

ebminfo.at

ärzteinformativszentrum

EbM Ärztelntormationszentrum · www.ebminfo.at
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie
Donau-Universität Krems

Antwortdokument zur Anfrage

Protonenpumpenhemmer bei Asthma bronchiale und COPD

erstellt 6 / 2015 · www.ebminfo.at/PPH-Asthma-COPD

Anfrage

- 1) Führt eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern dazu, dass PatientInnen mit Asthma bronchiale weniger Asthma Symptome haben?
- 2) Führt eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern dazu, dass PatientInnen mit COPD weniger Infektexazerbationen haben?

Ergebnisse

1. Zur Fragestellung, ob Protonenpumpenhemmer (PPIs) bei Asthma bronchiale zu weniger Symptomen führen, haben wir eine Meta-Analyse mit 11 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) gefunden, die PPIs mit einer Plazebo-Therapie verglichen.[1] Drei der RCTs mit 255 PatientInnen untersuchten die Schwere von Asthma Symptomen. Eine Meta-Analyse dieser 3 Studien zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Besserung von Asthma Symptomen zwischen PatientInnen, die PPIs erhielten und PatientInnen, die eine Plazebothherapie einnahmen. PatientInnen, die PPIs erhielten, hatten um 0,1 Punkte weniger starke Asthma Symptome auf einer Skala von 0=symptomfrei bis 3=schwere Asthma Symptome als PatientInnen in der Plazebogruppe ($0,11 \pm 0,08$; $P=0,16$). Ebenso zeigten sich in der Asthma-bezogenen Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen, die PPIs einnahmen und PatientInnen in der Plazebogruppe. Eine Meta-Analyse von 4 RCTs mit 1.828 PatientInnen zeigte, dass PatientInnen, die Protonenpumpenhemmer einnahmen, eine um 0,2 Punkte bessere Lebensqualität hatten, gemessen auf einer Skala von 1=maximale Einschränkung bis 7=keine Einschränkung als PatientInnen in der Plazebogruppe ($0,20 \pm 0,14$; $p = 0,16$). Bei PatientInnen mit gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) ergab eine Subgruppenanalyse von 7 RCTs mit 1.004 PatientInnen, dass sich der morgendliche expiratorische Spitzenfluss in der PPI-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe um durchschnittlich 16,9 L/min besserte. Laut einer Publikation der American Thoracic Society wird eine klinisch relevante Änderung des expiratorischen Spitzenflusses ab 15 bis 20L/min wahrgenommen.[2, 3]
2. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 100 COPD-PatientInnen untersuchte, ob die Einnahme von PPIs zu weniger Infektexazerbationen führt.[4] 50 PatientInnen erhielten über 12 Monate 15mg Lansoprazol/Tag zusätzlich zur laufenden COPD Therapie, die restlichen 50 PatientInnen wurden weiterhin ausschließlich nach dem konventionellen COPD

Behandlungsschema behandelt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation in der PPI-Gruppe um 77% geringer war als in der Kontrollgruppe (OR 0,23; 95% Konfidenzintervall 0,08-0,62; $p = 0,004$). In der PPI Gruppe wurden 0,34 Infektexazerbationen pro Person pro Jahr dokumentiert im Vergleich zu 1,18 Infekexazerbationen pro Person pro Jahr in der Plazebogruppe. PatientInnen in der Studie waren nicht verblindet. Der Anteil der Personen, die in der jeweiligen Gruppe eine Infektexazerbation erlitt, wurde nicht angegeben.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Library, Embase, PubMed, UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings) System der National Library of Congress bzw. von den Emtree Terms von Embase ableiteten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Asthma bronchiale

Die Metaanalyse zum Thema „Wirksamkeit von Protonenpumpenhemmern bei der Behandlung von Asthma“[1] umfasste 11 Studien mit insgesamt 2524 Asthma-PatientInnen. Es wurden die Protonenpumpenhemmer (PPIs) Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol oder Rabeprazol in einer Dosis von 20mg bis 80mg täglich, mit der Verabreichung von Placebo verglichen. Die Therapiedauer reichte von mindestens 4 bis zu maximal 26 Wochen. Der primäre Endpunkt war der morgendliche expiratorische Spitzenfluss (PEF, peak expiratory flow). Sekundäre Endpunkte waren der abendliche expiratorische Spitzenfluss, das forcierte expiratorische Volumen (FEV1, Einsekundenkapazität), eine Asthma-Symptom-Skala und ein Fragebogen zur Erfassung der Asthma-bezogenen Lebensqualität. Im Anschluß werden zunächst die für PatientInnen relevanten Endpunkte, wie Schwere der Asthma Symptome und Asthma-bezogene Lebensqualität beschrieben. Drei Studien mit 255 Asthma PatientInnen untersuchten die Schwere der Asthma-Symptome.[5-7] Eine Meta-Analyse dieser 3 Studien ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Schwere von Asthma-Symptomen zwischen PatientInnen, die PPIs erhielten und PatientInnen, die eine Placebothherapie erhielten. PatientInnen der Protonenpumpengruppe hatten um 0,1 Punkte weniger schwere Symptome auf einer Skala von 0=symptomfrei bis 3=schwere Asthma-Symptome, als PatientInnen in der Placebogruppe ($0,11 \pm 0,08$; $p=0,16$). Vier Studien untersuchten die Asthma-bezogene Lebensqualität.[8-11] Eine Meta-Analyse der vier Studien ergab, dass PatientInnen mit

Protonenpumpenhemmer-Therapie eine um 0,2 Punkte bessere Lebensqualität hatten, auf einer Skala von 1=maximale Einschränkung bis 7=keine Einschränkung, als PatientInnen in der Plazebogruppe ($0,20 \pm 0,14$; $p=0,16$).

Eine Meta-Analyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 2167 PatientInnen zeigte, dass sich der morgendliche expiratorische Spitzenfluss in der Gruppe mit PPI-Therapie im Vergleich zu Plazebo, im Schnitt um 8,68 Liter (L)/Minute (min) verbesserte (95%-Konfidenzintervall (KI) 2,35-15,02).[5-13] Diese Verbesserung ist laut einer Publikation der American Thoracic Society für die Patientin/den Patienten möglicherweise nicht wahrnehmbar.[2, 3] In den meisten Fällen wird eine klinisch relevante Änderung des Spitzenflusses ab 15 bis 20L/min spürbar. Laut einer Studie von Santanello et al. ist eine Steigerung des Spitzenflusses von mindestens 18,79 L/min notwendig, um von PatientInnen wahrgenommen zu werden.[3] PatientInnen mit Asthma bronchiale und gastrooesophagealem Reflux profitierten stärker von der PPI Therapie als PatientInnen ohne Reflux. Eine Subgruppenanalyse von 7 Studien mit 1004 PatientInnen ergab eine Verbesserung des morgendlichen Spitzenflusses von 16,9L/min, verglichen mit der Plazebogruppe (16,9L/min; 95% KI, 0,85-32,95).[5-9, 12, 13] Eine Regressionsanalyse zeigte, dass weder die Therapiedauer (4-26 Wochen) noch die PPI Dosis (20-40mg/Tag) einen signifikanten Einfluss auf den morgendlichen Spitzenfluss hatten. Eine Meta-Analyse der Studien, die andere Messparameter wie abendlicher Spitzenfluss und FEV1 untersuchten, ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PPI- und Plazebogruppe. Unerwünschte Ereignisse wurden nur in 4 der 11 RCTs erfasst (2154 PatientInnen). In der PPI Gruppe berichteten 2,8% der PatientInnen (34 von 1216) über schwere unerwünschte Ereignisse verglichen mit 3,3% in der Plazebo Gruppe (31 von 938). Dazu zählten Asthma Exazerbationen, Nasopharyngitis, Bronchitis, Pneumonie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Rückenschmerzen. Es konnten bei den Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Plazebogruppe und PPI Gruppe gefunden werden (RR 0,85; 95% KI: 0,52-1,37).





Es ist sehr wahrscheinlich, dass eine PPI-Therapie bei PatientInnen mit Asthma bronchiale keinen Einfluss auf die Schwere der Asthma-Symptome und die Asthma-bezogene Lebensqualität hat. Die Stärke der Evidenz ist moderat. Für PatientInnen mit Asthma bronchiale und GERD könnte eine PPI-Therapie sinnvoll sein. Bei PatientInnen mit Asthma bronchiale und GERD ist die Stärke der Evidenz moderat, dass der morgendliche expiratorische Spitzenfluss durch die PPI-Therapie verbessert werden kann.






COPD

Wir konnten nur eine einzige Studie aus Japan finden, die untersuchte, ob durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern die Exazerbationsrate bei COPD verringert wird.[4] Hintergrund dieser Studie war die Annahme, dass Lansoprazol eine Infektion mit Rhinoviren verhindern kann, indem es die Bildung des Rezeptors für Rhinoviren (ICAM-1) hemmt. Die Autoren stützten sich dabei auf die Ergebnisse einer in vitro Studie an humanen, trachealen Epithelzellen, bei denen dieses Phänomen nachgewiesen werden konnte.[14] Die Studie von Sasaki et al.[4] umfasste 100 PatientInnen mit COPD und einem durchschnittlichen Alter von 74.9 Jahren. Alle StudienteilnehmerInnen waren Ex-

RaucherInnen und erhielten eine konventionelle COPD-Therapie (Bronchodilatoren). PatientInnen mit gastrooesophagealem Reflux oder gastroduodenalen Ulcera waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Während 12 Monaten erhielten 50 StudienteilnehmerInnen zusätzlich zur laufenden COPD Therapie 15mg Lansoprazol/Tag, und 50 TeilnehmerInnen ausschließlich eine konventionelle COPD Therapie. Die Ergebnisse zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit eine Exazerbation zu erleiden in der PPI-Gruppe um 77% geringer war als in der Kontrollgruppe (OR 0,23; 95% KI 0,08-0,62; $p = 0,004$). Das heißt in der PPI Gruppe traten 0,34 Exazerbationen pro Person pro Jahr auf im Vergleich zu 1,18 Exazerbationen in der Kontrollgruppe ($0,34 \pm 0,72$ Exazerbationen/Jahr vs. $1,18 \pm 1,40$ Exazerbationen/Jahr; $p < 0,001$) Eine Exazerbation der COPD wurde definiert als akute Verschlechterung der COPD Symptome, die eine Therapie mit Antibiotika und kurzen Gaben von systemischen Kortikosteroiden notwendig machen.

Die Studie weist jedoch einige Limitationen auf. Sie war nicht Plazebo-kontrolliert und die TeilnehmerInnen somit nicht verblindet. Weiters wurde nur eine sehr geringe Zahl an PatientInnen eingeschlossen und über Nebenwirkungen wurde nicht ausreichend berichtet. Es wurde nicht beschrieben, wie viele Personen tatsächlich Exazerbationen erlitten haben. Es sind also noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen und anderem Design notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Lansoprazol bei der Therapie von COPD zu bestätigen. Wir stufen die Evidenz daher momentan als niedrig ein.

	Intervention	Kontrolle	Studie Population	Bias-Risiko	Ergebnis	Stärke der Evidenz
ASTHMA						
Asthma-Symptom-Skala	PPI Therapie ≥ 4 Wochen	Plazebo	3 RCTs n = 255	unklar	Statistisch kein signifikanter Unterschied: PatientInnen mit PPI hatten um $0,11 \pm 0,08$ Punkte weniger schwere Symptome 0 (symptomfrei) bis 3 (schwere Symptome)	 MODERAT
Asthma Quality of Life Score (AQLQ)	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	4 RCTs n = 1828	unklar	Statistisch kein signifikanter Unterschied PatientInnen mit PPI hatten eine um $0,20 \pm 0,14$ Punkte bessere Lebensqualität 1 (max. Einschränkung) bis 7 (keine Einschränkung)	 MODERAT
Morning PEF bei PatientInnen mit Asthma	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	9 RCTs n = 2167		PPI Gruppe: Besserung des morgendlichen expiratorischen Spitzenflusses um 8,68L/min (95% KI 2,35-15,02) im Vergleich zu Plazebo	 MODERAT
Morning PEF bei PatientInnen mit Asthma und GERD	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	7 RCTs n mit GERD Diagnose = 1163 (Subgruppen-Analyse)	unklar	PPI Gruppe: Besserung des morgendlichen expiratorischen Spitzenflusses um 16,9L/min (95% KI 0,85-32,95) im Vergleich zu Plazebo	 MODERAT

FEV1	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	6 RCTs n = 2063	unklar	Kein statistisch signifikanter Unterschied 0,056L (95% KI: -0,023-0,134)	 MODERAT
Evening PEF	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	6 RCTs n = 1099	unklar	Kein statistisch signifikanter Unterschied 9,87 L/min (95% KI: -1,294 – 21,015)	 NIEDRIG
Nebenwirkungen	PPI Therapie (mindestens 4 Wochen)	Plazebo	4 RCTs n = 2154	unklar	Kein statistisch signifikanter Unterschied RR: 0,85 (95% KI: 0,52 – 1,37)	 MODERAT
COPD						
Anzahl der Exazerbationen	Konventionelle COPD Therapie und 15mg Lansoprazol/ Tag, für 12 Monate	Konventionelle COPD Therapie	1 RCT n = 100	unklar	PPI Gruppe: 0,34±0,72 Exazerbationen/Kopf/Jahr; Kontrollgruppe: 1,18±1,4 Exazerbationen/Kopf/Jahr Die Wahrscheinlichkeit eine Exazerbation zu erleiden war in der PPI-Gruppe um 77% geringer (RR 0.23, 95% KI 0.08-0.62)	 NIEDRIG
Nebenwirkungen	Konventionelle COPD Therapie und 15mg Lansoprazol/ Tag, für 12 Monate	Konventionelle COPD Therapie	1 RCT n = 100		Keine Nebenwirkungen dokumentiert	

KI: Konfidenzintervall; n=number; RR: Relatives Risiko

Stärke der Evidenz



Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Suchstrategie

Suche PPI und COPD oder Asthma

Pubmed 18.02.2015

- #4 Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] (37299)
- #5 Search Chronic obstructive pulmonary disease[tiab] OR chronic obstructive lung disease[tiab] OR chronic obstructive airway disease[tiab] OR COPD[tiab] OR COAD[tiab] (41059)
- #6 Search "Asthma"[Mesh] OR asthma*[tiab] (142201)
- #7 Search (#4 OR #5 OR #6) (191409)
- #8 Search "Proton Pump Inhibitors"[Mesh] (7422)
- #9 Search Proton pump inhibitor*[tiab] (9329)
- #10 Search (#8 OR #9) (12183)
- #11 Search (#7 AND #10) (281)

- #12 Search "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh] (3975070)
- #13 Search (#11 NOT #12) (278)
- #14 Search "Case Reports" [Publication Type] OR case Report[ti] OR "Ephemera" [Publication Type] OR letter[ti] OR "Comment" [Publication Type] OR "Editorial" [Publication Type] OR comment[ti] OR commentary[ti] OR editorial[ti] (3008732)
- #15 Search (#13 NOT #14) (254)

Cochrane Library 18.02.2015

- #1 [mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"] (2637)
- #2 chronic obstructive next (pulmonary or lung or airway) (5995)
- #3 (COPD or COAD):ti,ab (6652)
- #4 [mh asthma] or asthma* (25039)
- #5 [15-#4] (33743)
- #6 [mh "Proton Pump Inhibitors"] (979)
- #7 proton pump next inhibitor* (2307)
- #8 #6 or #7 (2307)
- #9 #5 and #8 (72)

Embase 18.02.2015

- #1 'chronic obstructive lung disease'/exp (75707)
- #2 ('chronic obstructive' NEXT/1 (pulmonary OR lung OR airway)):ab,ti OR copd:ab,ti OR coad:ab,ti (59447)
- #3 'asthma'/exp OR asthma*:ab,ti (219635)
- #4 #1 OR #2 OR #3 (290448)
- #5 'proton pump inhibitor'/exp (53877)
- #6 ('proton pump' NEXT/1 inhibitor*):ab,ti (14345)
- #7 #5 OR #6 (55083)

- #8 #4 AND #7 (2012)
- #9 'animal'/exp NOT 'human'/exp (4427583)
- #10 #8 NOT #9 (2001)
- #11 'systematic review'/exp OR [cochrane review]/lim OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review':ab,ti OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly* :ab,ti (189266)
- #12 'controlled clinical trial'/exp OR (controlled NEXT/2 (trial OR study)):ab,ti OR (random* NEAR/3 (study OR trial)):ab,ti OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR 'randomization'/exp OR 'random allocation':ab,ti OR (allocated NEXT/2 random*):ab,ti (693829)
- #13 #11 OR #12 (854788)
- #14 #10 AND #13 (181)

Referenzen

1. Chan, W.W., et al., *The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2011. **171**(7): p. 620-9.
2. Reddel, H.K., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(1): p. 59-99.
3. Santanello, N.C., et al., *What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial?* Eur Respir J, 1999. **14**(1): p. 23-7.
4. Sasaki, T., et al., *A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients*. J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(8): p. 1453-7.
5. Ford, G.A., et al., *Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastro-oesophageal reflux: a placebo-controlled cross-over study*. Postgrad Med J, 1994. **70**(823): p. 350-4.
6. Boeree, M.J., et al., *No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux*. Eur Respir J, 1998. **11**(5): p. 1070-4.
7. Littner, M.R., et al., *Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1128-35.
8. Levin, T.R., R.M. Sperling, and K.R. McQuaid, *Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux*. American Journal of Gastroenterology, 1998. **93**(7): p. 1060-1063.
9. Kiljander, T.O., et al., *Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(10): p. 1042-8.
10. Kiljander, T.O., et al., *Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(10): p. 1091-7.
11. Mastrorade, J.G., et al., *Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1487-99.
12. Teichtahl, H., et al., *Adult asthma and gastro-oesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma*. Aust N Z J Med, 1996. **26**(5): p. 671-6.

13. Dos Santos, L.H., et al., *Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: A randomized prospective double-blind placebo-controlled study.* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2007. **33**(2): p. 119-127.
14. Sasaki, T., et al., *The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells.* Eur J Pharmacol, 2005. **509**(2-3): p. 201-10.

Partner

Das EbM Ärztinformationszentrum wird durch eine Kooperation des niederösterreichischen Gesundheits- und Sozialfonds · www.noegus.at · und der Donau-Universität Krems · www.donau-uni.ac.at/ebm · ermöglicht.

Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems - basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin - verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.

PARTNER

Landeskliniken-Holding 
IHRE GESUNDHEIT. UNSER ZIEL.

