

https://www.doccheck.com/de/detail/articles/52923-ppi-auf-lange-sicht-kein-boesewicht?utm_source=DC-Newsletter&utm_medium=email&utm_campaign=DocCheck-News_2026-03-09&utm_content=asset&utm_term=article&dcuid=dcp_77fc33cbb792d38ae04a46fd0fec2ed4&sc_src=email_7350942&sc_lid=778565639&sc_lid=225291

PPI: Auf lange Sicht kein Bösewicht

Langzeittherapien mit **Protonenpumpenhemmern** erhöhen das Risiko für Magenkarzinome – so der Verdacht. Jetzt gibt's Entwarnung. Warum dennoch Vorsicht geboten ist.

Dipl.-Chem. Michael van den HeuvelMedizinjournalist/in

Protonenpumpenhemmer (PPI) zählen seit Jahren zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln – sowohl in Deutschland als auch international. Ihre wichtigste Indikation ist die gastroösophageale Refluxkrankheit, die in westlichen Ländern 15 bis 20 Prozent aller Menschen betrifft. Seit Einführung der PPI in den 1980er-Jahren steht jedoch die Frage im Raum, ob eine dauerhafte Säureblockade langfristig das Risiko für Magenkrebs erhöhen könnte. Darauf deuten zumindest epidemiologische Studien hin.

Mehr PPI, mehr Magenkrebs?

Eine systematische Auswertung der verfügbaren epidemiologischen Evidenz aus den Jahren 2006 bis 2023, darunter 33 Originalstudien, 21 Metaanalysen und 3 Umbrella-Analysen, zeigt konsistent eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPI und einem erhöhten Risiko für Magenkrebs. In 20 von 21 Metaanalysen lagen die gepoolten relativen Risiken zwischen 1,3 und 2,9. Als mögliche Erklärung diskutieren die Autoren mechanistische Hypothesen: Durch die Hemmung der Magensäureproduktion kommt es zu einer kompensatorischen Hypergastrinämie mit erhöhten Gastrin-Serumspiegeln. Gastrin wiederum stimuliert enterochromaffin-ähnliche Zellen sowie Belegzellen der Magenschleimhaut und könnte so proliferative Prozesse fördern.

Allerdings waren viele randomisierte Studien zu klein, um belastbare Aussagen zu ermöglichen. Und Beobachtungsstudien sind anfällig für Verzerrungen. Hinzu kommt die Schwierigkeit, die Effekte einer *Helicobacter pylori*-Infektion und deren Eradikation klar von möglichen PPI-Effekten zu trennen. Zahlreiche Untersuchungen hatten darüber hinaus erhebliche methodische Schwächen: etwa PPI-Verordnungen kurz vor der Krebsdiagnose oder fehlende Analysen zur notwendigen Latenzzeit. Genau an diesen kritischen Punkten setzt die nun publizierte Studie an.

Multinationale Registerstudie mit mehr als 17.000 Teilnehmern

Die Arbeitsgruppe um Jesper Lagergren analysierte im Rahmen der NordGETS-Studie bevölkerungsweite Registerdaten aus Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden. Erfasst wurden alle Fälle von nicht-kardialen Magenadenokarzinomen zwischen 1994 und 2020. Insgesamt gingen Daten von 17.232 Patienten in die Analyse ein. Jedem Fall wurden 10 nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr und Land gematchte Kontrollpersonen gegenübergestellt. Insgesamt gab es 172.297 Kontrollen. Die Exposition von PPI wurde – anders als in älteren Studien – klar definiert: Als Langzeitanwendung galt eine kumulative PPI-Einnahme von mehr als einem Jahr innerhalb der 5 Jahre vor dem Indexdatum. Entscheidend war dabei, dass die letzten 12 Monate vor der Krebsdiagnose beziehungsweise vor dem Vergleichsdatum bei den Kontrollen nicht berücksichtigt wurden. Damit wollten die Autoren verhindern, dass frühe Symptome einer noch nicht diagnostizierten Krebserkrankung zur PPI-Verordnung geführt hatten und fälschlich als Ursache interpretiert werden.

Darüber hinaus haben Forscher ausschließlich das nicht-kardiale Adenokarzinom untersucht. Tumoren des Mageneingangs (Kardia) wurden bewusst ausgeschlossen, da sie eng mit Reflux assoziiert sind – also genau jener Indikation, für die PPI primär verordnet werden. Ihr Ziel war, eine klassische „Confounding by Indication“-Problematik zu vermeiden. Ein weiterer methodischer Schwerpunkt lag auf der Adjustierung relevanter Risikofaktoren. Neben Alter, Geschlecht und Land wurden unter anderem *Helicobacter pylori*-Eradikation, eine Ulkus-Anamnese, Nikotin- und Alkohol-assoziierte Erkrankungen, Adipositas beziehungsweise Typ-2-Diabetes sowie die Einnahme von Metformin, NSAR und Statinen berücksichtigt.

Gerade der Magenkeim *Helicobacter pylori* (HP) ist ein entscheidender Faktor: Die chronische Infektion gilt als Hauptursache des nicht-kardialen Magenkarzinoms. Gleichzeitig erhalten Patienten mit HP-assoziierten Ulzera häufig PPI im Rahmen einer Eradikationstherapie. Wird dieser Zusammenhang nicht adäquat adjustiert, entsteht leicht der Eindruck eines medikamentös bedingten Krebsrisikos.

Ergebnis: Kein erhöhtes Risiko unter PPI-Langzeittherapien

Nach multivariabler Adjustierung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen langfristiger PPI-Einnahme und dem nicht-kardialen Adenokarzinom des Magens. Die adjustierte Odds Ratio lag bei 1,01. Interessanterweise war in der unadjustierten Analyse zunächst ein erhöhtes Risiko zu erkennen. Dieses verschwand jedoch vollständig nach Berücksichtigung möglicher Confounder, insbesondere der *Helicobacter*-assoziierten Variablen. Zur Validierung der Ergebnisse haben die Autoren zusätzlich die Langzeiteinnahme von H2-Rezeptorantagonisten wie Ranitidin untersucht. Dieses Vergleichsmedikament dient als methodischer Negativkontroll-Indikator, da es ähnliche Indikationen wie PPI hat, aber nicht im Verdacht steht, Karzinome zu fördern. Die parallelen Ergebnisse stärken die Validität der Studie erheblich. Auch hier fand sich kein erhöhtes Risiko.

Warum frühere Studien zu anderen Ergebnissen gekommen sind

Besonders aufschlussreich sind die Zusatzanalysen der Autoren. Sie sollten Hinweise geben, warum ältere Studien zu teils unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Verkürzten sie die „Ausschlussfrist“ vor der Diagnosestellung von 12 Monaten auf 6 Monate, zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko durch PPI. Auch eine Untersuchung der Kurzzeitanwendung unter einem Jahr führte zu positiven Assoziationen. Ebenso stieg das Risiko, wenn kardiale Tumoren einbezogen oder *Helicobacter*-Variablen nicht adjustiert wurden.

Diese Analysen verdeutlichen, wie methodische Details das Ergebnis verzerren können. Die Summe kleiner Verzerrungen kann in Metaanalysen zu scheinbar robusten, tatsächlich jedoch falsch-positiven Zusammenhängen führen. Auch aus biologischer Sicht geben die Daten Entwarnung. Langfristige PPI-Therapien führen zwar zu Hypergastrinämie und zur Bildung von Fundusdrüsenpolypen. Doch für eine maligne Transformation dieser Schleimhautveränderungen gibt es beim Menschen bislang keine überzeugenden Belege. Eine atrophische Gastritis wiederum entsteht durch HP und nicht durch eine Säureblockade.

Entwarnung aus onkologischer Sicht – Risiken gibt es dennoch

Die Registerstudie zeigt nach sorgfältiger Kontrolle methodischer Verzerrungen keinen Zusammenhang zwischen langfristiger PPI-Anwendung und nicht-kardialen Magenadenokarzinom. Frühere Hinweise auf ein erhöhtes Risiko lassen sich weitgehend durch Bias und unzureichende Adjustierung erklären. Damit geben die Autoren aus onkologischer Sicht Entwarnung.

Dennoch ist eine rationale Indikationsstellung essenziell. PPI sind mit anderen potenziellen Nebenwirkungen assoziiert, darunter *Clostridioides difficile*-Infektionen, Elektrolytstörungen oder ein höheres Osteoporose-Risiko. Die Therapie sollte regelmäßig überprüft und gegebenenfalls im Zuge eines Deprescribing auch wieder beendet werden.

Quelle:

Duru et al.: Long term use of proton pump inhibitors and risk of stomach cancer: Population based case-control study in five Nordic countries. *BMJ*, 2026.