

Interaktionen mit Protonenpumpenblockern

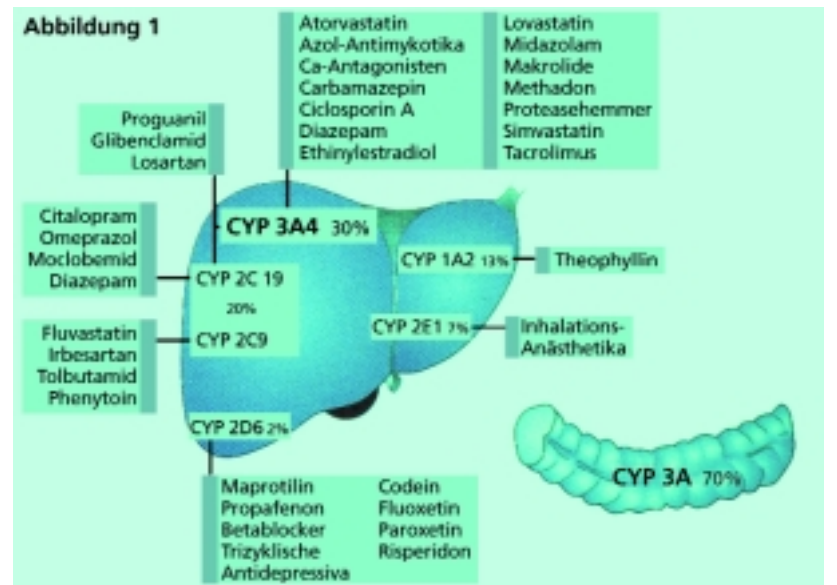
An den Haaren herbeigezogen oder haarscharf beobachtet?

BASEL – In der jüngsten Vergangenheit haben Interaktionen mehrfach für Schlagzeilen gesorgt, Medikamente wurden vom Markt genommen oder zumindest mit Warnhinweisen versehen. Haben wir alles unter Kontrolle? Sicherlich nicht, denn häufig stimmt das, was der Arzt verordnet, nicht im entferntesten mit dem überein, was der Patient einnimmt. Gefährliche Cocktails sind keine Seltenheit. Empfehlung für die Praxis: Wenn Präparate mit vergleichbarem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil verfügbar sind, sollte stets der Vertreter mit dem geringsten Interaktionspotential bevorzugt werden, auch bei den Protonenpumpenblockern.

Bei den Interaktionen sollte man das alte Sprichwort nicht ausser Acht lassen: Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser. Es reicht eben nicht aus, wenn man in der eigenen Verordnungspraxis riskante Kombinationen vermeidet, eine entsprechende Interaktions-Software auf dem Praxiscomputer installiert. Denn es gibt zwei wesentliche Faktoren, die man nicht steuern kann: die Selbstmedikation (nicht

zu unterschätzen) und die Verordnungen der ärztlichen Kollegen, die der Patient mit keinem Wort erwähnt. Professor Dr. Jürgen Drewe, Departement für Klinische Pharmakologie, Kantonsspital Basel, konnte kürzlich im Rahmen einer Dissertation zeigen, dass die Medikamenten-Anamnese häufig unvollständig ist. Beim Vergleich mit den Daten der Krankenversicherung des Patienten stellte sich heraus, dass der Arzt über einen grossen Teil der Komedikationen nicht Bescheid wusste. Für die Praxis bedeutet das: Der einzelne Arzt kann das Interaktionsrisiko nicht vollständig über seine wohl über-

legte Verschreibung kontrollieren. Er kann aber, so Prof. Drewe, Medikamente mit fehlender oder sehr geringer Interaktionswahrscheinlichkeit verordnen. So treten selbst dann keine Probleme auf, wenn ein Kollege weitere Medikamente zusätzlich einsetzt.



Interaktionen in der Praxis

Risikominderung als entscheidendes Ziel

Interview (Ausschnitt) mit Herrn Prof. Dr. Jürgen Drewe, Dep. für Klinische Pharmakologie, Kantonsspital Basel



Prof. Dr. Jürgen Drewe

?Herr Prof. Drewe, das Cytochrom-P450-System der Leber ist der entscheidende Ort des Geschehens, wenn es um Interaktionen geht. Welche Enzymfamilien spielen beim Stoffwechsel von Medikamenten eine besonders wichtige Rolle, welche sind weniger relevant?

Die mit Abstand wichtigste Untergruppe des Cytochrom-P450-Systems ist der Subtyp 3A4 (CYP 3A4). Denn etwa 50% aller modernen Medikamente (z.B. Ciclosporin, Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Statine, Kalziumantagonisten sowie einige Zytostatika und die HIV-Proteaseinhibitoren) werden über diesen Subtyp abgebaut (Abb. 1). Entscheidend ist, dass viele Medikamente mit geringer therapeutischer Breite durch das CYP 3A4 metabolisiert werden – und aufgrund des engen therapeutischen Fensters dürfen die Blutspiegel derartiger Arzneimittel nur eine geringe Streubreite aufweisen. Deshalb ist die Hemmung und Induk-

tion dieses Subtyps in der Regel mit ausgeprägteren Konsequenzen verbunden als bei den anderen Subtypen. Das CYP 3A4 kann aber nicht nur durch Medikamente wie Erythromycin, Clarithromycin, Ketoconazol oder Ritonavir stark gehemmt werden, sondern beispielsweise auch durch Grapefruitsaft. Auf der anderen Seite können Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin sowie Johanniskraut-Extrakt eine beachtliche Enzyminduktion bewirken. Durch diese Beeinflussung der CYP 3A4-Aktivität kann es zu einer erheblichen Veränderung der Medikamenten-Konzentration kommen, wie sich das am Beispiel von Midazolam zeigen liess. Die Konzentrationen dieses kurzwirkenden Benzodiazepins können um den Faktor 400 variieren – je nachdem, ob das CYP 3A4 durch Clarithromycin blockiert oder die Enzymaktivität durch Vorbehandlung mit Rifampicin erhöht wurde. Damit steht die klinische Relevanz solcher Interaktionen ausser Frage.

Zu den anderen wichtigen Subtypen gehört das CYP 2D6, das für den Abbau einiger Betablocker, Antidepressiva und Neuroleptika sowie einiger Analgetika bedeutsam ist. Der Subtyp 2C9 ist z.B. für den Abbau von nichtsteroidalen Antirheumatika, Angiotensin-II-Antagonisten, Cumarinen und einigen oralen

Antidiabetika verantwortlich. Der Subtyp 2C19 schliesslich baut Diazepam, Imipramin, einige Antiepileptika (z.B. Phenytoin), einige Antidepressiva und die Protonenpumpenblocker (PPI) ab.

?Wie sieht es bei den Protonenpumpenblockern (PPI) aus – wie werden diese verstoffwechselt und mit welchen Konsequenzen hinsichtlich des Interaktionspotentials? Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen PPI?

Sämtliche PPI werden über den Subtyp CYP 2C19 abgebaut. Omeprazol ist jedoch auch noch ein schwaches Substrat von CYP 3A4; Omeprazol und Lansoprazol fungieren darüber hinaus als Inhibitoren von CYP 2C19 und Induktoren von CYP 1A2, während Lansoprazol zusätzlich einen schwachen Hemmeffekt auf das CYP 2D6 ausübt.

Die PPI verfügen alle über eine sehr gute, vergleichbare Wirksamkeit auf Milligrammbasis und sind gut verträglich. Wenn die PPI bei jüngeren, ansonsten gesunden Personen eingesetzt werden, darf man davon ausgehen, dass alle Vertreter in puncto Verträglichkeit unproblematisch sind. Kritisch kann es hingegen bei multimorbiden Patienten werden, insbesondere im höheren Lebensalter; dann kom-

men Unterschiede zwischen den einzelnen PPI in Bezug auf das Interaktionspotential zum Tragen. Pantoprazol ist der PPI mit dem geringsten Interaktionspotential, da für die Metabolisierung zusätzlich ein alternativer Stoffwechselweg verfügbar ist. Dabei handelt es sich um eine nicht sättigbare Phase-II-Reaktion mit Sulfatierung des dealkylierten Pantoprazol-Metaboliten.

Während mit anderen PPI bereits Interaktionen mit einer ganzen Reihe von Medikamenten beschrieben wurden bzw. nicht ausgeschlossen werden können, stellt Pantoprazol diesbezüglich eine Ausnahme dar. Auch wenn bisher keine dramatischen PPI-Zwischenfälle bekannt wurden, können sich schwache Interaktionen bei Multimorbidität und Polypharmazie zur klinisch relevanten Interaktion aufsummieren.

?Hat sich das Interaktionspotential von Omeprazol durch den Einsatz des S-Omeprazols (Esomeprazol) reduziert?

Es wird immer wieder betont, dass S-Omeprazol ein günstigeres Interaktionsprofil habe als das razeemische Omeprazol – doch diese Behauptung würde ich nicht unterschreiben. Denn es ist ja bekannt, dass R-Omeprazol nur zu etwa 2%

über das CYP 3A4 abgebaut wird, während es bei S-Omeprazol immerhin 27% sind. So gesehen, wird die gegenüber Omeprazol verbesserte Bioverfügbarkeit (die aber immer noch deutlich unter derjenigen von Pantoprazol liegt) mit einem erhöhten Interaktionsrisiko erkauft. Und wie bereits erwähnt, ist das CYP 3A4 durch die Vielzahl moderner Medikamente, die es verstoffwechselt, ein für Interaktionen besonders kritischer Subtyp.

?Wie sehen Sie die Rolle der Polypharmazie in der Praxis?

Bekanntlich nimmt die Häufigkeit von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit der Zahl der eingesetzten Präparate zu. Ich möchte jedoch darauf hinweisen, dass ein Teil der Interaktionen häufig dadurch zustande kommt, dass Patienten von verschiedenen Ärzten parallel behandelt werden – ohne dass der eine Kollege von den Aktivitäten und Verordnungen des anderen weiss. Oft denkt wohl auch der Patient, dass er dem Gastroenterologen, den er wegen Magenproblemen aufsucht, keine Rechenschaft darüber schuldig ist, dass er auch noch beim Rheumatologen oder Neurologen in Behandlung ist.