

## Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA

JAMA 2013; 310 (22): 2435-2442

### Zusammenfassung / Fazit

In der Fallkontrollstudie wurde bei Versicherten der Kaiser Permanente der Zusammenhang zwischen einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und der vorherigen Einnahme von magensäurehemmenden Medikamenten, Protonenpumpenhemmer (PPIs) und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>RAs) untersucht.

In der Patientengruppe mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel erhielten mehr Teilnehmer magensäurehemmende Medikamente als in der Kontrollgruppe ohne Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel. Sowohl die zwei- und mehrjährige Einnahme von PPIs als auch die von H<sub>2</sub>RAs ging mit einem erhöhten Risiko für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (65 % bzw. 25 %) einher. Dosierungen von mehr als 1,5 Tabletten PPIs am Tag wiesen einen stärkeren Zusammenhang mit einem Mangel auf als eine Dosierung von 0,75 Tabletten pro Tag.

Eine zurückliegende und eine aktuelle Einnahme von Magensäureinhibitoren ist signifikant mit einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel assoziiert. Diese Erkenntnis sollte bei der Abwägung von Nutzen und Risiken bei der Verabreichung der Medikation berücksichtigt werden.

### Einleitung / Problemstellung

Ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel ist relativ häufig, vor allem bei älteren Menschen. Bleibt er unbehandelt, kann er zu ernsthaften medizinischen Komplikationen führen wie Demenz, neurologische Schädigungen, Anämie und anderen Folgen, die irreversibel sein können. Nach Daten des National Health and Nutrition Examination Survey haben in den Vereinigten Staaten schätzungsweise 3,2 % der Erwachsenen älter als 50 Jahre niedrige Vitamin B<sub>12</sub>-Serumwerte. Andere Studien berichten von 5-15 %.

Ein Risikofaktor des Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels kann die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPIs) sein. In den Vereinigten Staaten zählen Säureblocker zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten. PPIs und Histamin 2-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>RAs), die beide die Bildung der Magensäure unterdrücken, können zu einer Malabsorption von Vitamin B<sub>12</sub> führen. Magensäure wird benötigt, um das Vitamin für seine Absorption vom mit der Nahrung aufgenommenen Protein abzuspalten. Zudem wird sie von den gleichen Zellen produziert, die auch den Intrinsic Faktor bilden, der für die Vitamin B<sub>12</sub>-Absorption erforderlich ist.

Studien, in denen der Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel untersucht wurde, haben sich bisher vorwiegend auf kleine Probandengruppen älterer Menschen fokussiert und zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt. Bislang liegen keine großen bevölkerungsbasierten Studien zu dieser Thematik vor.

### Thema / Ziel der Studie

◆ In dieser Fallkontrollstudie wird der Zusammenhang untersucht zwischen der Einnahme von magensäurehemmenden Medikamenten und dem Risiko für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel innerhalb eines großen ambulanten Probandenkollektivs.

### Studien-Design / Methoden

- ◆ An der Fallkontrollstudie nahmen 25.956 Patienten mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (Fälle) und 184.199 Patienten ohne Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (Kontrollgruppe) aus Nord-Kalifornien teil. Die Teilnehmer waren Versicherte des US-amerikanischen Gesundheitsdienstleisters Kaiser Permanente.
- ◆ Der Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich von Januar 1997 bis Juni 2011.
- ◆ Es wurde die mittlere tägliche Dosis der Einnahme von Tabletten errechnet und in drei Kategorien unterteilt: weniger als 0,75 Tabletten, 0,75 bis 1,49 Tabletten und 1,5 Tabletten pro Tag.
- ◆ Bei der primären PPI-Analyse wurden Patienten berücksichtigt, die mindestens zwei Jahre lang PPIs eingenommen hatten. Da PPIs stärker wirksam sind als H<sub>2</sub>RAs, wurde auch die Einnahme von H<sub>2</sub>RAs miteinbezogen. Die primäre H<sub>2</sub>RAs-Analyse beschränkte sich auf die Medikation von ausschließlich H<sub>2</sub>RAs für mindestens zwei Jahren.
- ◆ Es wurden die Standard-Analysemethoden zur Auswertung von Fallkontrollstudien und die logistische Regression für multiple angepasste Kontrollgruppen verwendet. Die Odds Ratio wurde zur Schätzung des Risikos errechnet.

### Studienergebnisse

- ◆ Die Fallgruppe war überwiegend weiblich (57,4%), im Alter von 60 Jahren und älter (67,2%) und nicht-lateinamerikanischer Herkunft (68,4%).
- ◆ Von den Teilnehmern mit einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel erhielten 3.120 (12,0%) für zwei Jahre und länger PPIs und 1.087 (4,2%) H<sub>2</sub>RAs, 21.749 (83,8%) wurden weder PPIs noch H<sub>2</sub>RAs verschrieben. Bei der Kontrollgruppe erhielten 13.210 (7,2%) für zwei und mehr Jahre PPIs, 5.897 (3,2%) H<sub>2</sub>RAs und 165.092 (89,6%) keine der beiden Medikamente.
- ◆ Ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel trat unter PPI-Medikation häufiger auf als ohne (OR 1,65 [95% CI, 1,58-1,73]). Das galt auch für die Einnahme von H<sub>2</sub>RAs (OR 1,25 [95% CI, 1,17-1,34]).
- ◆ Bei der Einnahme von PPIs war die höchste Dosis von 1,5 und mehr Tabletten pro Tag stärker mit einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (OR 1,95 [95% CI, 1,77-2,15]) assoziiert als bei geringeren Dosierungen von 0,75 bis 1,49 Tabletten pro Tag (OR 1,55 [95% CI, 1,46-1,64]) und weniger als 0,75 Tabletten pro Tag (OR 1,63 [95% CI, 1,48-1,78]).
- ◆ Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$  für Trend) der Häufigkeit des Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels mit längerer Medikationsdauer von PPIs, der vor allem auf die Unterschiede zwischen Einnahme und Nichteinnahme zurückzuführen war – mit Ausnahme der Verabreichung von zwei und mehr Jahren. Bei der H<sub>2</sub>RAs-Medikation zeigte sich diese Assoziation nicht.
- ◆ Die Stärke der Assoziation zwischen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und PPI-Einnahmen verringerte sich nach Beendigung der Medikation.
- ◆ Der Zusammenhang zwischen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und PPI-Einnahme war bei den Teilnehmern unter 30 Jahren am stärksten und verringerte sich mit zunehmendem Alter. Die Assoziation war bei Frauen ausgeprägter als bei Männern. Bei der ethnischen Zugehörigkeit bestand kein Unterschied.

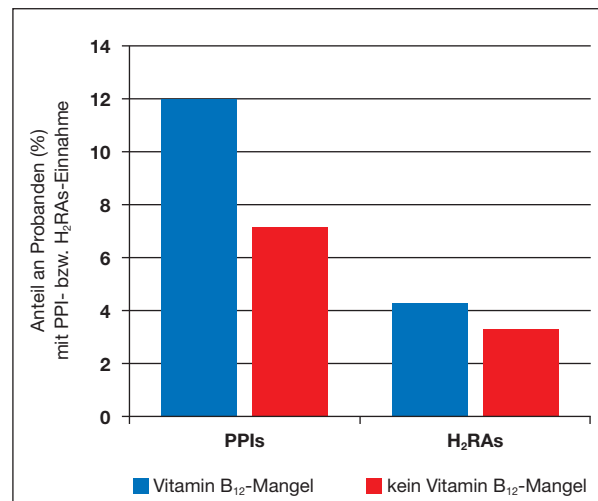


Abb. 1: Anteil der Patienten (%) mit Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPIs) bzw. H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>RAs) von zwei Jahren und länger beim Vergleich von Teilnehmern mit und ohne Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

### Fazit

Die Ergebnisse der Fallkontrollstudie zeigen, dass eine Einnahme von Protonenpumpenhemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten über mindestens zwei Jahre mit einem erhöhten Risiko eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels assoziiert ist. Die Dosierung und die Dauer der Medikation spielen hierbei ebenfalls eine Rolle. Auch wenn die Autoren Einflussfaktoren nicht vollständig ausschließen können, identifiziert die Einnahme dieser Medikamente eine Personengruppe mit erhöhtem Risiko für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, unabhängig von anderen Risikofaktoren.

Die Autoren betonen, dass diese Ergebnisse nicht gegen die Einnahme von säurehemmenden Medikamenten bei Personen mit klarer Indikation sprechen. Ihrer Ansicht nach sollten Mediziner beim Verschreiben dieser Medikamente achtsam sein und die Dosierung so niedrig wie möglich wählen.