

Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren in der pädiatrischen Abteilung des CHUV

Olivier Reinberg* und Andréas Nydegger**

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) sind allgemein gebräuchlich geworden und werden oft unnötig angewandt¹⁾. Dieser Beitrag soll die Indikationen präzisieren und damit deren Einsatz rationalisieren, in Kombination mit Antazida, Schleimhautschutzstoffen und Prokinetika.

Es handelt sich um wirksame, aber teure und nicht nebenwirkungsfreie Medikamente. Sie belasten deshalb das Budget von Gesundheitsdiensten und Patienten. Omeprazol alleine kostete im Jahr 2007 die Medizinisch-chirurgische Kinderklinik des CHUV in Lausanne Fr 11 000.– bis Fr 13 000.–. Eine Studie hat die am häufigsten in Schweizer Spitälern verschriebenen Behandlungen erfasst. Die PPI kommen an vierter Stelle nach Infusionslösungen, Paracetamol und Opiaten. Nur 14% der Patienten erhielten PPI aufgrund einer validierten Diagnose, während sie bei 66% aus «prophylaktischen», nicht validierten Gründen verschrieben wurden²⁾.

Es gibt leider nur wenige praktische Empfehlungen für einen rationellen Einsatz der PPI. Einige Artikel beschreiben eine auf die Intensivpflege beschränkte Verwendung zur Stressulkusprophylaxe³⁾ und als ergänzende Therapie bei Sepsis⁴⁾. Im Gegensatz dazu haben prospektive, vergleichende Studien und eine Metaanalyse keine Verminderung von postoperativen Blutungen durch PPI oder Schleimhautschutzmittel (Sucralfat) festgestellt.

Wirkungsweise und Indikationen

Omeprazol (Antramups[®], Omezol-Mepha[®], Omed[®]), Esomeprazol (Nexium[®]) und Lansoprazol (Agopton[®]) sind die derzeit in der

Schweiz für die Behandlung der erosiven Ösophagitis und Refluxkrankheit beim Kindern zugelassenen PPI (2008). Die säurehemmende Behandlung erlaubt einerseits die Heilung der Refluxösophagitis und verbessert andererseits die Mobilität des distalen Ösophagus und des distalen Ösophagussphinkters, was wiederum die Refluxkrankheit günstig beeinflusst^{5), 6)}. PPI besitzen keine prophylaktische Indikation, mit Ausnahme gewisser Risikopatienten (anamnestisch hämorrhagische Ulzera usw.)^{6), 7)}.

PPI haben keine dokumentierte direkt prokinetische Wirkung, könnten aber den Reflux indirekt durch Verringerung des Sekretionsvolumens oder Heilung der Ösophagitis günstig beeinflussen.

Ihre langfristige Unschädlichkeit ist nicht bewiesen. Tierexperimente lassen vermuten, dass die durch Säurehemmung bedingte Veränderung der gastro-ösophagealen Flora zu Umwandlungen der Schleimhaut führen kann (Karzinome bei der Ratte nach 2 Jahren)^{6), 8), 9)}. Der alkalische, nicht durch Magensäure gepufferte Gallereflux steht hingegen seit langem im Verdacht, Schleimhautveränderungen zu verursachen (Barrett-Ösophagus, Ösophagus-Adenokarzinom)⁸⁾.

In zwei Publikationen wird berichtet, dass bei Erwachsenen eine einjährige Behandlung mit PPI das osteoporosebedingte Frakturrisiko erhöht. Als Mechanismus wird eine verminderte Kalziumresorption vermutet, wobei die PPI-bedingte Erhöhung des pH die Ionisierung des Kalziums aus unlöslichen und unresorbierbaren Kalziumsalzen verhindert. Da entsprechende pädiatrische Daten fehlen, ist in einem Alter, in welchem der Kalziummetabolismus für die Bildung der Knochenmasse entscheidend ist, Vorsicht geboten^{10), 11)}.

Mehrere kürzlich erschienene Arbeiten weisen auf einen Zusammenhang zwischen PPI und

gehäufte Pneumonien hin. Danach ist das adaptierte relative Risiko bei einer täglichen Einzeldosis um einen Faktor 1.89 und bei mehreren Dosen um einen Faktor 2.3 erhöht^{12), 13)}. Als Hypothese wird angenommen, dass die verminderte Magensäurebildung, durch direkte Kontamination während Refluxepisoden, zu einer vermehrten Kolonisierung des oberen Verdauungstraktes mit Mundflora führt; möglicherweise kommt es auch zu einer direkten Schädigung der Leukozyten durch die PPI. PPI-bedingte Veränderungen der Schleimhautflora sind ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für Magendarminfekte, insbesondere durch *Clostridium difficile*, aber auch durch andere Keimstämme bekannt¹³⁾.

Zu erwähnen sind noch gewisse spezielle Indikationen, wie die Verminderung der Magensekretion bei short bowel-Syndrom; auf diese besonderen Situationen wird jedoch hier nicht eingegangen.

Dosierung

Erwachsene

Bei bewiesenem gastroösophagealen Reflux (GOR) sind PPI-Standarddosen wirksamer als H₂-Hemmer. Omeprazol 40 mg/d, Lansoprazol 30 mg/d, Pantoprazol 40 mg/d, Esomeprazol 20–40 mg/d oder Rabeprazol 20 mg/d während 6–8 Wochen haben bei der Behandlung eines GOR gleichwertige Wirkung.

Die Dreifachbehandlung, welche einen PPI, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol während einer Woche assoziiert, erlaubt es, 80% der *Helicobacter Pylori* (HP)-Infekte zu eliminieren und das Rezidivrisiko von Ulzera signifikant zu vermindern. Sequentielle Behandlungen sind eine wirksame Alternative¹⁴⁾.

Bei schwerem GOR, mit hämorrhagischen Ulzera oder Stenose, werden, um die Heilungsrate zu verbessern, höhere Dosen verwendet (Omeprazol 80 mg/d, Lansoprazol 60 mg/d, Pantoprazol 80 mg/d, Esomeprazol 20–40 mg/d oder Rabeprazol 40 mg/d). Es gibt keinen Beweis dafür, dass PPI bei Endobrachyösophagus (Barrett) wirksam sind und das Adenokarzinomrisiko verringern.

Kinder

Gemäss einer Metaanalyse von 1990 bis 2001 sind die zur Behandlung eines GOR verwendeten Dosen für Omeprazol 0.3–3.5 mg/kg/d (max. 80 mg/d) und für Lansoprazol

* Service de Chirurgie pédiatrique

** Unité de gastroentérologie et de nutrition pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Lausanne

razol 0.73–1.66 mg/kg/d (max. 30 mg/d). Zur Ausrottung von HP verwendet man 0.5–1.5 mg/kg/d Omeprazol (max. 40 mg/d)⁶. Die PPI weisen einen zirkadianen Rhythmus auf, es wird deshalb empfohlen, eine morgendliche Einzeldosis zu verabreichen. Die Plasma-Halbwertszeit ist kurz (1.5 Std. beim Erwachsenen), die Protonenpumpe wird jedoch irreversibel während 24 Std. unterdrückt. Um eine optimale Wirkung zu erreichen, sollte der PPI 30 Minuten vor dem Frühstück verabreicht werden.

Kinder unter 6 Jahren erfordern höhere Dosen. Um rasche Schmerzlinderung und Heilung der Schleimhaut zu erreichen, soll die Behandlung bei starken Schmerzen oder eindrücklichem Status mit einer Dosis von 1.5–2 mg/kg/d Omeprazol begonnen werden. Nach 2–4 Wochen Behandlung kann die Dosis reduziert werden. Die Behandlung einer Refluxkrankheit mit PPI soll während maximal 8–12 Wochen durchgeführt werden⁵. Für Omeprazol besteht keine offizielle Indikation unter 1 Jahr (2009).

Neu- und Frühgeborene

Es gibt nur wenige Literaturangaben Neu- und Frühgeborene betreffend¹⁵. Bei diesen Patienten kann, nachdem konventionelle Behandlungsmethoden (übliche Vorsichtsmassnahmen, Lagerung und schleimhautprotektive Medikamente) versucht wurden, bei bewiesenem und anhaltendem Reflux Omeprazol verwendet werden, da doch eine signifikante Verminderung der Ösophagusazidität erreicht werden kann¹⁵. Da Langzeitstudien fehlen, sollte diese Art Behandlung auf spezielle Fälle beschränkt werden.

Risiken und Nebenwirkungen

Obwohl behauptet wird, dass im Gegensatz zu den H₂-Rezeptoren-Antagonisten, die längerdauernde Verabreichung von PPI keine Abhängigkeit hervorruft, ist dies keineswegs bewiesen⁵. Daten zur Sicherheit längerfristiger Anwendung von PPI im Kindesalter sind beschränkt. Eine Studie erwähnt bis zu 2 Jahren Omeprazol¹⁶ und eine weitere beschreibt eine langdauernde, komplikationslose Verschreibung (bis 11 Jahre) bei Kindern¹⁷; beide Artikel stammen jedoch vom selben Autor.

Beim Kinde stellt die Anwendung von PPI einen Risikofaktor für das Auftreten von

schweren Infekten des Verdauungstraktes und Lungenentzündungen dar, was man ja eigentlich verhindern möchte^{12, 13}. Die schwersten und häufigsten PPI-bedingten Infekte des Verdauungstraktes werden durch *Clostridium difficile* hervorgerufen. Infekte durch *Salmonella*, *Campylobacter* und *Shigella* kommen ebenfalls vor¹³.

Galenische Formen

Antramups[®] gibt es in Tablettenform, bestehend aus magenresistenten Mikrogranula (falls p. o. oder mittels einer Sonde verabreicht, sollten die Tabletten nicht zerdrückt werden, da Omeprazol in saurem Milieu zerstört wird; man kann die Tablette im Wasser «auflösen» lassen, sie soll dann innert 30 Minuten verabreicht werden).

Die Generika (Omezol-Mepha[®], Omed[®]), seit August 2003 erhältlich, sind bis 54% billiger als das Original und sind in Form von Kapseln erhältlich, die Granula enthalten und geöffnet werden können, was bei Antramups[®] nicht der Fall ist. Diese Körnchen können jedem beliebigen Nahrungsmittel beigemischt werden. Besonders gut eignen sich Früchtebreie, Püree usw. Sie sind somit für Kleinkinder geeignet.

Es gibt ebenfalls eine flüssige Form, die in der Apotheke als 8.4%ige Natriumbicarbonatlösung hergestellt werden muss und bei Sondenernährung sehr hilfreich ist. Diese Lösung ist bei Umgebungstemperatur 14 Tage und im Eisschrank bei 2–5° 45 Tage stabil. Wegen dem Vorhandensein von Natriumbicarbonat empfiehlt es sich, die Omeprazolösung alleine zu verabreichen, wenn möglich in einstündigem Zeitabstand von anderen Medikamenten^{18, 19}. Es ist jedoch davon abzuraten, die Lösung Kindern unter 1 Jahr per os zu verschreiben, da der alkalische Geschmack die Lösung ungeniessbar macht.

Da das Patent für Omeprazol abgelaufen ist, vertreibt die pharmazeutische Firma das Enantiomer S, Esomeprazol (Nexium[®]), (chiral switching), und stellt es als neues, wirksameres und weniger toxisches Produkt vor. Nexium[®] ist seit 2008 für 1–12-jährige Kinder registriert, es konnte jedoch keinerlei Vorteil gegenüber Omeprazol nachgewiesen werden²⁰. Hingegen ist die Bioverfügbarkeit von Esomeprazol dem Racemat um 1.5 überlegen, die Esomeprazoldosen sollten deshalb niedriger oder höchstens gleich

denjenigen von Omeprazol sein; die Firma empfiehlt jedoch doppelte Dosierung^{6, 20}. Wir empfehlen, für Omeprazol und Esomeprazol dieselbe Dosierung zu verwenden. Der Verkaufspreis von Nexium[®] liegt deutlich über jenem der Generika.

Der Vorteil der Galenik von Esomeprazol (Nexium[®]) besteht darin, in löslicher Pulverform verfügbar zu sein, was bei Kleinkindern und bei Verabreichung per Sonde von Vorteil ist. Gebrauchsanweisung: Den Beutelinhalt in 15 ml Wasser auflösen und während 2–3 Minuten eindicken lassen, dann schütteln und innert 30 Minuten verabreichen. Die Sonde anschliessend gut durchspülen. Eignet sich nicht für Sonden < Ch6.

Gewisse Spitäler haben mit dem Produzenten von Esomeprazol (Nexium[®]) eine Vereinbarung getroffen, die wesentliche Einsparungen erlaubt. Esomeprazol (Nexium[®]) wird also in diesen Spitälern die übrigen PPI-Formen ersetzen, verbleibt daneben jedoch der teuerste PPI. Wir machen alle Ärzte darauf aufmerksam, dass sie eine kostensparende Rolle spielen können, indem sie die teureren PPI-Formen nur dann verschreiben, wenn dies auch wirklich notwendig ist.

Empfehlungen

- Die Indikationen, PPI zu verschreiben, müssen restriktiv gehandhabt werden.
- Die «prophylaktische» Verabreichung ist nicht berechtigt: Es besteht kein Grund, allen Sondenpatienten PPI zu verabreichen. Die PPI-Gabe verhindert sondenbedingte Blutungen nicht.
- PPI-Verschreibung soll durch wiederholte pH-Messungen < 4 belegt werden, die nicht auf Schleimhautschutzmittel ansprechen (Sucrasulfat = Ulcogant[®]).
- Alle Empfehlungen zur Behandlung des GOR beim Kind sehen ein stufenweises Vorgehen vor, und es ist nicht vernünftig, bei allen GOR ein PPI einzuführen.
- Empfohlene Dosierungen und Produkte:
 - Neu- und Frühgeborene: Omeprazol 1 mg/kg/d.
 - Kinder von 5–10 kg, Schoppennahrung: Esomeprazol (Nexium[®]), Sachets: 5 mg/d, d. h. halben Beutel morgens als Einmaldosis während 6–8 Wochen
 - Kinder 10–20 kg:
 - Erste Wahl: Omeprazol Generikum: 1 mg/kg/d, Kapsel öffnen und Gra-

- nula morgens als Einmaldosis während 6–8 Wochen. Falls ungenügende Wirkung nach 2 Wochen Dosis verdoppeln (max. 3 mg/kg/d)
- Oder je nach Spital: Esomeprazol 1 mg/kg/d einmal morgens
 - Kinder über 20 kg:
 - Erste Wahl: Omeprazol Generikum: 10 oder 20 mg/d, einmal morgens während 6–8 Wochen. Falls ungenügende Wirkung nach 2 Wochen Dosis verdoppeln (max. 3 mg/kg/d)
 - Oder je nach Spital: Esomeprazol 10 oder 20 mg/d einmal morgens
 - Magensonden > Ch8: Esomeprazol (Nexium®), verdünnter Beutelinhalt
 - Magensonden < Ch8: Flüssige Form, in Apotheke zubereitet als 8.4%ige Bikarbonatpufferlösung
 - Gastrostomiesonden: Esomeprazol (Nexium®) Sachets verdünnt

Referenzen

Siehe französischer Text.

Detaillierte Angaben zu Pharmakologie und Pharmakokinetik von Omeprazol finden Sie unter:

Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. Clin Pharmacokinet. 2005; 44(5): 441–66.
Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9^e éd. Padoue: Piccin. 2006; 1033–7.

Empfehlungen der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zu Esomeprazol:

http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=ped_drug/70649

Verdankungen

Dieses Konsensus-Protokoll wurde durch die Mitglieder des Groupe Médico-Chirurgical de Gastroentérologie Pédiatrique des CHUV, Dr. J.F. Tolsa, Leitender Arzt Neonatologie, CHUV, Dr. J. D. Krähenbühl, Belegarzt Pädiatrie, CHUV sowie die Mitglieder der Commission Permanente des Médicaments du CHUV (Prof J. Biollaz, A. Pannatier und Dr E. Di Paolo) validiert. Wir danken all diesen Personen für ihre Mitarbeit und für die zahlreichen Anregungen.

Korrespondenzadresse

Prof. O. Reinberg
Service de chirurgie pédiatrique
CHUV
1011 Lausanne
Olivier.reinberg@chuv.ch