

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**GERD: Langzeitnebenwirkungen einer
lebenslangen Einnahme von
Protonenpumpenhemmern**

Frieling T

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (4), 7-13

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion 2016

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ ☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

➔ ☒ **Bilddatenbank**

➔ ☒ **Artikeldatenbank**

➔ ☒ **Fallberichte**

Die meistgelesenen Artikel:

➔ **Journal für Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

➔ **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel**

➔ **Journal für Mineralstoffwechsel**

GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen Einnahme von Protonenpumpenhemmern

T. Frieling

Kurzfassung: Protonenpumpenhemmer (PPI) werden weltweit aufgrund von Fehlindikationen zu häufig und in zu hohen Dosen verschrieben. Hierbei können PPI selbst die Symptome erzeugen, die sie eigentlich behandeln sollen. Leitliniengerechte Indikationen für den Langzeiteinsatz von PPI sind die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit „Step-down“- , „On-demand“- bzw. „alternierender“ Therapie, die Blutungsprophylaxe bei Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR) und unter Therapie auftretenden gastrointestinalen Blutungen bzw. bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors (Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, frühere gastrointestinale Blutung/Ulzera, orale Antikoagulation, Therapie mit Kortikosteroiden), die Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und unter Therapie auftretender gastrointestinaler Blutung, die längerfristige Therapie mit ASS und COX-2-Hemmern und eine Anamnese mit gastrointestinaler Blutung bzw. Vorliegen eines Risikofaktors und die längerfristige Einnahme von ASS und tNSAR bzw. ASS und Clopidogrel.

PPI sollten auch aufgrund ihrer potenziellen Langzeitnebenwirkungen zurückhaltend eingesetzt werden. Hierbei ist die Datenlage bei Osteoporose und Knochenbrüchen uneinheitlich. Der Pathomechanismus ist unbekannt und eine klare Wirkung auf die Knochendichte besteht nicht. Eine allgemeine Empfehlung für eine Osteoporeprophylaxe unter PPI-Langzeittherapie kann daher nicht ausgesprochen werden.

Beim Einsatz von PPI zur Blutungsprophylaxe sollten die leitliniengerechten Indikationen beachtet werden. Es besteht eine Interaktion von PPI und Clopidogrel über Cytochrom-P450-Enzyme (CYP). Das klinische Risiko ist gering und kontrollierbar, zumal die Präparate aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit zeitversetzt (12–15 h) gegeben werden können.

Die Minderung der Säurebarriere des Magens kann zu einem moderaten bis deutlich erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen wie bakterielle Dünndarmfunktionsstörungen, bakterielle Diarrhöen, Infektionen mit Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile und Parasiten (z. B. Giardia lamblia) und bei der Leberzirrhose zu

einer erhöhten Rate von spontan bakteriellen Peritonitiden bzw. eines hepatorenenalen Syndroms führen. Extraintestinale Infektionen äußern sich durch ein moderat erhöhtes Risiko für ambulante Pneumonien. Im Gegensatz hierzu ist die PPI-Langzeittherapie nicht mit einem erhöhten Risiko für die Bildung einer atrophischen Gastritis, von Magen-, neuroendokrinen oder kolorektalen Tumoren assoziiert. Die marginale Beeinflussung der Resorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen durch PPI spielt in der klinischen Routine keine Rolle. Eine Beziehung zwischen Säurehemmung und dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis bzw. von Nahrungsalergien durch verminderten Abbau bzw. vermehrter Mukosaaufnahme von Allergenen durch erhöhte Permeabilität während der Säuresuppression wird vermutet, ist aber bisher nicht schlüssig nachgewiesen.

Schlüsselwörter: Protonenpumpenhemmer, Osteoporose, Antikoagulation, Clopidogrel, Infektion, Malabsorption, Allergie

Abstract: GERD: Long-Term Side Effects of Treatment with Proton Pump Inhibitors.

Proton pump inhibitors (PPI) are extensively used worldwide for long-term treatment and too frequently prescribed because of inadequate indications or doses according to the current guidelines. Interestingly, PPI may cause symptoms that they are actually supposed to treat. Indications for long-term PPI treatment are gastroesophageal reflux disease (GERD) with “step down”, “on demand”, and “alternating” therapies, prophylaxis for gastrointestinal bleeding during long-term therapy with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAID), and occurrence of gastrointestinal bleeding or presence of at least one risk factor (age > 60 years, male gender, history of former gastrointestinal bleeding/ulcus, need for oral anticoagulation, therapy with glucocorticoids), need for long-term treatment with acetylsalicylic acid (ASS) and occurrence of gastrointestinal bleeding, long-term treatment with ASS and COX-2-inhibitors, and history of gastrointestinal bleeding or presence of at least one risk factor, long-term treatment with ASS and tNSAR or ASS and clopidogrel.

Because of their potential side effects restrictive use of PPIs is mandatory. However, information in the literature on the PPI-associated risk for osteoporosis and fractures is conflicting. In addition, the pathomechanism is still unknown and a clear relation of PPI to changes in bone density is not evident. Therefore, a general recommendation about the need for osteoporosis prophylaxis under long-term PPI therapy is not yet feasible.

Indications of PPI use for bleeding prophylaxis should be in accordance with the respective guidelines. Since the metabolism of both PPIs and clopidogrel involves cytochrome P 450 enzymes (CYP), potential interactions may occur. However, these interactions have minor clinical relevance. In addition, the presence of both PPI and clopidogrel in the bloodstream is short-lived and time-delayed intake by 12–15 h should prevent any competitive inhibition of the CYP metabolism and clinically relevant interactions.

Diminution of the gastric acid barrier may lead to a risk for gastrointestinal infections ranging from moderate to considerable, bacterial diarrhea, and infections with salmonella, campylobacter, clostridium difficile, and parasites (eg, giardia lamblia). In liver cirrhosis, PPI may increase the risk of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenenal syndrome. A moderate risk for extraintestinal infections includes the development of community-acquired pneumonia. In contrast, long-term PPI therapy is not associated with an elevated risk for the development of atrophic gastritis, gastric cancer, neuroendocrine tumors, or colorectal cancer. The modest effect of PPI on the resorption of vitamin B₁₂, vitamin C, and ferrum is without clinical relevance in daily practice. An association between PPI and eosinophilic esophagitis or food allergies has been suggested, but not proven so far, because of a diminished degradation and increased mucosal uptake of allergens during acid suppression. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 7–13.**

Key words: proton pump inhibitor, osteoporosis, anticoagulation, clopidogrel, infection, malabsorption, allergy

■ Hintergrund

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) wird durch einen gesteigerten gastroösophagealen Reflux mit hierdurch

bedingter signifikanter Störung des gesundheitsbezogenen Wohlbefindens (Lebensqualität) und dem Risiko zu organischen Komplikationen definiert [1]. GERD ist mit einer Prävalenz von 10–20 % eine häufige Erkrankung und hat in den

Eingelangt am 19. Juli 2010; angenommen nach Revision am 19. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 4. August 2011

Aus der Medizinischen Klinik II, Helios-Klinikum Krefeld, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Frieling, Medizinische Klinik II (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Neurogastroenterologie, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin), Helios-Klinikum Krefeld, D-47805 Krefeld, Lutherplatz 40; E-Mail: thomas.frieling@helios-kliniken.de

vergangenen Jahrzehnten für alle Manifestationsformen zugenommen. GERD manifestiert sich in etwa $\frac{2}{3}$ als nicht-erosive (NERD) und in ca. 30 % als erosive Refluxerkrankung (ERD) und kann zu Reflux-Ulzera, Barrett-Ösophagus bzw. einer extraösophagealen Symptomatik führen. Hierbei korrelieren klinisch weder das Vorhandensein noch die Schwere der Entzündung (NERD vs. ERD) mit dem Ausmaß der Beschwerden, der Beeinträchtigung der Lebensqualität, dem Ansprechen auf Protonenpumpenhemmer-Therapie oder nachweisbaren anderen Empfindlichkeiten gegen Säureexposition [1].

Nach Sicherung von GERD als Ursache der Symptome sollten die Ziele einer modernen Antireflux-Therapie eine Symptomkontrolle mit Verbesserung der Lebensqualität, eine Verbesserung objektiv messbarer Kontrollparameter und eine möglichst ursächliche Behandlung von GERD sein. Protonenpumpenhemmer (PPI) erfüllen diese Ziele nur teilweise, da durch sie der Reflux im Wesentlichen nur symptomatisch behandelt wird und PPI nur marginale Effekte auf den wesentlichen Pathomechanismus von GERD, nämlich die Verbesserung der insuffizienten gastroösophagealen Barrierefunktion, haben. Trotz dieser Einschränkung führt die Therapie mit PPI in etwa 90 % zu einer Symptomreduktion bzw. Beschwerdefreiheit.

■ Indikationen für eine PPI-Langzeittherapie

GERD führt nach Absetzen der initialen PPI-Therapie zu einer hohen Rezidivrate. Daher ist in vielen Fällen eine Langzeitbehandlung durch eine bedarfsadaptierte Behandlung mit alternierender PPI-Dosis alle 2–3 Tage bzw. einer Bedarfsmedikation („on demand“) zur Erhaltung der Symptombefreiheit notwendig. Weitere Indikationen (Tab. 1) für eine PPI-Langzeittherapie sind nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die Prophylaxe einer oberen gastrointestinalen Blutung bei Pati-

enten mit Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR) und das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit, nämlich Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, eine frühere gastrointestinale Blutung, frühere gastroduodenale Ulzera, orale Antikoagulation bzw. eine Therapie mit Kortikosteroiden. Ebenfalls sollte bei Notwendigkeit einer langfristigen Acetylsalicylsäure- (ASS-) Therapie bzw. Behandlung mit tNSAR und einer hierunter aufgetretenen gastrointestinalen Blutung mit einer PPI-Dauertherapie begonnen werden und bei positiver Testung eine *Helicobacter-pylori*-Eradikation erfolgen [2].

Durch ihren exzellenten säurehemmenden Effekt gehören PPI weltweit und auch in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. So stieg in Deutschland die durchschnittliche Tagesdosis von 200 Millionen im Jahre 1997 auf 1,385 Milliarden im Jahr 2007 und hat sich somit versechsfacht [3]. Dieser enorme Anstieg an Verordnungen wird allerdings nicht durch ihren indizierten Einsatz bei der Reflux-ösophagitis, der Ulkustherapie und -prophylaxe bzw. der *Helicobacter*-Eradikation bedingt, sondern wesentlich durch die unkritische Verabreichung von PPI in Krankenhäusern, ihre Weiterverordnung nach Krankenhausentlassung, durch zu hohe Dosierungen in der Langzeittherapie bzw. ihre Gabe bei funktionellen Abdominal- und Lifestyle-bedingten Beschwerden [4–8]. Dieser unkritische Langzeiteinsatz von PPI hat neben den hieraus resultierenden ökonomischen Belastungen im Gesundheitswesen dazu geführt, dass zunehmend auch potenzielle Nebenwirkungen der PPI in den Blickpunkt der Diskussion gelangen. Diese potenziellen Nebenwirkungen beinhalten die Erhöhung des Frakturrisikos durch Störungen des Knochenstoffwechsels, die Interaktion mit Antikoagulantien (Clopidogrel), die Resorptionsstörung von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen, die Entwicklung einer Magenschleimhautatrophie, die Förderung von Infektionen wie Pneumonien, *Campylobacter*-assoziierten Darmentzündungen bzw. von *Clostridium-difficile*-Infektionen, die Induktion von Tumoren bzw. die zunehmende Häufigkeit von Allergien.

Die Diskussion über die Langzeittherapie mit PPI erfährt einen interessanten Aspekt durch Hinweise, dass die säureblockierende PPI-Therapie selbst die Symptome hervorrufen kann, gegen die sie eigentlich gerichtet ist. So entwickeln gesunde Probanden ohne Refluxbeschwerden unter einer PPI-Therapie, wahrscheinlich durch eine überschießende Säurebildung nach Absetzen der PPI (Säure-Rebound), signifikant häufiger Sodbrennen, saures Aufstoßen oder Dyspepsie [9–11].

■ PPI und Osteoporose

Die Osteoporose ist mit bis zu 20 % betroffener Menschen > 50 Jahre eine in westlichen Ländern häufig zu findende Erkrankung [12–15]. Sie ist der Hauptrisikofaktor für Frakturen der Hüfte, Schenkelhalse, Wirbelkörper und Unterarme. Als Risikofaktoren für die Osteoporose gelten weiße Rasse, geringer Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, wenig körperliche Bewegung und weibliches Geschlecht [16–18]. Neben Kortikosteroiden und Antiepileptika werden neuerdings auch PPI als Medikamente mit einer erhöhten Assoziation mit Hüftfrakturen diskutiert [19, 20].

Tabelle 1: Indikationen für eine PPI-Langzeittherapie [2].

Klinische Situation	Therapie/Risikofaktoren
Rezidivierender Reflux	Refluxtherapie – „step down“ – „on demand“ – „alternierend“
Längerfristige Therapie mit traditionellen nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR)	Unter Therapie auftretende gastrointestinale Blutung Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine gastroduodenale Ulkuskrankheit – Alter > 60 Jahre – Männliches Geschlecht – Frühere gastrointestinale Blutung – Frühere gastroduodenale Ulzera – Orale Antikoagulation – Therapie mit Kortikosteroiden
Längerfristige Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)	Unter Therapie auftretende gastrointestinale Blutung
Längerfristige Therapie mit ASS und COX-2-Hemmer	Anamnese mit gastrointestinaler Blutung Risikofaktoren
Längerfristige Therapie mit ASS und nicht-steroidalen Antirheumatika (tNSAR)	In jedem Fall
Längerfristige Therapie mit ASS und Clopidogrel	In jedem Fall

Es wird vermutet, dass ein saures Milieu im Magen und proximalen Duodenum wesentliche Voraussetzung für die Freisetzung von freiem Kalzium aus der Nahrung und eine suffiziente Kalziumresorption ist. Aus diesem Grunde müsste eine Säurehemmung zu einer Störung der Kalziumresorption führen. Diese Annahme wurde bisher noch nicht durch Langzeitstudien überprüft, die den Effekt von PPI auf die Kalziumresorption untersuchten. Zurzeit liegen nur Kurzzeitstudien mit kleinen Fallzahlen und teilweise unphysiologischen Untersuchungsbedingungen vor, sodass diese Frage derzeit nicht ausreichend beantwortet werden kann [21]. Interessant sind in diesem Zusammenhang Hinweise, dass unter einer Omeprazol-Behandlung die Urin-Kalziumausscheidung abnimmt und der Knochenaufbau möglicherweise durch Hemmung der Osteoklasten-Protonenpumpen gesteigert werden kann [22].

Es liegen mittlerweile zahlreiche retro- bzw. prospektive Fallkontroll- und Querschnittsstudien vor, die eine erhöhte Frakturrate von Hüfte, Wirbelkörper und Hand unter der Therapie mit PPI, aber auch mit Histamin-2-Rezeptorantagonisten (H2RA) vermuten lassen (Tab. 2) [20, 23–28]. Hierbei zeigen einige Studien eine Korrelation zwischen PPI-Dosis und Frakturrisiko [20, 23, 24]. In einer neueren Studie [28] konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen PPI und Osteoporose bzw. Knochendichte nachgewiesen werden. In dieser großen Querschnittsstudie [28] wurden Daten von 69.000 Personen in der „Manitoba Bone Mineral Density“-Datenbank über 5 Jahre analysiert. Hierbei ergab sich auch keine Korrelation zwischen einer Osteoporose und den eingenommenen PPI-Standarddosen. In einer weiteren, kürzlich erschienen prospektiven Studie [29]

an > 130.000 postmenopausalen Frauen war die Einnahme von PPI nicht mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen und mit nur einem moderaten Risiko für Wirbelkörper- bzw. Unterarm- und Handgelenksfrakturen assoziiert (Tab. 2). Ein Einfluss auf die Knochendichte konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Grund für die in der Literatur zu findenden widersprüchlichen Ergebnisse mag sein, dass das Frakturrisiko (Odds Ratio) mit der Dauer der PPI-Einnahme zunimmt [19, 20] und in einigen Studien erst nach 6–7 Jahren evident wird [20]. Eine endgültige Einordnung eines gesteigerten Knochenabbaus bzw. einer erhöhten Frakturrate durch PPI-Langzeiteinnahme ist daher zurzeit anhand der Literatur nicht möglich. Insbesondere Patienten mit langzeitiger Hochdosis-PPI-Therapie sollten aber auf diese potenzielle Langzeitnebenwirkung hingewiesen werden. In die US-amerikanischen Fachinformationen von Protonenpumpenhemmern soll jetzt ein Hinweis auf das möglicherweise erhöhte Frakturrisiko unter PPI-Einnahme aufgenommen werden [30]. Die klinische Bedeutung einer Osteoporose-Prophylaxe bei PPI-Langzeittherapie ist ebenfalls unklar.

■ PPI, Plättchenhemmung und Antikoagulation

Die PPI-Langzeittherapie bei Notwendigkeit zur Plättchenhemmung bzw. Antikoagulation ist etabliert. So empfiehlt die DGVS-Konsensuskonferenz [2] die PPI-Dauertherapie bei einer Kombination von ASS mit tNSAR bzw. COX-2-Inhibitoren und Hinweisen auf frühere gastrointestinale Blutungen bzw.

Tabelle 2: Literaturübersicht zu Studien mit PPI.

Referenz	Studiendesign	Land/Dauer/Fraktur	Fälle/Kontrollen	PPI/H2RA	OR/PPI-Tagesdosis	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	≥ 7
[19]	Retrospektiv Fallkontrolle	Kanada 1996–2004 Hüfte, WK, Hand	15.792 47.289	PPI		0,99	0,94	0,92	1,05	1,16	1,28	1,29
[20]	Prospektiv Fallkontrolle	England 1987–2003 Hüfte	13.556 135.386	PPI H2RA	1,40 (≤ 1,75) 2,65 (> 1,75) 1,23	1,2 2	1,4 1	1,5 4	1,5 9			
[23]	Prospektiv Fallkontrolle	Dänemark 1981–2001 Alle Frakturen	124.655 373.962	PPI H2RA	1,16 (< 25) 1,34 (25–99) 1,14 (≥ 100) 0,88 1,02							
[24]	Retrospektiv Fallkontrolle	USA 10 Jahre Hüfte	33.752 130.471	PPI H2RA	1,30 2,39 (> 1,5) 1,18							
[25]	Prospektiv Fallkontrolle	Europa 1999–2007 WK	1211 1364	PPI	3,20							
[26]	Prospektiv Fallkontrolle	USA 1991–1993 Hüfte	356 402	H2RA	2,50							
[27]	Retrospektiv Fallkontrolle	England 1995–2005 Hüfte	5512 10.923	H2RA	0,90							
[28]	Retrospektiv Querschnitts- studie	Kanada 2000–2007 Hüfte, WK	2193 5527	PPI	Hüfte/WK1 1–1750 751–1500 ≥ 1750	1,00/0,97 1,02/0,8 0,86/0,79						
[29]	Prospektiv Befragung	USA 7,8 Jahre	130.487	PPI	Hüfte 1,00 WK 1,26 U-Arm/Handgelenk 1,25							

H2RA: Histamin-2-Rezeptorantagonisten; WK: Wirbelkörper; U-Arm: Unterarm
Unterlegte Zeilen: erhöhtes Frakturrisiko unter PPI/H2RA

Tabelle 3: DGVS-empfohlener risikoadaptierter Einsatz von PPI bei der dualen Therapie mit ASS und Clopidogrel [35].

	Gastrointestinales Risiko		
	Niedrig	Hoch Alter > 60 Schwere Begleiterkrankung Systemisches Glukokortikoid	Sehr hoch Ulkusanamnese Ulkus unter PPI-Therapie Duale Plättchenhemmung plus Antikoagulation Mehrere Faktoren, die ein hohes Risiko definieren
Kardiovaskuläres Risiko			
Hoch	PPI möglich	PPI sinnvoll	PPI obligat
Sehr hoch Akutes Koronarsyndrom Hauptstamm- oder Mehrgefäßintervention Intervention bei reduzierter linksventrikulärer Funktion z. n. Stent-Thrombose	PPI vermeiden	PPI sinnvoll	PPI obligat

Risikofaktoren bzw. in jedem Fall bei einer gleichzeitigen Therapie mit ASS und tNSAR (Tab. 1). Im Falle einer gastrointestinalen Blutung unter ASS-Therapie sollte keine Umstellung auf Clopidogrel erfolgen, sondern eine begleitende Behandlung mit PPI begonnen werden. Eine PPI-Langzeittherapie ist ebenfalls immer bei der dualen Behandlung mit ASS und Clopidogrel indiziert [2].

Kürzliche Untersuchungen lassen eine Interaktion zwischen PPI und Clopidogrel vermuten. Dies beruht auf retrospektiven Berichten, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) unter der gleichzeitigen Therapie mit Clopidogrel und PPI eine höhere Rate an Todesfällen durch erneutes ACS, Rehospitalisation und Gefäßeingriffe hatten [31]. Eine Erklärung mag die Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI am Cytochrom P450 (CYP), und zwar am CYP2C19, sein. Clopidogrel wird durch CYP2C19 in seine aktive Form umgewandelt. Sowohl Clopidogrel als auch seine aktive Form haben nur eine kurze Halbwertszeit, die bereits nach 2 Stunden in den unteren messbaren Bereich fällt. Die langfristige plättchenhemmende Wirkung der aktiven Form von Clopidogrel wird hierbei durch seine irreversible Bindung an den Plättchenrezeptor bedingt. CYP2C19 spielt auch eine wesentliche Rolle beim Abbau von PPI, sodass eine kompetitive Hemmung am CYP2C19 durch Clopidogrel und PPI stattfinden und hierdurch die Umwandlung von Clopidogrel in seine aktive Form gemindert sein kann.

Diese Ergebnisse haben 2009 zu entsprechenden Stellungnahmen der European Medicines Agency (EMA), der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztekammer (AKdÄ) und der Federal Drug Administration (FDA) geführt, in denen vor der gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel und PPI gewarnt und gegebenenfalls die Umstellung auf einen H-2-Rezeptorantagonisten empfohlen wird [32].

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt derartige Stellungnahmen aber nicht mehr: So basieren die Berichte über eine mögliche Interaktion zwischen Clopidogrel und PPI im Wesentlichen auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien, deren statistische Validität angezweifelt werden muss [33]. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie [34] konnte kein negativer Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse von PPI unter Clopidogrel-Therapie nachgewiesen werden. Es liegen zurzeit also keine verlässlichen Daten vor, die eine klinisch relevante Interaktion von Clopidogrel und PPI vermuten lassen. Hierbei sind die verschiedenen PPI vergleichbar. Nach einer neuen Empfehlung der DGVS und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [35] sollte aber bei Patienten mit Indikation für Clopidogrel und

PPI auf Omeprazol verzichtet werden, da hier in pharmakologischen Studien eine Abschwächung der Clopidogrel-Wirkung beschrieben wurde. Diese Interaktionen könnten bei Pantoprazol, Esomeprazol und Rabeprazol geringer ausgeprägt sein, sodass unter pharmakologischen Aspekten Pantoprazol und Rabeprazol am wenigsten bedenklich sind [35]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Clopidogrel ist eine zusätzliche Sicherheit durch die um 12–15 Stunden zeitversetzte Gabe von PPI vor dem Frühstück und Clopidogrel am späten Abend bzw. PPI vor dem Abendessen und Clopidogrel am Mittag zu erzielen [35]. Die Umstellung auf H-2-Rezeptorantagonisten sollte nicht durchgeführt werden, da sie den PPI bei der Ulkusprophylaxe unterlegen und aufgrund ihrer Tachyphylaxieproblematik für eine Dauertherapie nicht geeignet sind [35]. Tabelle 3 zeigt den von der DGVS-DGK [35] empfohlenen risikoadaptierten Einsatz von PPI bei dualer Therapie mit ASS und Clopidogrel. Die Empfehlung der DGVS-S3-Leitlinie [2], eine längerfristige Therapie mit ASS und Clopidogrel immer mit einem PPI zu begleiten (Tab. 1), wurde durch die aktuelle DGVS-DGK-Empfehlung [35] modifiziert, bei niedrigem gastrointestinentem Risikoprofil und hohem kardiovaskulärem Risiko die PPI-Gabe kritisch zu hinterfragen bzw. bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu vermeiden (Tab. 3).

■ PPI und Infektionen

Die Studien zur Beurteilung der Wirkung einer PPI-Langzeittherapie auf Infektionen sind widersprüchlich und müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Die Magensäure hat eine wichtige Barrierefunktion gegen bakterielle Infektionen. So weisen Patienten mit Hypo- bzw. Achlorhydrie, Patienten nach Gastrektomie bzw. Patienten unter einer Säurehemmung durch H-2-Rezeptorantagonisten eine erhöhte Besiedlung mit pathogenen Keimen bzw. eine erhöhte Rate an gastrointestinalen bakteriellen Kolonisationen auf (Tab. 4). Auch bei der Säurehemmung durch PPI zeigen mehrere Studien eine Assoziation zwischen einer PPI-Therapie und gastrointestinalen Infektionen. Auch wird eine erhöhte Rate an bakteriellen Dünndarmfeybesiedlungen beschrieben, die aber in den meisten Fällen ohne klinische Relevanz sind [36]. Darüber hinaus zeigen sich moderate bis deutliche Assoziationen zwischen PPI-Therapie und einer bakteriellen Diarrhö bzw. einer Infektion mit Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile bzw. Parasiten (z. B. Giardia lamblia) [37–40]. Hierbei scheint auch die Therapie der Clostridium-difficile-Infektion durch PPI beeinträchtigt zu werden [41]. Wichtig erscheint, dass Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unter einer PPI-Therapie ein deutlich erhöhtes

tes Risiko einer spontanen bakteriellen Peritonitis aufweisen, die deren Prognose entscheidend verschlechtern kann. So entwickelten 69 % der Patienten nach prähospitaler Einnahme von PPI eine spontane bakterielle Peritonitis, aber nur 31 % der Kontrollen [42]. Ebenfalls wird bei diesen Patienten über das erhöhte Auftreten eines hepatorenalen Syndroms berichtet [43, 44]. PPI, die bei Patienten mit Leberzirrhose häufig unter der irrtümlichen Vorstellung einer Ösophagusvarizenblutungsprophylaxe über einen längeren Zeitraum verschrieben werden, sollten insbesondere bei fortgeschrittener Leberzirrhose aus diesen Gründen in der Langzeittherapie nicht eingesetzt werden. Ebenfalls sollte auf eine Dosisanpassung aufgrund der verlängerten Halbwertszeit geachtet werden.

Die Regurgitation von bakteriell kontaminiertem Mageninhalt mit Kontakt zum Tracheobronchialsystem könnte die Rate an ambulanten Pneumonien erhöhen. Studien zeigen in der Tat, dass eine moderate Assoziation mit etwa 2-fach erhöhtem Risiko zwischen PPI-Therapie und ambulanten Pneumonien besteht [36, 37, 45]. Hierbei scheinen insbesondere Patienten ≤ 65 Jahre betroffen zu sein.

■ PPI und Malabsorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen

Die Säurehemmung kann die Freisetzung von Cobalamin aus den Nahrungsproteinen vermindern bzw. durch bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung den bakteriellen Verbrauch erhöhen, sodass weniger Vitamin B₁₂ resorbiert werden kann. Dies hat in der Praxis wahrscheinlich keine Relevanz, da die berichteten Cobalamin-Blutspiegel beim Menschen unter einer Säurehemmung zwar vermindert waren, aber noch im niedrig-normalen Bereich lagen und somit vom Körperspeicher kompensiert werden müssten. Die Wirkung von PPI auf die Vitamin-B₁₂-Resorption ist also moderat. Allenfalls bei älteren Patienten mit einer Vitamin-B₁₂-reduzierten Diät sollte auf die Möglichkeit einer verminderten Vitamin-B₁₂-Resorption unter Gabe von PPI geachtet werden.

Auch die Eisen- bzw. die Vitamin-C-Resorption sind vom sauren Milieu abhängig. So wird die Eisenresorption durch Magensäure deutlich erhöht und bei Achlorhydrie, atrophischer Gastritis, Magenresektion und Vagotomie vermindert. Das Säuremilieu hat in der normalen Klinik für die ausreichende Eisen- bzw. Vitamin-C-Resorption aber keinerlei Bedeutung und klinisch relevante Resorptionsstörungen unter der Einnahme von PPI wurden nicht berichtet [36–38].

Tabelle 4: Erhöhtes Risiko von Infektionen unter PPI-Therapie.

Gastrointestinale Infektionen
– Bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung
– Bakterielle Diarrhöen
– Salmonellen
– Campylobacter
– Clostridium difficile
– Parasiten (Giardia lamblia)
Leberzirrhose
– Spontane bakterielle Peritonitis
– Hepatorenales Syndrom
Pneumonien

■ PPI und atrophische Gastritis/Tumorentwicklung (NET, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom)

Die Säurehemmung führt im Magen zu einer Hypergastrinämie aus antralen G-Zellen und zu einer Hyperplasie der ECL-Zellen („enterchromaffine-like cells“). Gastrin hat trophische Effekte auf Zellen im gesamten Gastrointestinaltrakt. Diese Regulierung findet auch beim Menschen und besonders intensiv bei einer Helicobacter-pylori-Infektion statt. Eine PPI-Langzeittherapie führt aber, entgegen früheren Vorstellungen, nach den aktuellen Leitlinien der DGVS nicht zu einer erhöhten Rate der Entwicklung einer atrophischen Gastritis [2]. Ebenso finden sich beim Menschen keinerlei Anhaltspunkte für die gehäufte Entwicklung von neuroendokrinen Tumoren (NET), Magen- oder kolorektalen Karzinomen [36–38].

■ PPI und Allergien

Kürzliche Publikationen, die die zunehmende Häufigkeit von eosinophiler Ösophagitis bzw. Nahrungsalergien analysieren, lassen vermuten, dass PPI das Auftreten von allergischen Erkrankungen beeinflussen könnten [46, 47]. Diese Überlegungen beruhen auf Untersuchungen, die eine verminderte Degradation von Nahrungsalergenen durch peptische Verdauung bei Säurehemmung aufzeigen. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass PPI die gastrointestinale Mukosapermeabilität erhöhen und hierdurch die Aufnahme von nicht-degradierten Eiweißallergenen erleichtern könnten [48–50]. So konnte bei Patienten mit 3-monatiger antisekretorischer Medikation ein Anstieg der IgE-Antikörper und ein Neuauftreten nahrungsspezifischer IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Eine ätiologische Beziehung zwischen der Langzeiteinnahme von PPI und dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis ist zurzeit aber noch spekulativ und muss durch größere Studien abgeklärt werden.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

PPI werden zu häufig bzw. zu hoch dosiert und unter falschen Indikationen verschrieben.

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und Osteoporose (Frakturen) ist nicht sicher und somit die klinische Relevanz unklar.

Es besteht eine mögliche Interaktion mit Clopidogrel durch den gemeinsamen Abbauweg Cytochrom P450 (CYP2C19), jedoch nur mit geringer klinischer Relevanz, eventuell ist eine zeitversetzte Gabe von 12–15 h von Clopidogrel und PPI erforderlich.

Es besteht ein moderates bis deutliches Risiko für

- gastrointestinale Infektionen (bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung, bakterielle Diarrhöen, Salmonellen, Campylobacter, Clostridium difficile, Parasiten [Giardia lamblia])
- Leberzirrhose (spontane bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom)
- Pneumonien

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer atrophischen Gastritis bzw. für eine Tumorentwicklung (NET, Magenkarzinom, kolorektales Karzinom) und PPI-Einnahme beim Menschen, somit auch keine klinische Relevanz.

Es findet sich eine marginale Beeinflussung der Resorption von Vitamin B₁₂, Vitamin C und Eisen unter der Einnahme von PPI, aber keine klinische Relevanz.

Es besteht ein nachgewiesener Effekt der Säurehemmung auf den Abbau und die Aufnahme von Allergenen, eine Beziehung zwischen PPI und eosinophiler Ösophagitis bzw. Nahrungsalergien ist unklar.

1. Welche Aussage ist richtig?

- a) H-2-Rezeptorantagonisten sind effektiver bei der Blutungsprophylaxe als PPI.
- b) Bei dualer Plättchenhemmung und Notwendigkeit einer Säurehemmung muss immer auf einen H-2-Rezeptorantagonisten umgestellt werden.
- c) PPI und Clopidogrel sollten zeitversetzt (12–15 h) eingenommen werden.

2. Welche Aussage ist falsch?

- a) PPI werden zu häufig verordnet.
- b) PPI induzieren Tumoren.
- c) PPI können Infektionen verursachen.

3. Welche Aussage ist richtig?

- a) Der Einfluss von PPI auf die Osteoporose und die Frakturgefährdung ist zurzeit noch unklar.
- b) PPI vermindern klinisch relevant die Resorption von Vitaminen und Eisen.
- c) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und dualer Plättchenhemmung benötigen immer PPI.

=ödf_X

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Schepp W, Allescher HD, Frieling T, et al. Themenkomplex I: Definitionen, Epidemiologie und natürlicher Verlauf Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163–4.
2. Fischbach W, Malfertheimer P, Hoffmann JC, et al. S3-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 68–102.
3. Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns. Arzneimittel im Blickpunkt – Protonenpumpeninhibitoren auf dem Vormarsch. *Arzneimittel im Blickpunkt* 2009; 18 (Stand: 11. Februar 2009).
4. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, et al. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1261–6.
5. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189–93.
6. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23: 116–7.
7. Grimmsmann T, Schwabe U, Himmel W. The influence of hospitalisation on drug prescription in primary care – a large-scale follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 783–90.
8. *Arzneimittelbrief* 2008; 42: 49.
9. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80–7.
10. McCall KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009; 137: 20–2.
11. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2–3.
12. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761–8.
13. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001; 285: 2736–42.
14. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1521–5.
15. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 834–41.
16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
17. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, et al. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 857–63.
18. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 81–8.
19. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–26.
20. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.
21. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S2–S4.
22. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21–5.
23. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1720–6.
24. Corley DA. Proton pump inhibitors, H₂ antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study. *Gastroenterology* 2009; 136: A70.
25. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13–9.
26. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, et al. Risk factors for hip fracture in men. Hip fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 786–93.
27. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951–9.
28. Targownik LE, Lix LM, Leslie WD. Proton pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896–904.
29. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Less is more. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Results from the women's health initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170: 765–71.
30. FDA Drug Safety Communication. Possible increased fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. 25. Mai 2010; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm> [gesehen 08.06.2011].
31. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–44.
32. Anditsch M. Aktuelles: Interaktion Clopidogrel und PPI. *J Kardiologie* 2009; 16: 11–2.
33. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. COGENT: a prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Abstract: Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting, September 2009.
34. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2009; 10: 1–8.
35. Fischbach W, Darius H, Gross M, et al. Gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpenhemmern (PPIs). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Z Gastroenterol* 2010; 48: 1156–63.
36. Williams C, McCall KEL. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23: 3–10.
37. Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 208–14.
38. Tauseef A, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; 122: 896–903.
39. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S10–S16.
40. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784–90.
41. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772–8.
42. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1130–4.
43. Campbell MS, Obstein K. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 394–8.
44. Northrup PG, Sundaram V, Fallon MB, et al. Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2–9.
45. Vakili N. Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S17–S20.
46. Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1897–902.
47. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis.

gitis over 3 decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1055–61.

48. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1317–25.

49. Mullin JM, Valenzano MC, Trembeth S, et al. Transepithelial leak in Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2006; 51: 2326–36.

50. Hopkins AM, McDonnell C, Breslin NP, et al. Omeprazole increases permeability across isolated rat gastric mucosa pre-treated with an acid secretagogue. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 341–7.

Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Geboren 1957. 1977–1983 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 1983 Ärztliche Prüfung und Approbation, 1985 Promotion. 1988 Amerikanisches ECFMG-Examen für vorklinische und klinische Fächer. 1988–1990 Research Fellow, Department of Physiology, The Ohio State University, College of Medicine. 1992 Facharzt für Innere Medizin, 1993 Habilitation und Verleihung der *Venia legendi* (Innere Medizin). Seit 2000 Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Neurgastroenterologie, Infektiologie, Hämatologie und Onkologie am Klinikum Krefeld.



Lösung von S. 12: 1c; 2b; 3a

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

➔ [**Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen**](#)

➔ [**Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel**](#)

➔ [**Journal für Mineralstoffwechsel**](#)

Krause & Pachernegg GmbH · Verlag für Medizin und Wirtschaft · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Journal für Pneumologie

Homepage:

www.kup.at/pneumologie