

Wunderwerk Protonenpumpe

# Die PPI im Wirksamkeits- und Verträglichkeitsvergleich

KONSTANZ – Die Palette der therapeutisch verfügbaren Protonenpumpenblocker (PPI) hat sich seit der Einführung von Omeprazol beachtlich erweitert, und neue Vertreter der Substanzklasse drängen auf den Markt. Was die PPI auf verschiedenen Ebenen zu bieten haben, erläuterte Professor Dr. Wolfgang Kromer, Konstanz. Den Reflux-

und Ulkuspatienten kommt es in erster Linie auf die rasch einsetzende Schmerzbefreiung und Abheilung der Läsionen an. Diesbezüglich werden sie von Pantoprazol nicht enttäuscht. Aber auch bei der günstigen Nutzen-Risiko-Relation und dem minimalen Interaktionsrisiko kann Pantoprazol Pluspunkte für sich verbuchen.



Prof. Dr. Wolfgang Kromer, Konstanz

zol genügend Zeit, in schwach sauren Gewebekompartimenten unerwünschte SH-Reaktionen einzugehen.

**?** Von der pH-Selektivität zur Organselektivität – auch hier unterscheiden sich die PPI nicht unerheblich?

**Prof. Kromer:** Die Organselektivität ist das eigentliche Ziel. Wenn eine PPI-Prodrug nur bei pH 1 bis 2 ausreichend schnell aktiviert wird, bleibt die Aktivierung in schwach sauren Gewebekompartimenten aus. Ich denke dabei an die Lysosomen des unspezifischen Immunsystems oder die sekretorischen Vesikel des Nervensystems, die natürlich von der PPI-Wirkung verschont bleiben sollen.

Entscheidend ist also die pH-Selektivität der Prodrug-Aktivierung, denn darauf beruht zum guten Teil die Sicherheit eines PPI.

Pantoprazol zeigt die beste pH-Selektivität, Rabeprazol die mit Abstand schlechteste. Omeprazol und Lansoprazol liegen dazwischen. Ihre zu Pantoprazol vergleichsweise schlechte pH-Selektivität birgt das Risiko von SH-Reaktionen in sich, z.B. in den erwähnten Lysosomen des unspezifischen Immunsystems.

In der Fachinformation zu Rabeprazol werden Inzidenzen von 2 bis 5% für Rhinitis, Pharyngitis und Infektionen allgemein angegeben; das ist zwar noch nicht beweisend, lässt aber zumindest aufhorchen. Zum Vergleich: in den klinischen Studien mit Pantoprazol wurden für die gleichen unerwünschten Ereignisse Inzidenzen von nur 0,12 bis 0,14% gefunden.

Bei einer Reihe von therapeutisch verwendeten, optisch aktiven Naturstoffen zeigte sich, dass die beiden Enantiomere teilweise quantitativ, teils aber auch qualitativ unterschiedliche Wirkungen aufweisen. Das gilt auch für einige synthetisch gewonnene Arzneimittel. Dass sämtliche PPI bisher als Razaemate verwendet wurden, hat seinen guten Grund: die Unterschiede in den Eigenschaften der beiden Enantiomere haben klinisch keine Bedeutung.

**?** Welche Bedeutung hat die optische Aktivität bei der

Auswahl des PPI? Bei Esomeprazol, das inzwischen anstelle des razemischen Omeprazols propagiert wird, handelt es sich um das S-Enantiomer. Gibt es auch von den anderen PPI diese isomeren Vertreter?

**Prof. Kromer:** Alle PPI sind Gemische aus zwei Enantiomeren und werden derzeit auch als sogenannte Razaemate angeboten. Für Lansoprazol, Omeprazol und Pantoprazol wurden in-vitro-Experimente durchgeführt, die keinerlei Vorteil eines der beiden Enantiomere gegenüber dem jeweiligen Razaemat erkennen lassen.

Dass nun doch Esomeprazol auf den Markt kommt, hängt wohl eher mit den auslaufenden Patenten für Omeprazol zusammen: Esomeprazol ermöglicht es, eine neue Patentlaufzeit zu nutzen. Auch bietet dies eine gute Möglichkeit, ohne Aufhebens die früher zu niedrig gewählte Akutdosis von 20 mg Omeprazol nun endgültig auf die richtige Dosis von 40 mg zu optimieren.

**?** Spielt die optische Aktivität nicht nur eine Rolle, solange der PPI als Prodrug vorliegt, weil durch die Sulfenamidbildung die Struktur so verändert wird, dass das optisch aktive Zentrum wegfällt?

**Prof. Kromer:** Sie sprechen einen wesentlichen Punkt an: tatsächlich werden beide Enantiomere sämtlicher PPI in das gleiche zyklische Sulfenamid umgewandelt, das achiral und nicht mehr optisch aktiv ist. Da erst dann die Interaktion mit der Protonenpumpe erfolgt, ist pharmakodynamisch kein Unterschied zu erwarten. Entsprechend sind auch die experimentellen Daten.

**?** Wenn aus Esomeprazol das selbe Sulfenamid entsteht wie aus Omeprazol, dann ist die optische Aktivität für die Wirkung in der Protonenpumpe also bedeutungslos?

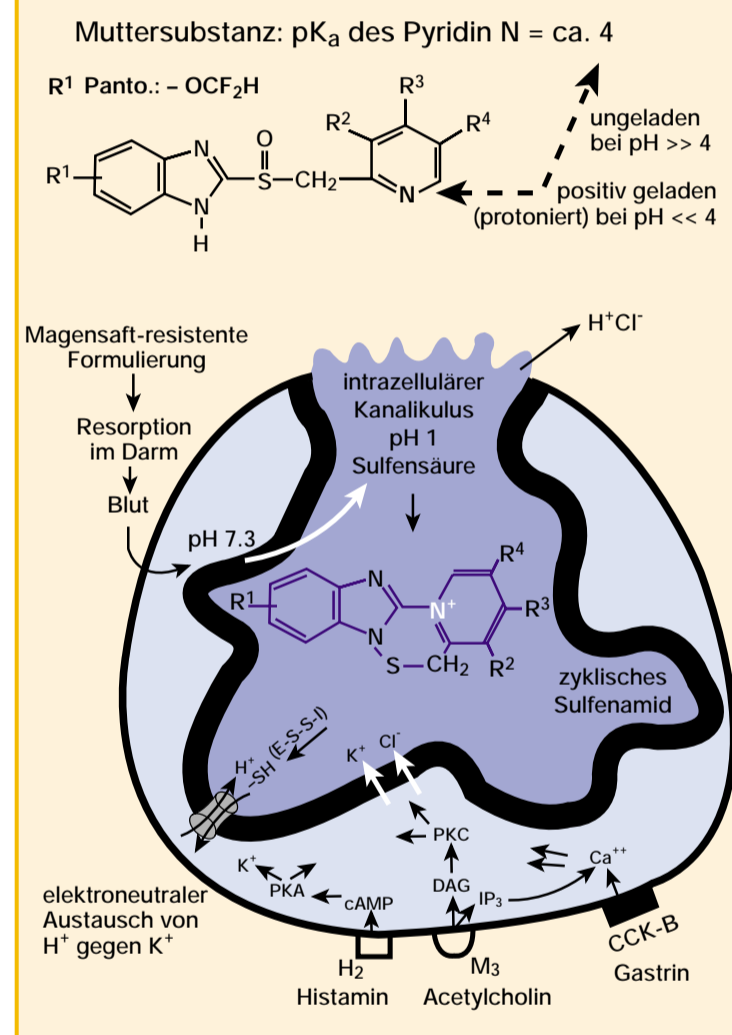
**Prof. Kromer:** Neben der pharmakodynamischen Interaktion des Wirkstoffs mit der Pumpe gibt es einen zweiten Gesichtspunkt: Leberenzyme metabolisieren vielfach Enantiomere eines Arzneistoffs unterschiedlich schnell. Aber bedenken Sie: die Metabolisierungsgeschwindigkeit für das R-Enantiomer

beispielsweise von Omeprazol ist allenfalls mässiggradig schneller als für das S-Enantiomer, und letzteres ist ja auch im Razaemat bereits zu etwa 50% enthalten. Woher sollen da klinisch relevante Unterschiede kommen?

Interessanterweise wurden in die klinischen Studien für Esomeprazol etwa 15000 Patienten einbezogen, eine ungewöhnlich hohe Zahl. Trotzdem gibt es meines Wissens nur zwei Therapiestudien, die überhaupt einen signifikanten Vorteil von Esomeprazol gegenüber Omepra-

**Prof. Kromer:** Der Abbau von Omeprazol läuft zum grössten Teil über CYP 2C19 ab, zu welchem es eine vergleichsweise hohe Affinität zeigt. Omeprazol verursacht daher die häufigsten Interaktionen innerhalb dieser Gruppe. So war die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) von Diazepam in verschiedenen Studien unter 20 bis 40 mg Omeprazol um etwa 30 bis 130% gegenüber Kontrollen verlängert. Die verlangsamte Ausscheidung kann gerade bei älteren Menschen zu Problemen im Strassenverkehr führen. Ein anderes Bei-

## Säure-abhängiger Wirkmechanismus der substituierten Benzimidazole



Substituierte Benzimidazole sind Prodrugs mit pH-abhängiger Aktivierung.

zol-Razaemat gezeigt haben. Zu beachten ist: diese Studien vergleichen im wesentlichen 40 mg Esomeprazol mit nur 20 mg Omeprazol. Hieraus lassen sich natürlich keine Rückschlüsse auf eine höhere Wirksamkeit von Esomeprazol ziehen. Warum sollte auch ein angeblich besser wirksames Enantiomer ausgerechnet höher dosiert werden müssen als das angeblich schwächer wirksame Razaemat? Das macht keinen Sinn. Nur einer der beiden Datensätze zeigt marginal höhere Heilungsraten bei GERD-Patienten unter 20 mg Esomeprazol, verglichen mit 20 mg Omeprazol.

**?** Wie beurteilen Sie die PPI im Hinblick auf das Problem der pharmakokinetischen Interaktionen?

spiel ist das Phenytoin mit sehr geringer therapeutischer Breite, dessen HWZ durch 40 mg Omeprazol um knapp 30% verlängert wurde.

Pantoprazol zeigt eine vergleichsweise geringe Affinität zum Cytochrom P450 der Leber, und wird im Gegensatz zu allen anderen PPI zusätzlich im zytosolischen Phase-II-System der Leber mit Sulfat konjugiert. Daher die deutlich geringere Neigung, im vorgeschalteten Phase-I-System am Cytochrom P 450 mit anderen Arzneimitteln zu konkurrieren. Klinische Interaktionsstudien haben dies bestätigt.

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Byk AG  
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss

MIT 36/2000