

## Protonenpumpenhemmer plus andere Medikamente

# Interaktionsrisiko ist klinisch relevant

AMSTERDAM – Zur Behandlung von Patienten mit gastroösophagealem Reflux stehen derzeit fünf Protonenpumpenhemmer (PPI) zur Verfügung. Hinsichtlich Wirkmechanismus und Wirkstärke sind sie einander sehr ähnlich. „Es gibt aber durchaus Unterschiede“, betonte Professor Dr. Denis McCarthy vom Medical Center in Albuquerque an einem Symposium im Rahmen der 9. **United European Gastroenterology Week**. Bei den PPI der ersten Generation (Omeprazol und Lansoprazol) ist das Risiko einer Interaktion mit anderen Medikamenten, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden, wesentlich grösser als bei den neueren Substanzen, zu denen Pantoprazol gehört.

Die Protonenpumpenhemmer (PPI) selbst weisen nur wenige charakteristische Nebenwirkungen auf. Das gilt sowohl für die älteren als auch für die neueren Substanzen dieser Gruppe, wie Prof. McCarthy erklärte. Durch die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente kann es aber zu Interaktionen kommen, die nicht nur von theoretischer Bedeutung, sondern von klinischer Relevanz sind. Denn die meisten PPI werden über den kapazitätslimitierten Abbauweg des hepatischen Cytochrom-P450-Stoffwechsels abgebaut. Diese Eigenschaft teilen sie mit vielen anderen Medikamenten, mit denen sie gewissermassen in Konkurrenz um die Abbauwege treten. Substanzen,

die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden, bezeichnete Prof. McCarthy als „drugs with a potential for interaction“ (DPI), also Medikamente mit Interaktionspotenzial. Nimmt nun ein Patient zusätzlich zu einer vorbestehenden Therapie mit DPI einen Protonenpumpenhemmer ein, kann sich die Plasmakonzentration der anderen Substanzen deutlich erhöhen und das Nebenwirkungsrisiko steigt.

Insbesondere ältere Patienten sind von diesem Problem betroffen: „Nahezu 100 % der über 60-jährigen Patienten mit gastroösophagealer Refluxerkrankung stehen unter einer Komedikation mit einem oder mehreren DPI“, betonte der Experte.

„Die Einnahme von Omeprazol beziehungsweise Lansoprazol gleichzeitig mit einem DPI kann zum Auftreten von Nebenwirkungen führen, die nicht dem Protonenpumpenhemmer, sondern dem DPI zuzuordnen sind.“ Neuere Protonenpumpenhemmer wie Pantoprazol weisen hingegen nur eine geringe Affinität zum Cytochrom-Isoenzym 2C19 auf, so Prof. McCarthy. Dadurch verringert sich das Interaktionsrisiko drastisch.

### Viele Substanzen problematisch

Eine Studie unter der Leitung von Prof. McCarthy hat die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der gleichzeitigen Einnahme von DPI und einem älteren PPI untersucht. Sie wies nach, dass Substanzen, die über die Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden, deutlich häufiger zu Nebenwirkungen führen, wenn sie mit einem PPI kombiniert werden. Dazu der Studienleiter: „Das Risiko, eine warfarinspezifische Nebenwirkung zu entwickeln, ist unter gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol und Lansoprazol mehr als doppelt so

hoch wie ohne die säuresuppressive Therapie.“ Ähnlich verhält es sich mit anderen DPI wie zum Beispiel Clarithromycin. Hier ist das Nebenwirkungsrisiko bei Kombination mit älteren Protonenpumpenhemmern 2,5-fach erhöht. Bei oralen Kortikosteroiden steigt das Risiko einer Nebenwirkung unter PPI-Therapie um das 1,8fache, und auch andere Pharmaka wie Carbamazepin, Nifedipin und nichtsteroidale Antirheumatika gehören zur Gruppe der DPI.

Wie Prof. McCarthy resümierte, ist die Kombination von PPI mit anderen Medikamenten, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden, in der Praxis häufig. Und seine Arbeitsgruppe hat in beeindruckender Weise gezeigt, dass die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern der ersten Generation und DPI die Häufigkeit von Nebenwirkungen signifikant erhöht.

Aus diesem Grunde empfahl Prof. McCarthy bei älteren multimorbiden Patienten Pantoprazol als PPI einzusetzen, da bei diesem Protonenpumpenhemmer das Risiko für Interaktionen minimiert sei.

## NSAR und Magenschutz Protonenpumpenhemmer als Mittel der ersten Wahl

AMSTERDAM – Nichtsteroidale Antirheumatika weisen bekanntlich eine hohe Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen auf, die von Oberbauchbeschwerden bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen reichen können. Wie realistisch die Gefahr der NSAR ist, belegte Professor Dr. Christopher Hawkey von der Nottingham University mit Zahlen. Allein in Grossbritannien sterben etwa 2000 Personen jährlich an den gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR. Studien aus den USA lassen vermuten, dass dort jedes Jahr ungefähr 16 500 Personen an den Folgen von NSAR-Nebenwirkungen sterben. Zur Prophylaxe und Therapie von NSAR-induzierten Ulzera stehen heute theoretisch zwei Möglichkeiten zur Verfügung, nämlich die Säuresuppression mit Protonenpumpenhemmern oder die Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Substitution mit Misoprostol, erklärte Prof. Hawkey. H<sub>2</sub>-Blocker hingegen schneiden sowohl im Vergleich zu Protonenpumpenhemmern als auch zu Misoprostol deutlich schlechter ab. Gegenüber den Protonenpumpenhemmern hat Misoprostol den Nachteil einer hohen Nebenwirkungsrate. Prof. Hawkey: „Bis zu 20 % der Patienten müssen die Therapie mit Misoprostol wegen Nebenwirkungen abbrechen.“ Darüberhinaus lässt die Einmalgabe von Protonenpumpenhemmern eine bessere Patientencompliance erwarten als die tägliche zwei- bis viermalige Applikation von Misoprostol. Und schliesslich scheint die Prophylaxe von gastrointestinalen Ulzera mit Protonenpumpenhemmern effektiver zu sein als mit Misoprostol, zitierte Prof. Hawkey seine eigene wissenschaftliche Arbeit.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Hawkey et al., New Engl J Med, Vol. 338 (1998), S. 727–734

zwar nach einem Jahr einen sehr guten Therapieerfolg vorweisen. Ihre Langzeitergebnisse sehen aber nicht so gut aus. Prof. Holtmann: „Nun liegen auch für die offene Fundoplicatio Langzeitergebnisse vor. Sie belegen, dass 10 Jahre nach dem Eingriff 62 % der Patienten wieder auf einen Protonenpumpenhemmer eingestellt werden mussten.“ Aus diesen Resultaten wird klar, dass die Fundoplicatio die in sie gesteckten Erwartungen, von Refluxsymptomen völlig zu befreien und eine langfristige Medikamenteneinnahme zu vermeiden, nicht erfüllen kann. Schliesslich ist auch aus Sicht einer Kosten-Nutzen-Rechnung die medikamentöse Therapie gegenüber der Operation zu bevorzugen, zitierte Prof. Holtmann abschliessend eine im Jahr 1997 veröffentlichte Arbeit.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Heudebert et al., Gastroenterology, Vol. 113 (1997), S. 2023f

\* Studie: Simon-Studie, von Prof. Holtmann am UEWG 2001 vorgestellt.

## Refluxerkrankung – akut und auf lange Sicht

# PPI-Therapie verbessert die Lebensqualität

AMSTERDAM – Symptome eines gastroösophagealen Refluxes sind in der Bevölkerung häufig, und ihre Prävalenz steigt. Bis zu 44 % der Erwachsenen leiden an Sodbrennen und etwa 2 % der Bevölkerung haben eine Refluxösophagitis, berichtete Prof. Dr. Gerald Holtmann vom Universitätsklinikum Essen. Neben der Gefahr, einen Barrett-Ösophagus zu entwickeln, steht dabei die deutlich beeinträchtigte Lebensqualität im Vordergrund des klinischen Interesses.

Innerhalb der letzten 20 Jahre hat sich die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxerkrankung nahezu vervierfacht und auch das Adenokarzinom des Ösophagus, das sich aus der Barrett-Schleimhaut entwickelt, nimmt an Häufigkeit zu. Klinische Daten lassen schliessen, dass die Säureexposition einen wesentlichen Faktor in der Transformation des normalen Plattenepithels des Öso-

phagus zum Zylinderepithel der Barrett-Schleimhaut darstellt. Angesichts der hohen Inzidenz der gastroösophagealen Refluxerkrankung entwickeln allerdings nur relativ wenige Patienten eine Barrett-Schleimhaut oder ein Barrett-Karzinom. Daher müssen weitere Faktoren wie zum Beispiel spezifische molekulare und genetische Faktoren eine Rolle spielen, erklärte Prof. Holtmann.

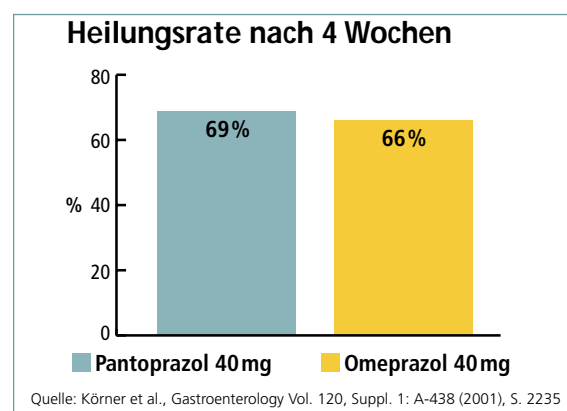


Abb. 1: Bei Patienten mit Refluxösophagitis unterschieden sich die Heilungsraten nach einer vierwöchigen Behandlung mit 40 mg Pantoprazol oder 40 mg Omeprazol nicht signifikant.

### PPI-Test kann zur Diagnose führen

Der Goldstandard für die Diagnose einer Mukosaschädigung ist die Endoskopie. In Zukunft könnte jedoch ein nichtinvasiver Test, der Protonenpumpenhemmertest, helfen, die Kosten, die mit einer endoskopischen Diagnostik einhergehen, zu reduzieren. Prof. Holtmann: „Der Protonenpumpenhemmertest hat eine relativ hohe diagnostische Sicherheit, und der Prozentsatz der symptomfreien Patienten nach einem Jahr ist höher als unter traditioneller invasiver Diagnostik.“

### Rasche Symptomlinderung

Das primäre Ziel der Therapie ist es, die Lebensqualität des Patienten wiederherzustellen und Komplikationen der Refluxerkrankung zu verhindern. Die Behandlung mit 40 mg eines Protonenpumpenhemmers

kann die Symptome einer akuten Refluxösophagitis rasch bessern und führt zu einer effektiven Abheilung der Mukosaläsion. Das zeigen auch Ergebnisse der Pantoprazol/Omeprazol-Äquivalenzstudie (POET). In dieser Untersuchung erhielten Patienten mit Refluxerkrankung der Schweregrade II und III tägliche Einzeldosen von 40 mg Pantoprazol oder 40 mg Omeprazol. Nach vier Wochen Behandlung waren die endoskopisch gesicherten Heilungsraten in beiden Gruppen mit jeweils knapp unter 70 % nicht signifikant verschieden (Abb. 1). In einer weiteren aktuellen Studie\* hemmte Pantoprazol 40 mg die Säure gleich wirksam wie 40 mg Esomeprazol (Abb. 2).

### PPI langfristig effektiver als Fundoplicatio

Aber auch in der Langzeittherapie scheinen Protonenpumpenhemmer die erste Wahl darzustellen, betonte Prof. Holtmann. Denn die alternative Therapie, die Fundoplicatio, kann

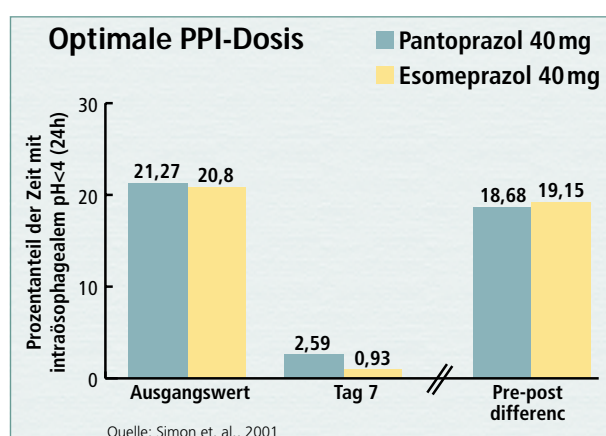


Abb. 2: Pantoprazol 40 mg und Esomeprazol 40 mg sind äquivalent hinsichtlich der Anhebung des pH-Wertes im Oesophagus von GERD-Patienten.