

Ergebnisbericht



(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Prof. Dr. Jakob Linseisen Ludwig-Maximilians-Universität München
Förderkennzeichen:	01VSF18013
Akronym:	RiDe-PPI
Projekttitle:	RiDe-PPI – Gesundheitliche Risiken und Determinanten der Dauereinnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren
Autoren:	I.-M. Rückert-Eheberg, S.-E. Baumeister, C. Meisinger, J. Linseisen
Förderzeitraum:	1. Februar 2019 – 1. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	2
III.	Tabellenverzeichnis.....	3
1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Beteiligte Projektpartner.....	5
3.	Projektziele.....	5
4.	Projektdurchführung.....	8
5.	Methodik.....	11
6.	Projektergebnisse.....	20
7.	Diskussion der Projektergebnisse.....	31
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	32
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	33
10.	Literaturverzeichnis.....	35
11.	Anhang.....	37
12.	Anlage.....	37

I. Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Arbeitspaket
KI	Konfidenzintervall
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
DDD	Definierte Tagesdosis
FMD	Flussvermittelten Vasodilatation der Arteria brachialis
H2RA	Histamin H2-Rezeptor Antagonist
HR	Hazard Ratio
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
IS	Ischämischer Schlaganfall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MI	Myokardinfarkt (Herzinfarkt)
MRT	Magnetresonanztomographie
NAI	Nürnberger Altersinventar
OR	Odds Ratio
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions
RR	Relatives Risiko
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SHIP	Study of Health in Pomerania (Leben und Gesundheit in Vorpommern)
VLMT	Verbal Learning and Memory Test

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kombination verschiedener Datenquellen und Studientypen (Triangulation), um die Folgen der Dauereinnahme von PPI bestmöglich (ohne Interventionsstudie) analysieren zu können. 7

Abbildung 2: Projektstruktur nach Arbeitspaketen 9

Abbildung 4: Auswahl der Studien für das Systematische Review und Metaanalyse zur Einnahme von PPI und Risiko für Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall 14

Abbildung 5: Auswahl der Studien für das Systematische Review und Metaanalyse zur Einnahme von PPI und Demenzrisiko 16

Abbildung 6: Die PPI-Einnahme ist mit verringerter FMD und reduzierter Citrullin-Konzentration im Plasma assoziiert. (SDM, standardisierte Mittelwertsdifferenz) 25

Abbildung 7: Inanspruchnahme von PPI-Präparaten gemäß GKV-Daten in Bayern..... 26

Abbildung 8: Inanspruchnahme von PPI-Präparaten gemäß GKV-Daten im Jahr 2018 in Bayern, nach Altersgruppen..... 27

Abbildung 9: Gemeinsame Verschreibung von PPI-Präparaten und Clopidogrel gemäß GKV-Daten in Bayern..... 28

Abbildung 10: Ergebnisse der Metaanalyse zum Relativen Risiko für inzidenten primären Herzinfarkt (MI) und ischämischen Schlaganfall (IS) durch PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme) nach Adjustierung für mögliche Verzerrung..... 29

Abbildung 11: Ergebnisse der Metaanalyse zum Relativen Risiko für inzidente Demenz bei PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme)..... 30

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner 5

Tabelle 2: Übersicht zu den eingesetzten Methoden für die Datenauswertung nach Arbeitspaket und zugehöriger Publikation 17

Tabelle 3: Übersicht zu den Hauptergebnissen nach Arbeitspaket und zugehöriger Publikation 20

Tabelle 4: Relative Risiken für eine Demenzerkrankung bei PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme) auf Basis der Routinedaten der AOK Bayern 23

Tabelle 5: Association between specific proton pump inhibitors and risk of dementia 23

Tabelle 6: PPI-Einnahme und Gehirnvolumen (MRT-Messung) sowie geschätztes Gehirnalter. 24

Tabelle 7: PPI-Einnahme und kognitive Funktion. 24

Tabelle 8: Demenzrisiko nach Studienqualität und Studiendesign. 30

Tabelle 9: Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen 33

1. Zusammenfassung

Zur Behandlung von Erkrankungen und Symptomen, die mit erhöhter Produktion von Magensäure einhergehen oder sich durch Magensäure-Hemmung bessern, werden Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) weltweit in großen Mengen eingenommen, obwohl Hinweise auf Nebenwirkung einer Langzeiteinnahme von PPI vorliegen. Im Rahmen des Projektes „Gesundheitliche Risiken und Determinanten der Dauereinnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren (RiDe-PPI)“ wurden daher in drei Arbeitspaketen die Inanspruchnahme von und die Risiken durch die Einnahme von PPIs untersucht.

Mit Primärdaten der SHIP-Studie wurden mögliche Mechanismen der Wirkung von PPI auf das Gefäßsystem und die kognitiven Fähigkeiten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Personen, die PPIs verwendet hatten, die endotheliale Gefäßfunktion vermindert und der Serumspiegel der Aminosäure Citrullin erniedrigt waren. Vermindert Citrullin ist ein Indikator für eine erniedrigte Produktion von Stickstoffmonoxid NO, das für eine normale Gefäßfunktion nötig ist. Im zweiten Projekt wurden Daten zu den Volumina verschiedener Hirnstrukturen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen wurden, verwendet, da reduzierte Gehirnvolumina mit (beginnender) Demenz assoziiert sind. Zudem wurden die Ergebnisse von zwei Erinnerungstests ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten keine Assoziation von PPI-Einnahme und den Hirnvolumina, einer der beiden Erinnerungstests fiel jedoch bei Personen, die PPIs nutzten, im Mittel schlechter aus. In beiden Projekten wurden die Assoziationen in statistischen Modellen für Störfaktoren kontrolliert bzw. gewichtet, um PPI-Einsteiger und Nicht-Einsteiger in Hinblick auf Störfaktoren vergleichbar zu machen.

In drei Auswertungsprojekten mit Routinedaten der AOK Bayern und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern (KVB) aus den Jahren 2008 bis 2018 wurde die Wirkung der PPI-Einnahme auf das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Demenz untersucht. Die Ergebnisse zeigen keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der PPI-Einnahme mit dem Auftreten von Herzinfarkten oder Schlaganfällen; es wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz gezeigt. Für diese Auswertungen wurden prospektive Kohorten gebildet. Als aktive Vergleichsmedikation diente die Einnahme von H₂-Rezeptor Antagonisten (H₂RAs), die für dasselbe Indikationsspektrum eingesetzt werden. Die Medikamenteneinnahme wurde anhand ausgestellter Verordnungen erfasst. Die Definition der Krankheiten erfolgte mittels ambulanter und stationärer Diagnosecodes. Mit inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung wurde für Störgrößen im Cox-Regressionsmodell adjustiert und der Effekt geschätzt.

In zwei Systematischen Reviews und Metaanalysen, die alle derzeit verfügbaren Studien zu der jeweiligen Forschungsfrage einschlossen, wurde deren Qualität beurteilt und ein gemeinsamer Effektschätzer für das Erkrankungsrisiko bestimmt. Die Ergebnisse weisen auf ein erhöhtes Risiko für Demenz bei PPI-Einnahme hin. Ein Zusammenhang mit dem Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Mortalität bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurde nicht festgestellt.

Die Inanspruchnahme von PPIs wurde mittels Routinedaten der GKV-Versicherten Bayerns aus den Jahren 2010-2018 analysiert. Im Jahr 2018 erhielten 14,7% aller Frauen und 12,2% aller Männer mindestens eine PPI-Verschreibung; ca. 40% der über 85-jährigen waren PPI-Nutzer. Für 52% der PPI-Einsteiger*innen konnte keine On-label-Indikation zugeordnet werden. Etwa ein Drittel der Nutzer erhielt Verschreibungen, die eine Behandlung über mehr als sechs Monate ermöglichte.

Im Sinne der Prävention von Demenzerkrankungen und vor dem Hintergrund hoher, nicht leitlinien-konformer Verschreibungszahlen, ist eine Reduktion der Verordnungen von PPIs angeraten und sollte im Rahmen der GKV-Versorgung unterstützt werden.

2. Beteiligte Projektpartner

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner

Einrichtung	Institut/Fach- abteilung	Projekt- leitung	Funktion/Zusammenarbeit
Ludwig- Maximilians- Universität München	Institut für Medizinische Informations- verarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE)	Prof. Dr. J. Linseisen	Konsortialführung (ab 01.02.2021), Projektmanagement, Datenanalyse und Publikation
Westfälische Wilhelms- Universität Münster	Institut für Versorgungs- forschung in der Zahnheil- kunde	Prof. Dr. S.- E. Baumeister	Konsortialführung (bis 31.01.2021), Projektmanagement, Datenanalyse und Publikation Kooperationspartner (ab 01.02.2021) Statistische Beratung
AOK Bayern		A. Günter F. Güntner	Konsortialpartner Erstellung und Übergabe von Routinedatensätzen der AOK, Beteiligung an der Anfertigung von Publikationen
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB)		Dr. R. Gerlach Dr. M. Tauscher	Konsortialpartner Erstellung und Übergabe von Routinedatensätzen der KVB, Beteiligung an der Anfertigung von Publikationen

Ansprechpartner nach Projektende:

LMU München, IBE

Prof. Dr. Jakob Linseisen

Postanschrift

c/o Lehrstuhl für Epidemiologie

Universitätsklinikum Augsburg

Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg

3. Projektziele

Das Projekt RiDe-PPI (Gesundheitliche Risiken und Determinanten der Dauereinnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren) befasste sich mit der Inanspruchnahme und indikationsgerechten Verschreibung von Präparaten aus der Arzneimittel-Gruppe der Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) in Bayern, sowie einer möglichen Risikoerhöhung durch

die Einnahme dieser Medikationen auf Demenz und kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt und Schlaganfall.

PPIs sind in Deutschland seit 1989 zugelassen und dürfen seit 2009 auch rezeptfrei in der Apotheke verkauft werden. Sie hemmen die Produktion der Magensäure und werden leitliniengemäß zur Behandlung von Sodbrennen, der gastroösophagealen Refluxerkrankung, peptischen Magengeschwüren, Entzündungen der Speiseröhre, dem Zollinger-Ellison-Syndrom, (in Kombination mit Antibiotika) zur Eradikation des Magenkeims *Helicobacter pylori* und zum Schutz der Magenschleimhaut bei Dauereinnahme von blutverdünnenden Arzneimitteln (z.B. Aspirin, Clopidogrel) eingesetzt (Fischbach et al., 2016; Koop et al., 2014). Der Arzneiverordnungs-Report berichtet seit vielen Jahren über stark gestiegene Verordnungszahlen und merkt an, dass die Refluxerkrankung in den Industrienationen zwar zugenommen habe, das durch *H. pylori* verursachte Ulcusleiden jedoch rückläufig sei. Das Indikationsspektrum der PPIs wurde über die Jahre nicht erweitert. Es wird daher angenommen, dass PPIs sehr häufig „off-label“ bei unklaren gastrointestinalen Beschwerden, Reizmagen-Symptomen sowie Gastritis verschrieben werden. Für diese Erkrankungen liegen jedoch keine überzeugenden Wirksamkeitsstudien und keine Zulassung vor, die den Einsatz rechtfertigen würden. Der Report führt die Verschreibungszahlen (DDDs) einzelner Präparate und Kosten auf, verfügt aber nicht über detaillierte Analysen zu Verschreibungs-Indikationen bzw. vermuteten Off-label Indikationen und Einnahmezahlen nach Alter und Geschlecht der Patient*innen (Schwabe et al., 2020).

Auch international wird über deutlich gestiegene PPI-Verbrauchszahlen berichtet und ein nicht-leitliniengerechter Einsatz angenommen (z.B. (Abrahami et al., 2020; Hálfðánarson et al., 2018; Lassalle et al., 2020; Pottegård et al., 2016; Tett et al., 2013).

Grundsätzlich werden PPIs von den Patient*innen gut vertragen und galten lange als nebenwirkungsarme und dabei sehr effektive Magensäure-Hemmer. Seit einiger Zeit häufen sich jedoch Berichte und Studien zu möglichen schweren Nebenwirkungen bzw. Folgeerkrankungen, die besonders bei Langzeiteinnahme vermehrt auftreten könnten. Dazu zählen Vitamin- und Mineralstoff-Mangel, bakterielle Infektionen (besonders durch den nosokomialen Keim *Clostridium difficile*), Pneumonien, Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenz (Malfertheiner et al., 2017).

Aufgrund vielgestaltiger methodischer Mängel wurde die Aussagekraft dieser Risikostudien jedoch auch häufig angezweifelt (Freedberg et al., 2017; Suissa & Suissa, 2018; Targownik, 2018). Verschiedene Formen von Bias können dazu führen, dass ein statistisch signifikantes Risiko durch die Einnahme eines Medikaments gefunden wird, das jedoch z.B. darauf zurückgeht, dass die Patientengruppe der Einnehmer*innen sich von der Gruppe der Nichteinnehmer*innen in wichtigen Eigenschaften unterschied, die im Design der Studie bzw. in der statistischen Auswertung nicht oder nicht ausreichend kontrolliert werden konnten. Auch Fehler bei der Auswahl der Studienteilnehmer*innen, der Beobachtungszeit, der Verwendung eines statistischen Modells etc. kommen vor und können das Ergebnis der Analyse beeinflussen. Es ist daher bislang unklar, ob Assoziationen der Einnahme von PPIs mit dem Eintreten von Herzinfarkt, Schlaganfall und Demenz tatsächlich als kausal oder nur als korrelativ zu werten sind.

Triangulation

(Verwendung verschiedener Studiendesigns, um unterschiedliche Verzerrungen adressieren zu können, und in der Summe zu einer bestmöglichen Evidenz führen)

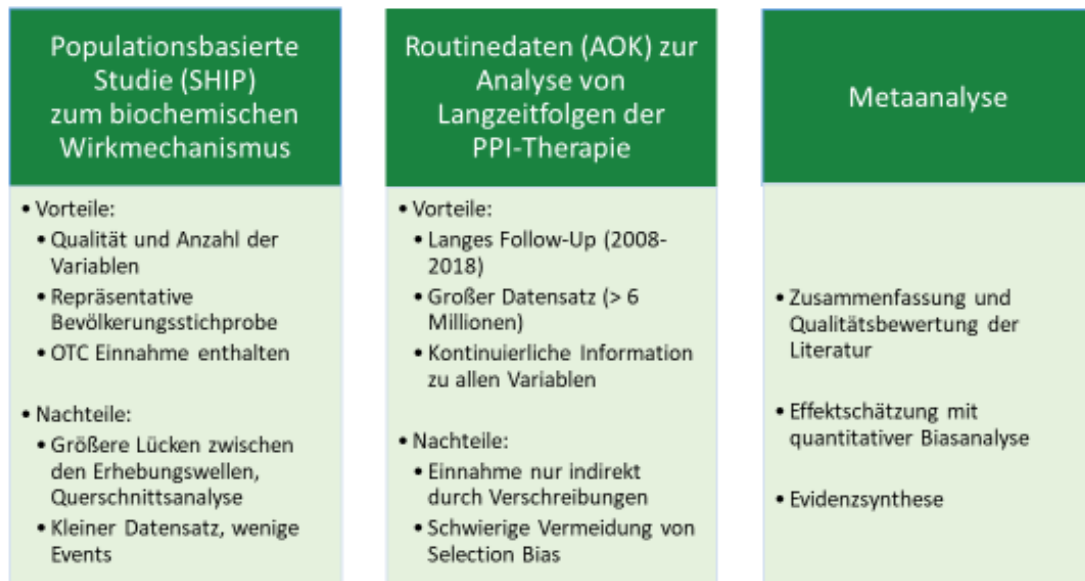


Abbildung 1 Kombination verschiedener Datenquellen und Studientypen (Triangulation), um die Folgen der Dauereinnahme von PPI bestmöglich (ohne Interventionsstudie) analysieren zu können.

Wie in **Abbildung 1** dargestellt, wurde im Projekt RiDe-PPI durch epidemiologische Analysen unterschiedlicher Datenquellen - populationsbasierte Daten, Routinedaten aus der ambulanten und stationären Gesundheitsversorgung in Bayern - und die Durchführung von Metaanalysen die Beantwortung der Frage nach möglichen Risiken durch die Dauereinnahme von PPIs bestmöglich adressiert. In einer Situation, in der keine Interventionsstudien vorliegen, ist diese Kombination unterschiedlicher Daten (und deren Vor- und Nachteile) die beste Möglichkeit, zu möglichst validen Aussagen zu kommen.

Fragestellung 1:

Erhöht die Dauereinnahme von PPIs das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall?

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen analysiert:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs mit der Funktion der Blutgefäße durch eine Verminderung des endothelialen Stickstoffmonoxids? (**Arbeitspaket IIa**, Abb. 2)
- Zeigt eine Beobachtungsstudie auf Basis von Routine-Daten, die das Design und die statistische Analyse einer randomisierten kontrollierten Studie nachgebildet (sog. Target-Trial Emulation), einen Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von PPIs mit der Inzidenz von Herzinfarkten oder Schlaganfällen? (**Arbeitspaket I**, Abb. 2)
- Kommt ein Systematisches Review mit Metaanalyse aller derzeit verfügbaren Studien zu dem Schluss, dass PPIs ein Risikofaktor für Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Mortalität sein könnten? (**Arbeitspaket IIIb**, Abb. 2)

Fragestellung 2:

Erhöht die Dauereinnahme von PPIs das Risiko für Demenz und kognitive Beeinträchtigung?

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen analysiert:

- Steht die Verwendung von PPIs mit den Volumina bestimmter Gehirn-Areale, die mittels Magnetresonanztomographie erfasst wurden, und kognitiven Erinnerungstests in Zusammenhang? (**Arbeitspaket I**, Abb. 2)
- Zeigt eine Target-Trial Emulation auf Basis von Routinedaten einen Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von PPIs und der Inzidenz von Demenz? (**Arbeitspaket IIb**, Abb. 2)
- Kommt ein Systematischer Review mit Metaanalyse aller derzeit verfügbaren eligiblen Studien zu dem Schluss, dass PPIs ein Risikofaktor für Demenz sein könnten? (**Arbeitspaket IIIb**, Abb. 2)

Fragestellung 3: Wie häufig werden in Bayern PPIs verordnet und ist die Verordnung Leitlinien-gerecht? (Arbeitspaket IIIa, Abb. 2)

Im einzelnen wurden folgende Fragen adressiert:

- Wie häufig wurden PPIs in Bayern 2010-2018 in der GKV verschrieben?
- Welche Patientengruppen bekamen PPI-Verschreibungen und welche Indikationen wurden mit PPIs behandelt?
- Welche Wirkstoffe wurden wie häufig angewendet, und gab es Veränderungen, nachdem die Europäische Arzneimittelagentur EMA eine Sicherheitswarnung herausgegeben hatte, wonach Omeprazol nicht mehr gemeinsam mit Clopidogrel verschrieben werden sollte?

4. Projektdurchführung

Der Innovationsfonds förderte das Projekt RiDe-PPI von Februar 2019 bis Juli 2022 (inklusive einer ausgabenneutralen Laufzeitverlängerung von 6 Monaten). Im Rahmen des Projekts wurden vier Studienprotokolle, fünf epidemiologische Analysen, sowie zwei Systematische Reviews und Metaanalysen veröffentlicht. Eine weitere Publikation (epidemiologische Analyse) ist zur Publikation eingereicht.

Die Analysen wurden in drei definierten Arbeitspaketen durchgeführt (**Abbildung 2**):

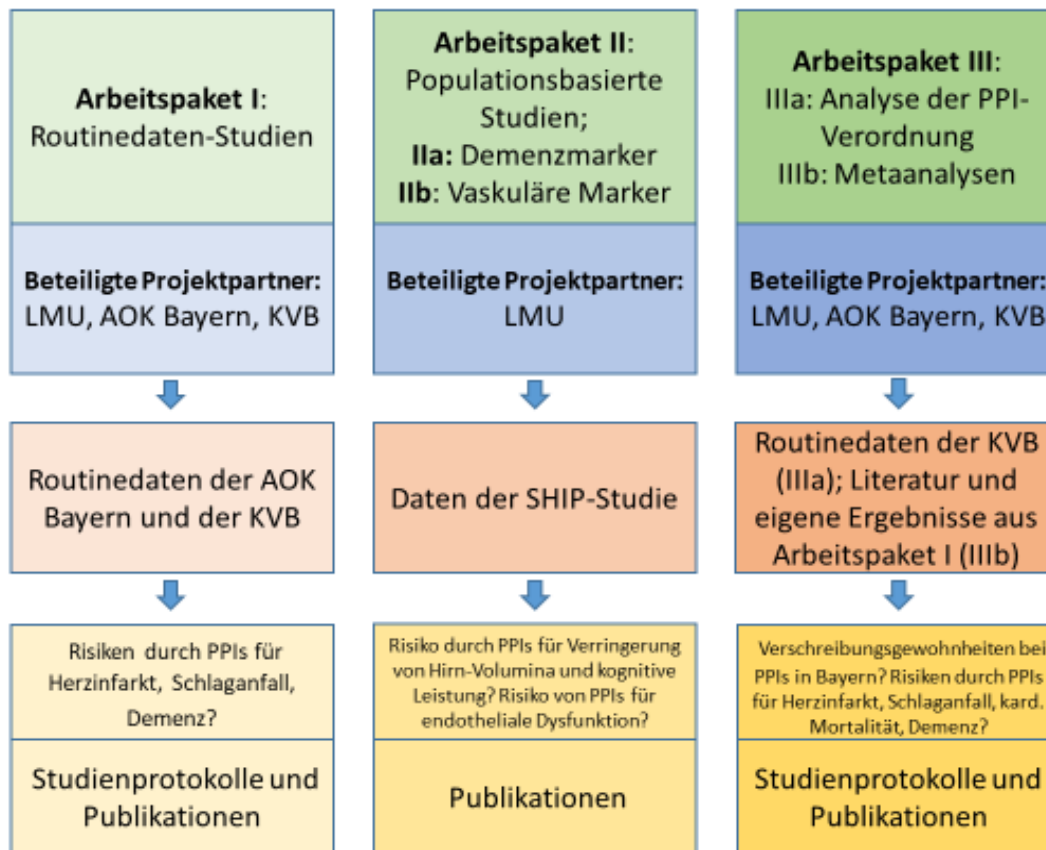


Abbildung 2: Projektstruktur nach Arbeitspaketen

Arbeitspaket I: Studien mit Routinedaten

Zu Projektbeginn wurde ein Kickoff-Meeting für alle Beteiligten am Lehrstuhl für Epidemiologie des Klinikums der Universität Augsburg organisiert. Die Fragestellungen wurden vom Projekt-Initiator, Prof. Dr. Baumeister, präsentiert. Charakteristika und Verfügbarkeit der Routinedaten wurden von den Vertretern der Konsortialpartner AOK und KVP vorgestellt und eine gemeinsame Zeitplanung diskutiert. Weitere Treffen in Räumlichkeiten der AOK und der KVB zur genauen Konzeption der zu beantragenden Datensätze wurden in den Wochen darauf durchgeführt.

Mit beiden Konsortialpartnern wurden Weiterleitungsverträge und Kooperationsvereinbarungen erarbeitet und geschlossen. Ein Datenschutzkonzept wurde festgelegt. Die Ethikkommission der LMU München bestätigte, dass zur Analyse vollständig anonymisierter Routinedaten kein herkömmliches Ethikvotum nötig sei.

Im ersten Jahr des Förderzeitraums wurden zwei umfangreiche Studienprotokolle erstellt und online im EU PAS Registry des European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance der European Medicines Agency registriert. Routinedatensätze der AOK Bayern und der KVB wurden übergeben und hinsichtlich der Fragestellungen ausgewertet, ob die Einnahme von PPIs ein Risikofaktor für das erstmalige Auftreten von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder Demenz sein könnten. Dazu wurde das Design randomisierter, kontrollierter Studien so gut wie möglich mit den Beobachtungsdaten nachgebildet, um mögliche Biasquellen zu minimieren.

Die Studie „The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018)“ erschien im September 2021 in „Alimentary Pharmacology & Therapeutics“, die Studie „Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using claims data“ wurde 2022 in „European Journal of Neurology“ veröffentlicht.

Ein Update der Daten für die zweite Analyse zu PPI-Einnahme und Demenz im Rahmen der Verlängerung wurde im September 2021 von der KVB übermittelt. Nach Auswertung der Daten wurde das Manuskript mit dem Titel „Time-varying use of proton pump inhibitors and cognitive impairment and dementia: A real-world analysis from Germany“ erstellt und bei „Drugs and Aging“ zur Publikation eingereicht.

Arbeitspaket II: Populationsbasierte Studien (IIa: Demenz-Marker; IIb: Vaskuläre Biomarker)

Über das Transferzentrum der SHIP-Studie in Greifswald wurden Datenauszüge der SHIP-Studie beantragt und zeitnah zur Verfügung gestellt. Die Analysen der populationsbasierten Studie mit Daten zu MRT-Gehirnvolumina sowie der Biomarkerstudie zum Zusammenhang von PPI-Einnahme und endothelialer Dysfunktion wurden in wöchentlichen Sitzungen der Arbeitsgruppe geplant und mit unseren Kooperationspartnern und Koautoren der SHIP-Studie abgestimmt. Statistische Analysen wurden mit der Software R durchgeführt.

Im Januar 2021 erschienen „Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study“ in der Zeitschrift „European Journal of Clinical Pharmacology“ und „Association of proton pump inhibitor use with endothelial function and metabolites of the nitric oxide pathway: A cross-sectional study“ in „Pharmacotherapy“.

Beide Studien wurden zudem im Rahmen der ICPE 2020 (International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management), einem wissenschaftlichen Kongress der International Society for Pharmacoepidemiology präsentiert.

Arbeitspaket III: Analyse der PPI-Verordnung in Bayern; Meta-Analysen zum Einfluss der PPI-Einnahme auf die Entstehung von Herzinfarkt und Schlaganfall bzw. Demenz

Um die Inanspruchnahme von PPIs im Verlauf der vergangenen Jahre sowie Charakteristika der Anwender analysieren zu können, wurde ein speziell dazu vorgesehener Datensatz der KVB konzipiert und beantragt. Die Analyse wurde gemeinsam mit den in Arbeitspaket I geplanten Routinedatenstudien diskutiert. Auch das Datenschutzkonzept und die Bestätigung der Ethikkommission schlossen die Datenanalyse im Arbeitspaket III mit ein.

Die Studie mit dem Titel „Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018“ erschien im Dezember 2021 im Journal „European Journal of Clinical Pharmacology“.

Zur Vorbereitung der Meta-Analysen wurden publizierte Systematische Reviews und Meta-Analysen, sowie die darin zitierten Papiere gesammelt. In Zusammenarbeit mit einer Bibliothekarin der Universitätsbibliothek Augsburg wurden Search-Strings für fünf verschiedene Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Cochrane Central, clinicaltrials.gov) erstellt. Für die gemeinsame Literaturrecherche wurde eine kostenfreie Software („Rayyan“) getestet, wir entschieden uns jedoch später, CITAVI für das Screening der Trefferstudien zu verwenden. Zwei Analyseprotokolle wurden in der PROSPERO-Datenbank des National Institute for Health Research an der Universität York (Centre for Reviews and Dissemination) registriert. Die abschließenden Literatursuchen wurden im September 2021 und Februar 2022 (Demenz) durchgeführt. Die Metaanalysen wurden mit der Software R, den aktuellen

Programmpaketen und modernsten statistischen Verfahren programmiert. Manuskripte wurden gemäß Richtlinien des PRISMA-2020-Leitfadens erstellt.

Die Veröffentlichung mit dem Titel „Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies“ erfolgte 2022 in „European Journal of Internal Medicine“.

Die Einreichung der Demenz-Metaanalyse wurde in die genehmigte ausgabenneutrale Verlängerungszeit verschoben und das Manuskript mit dem Titel „Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis“ in „British Journal of Clinical Pharmacology“ in 2022 publiziert.

Zum Abschluss des Projekts wurden im Rahmen eines Online-Meetings mit den Projektpartnern die Ergebnisse aller Teilstudien präsentiert.

Es ergaben sich zwei Änderungen im Arbeitsplan des Projektes.

- Die geplante Analyse mit KORA-Daten zum Zusammengang von PPI-Einnahme und inzidenten Herzinfarkten und Schlaganfällen (Arbeitspaket II) wurde durch die Analyse zum Zusammenhang von PPI-Einnahme mit Biomarkern des DDAH-ADMA-NO-Pfades bei TeilnehmerInnen der SHIP-Studie ersetzt, da die Zahl der KORA-Teilnehmer mit PPI-Einnahme und inzidenten Herzinfarkt oder Schlaganfall zu gering für eine valide statistische Auswertung war. Damit konnte der Fokus auf neue Biomarker gelegt werden und so neue Befunde zur Fragestellung generiert werden.
- Die Daten der KVB wurden aufgrund der Corona-Krise mit ca. einem halben Jahr Verspätung übergeben, sodaß die Auswertung der AOK-Daten prioritär erfolgte. Mithilfe einer kostenneutralen Laufzeitverlängerung konnte auch die Analyse der KVB-Daten zum Einfluss der PPI-Einnahme auf das Risiko für Demenz erfolgreich durchgeführt werden.

5. Methodik

Daten zur Auswertung der geplanten Fragestellungen wurden der Krankenkasse AOK Bayern und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) sowie von der populationsbasierten Kohortenstudie SHIP (Study of Health in Pomerania, Greifswald) zur Verfügung gestellt. Zur Auswertung wurde die Open-Source Software R verwendet. Die angewendeten epidemiologischen Methoden bzw. statistischen Modelle sind in Tabelle 2 „Übersicht Methoden“ zusammengefasst.

Im Rahmen der Routinedatenstudien (AOK und KVB) wurden Target Trial-Emulationen durchgeführt, d.h. es wurden Datenanalysen konzipiert, die randomisierte, kontrollierte Arzneimittelstudien mit einem New-User & Active-Comparator – Design (Hernán & Robins, 2016) so gut wie möglich simulierten. Dadurch wurden häufige Bias-Quellen adressiert und vermieden, um möglichst kausale Aussagen zu den Zusammenhängen von PPI-Einnahme einerseits und dem Neuauftreten von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Demenz andererseits treffen zu können.

Routinedaten der AOK und KV Bayern

Die Aufbereitung der Routinedaten erfolgte nach einem erstellten Protokoll. Es umfasste die Schritte Vollständigkeitsprüfung, Datenextraktion und Aufgreifkriterien, interne Diagnosevalidierung, Plausibilitätsprüfung, Datenaufbereitung und Analyse.

AP I, Nolde et al., 2021:

Zum Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und erstmaligem inzidentem Herzinfarkt (MI) bzw. Schlaganfall (IS) wurden Daten der Versicherten der AOK Bayern im Zeitraum 2008 bis 2018 analysiert. Für das „Active Comparator - New User“ - Design wurde eine prospektive Kohorte gebildet. Die Vergleichsgruppe waren Versicherte, die eine Therapie mit H2-Rezeptor Antagonisten (H2RAs) begannen. H2RAs werden im gleichen Indikationsgebiet, inzwischen jedoch deutlich seltener als PPIs eingesetzt. Die Medikamenteneinnahme wurde anhand ausgestellter Verordnungen erfasst. MI und IS wurden mittels Krankenhausentlasscodes definiert. Mit inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung wurden beobachtete konfundierende Merkmale im Cox-Regressionsmodell adjustiert. Überlebenskurven wurden mit gewichteten Kaplan-Meier Schätzern geschätzt.

Wir identifizierten 1.143.948 Personen, die nach einer „Auswaschphase“ von einem Jahr erstmals ein PPI und 36.229 Personen, die erstmals eine Histamin-H2-Rezeptor-Antagonisten (H2RA)-Verschreibung bekamen und keine bestehenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen hatten.

AP I: Ahn et al., 2022:

Anhand von Routinedaten der AOK wurde untersucht, ob die Einnahme von PPIs das Risiko für Demenz erhöht. Die Daten enthielten Informationen zu demografischen Merkmalen, stationären und ambulanten Diagnosen sowie Verschreibungen von Medikamenten zwischen Januar 2008 und Dezember 2018. In die Studie eingeschlossen wurden Personen ab einem Alter von 40 Jahren ohne bestehende Demenz. Personen, die nach einer Karenz von mindestens 12 Monaten eine kontinuierliche PPI-Behandlung mit 56 oder mehr Tagesdosen erhielten, wurden als neue PPI-Nutzer klassifiziert (n = 674.544) und 1:3 mit einer Stichprobe von Nicht-Einnehmer*innen (n = 2.023.632) verglichen.

Zunächst wurde ein Cox-Modell für den Effekt von PPI-Neu-Einnahme auf das Demenzrisiko geschätzt und beobachtete konfundierende Merkmale mittels inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung adjustiert.

Als weitere Analyse wurde ein „Marginal structural model“ (MSM) mit Pooled Logistic Regression berechnet, um zeitlich-variierende Konfounder zu berücksichtigen.

Hazard Ratios wurden für alle Formen von Demenz bzw. die Subtypen „Nicht näher bezeichnete Demenz“, „Alzheimer-Krankheit“ und „Vaskuläre Demenz“, sowie verschiedene Lag-Zeiträume (3 Jahre bzw. 5 Jahre) kalkuliert. Darüber hinaus führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, bei der die Studienpopulation auf Personen mit bekannten PPI-Indikationen (z.B. gastroösophagealer Reflux, Ulcus) beschränkt wurde.

AP I, Ahn et al., 2023:

Anhand von Routinedaten der KVB wurde der Effekt der PPI-Einnahme auf das Risiko für Demenz geprüft. Die Daten enthielten Informationen zu demografischen Merkmalen, ambulanten Diagnosen sowie Verschreibungen von Medikamenten zwischen 2010 und 2018. In die Studie eingeschlossen wurden Personen ab einem Alter von 40 Jahren ohne bestehende Demenz. Personen, die nach einer Karenz von mindestens 12 Monaten eine kontinuierliche PPI-Behandlung mit 56 oder mehr Tagesdosen erhielten, wurden als neue PPI-Nutzer klassifiziert (n = 2.886.733) und 1:1 mit einer Stichprobe von Nicht-Einnehmer*innen (n = 2.886.733) verglichen. Die Diagnose Demenz wurde alleine und zusätzlich mit Hinzunahme der Diagnose „kognitive Beeinträchtigung“ untersucht.

Die Schätzung des Initiierungs-Effekts erfolgte mittels gewichteter Cox-Regression; eine gewichtete gepoolte logistische Regression wurde zur Prüfung des Zeit-variablen Effekts der

Nutzung (versus nicht Nutzung von PPI) verwendet. Die Adjustierung für relevante Baseline-Confounder erfolgte mittels inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung; bei den zeit-variablen Effekten wurden auch zeit-variable Informationen zu den Confoundern berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Effekte für einzelne Präparate (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol) und Präparate-Kombinationen auf das Demenzrisiko geprüft.

Populationsbasierte Studien

AP IIa, Ahn et al., 2021:

Mit zunehmendem Alter und bei Entwicklung von Demenz nehmen die Volumina verschiedener Hirnregionen und -strukturen ab. Zur Diagnostik von Demenz werden daher u.a. bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Durch pixelbasierte Morphometrie können aus dem Bildmaterial Hirnvolumina bestimmt werden, auch ein Score, der die Alterung des Gehirns in Bezug zum Alter des Patienten setzt, wird so berechnet. Ziel unserer Studie war, einen möglichen Zusammenhang von PPI-Einnahme und Hirnvolumina, Hirnalterungs-Score sowie kognitiven Erinnerungstests zu untersuchen.

Zwei Surveys der bevölkerungsbezogenen Study of Health in Pomerania (SHIP) – Studie mit 2653 Teilnehmer*innen, die sich einem MRT des Gehirns unterzogen hatten, wurden querschnittlich analysiert. Die Proband*innen wurden entsprechend ihrer PPI-Einnahme in zwei Gruppen eingeteilt und hinsichtlich ihrer Hirnvolumina (Gesamthirnvolumen, graue Substanz, weiße Substanz und Hippocampus) und des geschätzten Hirnalters verglichen. Mittels multipler Regression wurden Confounder kontrolliert. Die kognitive Funktion wurde mit dem Verbal Learning and Memory Test (VLMT) und dem Nürnberger Altersinventar (NAI) untersucht und in Beziehung zur PPI-Einnahme gesetzt.

AP IIb, Nolde et al., 2021:

Diese Studie verwendete Messwerte der Biomarker Citrullin, Arginin, Asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), Symmetrischem Dimethylarginin (SDMA) und die Endothelfunktion, gemessen als Flussvermittelte Dilatation (FMD) der Arteria brachialis aus der SHIP-Studie.

Ziel war es, einen vermuteten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs und einem kardiovaskulären Stoffwechselweg, dessen Störung vermutlich das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht, zu untersuchen.

Es wurden die Daten von 1298 Teilnehmer*innen aus zwei unabhängigen Kohorten der SHIP-Studie verwendet. Die linearen Regressionsmodelle wurden für Störfaktoren mittels inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung adjustiert.

Identifikation von Risikopopulationen

AP IIIa, Rückert-Eheberg et al., 2021:

Für die PPI-Inanspruchnahme Studie (Identifikation von Risikopopulationen) lagen im KVB-Datensatz Daten aller gesetzlich versicherten Einwohner*innen Bayerns vor, so dass absolute Verbrauchsmengen in den Jahren 2010 bis 2018, sowie Einnahmeprävalenzen berechnet werden konnten. In deskriptiven graphischen Darstellungen und tabellarischen Übersichten wurden der Verlauf der Verschreibungshäufigkeiten über die Jahre nach Alter und Geschlecht, sowie Einnahmedauern, -mengen und häufigste Indikationen präsentiert.

Bei der Anwendung wird zwischen On- und Off-Label Use unterschieden. Off-Label use bezeichnet die Verordnung eines Arzneimittels außerhalb des durch die Arzneimittelbehörden

zugelassenen Gebrauchs. Im Deutschen spricht man dabei von zulassungsüberschreitender Anwendung.

Systematische Reviews und Metaanalysen

Im Rahmen der Systematischen Übersichtsarbeiten wurden die Primärstudien einer Risk-of-Bias Bewertung (entsprechend ROBINS-I (Sterne et al., 2016) unterzogen). Die Schätzer wurden mit Random-Effects-Modellen kombiniert und Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Kriterien der Leitlinie PRISMA-2020 wurden angewandt.

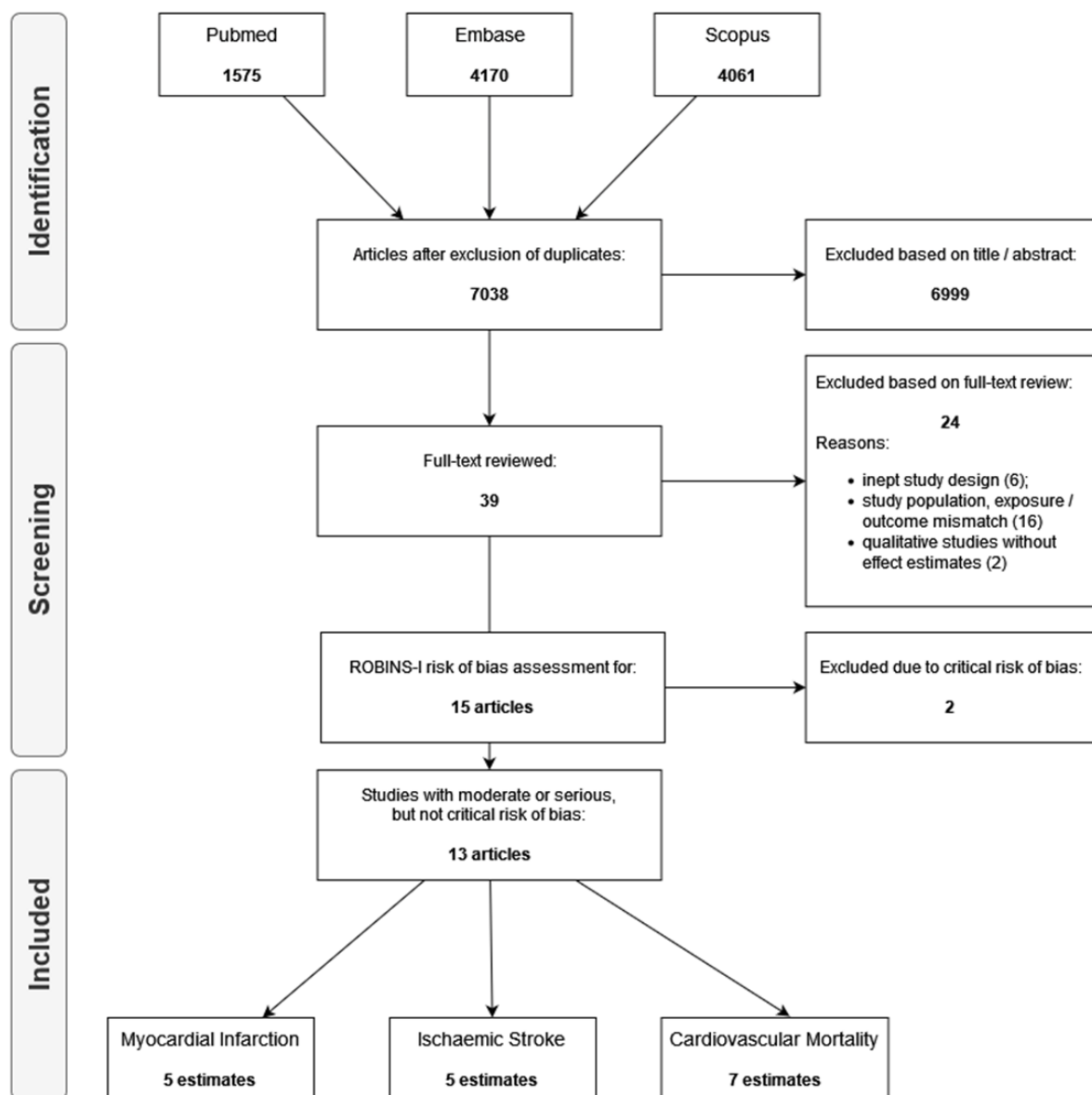


Abbildung 3: Auswahl der Studien für das Systematische Review und Metaanalyse zur Einnahme von PPI und Risiko für Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall

AP IIIb, Nolde et al., 2022:

Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass PPIs das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen könnten. In dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse wurden Ergebnisse aus Beobachtungsstudien bezüglich des Effekts einer PPI-Monotherapie auf das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskuläre Sterblichkeit berichtet und analysiert.

Die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Scopus wurden bis September 2021 systematisch durchsucht (Abb. 3). Der primäre Endpunkt war ein erstes kardiovaskuläres Ereignis, d.h. ein erster Myokardinfarkt oder erster ischämische Schlaganfall. Als sekundärer Endpunkt wurde die kardiovaskuläre Sterblichkeit betrachtet. Die identifizierten Studien wurden mit dem ROBINS-I-Tool detailliert bezüglich ihres Verzerrungsrisikos bewertet. In Sensitivitätsanalysen wurden ein möglicher Publikationsbias, möglicher „Immortal Time Bias“ und Verzerrungen infolge unkontrollierter Störfaktoren adressiert.

Das Studienprotokoll ist unter PROSPERO (Registration: CRD42020197513) registriert. Die Suchbegriffe pro Datenbank und weitere Details sind dem Studienprotokoll und der Originalpublikation zu entnehmen.

AP IIIb, Ahn et al., 2022:

Der Systematische Review mit Metaanalyse hatte die Frage zum Gegenstand, ob die Einnahme von PPIs ein Risikofaktor für Demenz oder die Alzheimer Erkrankung darstellen könnte. Studien hatten bis dahin widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Eingeschlossen wurden Originalstudien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien mit longitudinalem Design und randomisierte kontrollierte Studien (RCT)) mit Volltextveröffentlichungen in Fachzeitschriften mit Peer-Review, die den Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs und inzidenter Demenz (Alzheimer-Krankheit oder vaskuläre Demenz) untersucht hatten. Als Vergleichsgruppe wurden Proband*innen ausgewählt, die keine PPIs oder das aktive Vergleichsmedikament H2RAs eingenommen hatten. Wir durchsuchten die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und clinicaltrials.gov ab ihrem jeweiligen Startdatum bis Februar 2022 (Abb. 4). Das Risiko für Bias in den Studienergebnissen wurde mit den Tools ROBINS-I und Rob 2.0 bewertet. Wir berechneten Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman-Meta-Analysen mit Random-Effekts-Modellen und „restricted maximum likelihood“ sowie Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen.

Das Studienprotokoll ist unter PROSPERO (Registration: CRD42020197968) registriert. Die Suchbegriffe pro Datenbank und weitere Details sind dem Studienprotokoll und der Originalpublikation zu entnehmen.

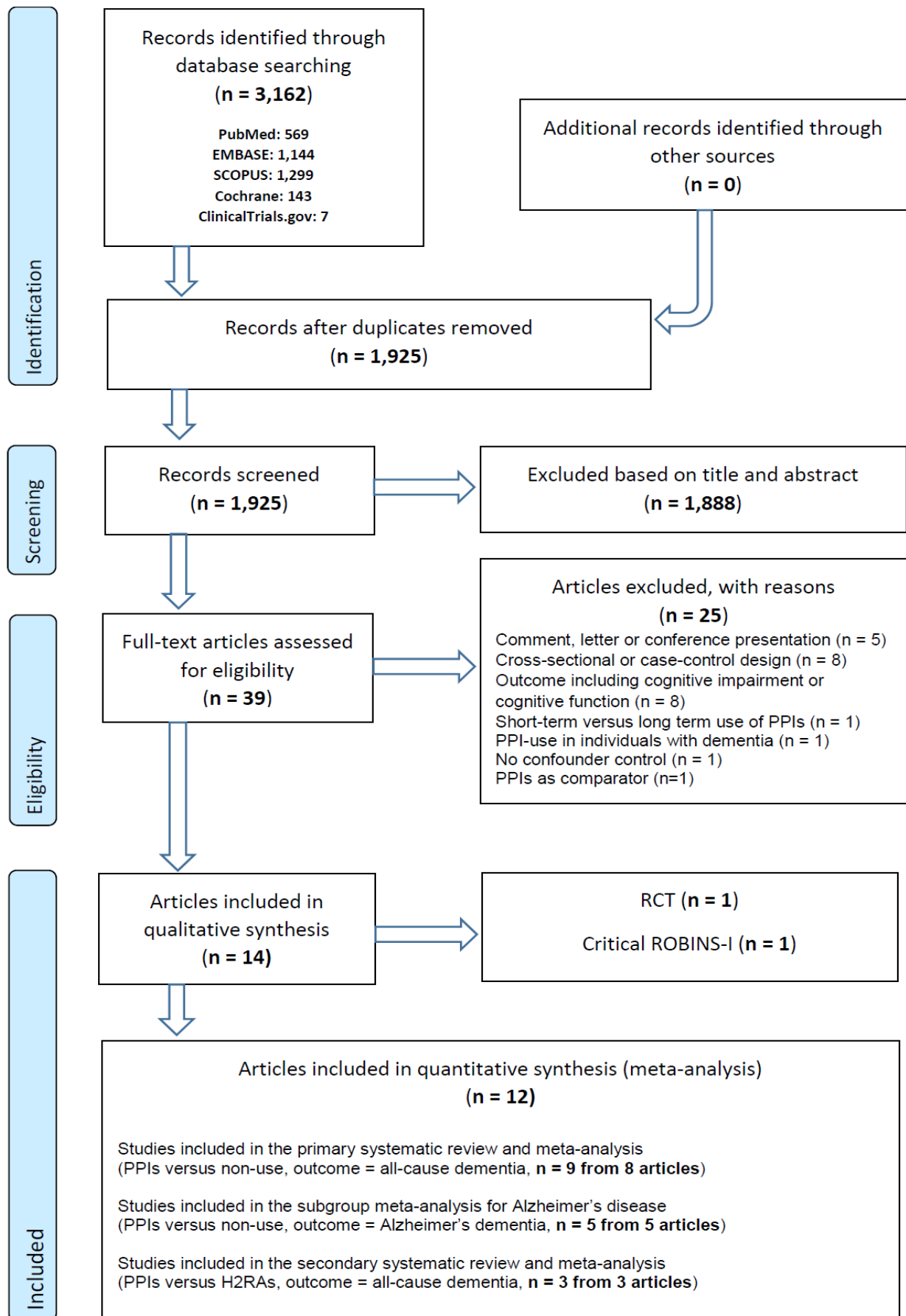


Abbildung 4: Auswahl der Studien für das Systematische Review und Metaanalyse zur Einnahme von PPI und Demenzrisiko

Tabelle 2: Übersicht zu den eingesetzten Methoden für die Datenauswertung nach Arbeitspaket und zugehöriger Publikation

Arbeitspaket (AP); Datenquelle	Publikation (Erstautor, Jahr, Titel)	Methodik	Methodik - Details
AP I; AOK	Nolde et al., 2021. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018)	Emulation einer randomisierten kontrollierten Arzneimittelstudie unter Verwendung von Routinedaten (Target Trial), längsschnittlich, Adjustierung für Confounding und Immortal Time bias mittels New-User & Active-Comparator – Design, Inverse Probability of Treatment Weighting, Gewichtete Überlebenszeitkurven, Cox Regression, Negative Control Endpoints	Versicherte ohne prävalente kardiovaskuläre Erkrankung, ab 18 Jahre, inzidente Nutzer von PPIs bzw. H2RAs oder PPI-Nichteinnehmer, Medikamenteneinnahme wurde anhand ausgestellter Verordnungen erfasst, MI und IS wurden mittels Krankenhausentlassungscodes definiert, mit inverser Wahrscheinlichkeits-Gewichtung wurde für die Einnahme relevanter Medikamente und Komorbiditäten in multiplen Cox-Modellen adjustiert, Überlebenskurven mit gewichteten Kaplan-Meier Schätzern geschätzt
AP I; AOK	Ahn et al., 2022. Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using claims data	Nachbildung einer randomisierten kontrollierten Arzneimittelstudie unter Verwendung von Routinedaten, längsschnittlich; Adjustierung für Confounding und Immortal Time bias mittels multivariabler Modellierung, New-User & Active-Comparator - Design	Versicherte ohne diagnostizierte Demenz, ab 40 Jahre, inzidente Nutzer von PPIs bzw. H2RAs oder PPI-Nichteinnehmer, Medikamenteneinnahme anhand ausgestellter Verordnungen, inzidente Demenz definiert als mindestens zwei Arzt-Diagnosen in aufeinanderfolgenden Quartalen, Adjustierung relevanter Baseline-Confounder mittels Inverse Probability Weighting, Schätzung des Intention-to-Treat (ITT) Effekts mit Cox-Regression, „Marginal structural model“ (MSM) mit Pooled Logistic Regression und inversem Probability Weighting für 180-Tage-Intervalle, Subgruppenanalysen nach Outcomes „Nicht näher bezeichnete Demenz“, „Alzheimer-Krankheit“ und „Vaskuläre Demenz“, sowie verschiedene Lag-Zeiträume (3 Jahre bzw. 5 Jahre)

<p>AP I; KVB</p>	<p>Ahn et al., 2022. KVB: Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk</p>	<p>Nachbildung einer randomisierten kontrollierten Arzneimittelstudie unter Verwendung von Routinedaten, längsschnittlich, multivariable Modellierung, New User versus Non User - Design</p>	<p>Versicherte ohne diagnostizierte Demenz, inzidente Nutzer von PPIs und Nichteinnehmer von PPI, Medikamenteneinnahme anhand ausgestellter Verordnungen, inzidente Demenz definiert mit und ohne diagnostizierte kognitive Einschränkung (mild cognitive impairment), Adjustierung relevanter Baseline-Confounder mittels Inverse Probability Weighting, Schätzung des Initiierungs-Effekts mit gewichteter Cox-Regression, gewichtete gepoolte logistische Regression zur Prüfung des Zeit-variablen Effekts von Nutzung versus nicht Nutzung von PPI, Untersuchung der Effekte einzelner Präparate (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol) und Präparate-Kombinationen auf das Demenzrisiko.</p>
<p>AP IIa; SHIP</p>	<p>Ahn et al., 2021. Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study</p>	<p>Statistische Datenanalyse, querschnittlich, Confounder-adjustiertes Regressionsmodell, Verwendung von voxelbasierter Morphometrie aus MRT-Bildgebung</p>	<p>Verfügbares N (2653) aus SHIP-0 und SHIP-Trend mit MRT-Bildgebung des Gehirns, multipel adjustierte lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang von PPI-Einnahme und Gesamthirnvolumen, Volumina der grauen Substanz, der weißen Substanz, des Hippocampus und des aus MRT-Daten berechneten Hirnalters. Regressionsmodelle zur Einnahme von PPIs und Abschneiden in verbalen Erinnerungstests (Verbal Learning and Memory Test (VLMT) und Nürnberger Altersinventar (NAI)), E-value</p>
<p>AP IIb; SHIP</p>	<p>Nolde et al., 2021. Association of proton pump inhibitor use with endothelial function and metabolites of</p>	<p>Statistische Datenanalyse, querschnittlich, multivariable Modellierung</p>	<p>Verfügbares N (1298) aus SHIP mit Biomarkermessungen (Citrullin, ADMA, SDMA, Arginin; AbsoluteIDQ p180 Kit (BIOCRATES; Life Sciences AG)) und Messung der flussvermittelten Vasodilatation der Arteria brachialis (FMD), ≥ 38</p>

	the nitric oxide pathway: A cross-sectional study		Jahre alt, inverse probability of treatment (IPT) – Gewichtung, inverse probability of censoring (IPC) - Gewichtung, Propensity Scores, logistische Regression, lineare Regression, E-value
AP IIIa; KVB	Rückert-Eheberg et al., 2021. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018	Deskriptive Analyse zur Arzneimittelanspruchnahme über die Zeit und in verschiedenen Patientengruppen, tabellarische und graphische Darstellungen, KV-Routinedaten	Statistische Deskription mit Prävalenzen, DDDs pro 1000 Versicherte pro Tag, Medianen, 25% und 75% Perzentilen, Prozentanteilen
AP IIIb; Einschluss der Studie aus AP I (AOK)	Nolde et al., 2022. Metaanalyse Herzinfarkt, Schlaganfall	Systematische Sammlung aller zur Fragestellung verfügbaren Studien, strukturierte Bewertung der Studienqualität durch zwei unabhängige Reviewer mit dem ROBINS-I-Tool, Durchführung einer Metaanalyse mit Random-Effects-Modell und Sensitivitätsanalysen	Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman-Meta-Analysen mit Random-Effekts-Modellen und „restricted maximum likelihood“, Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen, I^2 , Cochrane’s Q, Bias-Analysen mit Baujat Plots, E-Value für Metaanalysen, Small-Studies-Effekt, Publikations-Bias, Funnel Plots, Tests nach Egger und Debray, Trim-and-Fill-Methode, Copas Selektionsmodell, Rücker-Schätzer
AP IIIb; Einschluss der Studie aus AP I (AOK)	Ahn et al., 2022. Metaanalyse Demenz	Systematische Sammlung aller zur Fragestellung verfügbaren Studien, strukturierte Bewertung der Studienqualität durch zwei unabhängige Reviewer mit dem ROBINS-I-Tool, Durchführung einer Metaanalyse mit Random-Effects-Modell und Sensitivitätsanalysen	Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman-Meta-Analysen mit Random-Effekts-Modellen und „restricted maximum likelihood“, Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen, I^2 , Cochrane’s Q, E-Value für Metaanalysen, Small-Studies-Effekt, Publikations-Bias, Funnel Plots, Tests nach Egger und Debray, Trim-and-Fill-Methode, Copas Selektionsmodell, Rücker-Schätzer

6. Projektergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Auswertungen wurden in Form von Manuskripten aufbereitet und zur Publikation ein gereicht. Einen Überblick über die erzielten Ergebnisse gibt Tabelle 3, Detailergebnisse werden nachfolgend ausgeführt.

Tabelle 3: Übersicht zu den Hauptergebnissen nach Arbeitspaket und zugehöriger Publikation

Arbeitspaket (AP); Datenquelle	Publikation (Erstautor, Jahr, Titel)	Hauptergebnisse
AP I; AOK	Nolde et al., 2021. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018)	Die Analyse der AOK- Routinedaten erbrachte keine Hinweise, dass eine PPI-Therapie in den ersten zehn Jahren nach Beginn der Behandlung das Risiko für einen Herzinfarkt (HR = 0,96 (95%-KI: 0,80-1,16) oder einen Schlaganfall (HR = 0,98 (95%-KI: 0,89-1,08) erhöhen könnte.
AP I; AOK	Ahn et al., 2022. Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using claims data	Die Studie deutete darauf hin, dass eine (kumulative) PPI-Einnahme mit dem Neuauftreten einer unspezifischen Demenz, vaskulären Demenz oder Alzheimer Demenz assoziiert sein könnte (HR für Demenz, PPI-Einnahme vs. Nicht-Einnahme: 1,28 (95%-KI 1,24-1,31)).
AP I; KVB	Ahn et al., 2022. KVB: Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk	Die Analyse der KVB-Daten zeigte signifikant erhöhte Risiken für Demenz (mit und ohne Berücksichtigung der Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung). Die Relativen Risiken (HR) für Demenz betragen 1.04 (95% KI: 1.03-1.05) für die Initiierung und 1.85 (1.80-1.90) für zeit-variable PPI-Nutzung (versus Nicht-Nutzer). Alle getesteten Präparate waren mit einem signifikant erhöhten Demenzrisiko assoziiert.
AP IIa; SHIP	Ahn et al., 2021. Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study	Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs und Gehirnvolumina oder dem geschätzten Gehirnalter festgestellt. Bei verbalen Gedächtnis-Tests zur Messung der kognitiven Funktion schnitten Proband*innen, die PPIs einnahmen, jedoch etwas schlechter ab als Proband*innen ohne PPI-Einnahme (VLMT-sofortige Abfrage: 1,11 Punkte niedriger (95%-KI: -2,06 - -0,16), verzögerte Abfrage der Test-Wörter: 0,72 Punkte niedriger (95%-KI: -1,22 - -0,22)).
AP IIb; SHIP	Nolde et al., 2021. Association of proton pump inhibitor use	Unsere Daten zeigten, dass eine Langzeit-Einnahme von PPIs die menschliche DDAH-Aktivität hemmen könnte, was zu einer

	with endothelial function and metabolites of the nitric oxide pathway: A cross-sectional study	beeinträchtigten endothelialen NO-Produktion und einer reduzierten Gefäßfunktion führt. PPI-Einsteher*innen hatten eine um 0,99% (95%-KI: -1,96 - -0,02) niedrigere FMD und 3,03 $\mu\text{mol/L}$ (95%-KI: -4,96 - -1,10) niedrigere Plasma-Citrullin-Spiegel im Vergleich zu Nicht-Anwendern. Auf längere Sicht könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei PPI-Einnahme hierdurch erklärt werden.
AP IIIa; KVB	Rückert-Eheberg et al., 2021. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018	Die Verschreibungshäufigkeit von PPIs stieg von 2010 bis 2016 linear an und ging von 2016 bis 2018 allmählich zurück. Im Jahr 2018 erhielten 14,7% der Frauen und 12,2% der Männer mindestens ein Rezept, und es wurden 64,8 Tagesdosen (WHO-def.) pro 1000 Versicherte/Tag verschrieben. Omeprazol wurde zunehmend durch Pantoprazol ersetzt, insbesondere wenn es in Kombination mit Clopidogrel verordnet wurde. Bei 52,0% der Nutzer wurde im Zuge der Erstverschreibung keine On-Label-Indikation angegeben.
AP IIIb; Einschluss der Studie aus AP I, AOK	Nolde et al., 2022. Metaanalyse Herzinfarkt, Schlaganfall	Die Metaanalysen erbrachten Schätzer, die nicht auf ein erhöhtes Risiko inzidenter kardiovaskulärer Erkrankungen durch PPI-Einnahme hinwiesen (MI: HR = 1,05 (95%-KI: 0,83 – 1,32), IS: HR = 1,08 (95%-KI: 0,97 - 1,20), kardiovaskuläre Ereignisse: HR = 0,99 (95%-KI: 0,93 - 1,04)). Nach Bias-Korrektur war auch das HR für kardiovaskuläre Mortalität nicht mehr statistisch signifikant (HR = 1,06 (95%-KI: 0,96 – 1,16)).
AP IIIb; Einschluss der Studie aus AP I, AOK	Ahn et al., 2022. Metaanalyse Demenz	Beobachtungsstudien können aufgrund verschiedener Typen von Bias in Design und Analyse verzerrte Ergebnisse liefern. Daher wird die Nachbildung einer randomisierten kontrollierten Studie empfohlen. Unsere Bewertung und Meta-Analyse der derzeit verfügbaren Studien lieferte Hinweise darauf, dass ein gewisses Risiko von PPI-Einnahme für das Auftreten von Demenz nicht ausgeschlossen werden kann (Risikoerhöhung um ca. 30% in Subgruppenanalyse mit besser bewerteten Studien (HR = 1,28 95%-KI: 1,16-1,41) und prospektiven Kohortenstudien (HR = 1,29 (95%-KI: 1,25-1,33))). Die einzige randomisierte, kontrollierte Studie, die in die qualitative Synthese einbezogen werden konnte, schnitt in

		der RoB 2.0-Qualitätsbewertung aufgrund einer unzuverlässigen Demenz-Diagnose nicht gut ab. Da ein klares Fazit nicht möglich war, sind weitere Untersuchungen zu den Risiken von PPI-Einnahme angeraten.
--	--	---

Studienergebnisse im Einzelnen

Arbeitspaket I: Routinedaten-Studien

Nolde et al., 2021: The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018), *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*

Für die Auswertung des Zusammenhangs zwischen PPI-Einnahme und erstmaligem inzidenten Herzinfarkt (MI) bzw. Schlaganfall (IS) wurden 1.143.948 Personen eingeschlossen, die nach einer „Auswaschphase“ von einem Jahr erstmals ein PPI-Präparat und 36.229 Personen, die erstmals eine Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten (H₂RA)-Verschreibung bekamen und keine bestehenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen hatten.

Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit lagen die HR für MI bzw. IS bei 0,96 (95 % KI: 0,80-1,16) bzw. 0,98 (95 % KI: 0,89-1,08). „Intention to treat“ (ITT) - und „As Treated“ (AT) - Analysen zeigten kein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall unter PPI-Einnehmer*innen. In den Negative-Control Analysen zeigten sich keine Hinweise auf nicht-beobachtetes Confounding. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Resultaten einer großen randomisierten Studie (RCT) mit über 17,000 Teilnehmer*innen aus 33 Ländern, die 2019 in „Gastroenterology“ erschien (Moayyedi et al., 2019). Während im RCT die Mehrzahl der Teilnehmer*innen an kardiovaskulären Vorerkrankungen litt (mehr als die Hälfte hatte zu Studienbeginn einen Herzinfarkt überlebt), umfasste unsere Analyse nur Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Diese Studie erbrachte somit keine Hinweise, dass eine PPI-Therapie das Risiko für einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall in den ersten zehn Jahren nach Beginn der Behandlung erhöhen könnte.

Ahn et al., 2022: Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using claims data, *European Journal of Neurology*

Auf Basis der Routinedaten der AOK wurden Risikoschätzer (HRs) für alle Formen von Demenz zusammen und für die Subtypen „Alzheimer-Krankheit“ und „Vaskuläre Demenz“, sowie für verschiedene Lag-Zeiträume (3 Jahre bzw. 5 Jahre) berechnet. Darüber hinaus führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, bei der die Studienpopulation auf Personen mit bekannten PPI-Indikationen (z.B. gastroösophagealer Reflux, Ulcus) beschränkt wurde.

Bei 39.776 inzidenten PPI-Einnehmer*innen und 25.415 Nicht-Einnehmer*innen wurde im Beobachtungszeitraum eine Demenz diagnostiziert. Sowohl in der ITT-Analyse (HR: 1,71 (95%-KI: 1,67-1,75), Tab. 4), als auch im MSM (HR: 1,28 (95%-KI: 1,24-1,31)) hatten PPI-Nutzer ein erhöhtes Demenzrisiko im Vergleich zu Nicht-Nutzern. Bezüglich der Ergebnisse bei Demenz-

Subtypen war das Risiko für eine Alzheimer-Krankheit und für vaskuläre Demenz nicht erhöht, wenn im MSM eine Lag-Phase von 3 Jahren bzw. 5 Jahren angenommen wurde.

Tabelle 4: Relative Risiken für eine Demenzerkrankung bei PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme) auf Basis der Routinedaten der AOK Bayern

	Anzahl Demenzfälle bei PPI-Einnehmern	der Anzahl Demenzfälle bei Nicht-Einnehmern	der HR (95% CI)	P
Gesamt	39,776 (5.9%)	31,042 (1.5%)	1.71 (1.67-1.75)	<2e-16
Ohne Diagnosen im ersten Jahr	29,746 (4.4%)	26,830 (1.3%)	1.54 (1.51-1.58)	<2e-16

Ahn et al., 2023: Time-varying use of proton pump inhibitors and cognitive impairment and dementia: A real-world analysis from Germany, eingereicht bei „Drugs and Aging“

Anhand von Routinedaten der KVB wurde der Effekt von PPI-Einnahme auf das Risiko für Demenz geprüft. Insgesamt waren in der Gruppe der PPI-Nutzer 105.220 (3,6%) Fälle mit einer Demenz-Diagnose und in der Gruppe der Nicht-Nutzer 74.697 (2,6%) Demenzfälle. Bei Hinzunahme der Diagnose kognitive Beeinträchtigung waren es 121.922 (4,2%) und 86.954 (3,0%) Fälle.

Die Analyse der KVB-Daten zeigte signifikant erhöhte Risiken für Demenz (mit und ohne Berücksichtigung der Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung). Die Relativen Risiken (HR) für Demenz betragen 1,04 (95% KI: 1,03-1,05) für die Initiierung und 1,85 (1,80-1,90) für zeitvariable PPI-Nutzung (versus Nicht-Nutzer). Alle getesteten Präparate waren mit einem signifikant erhöhten Demenzrisiko assoziiert (Tab. 5).

Tabelle 5: Association between specific proton pump inhibitors and risk of dementia

PPI-Präparate	Zahl Personen	Zahl Diagnosen	PPI-Einnahme bei Start†		Zeitvariable PPI-Einnahme‡	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Omeprazole	373,882	18,291 (4.9%)	1.30 (1.28-1.33)	<2e-16	1.59 (1.51-1.68)	<2e-16
Pantoprazole	1,775,700	59,917 (3.4%)	1.05 (1.03-1.06)	3.37e-13	1.90 (1.85-1.96)	<2e-16
Lansoprazole	6,829	462 (6.8%)	1.43 (1.24-1.65)	5.39e-7	1.43 (1.01-2.03)	4.6e-3
Esomeprazole	49,656	1,495 (3.0%)	1.14 (1.06-1.23)	3.83e-4	1.82 (1.61-2.05)	<2e-16
Combination	679,866	25,027 (3.7%)	0.93 (0.92-0.95)	6.55e-14	1.88 (1.81-1.94)	<2e-16

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

†PPI initiation effect on dementia risk. Reference is non-initiator group. Hazard ratios (HRs) were adjusted for baseline age, sex, study entry-year, history of obesity, diabetes, hypertension, heart disease, peripheral vascular disease, coagulopathy, chronic pulmonary disease, cancer, depression, abuse of substances or psychosis, diseases may cause dementia, cerebrovascular disease, inflammation, infection or injury of the nervous system, indication of proton pump inhibitors, use of antidiabetics, antihypertensives, statins, clopidogrel, anticholinergics, anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antidepressants and psycholeptics. A 1-year lag window between exposure and outcome was applied.

Arbeitspaket IIa: Populationsbasierte Studie

Ahn et al., 2021: Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study, European Journal of Clinical Pharmacology

Die Auswertung der Daten der SHIP-Studie zeigte keine signifikanten Assoziationen zwischen der Einnahme von PPIs und den verschiedenen Hirnvolumina bzw. dem geschätzten Hirnalter (Tab. 6).

Tabelle 6: PPI-Einnahme und Gehirnvolumen (MRT-Messung) sowie geschätztes Gehirnalter.

	Coefficient	SE	95% CI	P
Graue Substanz Volumen (ml)	-1.59	2.62	(-6.72, 3.54)	.54
Weißer Substanz Volumen (ml)	2.52	3.18	(-3.71, 8.76)	.43
Gesamtvolumen (ml)	0.96	3.77	(-6.42, 8.34)	.80
Hippocampus Volumen (ml)	-0.006	0.058	(-0.120, 0.109)	.92
Linker Hippocampus (ml)	0.009	0.030	(-0.050, 0.069)	.76
Rechter Hippocampus (ml)	-0.015	0.032	(-0.078, 0.049)	.65
Gehirnalter	0.67	0.60	(-0.51, 1.85)	.26

Bei PPI-Einnehmer*innen fiel der VLMT-Score für unmittelbar zu erinnernde Test-Wörter um 1,11 Punkte niedriger (95%-KI: -2,06 - -0,16), für die verzögerte Abfrage der Test-Wörter um 0,72 Punkte niedriger (95%-KI: -1,22 - -0,22) aus als bei Nichteinnehmer*innen. Die Einnahme von PPIs stand in keinem Zusammenhang mit dem NAI-Score (Tab. 7).

Tabelle 7: PPI-Einnahme und kognitive Funktion.

		Standardisierter Effektschätzer (β)			
		Coefficient	SE	95% CI	P
Verbal Learning Memory Test (VMTL) (n=1,569)	Sofortige Erinnerung	-0.18	0.08	(-0.34, -0.03)	.02
	Verzögerte Erinnerung	-0.24	0.08	(-0.40, -0.07)	.01
Nürnberger Altersinventar (NAI) (n=4,142)	Sofortige Erinnerung	0.004	0.05	(-0.10, 0.11)	.94
	Verzögerte Erinnerung	-0.10	0.06	(-0.21, 0.02)	.10

Unsere Querschnittsstudie fand somit keine klaren Hinweise darauf, dass die Einnahme von PPIs einen Einfluss auf Hirnstruktur und kognitive Funktion haben könnte. Da plausible biologische Mechanismen vorgeschlagen wurden, die eine Störung der Hirnfunktion durch PPIs erklären könnten, ist ein Risiko aber weiterhin nicht ausgeschlossen.

Arbeitspaket IIb: Biomarker-Analyse im Rahmen der SHIP-Studie

Nolde et al., 2021: Association of proton pump inhibitor use with endothelial function and metabolites of the nitric oxide pathway: A cross-sectional study, Pharmacotherapy

Nach Erkenntnissen aus Tier-Studien können PPIs das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) hemmen und dadurch den Abbau von endothelialelem asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) blockieren. Überschüssiges ADMA führt wiederum zu einer gestörten Bildung des endothelialen Stickstoffmonoxids (NO). Bislang wurde dieser Mechanismus nur in menschlichen Zellkulturen nachgewiesen.

Studien an Menschen, maßen zirkulierendes ADMA und fanden keinen Zusammenhang mit PPI-Einnahme und überschüssigem Plasma-ADMA. In einer neueren Studie war Plasma-ADMA jedoch nicht mit intrazellulärem ADMA korreliert. Daher konzentrierten wir uns auf Veränderungen des Plasmacitrullins als Indikator für eine mögliche DDAH-Hemmung. Vermindertes Citrullin ist ein Indikator für eine erniedrigte Produktion von Stickstoffmonoxid NO, das für eine normale Gefäßfunktion nötig ist.

Von den 1298 Teilnehmer*innen aus zwei unabhängigen Kohorten der SHIP-Studie nahmen 87 Teilnehmer*innen täglich PPIs ein. In den vollständig adjustierten Modellen wurden statistisch signifikante Assoziationen von PPI-Einnahme mit flussvermittelter Vasodilatation der Arteria brachialis (FMD) und Plasmacitrullin-Konzentrationen gefunden. PPI-Einnehmer*innen hatten eine um 0,99% (95%-KI: -1,96 - -0,02) niedrigere FMD und einen 3,03 $\mu\text{mol/L}$ (95%-KI: -4,96 - -1,10) niedrigeren Plasma-Citrullin-Spiegel im Vergleich zu Nicht-Anwendern.

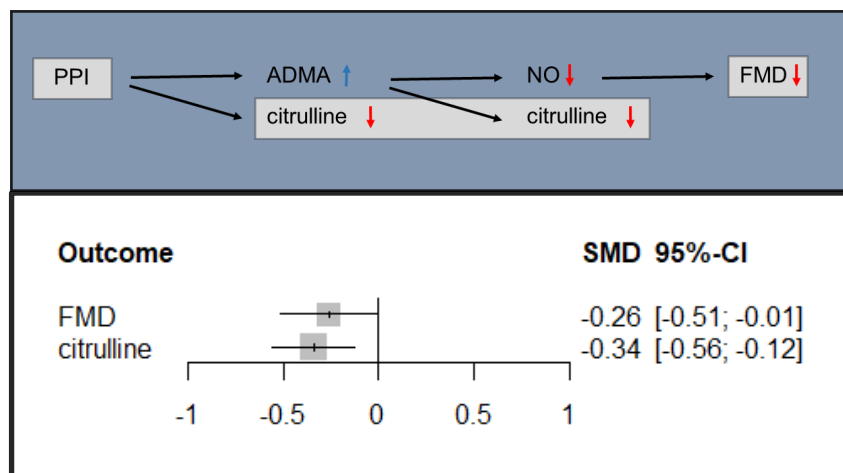


Abbildung 5: Die PPI-Einnahme ist mit verringerter FMD und reduzierter Citrullin-Konzentration im Plasma assoziiert. (SDM, standardisierte Mittelwertsdifferenz)

Unsere Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass PPI-Einnahme die DDAH-Aktivität hemmen könnte, was zu einer beeinträchtigten endothelialen NO-Produktion und einer reduzierten Gefäßfunktion führt. Langfristig könnte dies zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beitragen.

Arbeitspaket IIIa: Identifikation von Risikopopulationen

Rückert-Eheberg et al., 2021: Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018, European Journal of Clinical Pharmacology

Die Inanspruchnahme von PPIs wurde mittels Routinedaten der GKV-Versicherten Bayerns aus den Jahren 2010-2018 analysiert. Die Anzahl verschriebener Tagesdosen der PPI-Wirkstoffe (Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol und Rabeprazol) stieg über die Beobachtungszeit linear an, erreichte 2016 mit ca. 503,2 Millionen Tagesdosen einen Höchststand und war 2017 und 2018 leicht rückläufig (Abb. 6). In Bayern wurde somit ein Anteil von ca. 13% des bundesweiten PPI-Verbrauchs innerhalb der GKV-en verzeichnet (der Anteil der GKV-Versicherten in Bayern an allen GKV-Versicherten in Deutschland beträgt ca. 15%). Unter den Facharztgruppen verschrieben Hausärzte am häufigsten PPIs (71%), gefolgt von Internisten (27%).

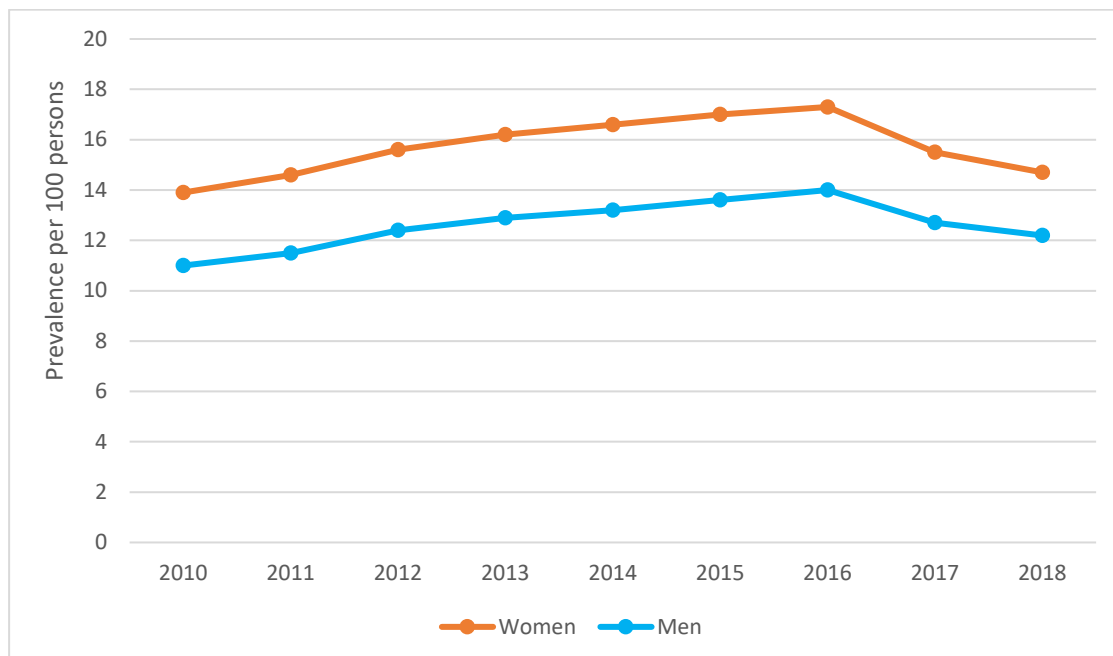


Abbildung 6: Inanspruchnahme von PPI-Präparaten gemäß GKV-Daten in Bayern

Die Zahl der Einnehmer*innen pro 100 versicherte Personen stieg analog mit dem Gesamtverbrauch bis 2016 und nahm danach wieder ab. Im Jahr 2018 erhielten 14,7% aller Frauen und 12,2% aller Männer mindestens eine PPI-Verschreibung. Eine Stratifizierung nach Altersgruppen zeigte deutliche Unterschiede nach Alter, so waren ca. 0,5% der Kinder bis 15 Jahre und ca. 40% der über 85-jährigen PPI-Nutzer (Abb. 7).

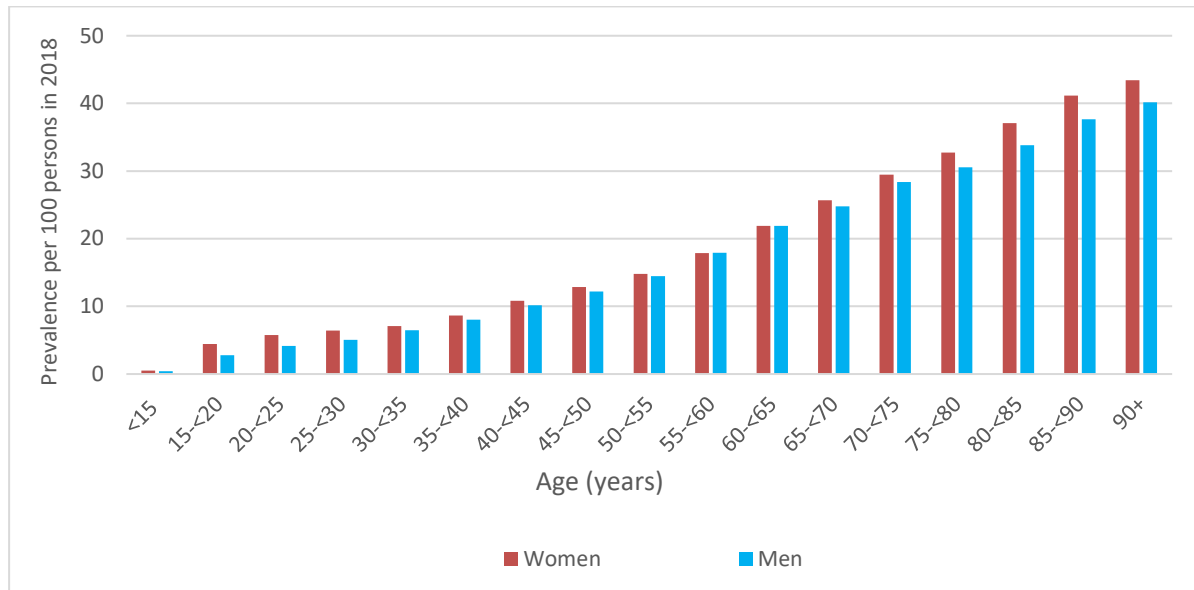


Abbildung 7: Inanspruchnahme von PPI-Präparaten gemäß GKV-Daten im Jahr 2018 in Bayern, nach Altersgruppen.

Um internationale Vergleiche anstellen zu können, berechneten wir auch die Tagesdosen nach Definition der WHO (sie unterscheiden sich bei einigen der PPI-Wirkstoffe bezüglich der mg, die für eine Tagesdosis angenommen werden) und stellten den Verbrauch pro 1000 Versicherte pro Tag für alle Jahre, sowie den Verbrauch pro 1000 Versicherte innerhalb der Alters- und Geschlechtsgruppen im Jahr 2018 dar. Im Jahr 2010 wurden im Schnitt 56,1 DDDs von 1000 Versicherten pro Tag verbraucht, im Jahr 2016 76,4 DDDs und im Jahr 2018 64,8 DDDs.

Nachdem die Europäische Arzneimittelagentur EMA 2009 eine Warnung herausgegeben hatte, der zufolge Omeprazol bzw. Esomeprazol nicht mehr gemeinsam mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel verschrieben werden sollte, sank die gemeinsame Verschreibung von 16,5% 2010 auf 6,6% 2018 (Abb. 8).

Wir identifizierten 571.924 inzidente PPI-Nutzer, die im Jahr 2016 keine Verschreibungen für PPIs erhalten hatten und im Jahr 2017 ihr erstes Rezept bekamen.

On-label-Indikationen, die im Quartal vor der ersten PPI-Einnahme, im gleichen Quartal oder im Quartal nach der ersten PPI-Einnahme verzeichnet wurden, waren:

- gastroösophageale Refluxerkrankung (21,5%),
- Sodbrennen (3,4%),
- peptische Magengeschwüre (2,3%),
- eine Infektion mit dem Magenkeim Helicobacter pylori (2,3%),
- Ösophagitis (0,6%) und das
- Zollinger-Ellison-Syndrom (0,01%).

Bei 26,8% der Behandelten wurden PPIs als Magenschutz eingesetzt.

Bei Personen ohne On-label-Indikation wurden folgende **Off-label-Indikationen** am häufigsten in den Routedaten codiert: Gastritis oder Duodenitis (24,1%), unspezifischen Magenbeschwerden (8,8%), Hernia diaphragmatica (2,1%) und andere Erkrankungen von Magen und Duodenum (2,0).

Für 52% der PPI-Einnehmer*innen konnte keine On-label-Indikation, für 34,6% weder eine On-label- noch eine Off-label-Indikation zugeordnet werden. Etwa ein Drittel der Nutzer erhielt Verschreibungen, die eine Behandlung über mehr als sechs Monate ermöglichte.

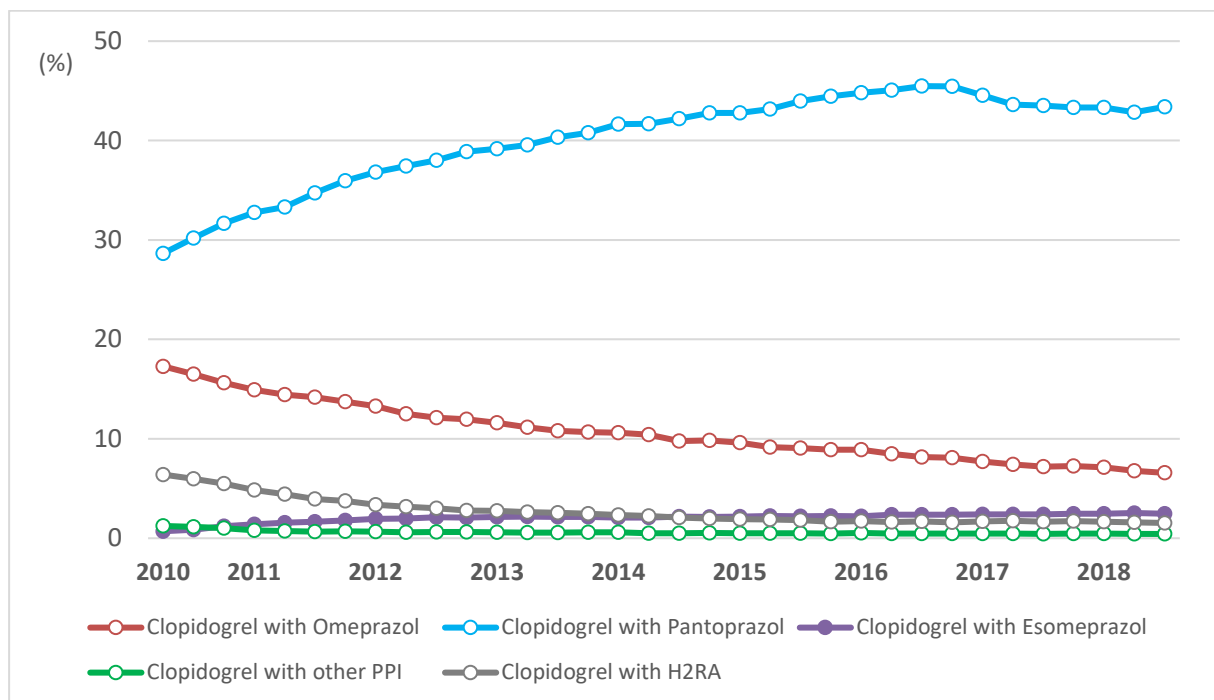


Abbildung 8: Gemeinsame Verschreibung von PPI-Präparaten und Clopidogrel gemäß GKV-Daten in Bayern.

Die Verschreibungshäufigkeit von PPIs hat in Bayern seit 2016 somit leicht abgenommen, eine große Zahl von Patient*innen wurde allerdings noch 2017/2018 ohne Angabe einer passenden Indikation behandelt und auch die Menge verschriebener Tagesdosen ging deutlich über die nach Leitlinien zu erwarteten Verschreibungsdauern hinaus.

Arbeitspaket IIIb: Meta-Analysen

Nolde et al., 2022: Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies.

Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass PPIs das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen könnten. In dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse wurden Ergebnisse aus Beobachtungsstudien bezüglich des Effekts einer PPI-Monotherapie auf das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskuläre Sterblichkeit berichtet und analysiert.

Die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Scopus wurden bis September 2021 systematisch durchsucht. Der primäre Endpunkt war ein erstes kardiovaskuläres Ereignis, d.h. ein erster Myokardinfarkt oder erster ischämische Schlaganfall. Als sekundärer Endpunkt wurde die kardiovaskuläre Sterblichkeit betrachtet. Die identifizierten Studien wurden mit dem ROBINS-I-Tool detailliert bezüglich ihres Verzerrungsrisikos bewertet. In Sensitivitätsanalysen wurden

ein möglicher Publikationsbias, möglicher „Immortal Time Bias“ und Verzerrungen infolge unkontrollierter Störfaktoren adressiert.

Wir schlossen zehn Studien mit 75.371 inzidenten kardiovaskulären Ereignissen ein, sowie sieben Studien mit dem Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität mit insgesamt 50.329 Todesfällen. Die HRs für PPI-Einnahme und kardiovaskuläre Ereignisse waren 1,05 (95%-KI 0,96 - 1,15) vor und 0,99 (95%-KI 0,93 – 1,04) nach Adjustierung für Bias durch das Studiendesign der Beobachtungsstudien (Abb. 9). Für den Zusammenhang von PPI-Einnahme und kardiovaskuläre Mortalität wurden HRs von 1,27 (95%-KI 1,11-1,44) vor und 1,06 (95%-KI 0,96-1,16) nach Adjustierung für Publikationsbias und Bias durch das Design von Beobachtungsstudien errechnet.

Die systematische Übersichtsarbeit wies darauf hin, dass eine PPI-Monotherapie (ohne zusätzliche Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel) nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht.

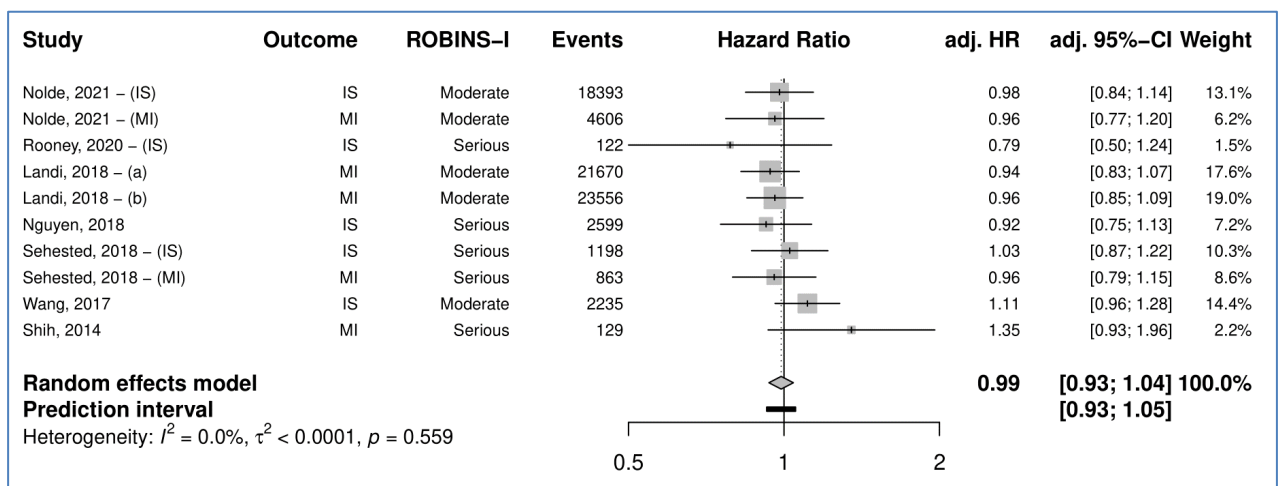


Abbildung 9: Ergebnisse der Metaanalyse zum Relativen Risiko für inzidenten primären Herzinfarkt (MI) und ischämischen Schlaganfall (IS) durch PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme) nach Adjustierung für mögliche Verzerrung.

Ahn et al., 2022: Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? Systematic review and meta-analysis and bias-analysis

Insgesamt erfüllten 14 Studien die Einschlusskriterien für den qualitativen Review (inklusive eines RCTs). Von diesen wurden acht Artikel mit neun Beobachtungsstudien in die Haupt-Metaanalyse (PPI-Einnahme vs. keine Einnahme und Risiko für unspezifizierte Demenz) aufgenommen. Mehr als 3,3 Millionen Studienteilnehmer*innen (davon 212.723 Proband*innen mit neu diagnostizierter Demenz) wurden eingeschlossen. Der gemeinsame Schätzer war ein RR von 1,16 (95%-KI: 1,00-1,35) mit einem Heterogenitätsmaß I^2 von 99% (Abb. 10).

Fünf Studien mit 3,1 Millionen Proband*innen wurden für die sekundäre Analyse (Risiko für Alzheimer's Demenz bei PPI-Einnahme vs. Nichteinnahme) verwendet. Hier ergab sich ein gemeinsamer Schätzer von RR = 1,09 (95%-KI: 0,90-1,32) mit $I^2 = 96\%$. Zuletzt wurde eine Analyse mit drei Studien (847.399 Proband*innen) zum Risiko von PPI-Einnahme vs. H2RA-

Einnahme auf unspezifizierte Demenz durchgeführt. Das Random-Effekts-Modell erbrachte hier ein RR von 1,01 (95%-KI: 0,57-1,80) mit $I^2 = 79\%$.

In Subgruppen-Analysen stellten wir fest, dass Studien mit besserer Qualität gemäß dem ROBINS-I-Tool, prospektive Kohortenstudien, Studien mit einem „Starting and adhering – Design“ und Studien mit Routinedaten statistisch signifikant erhöhte Risikoschätzer ergaben, die auf eine Risikoerhöhung durch PPI-Einnahme gegenüber der Nicht-Einnahme für Demenz hinwiesen (Tab. 8). Ein Publikationsbias wurde nicht festgestellt.

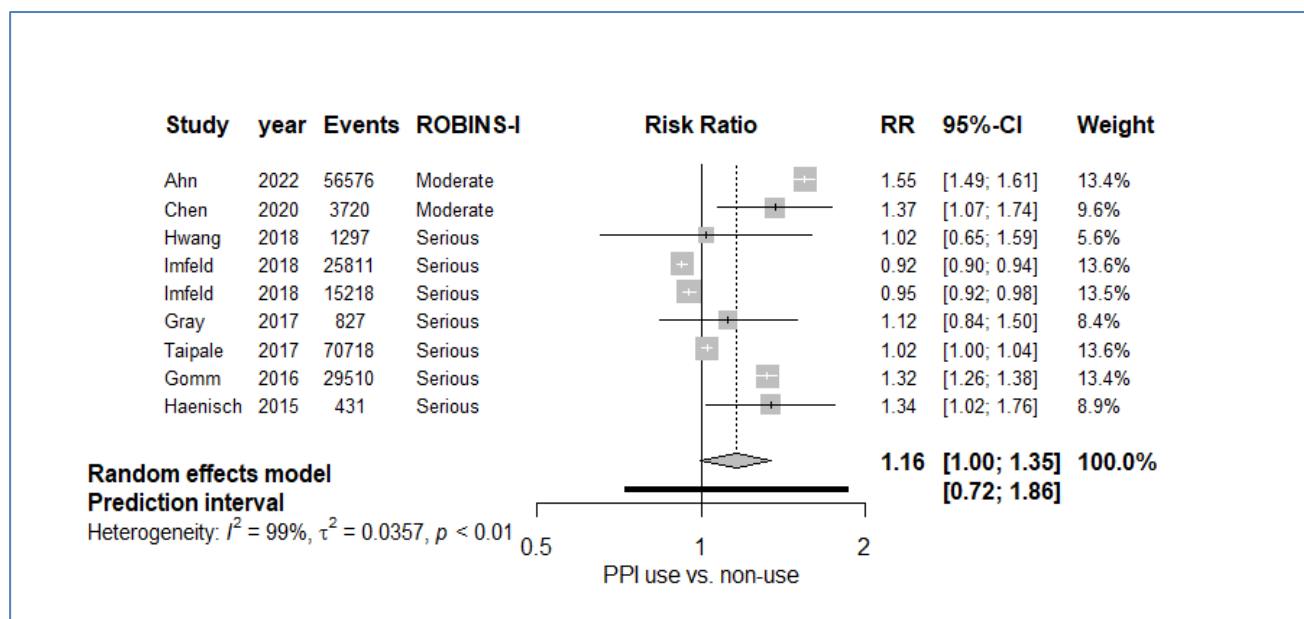


Abbildung 10: Ergebnisse der Metaanalyse zum Relativen Risiko für inzidente Demenz bei PPI-Einnahme (versus Nicht-Einnahme).

Tabelle 8: Demenzrisiko nach Studienqualität und Studiendesign.

Gruppen	Anzahl der Studien	Relatives Risiko (95% CI)	P
Studienqualität (ROBINS-I):			<0.0001
Bias-Risiko: moderate	2	1.54 (1.18-2.02)	
Bias-Risiko: serious	7	1.07 (0.93-1.24)	
Studiendesign:			<0.0001
Prospektive Kohortenstudie	6	1.36 (1.19-1.55)	
Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	3	0.96 (0.84-1.10)	
Bewertete Wirkung nach:			<0.0001
Einnahme bei Start	4	0.97 (0.89-1.05)	
Kontinuierliche Einnahme	5	1.38 (1.21-1.58)	

Beobachtungsstudien können aufgrund verschiedener Einschränkungen und Typen von Bias im Design und den Analysen verzerrte Ergebnisse liefern. Daher wird die Nachbildung einer randomisierten kontrollierten Studie empfohlen. Unsere rigorose Bewertung und Meta-Analyse der derzeit verfügbaren Studien lieferte Hinweise darauf, dass ein gewisses Risiko der

PPI-Einnahme für das Auftreten von Demenz nicht ausgeschlossen werden kann. Die einzige RCT, die in den qualitativen Review einbezogen werden konnte, schnitt in der RoB 2.0-Qualitätsbewertung aufgrund einer unzuverlässigen Demenzdiagnostik nicht gut ab. Da eine eindeutige Schlussfolgerung noch aussteht, sind weitere Untersuchungen zu den Risiken der PPI-Einnahme angeraten.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Im Dezember 2016 erließ die KVB ein Mengenziel für den Einsatz von PPIs, in dem eine Reduktion der Verschreibungen um 10% pro Behandlungsfall angestrebt wurde. Ein Erfolg dieser Maßnahme konnte in unserer Datenanalyse gesehen werden. Weitere Schritte werden jedoch notwendig sein, um Verschreibungen von PPIs gemäß Leitlinien auf das tatsächlich benötigte Maß zu regulieren. Unsere Inanspruchnahme-Analyse lieferte aktuelle Zahlen und Häufigkeiten von On-label und Off-label Indikationen in Bayern, die im Rahmen des Prozesses hilfreich sein werden. Fragestellung 3 des Projektes konnte mit der Beschreibung der Verordnung von PPI über den Zeitverlauf für gesetzlich Krankenversicherte in Bayern exakt bearbeitet werden. Selbst gekaufte PPI-Präparate (OCT), die nicht vom Arzt verordnet wurden, sind aufgrund der Datenquelle nicht integriert.

Limitationen stellten im Einzelnen folgende Aspekte dar: Routinedaten enthalten zwar umfassende Angaben zur Verschreibung erstatteter Arzneimittel und zu ärztlichen Diagnosen und Behandlungen, sie enthalten jedoch keine Information zu sozioökonomischen Faktoren (z.B. Bildung, Einkommen, Beruf), Lebensstil-Variablen (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Ernährung) und klinischen Messdaten (z.B. Gewicht und Größe, Blutdruck, Cholesterinwerte, Glukosewerte) der Versicherten. Somit ist eine Adjustierung multivariabler Modelle für diese Faktoren nicht möglich, was mit nicht-adjustiertem Confounding einhergeht, welches wiederum die Effektschätzer verzerren kann. Die Validität und Reliabilität der Daten ist abhängig von der Diagnosestellung und der Erfassung durch die behandelnden Ärzte (besonders als unkritisch angesehene Symptome und Erkrankungen wie z.B. Sodbrennen können systematisch untererfasst sein; Erkrankungen mit verschiedenen Ausprägungen und/oder Schweregraden (z.B. Demenz), für die eine ICD-Kodierungskategorie „nicht näher bezeichnet“ existiert, werden im ambulanten Bereich häufig nicht mit einer spezifischen Diagnose angegeben) (Schubert, I., Ihle, P., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., Rentzsch, M., Stallmann, C., Swart, E., Winkler, C., 2014). Die Routinedaten der AOK und KVB konnten jedoch mit den aktuellsten epidemiologischen Methoden so bearbeitet werden, dass die Ergebnisse viele Schwächen, die bisherige Studien mit Routinedaten aufwiesen, ausgeschlossen oder minimiert wurden. Die Ergebnisse der Routinedaten-Studien zu Fragestellung 1 und 2 sind daher methodisch sehr hochwertig, und zeigen für Demenz ein signifikant erhöhtes Risiko infolge dauerhafter PPI-Einnahme (für alle Präparate); für kardiovaskuläre Endpunkte bestand keine Risikoerhöhung nach PPI-Einnahme.

Die Populationsbasierten Daten der SHIP-Studie enthielten die in den Routinedaten fehlenden Variablen für Einflussfaktoren und Störgrößen (Confounder). Allerdings wurde die Arzneimitteleinnahme nur mit einem Zeitbezug von sieben Tagen erfasst. Hierdurch kann es zu einer Unterschätzung bzw. Fehlklassifikation der PPI-Einnahme gekommen sein. Selbstangaben zu Erkrankungen sind zudem weniger valide als ärztliche Diagnosen. Die MRT-Bildgebung gilt als valides und reliables Instrument zur Diagnostik von Demenz (Kuhn et al., 2021). Auch Biomarker-Messungen werden im üblichen Umfang laborspezifischer

Abweichungen als verlässlich angesehen. Die Qualität der Erfassung von Informationen durch Fragebögen, Untersuchungen und Messprozesse der SHIP-Studie werden durch eine begleitende Qualitätskontrolle ständig überwacht und sichergestellt. Die Bearbeitung von Fragestellung 1 und 2 mittels Bevölkerungsbasierte Studie konnte einen Mechanismus für die Wirkung von PPI auf das vaskuläre Risiko erstmals beim Menschen bestätigen. Die Ergebnisse zu MRT-basierten Hirnstrukturen und der kognitiven Tests zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Einnahme von PPI-Präparaten.

Im Rahmen der Metaanalysen wurden alle eingeschlossenen Studien mit dem ROBINS-I Tool evaluiert – viele Studien schnitten mittelmäßig bis schlecht ab, was bedeutet, dass auch der gemeinsame Schätzer aus der Metaanalyse nur von eingeschränkter Qualität sein kann. Die Metaanalysen wurden unter Beachtung der aktualisierten PRISMA-2020-Leitlinie durchgeführt und sind daher als hochwertig zu bezeichnen. Sensitivitätsanalysen, die nur unter Einbeziehung der methodisch als besser beurteilten Studien durchgeführt wurden, erbrachten daher abweichende Ergebnisse.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studien auf Basis der AOK- und KVB-Routinedaten ergeben sich die Schlussfolgerungen, dass kein negativer Effekt der PPI-Einnahme auf das Risiko für Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall sichtbar ist, möglicherweise aber ein erhöhtes Risiko für Demenz besteht (Fragestellung 1 und 2)

Das Ziel des Projektes, durch die Kombination unterschiedlicher Studientypen und Daten (Triangulation) die Fragestellungen zur Wirkung von PPIs auf Krankheitsendpunkte besser beantworten zu können, ist erreicht worden. Routinedatenstudien und Metaanalysen zu Risiken durch die PPI-Einnahme erbrachten deutliche Ergebnisse; die eher mechanistischen Untersuchungen mit Hilfe von bevölkerungsbasierten Daten der SHIP-Studien fügen sich jedoch nicht vollständig in dieses Bild ein.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Projektergebnisse wurden in Fachzeitschriften publiziert und sind für Wissenschaftler*innen, praktisch tätige Ärzt*innen und die Öffentlichkeit jederzeit zugänglich. Wir gehen davon aus, dass insbesondere die Ergebnisse der Routinedatenstudien aus Arbeitspaket I in zukünftige Systematische Reviews und Metaanalysen einfließen und somit nachhaltigen Einfluss haben werden, da bislang kein eindeutiger Schluss zu den Risiken von PPIs für die Erkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall und Demenz möglich war. Unsere methodischen Ansätze orientierten sich an aktuellen Empfehlungen zur Emulation von Target Trials. Risikostudien und Metaanalysen deuteten darauf hin, dass ein negativer Einfluss von PPIs auf kardiovaskuläre und mentale Gesundheit nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Dezember 2016 erließ die KVB ein Mengenziel für den Einsatz von PPIs, in dem eine Reduktion der Verschreibungen um 10% pro Behandlungsfall angestrebt wurde. Ein Erfolg dieser Maßnahme konnte in unserer Datenanalyse gesehen werden. Weitere Schritte werden jedoch notwendig sein, um Verschreibungen von PPIs gemäß Leitlinien auf das tatsächlich benötigte Maß zu regulieren. Unsere Inanspruchnahme-Analyse lieferte aktuelle Zahlen und Häufigkeiten von On-label und Off-label Indikationen in Bayern, die im Rahmen des Prozesses hilfreich sein werden. Ärzt*innen (insbesondere Hausärzt*innen und Internist*innen) sollten über die möglichen Risiken von PPIs informiert werden, ein sachgerechter, mit dem Patienten ausführlich diskutierter Einsatz der Präparate ist anzuraten. Interaktive Tools, wie

beispielsweise die ARRIBA-Software (10), sollten verstärkt eingesetzt, verbessert und weiterentwickelt und ggf. auch in Praxissoftwares eingebunden werden.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Insgesamt konnten alle in dem Projekt geplanten Auswertungen durchgeführt werden und alle Ergebnisse in Veröffentlichungen dargestellt werden. Es wurden 4 Studienprotokolle und 8 wissenschaftliche Manuskripte geschrieben, davon sind 7 bereits veröffentlicht (Tab. 9).

Tabelle 9: Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Arbeitspaket	Daten- quelle	Typ	Publikation
AP I: Routinedaten- studien	-	Studien- protokoll	Baumeister SE, Rückert-Eheberg IM, Nayeon A. Observational study on the risk of dementia associated with proton pump inhibitor use, European Network of Centres for Pharmakoepidemiology and Pharmacovigilance. http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=32198
AP I: Routinedaten- studien	-	Studien- protokoll	Baumeister SE, Observational study on the risk of myocardial infarction and stroke associated with proton pump inhibitor use. European Network of Centres for Pharmakoepidemiology and Pharmacovigilance http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=32178
AP I: Routinedaten- studien	AOK	Studie	Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, Rückert-Eheberg IM, Güntner F, Günter A, Gerlach R, Tauscher M, Amann U, Linseisen J, Meisinger C, Baumeister SE. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018). <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2021 Oct;54(8):1033-1040. doi: 10.1111/apt.16565. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34476821. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.16565
AP I: Routinedaten- studien	AOK	Studie	Ahn, N, Nolde, M, Günter, A, et al. Emulating a target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using claims data. <i>Eur J Neurol.</i> 2022; 29: 1335– 1343. doi:10.1111/ene.15284 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15284
AP I: Routinedaten- studien	KVB	Studie	Ahn N., Wawro N., Baumeister S.E., Nolde M., Gerlach R., Tauscher M., Günter F., Rückert-Eheberg I.-M., Meisinger C., Linseisen J. Time-varying use of proton pump

			inhibitors and cognitive impairment and dementia: A real-world analysis from Germany Eingereicht bei „Drugs and Aging“
AP IIa: Populationsbe- zogene Studie	SHIP	Studie	Ahn N, Frenzel S, Wittfeld K, Bülow R, Völzke H, Lerch MM, Chenot JF, Schminke U, Nolde M, Amann U, Meisinger C, Linseisen J, Baumeister SE, Grabe HJ, Rückert-Eheberg IM. Lack of association between proton pump inhibitor use and brain aging: a cross-sectional study. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2021 Jul;77(7):1039-1048. doi: 10.1007/s00228-020-03068-8. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442768; PMCID: PMC8184524. https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-03068-8
AP IIb: Biomarker Studie	SHIP	Studie	Nolde M, Bahls M, Friedrich N, Dörr M, Dreischulte T, Felix SB, Rückert-Eheberg IM, Ahn N, Amann U, Schwedhelm E, Völzke H, Lerch MM, Linseisen J, Meisinger C, Baumeister SE. Association of proton pump inhibitor use with endothelial function and metabolites of the nitric oxide pathway: A cross-sectional study. <i>Pharmacotherapy</i> . 2021 Feb;41(2):198-204. doi: 10.1002/phar.2504. Epub 2021 Feb 4. Erratum in: <i>Pharmacotherapy</i> . 2022 Apr;42(4):362. PMID: 33465818. https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2504
AP IIIa: Identifikation von Risikogruppen	KVB	Studie	Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, Tauscher M, Gerlach R, Güntner F, Günter A, Meisinger C, Linseisen J, Amann U, Baumeister SE. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2022 Apr;78(4):657-667. doi: 10.1007/s00228-021-03257-z. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34877614; PMCID: PMC8927002. https://doi.org/10.1007/s00228-021-03257-z
AP IIIb: Metaanalysen	-	Studien- protokoll	Ina-Maria Rückert-Eheberg, Nayeon Ahn. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? Systematic review and meta-analysis with a focus on bias-analysis. PROSPERO https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=197968
AP IIIb: Metaanalysen	-	Studien- protokoll	Michael Nolde, Ina-Maria Rückert-Eheberg. Proton pump inhibitors and the risk of incident myocardial infarction, incident stroke and cardiovascular mortality independent

			of Clopidogrel: A Systematic review, meta-analysis and bias analysis. PROSPERO https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=197513
AP IIIb: Metaanalysen	-	Meta-analyse	Ahn, N, Nolde, M, Krause, E, et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2023; 89(2): 602- 616. doi:10.1111/bcp.15583 https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15583
AP IIIb: Metaanalysen	-	Meta-analyse	Ahn, N, Nolde, M, Krause, E, et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2023; 89(2): 602- 616. doi:10.1111/bcp.15583 https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15583

10. Literaturverzeichnis

- Abrahami, D., McDonald, E. G., Schnitzer, M. & Azoulay, L. (2020). Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ open*, 10(12), e041529. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041529>
- Fischbach, W., Malfertheiner, P [P.], Lynen Jansen, P., Bolten, W., Bornschein, J., Buderus, S., Glocker, E., Hoffmann, J. C., Koletzko, S., Labenz, J., Mayerle, J., Miehlke, S., Mössner, J., Peitz, U., Prinz, C., Selgrad, M., Suerbaum, S., Venerito, M [M.] & Vieth, M. (2016). S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 54(4), 327–363. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102967>
- Freedberg, D. E., Kim, L. S. & Yang, Y.-X. (2017). The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 152(4), 706–715. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>
- Hálfðánarson, Ó. Ö., Pottegård, A., Björnsson, E. S., Lund, S. H., Ogmundsdottir, M. H., Steingrímsson, E., Ogmundsdottir, H. M. & Zoega, H. (2018). Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic advances in*

- gastroenterology*, 11, 1756284818777943.
<https://doi.org/10.1177/1756284818777943>
- Hernán, M. A. & Robins, J. M. (2016). Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *American journal of epidemiology*, 183(8), 758–764. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>
- Koop, H., Fuchs, K. H., Labenz, J., Lynen Jansen, P., Messmann, H., Miehle, S., Schepp, W. & Wenzl, T. G. (2014). S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):AWMF Register Nr. 021-013 [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52(11), 1299–1346. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385202>
- Kuhn, T., Becerra, S., Duncan, J., Spivak, N., Dang, B. H., Habelhah, B., Mahdavi, K. D., Mamoun, M., Whitney, M., Pereles, F. S., Bystritsky, A. & Jordan, S. E. (2021). Translating state-of-the-art brain magnetic resonance imaging (MRI) techniques into clinical practice: multimodal MRI differentiates dementia subtypes in a traditional clinical setting. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 11(9), 4056–4073. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1355>
- Lassalle, M., Le Tri, T., Bardou, M., Biour, M., Kirchgessner, J., Rouby, F., Dumarcet, N., Zureik, M. & Dray-Spira, R. (2020). Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *European journal of clinical pharmacology*, 76(3), 449–457. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02810-1>
- Malferteiner, P [Peter], Kandulski, A. & Venerito, M [Marino] (2017). Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(12), 697–710. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.117>
- Moayyedi, P., Eikelboom, J. W., Bosch, J., Connolly, S. J., Dyal, L., Shestakovska, O., Leong, D., Anand, S. S., Störk, S., Branch, K. R. H., Bhatt, D. L., Verhamme, P. B., O'Donnell, M., Maggioni, A. P., Lonn, E. M., Piegas, L. S., Ertl, G., Keltai, M., Brun, N. C., . . . Yusuf, S. (2019). Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*, 157(3), 682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
- Pottegård, A., Broe, A., Hallas, J., Muckadell, O. B. S. de, Lassen, A. T. & Lødrup, A. B. (2016). Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 9(5), 671–678. <https://doi.org/10.1177/1756283X16650156>
- Schubert, I., Ihle, P., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., Rentzsch, M., Stallmann, C., Swart, E., Winkler, C. (2014). *Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Gutachten: Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten* [Gutachten]. Universität zu Köln.
- Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber J. - Editors. (2020). *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., . . . Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-

randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, i4919.

<https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Suissa, S. & Suissa, A. (2018). Proton-pump inhibitors and increased gastric cancer risk: time-related biases. *Gut*, 67(12), 2228–2229. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315729>

Targownik, L. (2018). Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *The American journal of gastroenterology*, 113(4), 519–528.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2018.29>

Tett, S. E., Sketris, I., Cooke, C., van Zanten, S. V. & Barozzi, N. (2013). Differences in utilisation of gastroprotective drugs between 2001 and 2005 in Australia and Nova Scotia, Canada. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(7), 735–743.

<https://doi.org/10.1002/pds.3442>

11. Anhang

Nicht zutreffend

12. Anlage

Nicht zutreffend