlichen horizontalen Liegeposition oder durch Steigerung des intraabdominellen Drucks verstärkt wird. Weitere Symptome können Schluckstörungen (Dysphagie) oder gar Schmerzen beim Schlucken (Odynophagie) sein, wobei bei Vorliegen dieser Symptome andere Ursachen (Ösophagusdivertikel, Stenosen, Ösophagusperforation, Ösophagustumor) ausgeschlossen werden sollen. Bei chronischer Refluxkrankheit kann ein Barrett-Ösophagus entstehen, welcher durch Ersatz des säurebedingt zerstörten Plattenepithels durch Zylinderepithel gekennzeichnet ist und als Präkanzerose für ein Ösophaguskarzinom engmaschig kontrolliert werden muss^{4,5}.

PPI finden außerdem Anwendung zur Behandlung von Infektionen mit *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori kann Ursache einer akuten infektiösen Magenschleimhautentzündung (Gastritis) sein. Diese kann zu einer chronischen Typ-B-Gastritis (*Helicobacter-pylori*-induzierte Gastritis) oder Typ-C-Gastritis (chemisch verursachte Gastritis durch z. B. Alkohol) führen⁶.

Auch bei der gastroduodenalen Ulkuskrankheit spielt die Verminderung der Magensäure durch Protonenpumpenhemmer eine entscheidende Rolle. Unterschieden wird das Ulcus ventriculi vom häufigeren Ulcus duodeni. Ein Ulkus entsteht dort, wo Magensäure einwirken kann. Die Besiedelung der Schleimhaut mit *Helicobacter pylori* wird als begünstigender Kofaktor angesehen. Auch Medikamente (z. B. NSAR) oder Gallereflux können die Ulkuskrankheit begünstigen⁷. Bei nachgewiesener Schleimhautbesiedelung mit *Helicobacter pylori* wird eine Eradikation (komplette Auslöschung eines Krankheitskeimes aus dem Körper) mit Protonenpumpenhemmer in Kombination mit zwei Antibiotika (Amoxicillin und Metronidazol) durchgeführt⁸.

Das Zollinger-Ellison-Syndrom, welches durch eine schwere gastroduodenale Ulkuskrankheit, Hypergastrinämie und das Vorhandensein eines Gastrinoms in Pankreas oder Duodenum charakterisiert ist, wird durch eine übermäßige Produktion von Gastrin verursacht. Gastrin wird in den G-Zellen im Antrom pyloricum des Magens und im Duodenum gebildet und stimuliert durch Akti-



vierung der Phospholipase C die Salzsäureproduktion der Belegzellen. Durch die autonome Produktion von Gastrin beim Zollinger-Ellison-Syndrom kommt es so zu einer krankhaften Überproduktion von Magensäure in den Belegzellen. Symptomatisch werden auch hier PPI verschrieben⁹.

Außerdem dienen PPI als Magenprotektion bei Dauertherapie mit NSAR (z. B. Acetylsalicylsäure [ASS], Ibuprofen). Diese präventive Maßnahme sollte nicht standardmäßig angewandt werden, sie gilt nur für Risikopatienten¹⁰:

- Alter > 65 Jahre,
- Ulkus in der Anamnese,
- Behandlung mit Kortikosteroiden,
- *Helicobacter-pylori*-Besiedelung.

Die rezeptfreie Verfügbarkeit der nicht verschreibungspflichtigen Protonenpumpenhemmer führt häufig zu einer leichtfertigen und nicht indizierten Einnahme (Selbstmedikation). Bei Vorliegen eines Reizmagen-Syndroms werden Symptome wie Sodbrennen oder saures Aufstoßen durch die reduzierte Magensäure verstärkt, wogegen wiederum PPI eingenommen werden. Außerdem kann es durch die leichtfertige Einnahme von PPI zu einer negativen Beeinflussung des Darmmikrobioms kommen.

Einnahme und Dosierung

PPI zählen zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten. Der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren hat in den letzten Jahren stark zugenommen; die Zahl der Verschreibungen ist stetig gestiegen¹¹. Gründe für eine Dauertherapie sind:

- eine weitergeführte Akuttherapie,
- eine Behandlung mit PPI wird nach stationärem Aufenthalt ambulant weitergeführt,
- eine Selbsttherapie (therapeutisch oder prophylaktisch) ohne ärztliche Indikation.

Der Einsatz sowie die Dosierung und die Einnahmedauer von Protonenpumpeninhibitoren sollten nur nach ärztlicher Anweisung erfolgen. PPI sollen morgens oder abends auf nüchternen Magen ca. 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Eine vorhergehende längere Nahrungskarenz (z. B. über Nacht) sorgt dafür, dass die Konzentration der Protonenpumpen in den Belegzellen hoch ist; daher sind PPI z. B. morgens sehr wirksam. Die Nahrungsaufnahme nach Einnahme der PPI ist entscheidend für die Aktivierung der Protonenpumpen, welche nur im aktivierten Zustand blockiert werden können („use dependency“)¹².

Tab. 1 Handelsnamen und Dosierungen der in Deutschland verwendeten Protonenpumpeninhibitoren.

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung	Verschreibungspflicht
Omeprazol	– Antra Mups, Fa. AstraZeneca, Cambridge, England – Prilosec, Fa. AstraZeneca, Cambridge, England – Gastracid, Fa. Teva, Ulm, Deutschland – Ulcozol, Fa. axcount Generika, Friedrichsdorf, Deutschland (u. a.)	10 mg, 20 mg, 40 mg	nicht verschreibungspflichtig (7–14 Tabletten)
Pantoprazol	– Pantozol, Fa. Takeda, Konstanz, Deutschland – Gastrozol, Fa. mibe Arzneimittel, Brehna, Deutschland – Protonix, Fa. Pfizer, New York City, USA – Rifun, Fa. Takeda, Frankfurt/Main, Deutschland (u. a.)	20 mg, 40 mg	nicht verschreibungspflichtig (7–14 Tabletten)
Esomeprazol	– Esomep, Fa. Hexal, Holzkirchen, Deutschland – Nexium, Fa. Grünenthal, Aachen, Deutschland – Durotiv, Gebro Pharma, Fieberbrunn, Österreich (u. a.)	10 mg, 20 mg, 40 mg	nicht verschreibungspflichtig (7–14 Tabletten)
Lansoprazol	– Prevacid, Fa. Novartis, Basel, Schweiz – Lanzol, Fa. Cipla Ltd, Mumbai, Indien – Agopton, Fa. Takeda, Frankfurt/Main, Deutschland (u. a.)	15 mg, 30 mg	verschreibungspflichtig
Rabeprazol	– Pariet, Fa. Eisai, Frankfurt/Main, Deutschland – Aciphex, Fa. Woodward Pharma Services, Birmingham, USA (u. a.)	10 mg, 20 mg	verschreibungspflichtig

Trotz der kurzen Plasmahalbwertszeit von bis zu 90 Minuten wirken PPI bis zu 3 Tage lang (Zeit bis zur Neubildung der H^+/K^+ -ATPase).

Nach einmaliger Einnahme werden nicht alle Protonenpumpen blockiert, erst nach etwa 5 Tagen täglicher Einnahme wird die Säureproduktion um etwa 66 % gehemmt. Das Absetzen nach längerer Selbstmedikation ist häufig nicht leicht, da es durch die erneute Zunahme der Magensäure zu einer kurzzeitigen Verschlimmerung der Beschwerden kommen kann (symptomatischer Säurerebound). Eine Langzeiteinnahme sollte nicht abrupt, sondern ausschleichend über längere Zeit beendet werden.

In der Akuttherapie (z. B. bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit) werden PPI hochdosiert verschrieben; bei Beschwerdefreiheit wird bis zu einer möglichst niedrigen Erhaltungsdosis

reduziert, unter der der Patient beschwerdefrei ist. Bei der Refluxösophagitis werden Omeprazol, Rabeprazol und Esomeprazol in der Dosierung 20 mg/Tag, Lansoprazol 30 mg/Tag und Pantoprazol 40 mg/Tag eingenommen. Wichtig ist die Instruktion des Patienten über die Einnahmedauer. Eine Dauertherapie sollte nur unter ärztlicher Betreuung und gesicherter Indikation erfolgen, um Neben- bzw. Wechselwirkungen gering zu halten.

Beim Einsatz der PPI zur Magenprotektion bei Therapie mit NSAR (Ibuprofen, ASS) werden Omeprazol oder Pantoprazol in der Dosierung 40 mg (0-0-1) verschrieben.

Eine Übersicht über in Deutschland verwendete Protonenpumpeninhibitoren und ihre Dosierung bietet die Tabelle 1.

Nebenwirkungen

PPI gelten als sichere Medikamente. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Übelkeit) und zentralnervöse Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit). Seltener kann es zu Hautveränderungen und reversiblen Seh-, Hör- und Geschmacksstörungen kommen. Neu erkannte Nebenwirkungen, welche bei einer Dauertherapie mit PPI auftreten, sind nosokomiale und extranosokomiale Pneumonien, Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), maligne Progressionen von Epithelien im Gastrointestinaltrakt, akute interstitielle Nephritis sowie PPI-induzierte Refluxsymptome¹³.

Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Durch die PPI induzierte Erhöhung des pH-Wertes im Magen kann die Wirkung von Medikamenten (z. B. Azol-Antimykotika wie Itraconazol) oder Vitamin B12, Magnesium und Eisen, welche ein saures Magenmilieu benötigen, um vom Körper aufgenommen zu werden, herabgesetzt sein¹⁴. Bei geplanter Einnahme anderer Medikamente sollte daher dem verschreibenden Arzt die bestehende Medikation mit PPI mitgeteilt werden.

Einige PPI hemmen das Enzym CYP2C19, welches für den oxidativen Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe (u. a. Antidepressiva, PPI, Clopidogrel) zuständig ist. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel (Thrombozytenaggregationshemmer) und PPI nimmt die Wirkungsweise von Clopidogrel ab¹⁵.

Kontraindiziert ist die Einnahme von PPI bei der Gabe von Clarithromycin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Außerdem ist die Bioverfügbarkeit von Atazanavir (Proteaseinhibitor und Wirkstoff gegen HIV) bei gleichzeitiger Therapie mit PPI stark vermindert¹⁶.

Die Indikation von PPI bei Kindern und in der Schwangerschaft oder der Stillzeit ist streng zu stellen und die Einnahme sollte nur nach Absprache mit dem zuständigen pädiatrischen Facharzt bzw. Gynäkologen erfolgen.

Osteoporose

Bei langfristiger Einnahme gehen PPI mit einem erhöhten Frakturrisiko bei Osteoporose-Patienten einher^{17,18}. Dies basiert auf einer negativen Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels des Patienten. Der durch PPI hervorgerufene erhöhte pH-Wert im Magen beeinträchtigt die Kalzium(Ca^{2+})-Resorption im Duodenum¹⁹. In der Folge kommt es zu einem Anstieg von Parathormon, welches durch vermehrte Knochenresorption Kalzium mobilisiert. Eine Minderung der Ca^{2+} -Aufnahme geht mit einer Minderung der Knochenmineraldichte (BMD: bone mineral density) einher²⁰. Zudem hemmen PPI die in den Osteoklasten lokalisierte $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase^{6,11} bzw. reduzieren PPI die Anzahl der Osteoklasten²¹. Außerdem wirken PPI auch auf die Osteoblastenaktivität, indem die Phosphoethanolamin/Phosphocholin-Phosphatase (PHOSPHO1) und die Alkalinphosphatase in den Knochenmarkgefäßen inhibiert werden²².

Die Absorption von Magnesium und Vitamin B12 ist bei einer Hypochlorhydrie (Magensäuremangel) vermindert. Magnesiummangel vermindert die Osteoblastenaktivität und vermehrt die Osteoklastenzahl. Ein Mangel an Vitamin B12 kann zu einer Hyperhomocysteinämie führen, welche die Produktion von knochenabbauenden Stoffen anregt und so zu einer abnehmenden BMD beiträgt. Ein Vitamin-B12-Mangel kann so auch zur Muskelschwäche beitragen und damit das Sturzrisiko erhöhen²³.

Außerdem bewirkt eine Minderung der Säureproduktion eine Hypergastrinämie (erhöhter Gastrin-Serumspiegel), was einen Hyperparathyreoidismus zur Folge hat. Dieser begünstigt die Demineralisation des Knochens²⁴. Auch steigert die Hypergastrinämie die Histaminproduktion, welche zu einer direkten Aktivierung der Osteoklasten führt²³.

Mehrere Studien zeigten einen reduzierten fraktursenkenden Effekt der Bisphosphonate bei Kombination mit PPI. Genannte Ursachen sind die verminderte Resorption oraler Bisphosphonate bei gleichzeitiger PPI-Einnahme sowie eine Interaktion der beiden Medikamentengruppen am Osteoklasten. So soll bei Einnahme von PPI und Bisphospho-

naten eine alternative säurehemmende Therapie (z. B. mit einem Histamin-2-Rezeptorblocker) oder eine intravenöse Bisphosphonatgabe in Betracht gezogen werden^{25,26}.

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe: Implantationen

Eine gestörte Knochenremodellierung durch Inhibierung der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität durch PPI-Einnahme beeinflusst die Osseointegration von Implantaten^{21,27}.

In mehreren Studien konnte eine höhere Implantatverlustrate bei Patienten, welche dauerhaft PPI einnehmen, festgestellt werden²⁸. Chapuis et al. bezifferten die erhöhte Implantatverlustrate mit 4,3 %²⁹. Wu et al. führten retrospektive Studien zur Medikation bei Implantatverlusten durch. Sie ermittelten eine Implantatverlustrate bei Patienten, welche PPI einnahmen, von 6,8 %. Sie lag damit um 3,6 % höher als in der Kontrollgruppe ohne die Medikation³⁰. Chrcanovic et al. fanden in ihrer retrospektiven Kohortenstudie heraus, dass Patienten unter PPI-Therapie eine um 7,5 % erhöhte Implantatverlustrate im Vergleich zur Kontrollgruppe haben; sie lag etwa bei 12 %³¹. Die Unterschiede zu den Kontrollgruppen waren in den genannten Studien jeweils statistisch signifikant.

Der aufgrund der angeführten Studien negative Effekt von PPI auf die Implantatüberlebensrate sollte nicht als Kontraindikation für Implantationen angesehen werden, jedoch gehört diese Thematik in die Aufklärung des Patienten vor einer geplanten Implantation.

Diskutiert wird eine kalziumreiche Diät vor Implantationen, um den negativen Effekt der PPI auf die Osseointegration zu vermindern³². Außerdem kann eine Umstellung auf Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten erörtert werden, welche im Vergleich zu PPI weniger effektiv wirken, jedoch keine negativen Eigenschaften auf die Knochenmineraldichte haben³³.

Parodontitis

Chawla et al. untersuchten retrospektiv die Taschensondierungstiefen von Parodontitis-Patienten. Die Sondierungstiefe als Indikator für den Schweregrad der Parodontitis war bei Patienten, welche PPI einnahmen, niedriger als bei Patienten, welche keine PPI einnahmen. Lediglich 14 % der PPI-Patienten wiesen Taschensondierungstiefen > 6 mm auf; in der Kontrollgruppe waren es 24 %. Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen schweren Allgemeinerkrankungen sowie Raucher wurden aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Patienten, welche PPI einnahmen, waren im Durchschnitt 61 Jahre alt und damit durchschnittlich 5 Jahre älter als Patienten, welche keine PPI einnahmen. Die Plaque-Indizes der Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, weshalb die Mundhygiene kein entscheidender Faktor war³⁴.

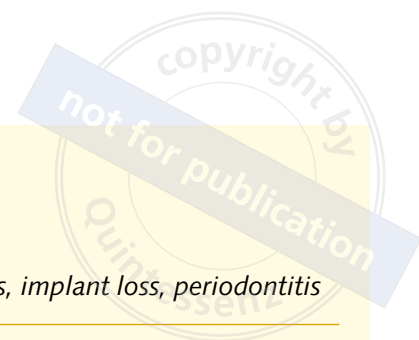
Der negative Effekt von PPI auf das Implantatüberleben und der womöglich positive Effekt auf Parodontitis stellt keinen Widerspruch dar. Der Langzeiterfolg von Implantaten beruht auf der Osseointegration, welche nur durch ein Zusammenspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten gewährleistet wird. Natürliche Zähne sind über einen Parodontalspalt in der Alveole verankert. Die reduzierte Knochenresorptionsrate unter PPI-Therapie durch Beeinflussung der Osteoklasten kann somit die Progression einer Parodontitis stoppen.

Schlussfolgerung

Protonenpumpeninhibitoren stellen seit mehr als 30 Jahren die wichtigste Therapie bei säurebedingten Magenbeschwerden dar und gehören zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Wichtig in der zahnärztlichen Praxis ist die Kenntnis über mögliche Nebenwirkungen bei dauerhafter PPI-Therapie wie Osteoporose, Wechselwirkungen mit Medikamenten (Clopidogrel) und mögliche Probleme bei zahnärztlichen chirurgischen Eingriffen (Implantationen).

Literatur

- Schubert-Zsilavec M, Stark H. Protonenpumpeninhibitoren: Strukturen, Mechanismen und Entwicklungen. *Pharmazie in unserer Zeit* 2005;34:194–199.
- Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:1–6.
- Spugnini EP, Citro G, Fais S. Proton pump inhibitors as anti vacuolar-ATPases drugs: a novel anticancer strategy. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:44.
- Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656–664.
- El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebler M, Bhat-tacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1877–1883.
- Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:935–951.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002296.
- Waggershauser HC. Therapieregime zur H.-pylori-Eradikation. *Gastro-News* 2021;8:18–19.
- Nieto JM, Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger–Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:169–175.
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O et al., S3-Guideline "Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) in cooperation with the German Society for Hygiene and Microbiology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition e. V., German Society for Rheumatology. AWMF-Registration-no. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009;47:1230–1263.
- Costa-Rodrigues, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013;280:5052–5064.
- Forth W, Henschler D. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban und Fischer, 2001.
- von Rahden BHA, Scheurlen M, Filser J, Stein HJ, Germer C-T. Neu erkannte Nebenwirkungen von Protonenpumpeninhibitoren. *Der Chirurg* 2012;83:38–44.
- Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448–457.
- Labenz J, Meyners W, Petersen K. Clopidogrel and Protonenpumpeninhibitoren–Fluch oder Segen? *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:203–206.
- Schweikert-Wehner P. Protonenpumpenhemmer: Wie sich die Bioverfügbarkeit anderer Arzneistoffe verändert. *Dtsch Ärztebl* 2016;113:A–1102/B–928/C–908.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83.
- Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:339–347.
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778–781.
- Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:794–800.
- Al Subaie A, Emami E, Tamimi I, Laurenti M, Eimar H, Abdallah MN et al. Systemic administration of omeprazole interferes with bone healing and implant osseointegration: an in vivo study on rat tibiae. *Journal Clin Periodontol* 2016;43:193–203.
- Roberts S, Narisawa S, Harmey D, Millán JL, Farquharson C. Functional involvement of PHOSPHO1 in matrix vesicle-mediated skeletal mineralization. *J Bone Miner Res* 2007;22:617–627.
- Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1571.
- Dobrowolski P, Tomaszewska E, Radzki RP, Bienko M, Wydrych J, Zdybel A et al. Can 2-oxoglutarate prevent changes in bone evoked by omeprazole? *Nutrition* 2013;29:556–561.
- Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4899–4910.
- Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 2013;48:1016–1022.
- Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Haddad D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2019;34(Suppl):s35–s49.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385–396.
- Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araújo MG, Monje A. Medication-related dental implant failure: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:55–68.
- Wu X, Al-Abedalla K, Abi-Nader S, Daniel NG, Nicolau B, Tamimi F. Proton pump inhibitors and the risk of osseointegrated dental implant failure: a cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2017;19:222–232.
- Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Intake of Proton Pump Inhibitors Is Associated with an Increased Risk of Dental Implant Failure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;32: 097–1102.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519–526.
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251–259.
- Chawla BK, Cohen RE, Yerke LM. Association between proton pump inhibitors and periodontal disease severity. *Clin Exp Dent Res* 2022;8:395–401.



Proton pump inhibitors (PPI)

KEY WORDS

proton pump inhibitors, GERD, ulcer disease, NSAIDs, osteoporosis, implant loss, periodontitis

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most used medicaments in gastroenterology. As their name indicates, PPIs block the H^+/K^+ -ATPase on gastric parietal cells, reduce the acid output and increase PH-value in the stomach. They are often prescribed to patients for the prevention and treatment of gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, gastritis, Zollinger-Ellison-syndrome and for gastric protection during therapy with NSAIDs. Most PPIs require no prescription, which often leads to self- and long-term therapy that is not medically indicated. PPIs can interact with various drugs (eg, Clopidogrel) and reduce the resorption of vitamin B12, magnesium and iron if taken at the same time. The influence of PPIs on bone metabolism leads to a reduction in bone mineral density (BMD), which may increase the risk of osteoporosis and bone fracture. Dental implant survival may be reduced due to the inhibition of osteoclast and osteoblast activity. In the presence of periodontitis, protective effects of PPIs have been described.



Markus Gogl
Dr. med. dent.

Matthias Tröltzsch
PD Dr. med. Dr. med. dent.

Markus Tröltzsch
Dr. med. Dr. med. dent.

Sebastian Werner Müller
Zahnarzt

Alle:
Praxis Dr. Dr. Tröltzsch
Gemeinschaftspraxis Fachärzte für Mund-Kiefer-
Gesichtschirurgie
Maximilianstraße 5
91522 Ansbach

Markus Gogl

Korrespondenzadresse:

Dr. Markus Gogl, E-Mail: goglmarkus73@gmail.com