

# (UN)BEKANNTE INTERAKTIONEN BEI PROTONEN-PUMPEN-HEMMERN?



Schätzungen zufolge nimmt jeder zehnte Erwachsene zumindest hin und wieder Säureblocker zu sich. In der allgemeinen Wahrnehmung gelten diese als gut verträglich. Doch sind bei diesen Substanzen tatsächlich keine Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu beobachten? Dieser Frage widmet sich in dieser und der nächsten Ausgabe von KVB FORUM unsere Rubrik zur Arzneimitteltherapiesicherheit.

Der Einsatz von Säureblockern, insbesondere von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI), hat in den letzten zwei Jahrzehnten ein noch nie bei einem therapeutischen Prinzip dagewesenes Ausmaß angenommen. In Bayern bekamen im vierten Quartal des vergangenen Jahres deutlich über 900.000 GKV-Versicherte einen PPI auf Rezept verordnet. Wie viele Menschen zusätzlich einen frei verkäuflichen PPI in einer Apotheke erworben haben, bleibt im Dunkeln und lässt die Vermutung zu, dass jeder zehnte Mitbürger ab und an auf einen Säureblocker zurückgreift. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass die (Ko-)Medikation mit einem PPI zum „guten Ton“ einer modernen Arzneimitteltherapie gehört. Säurebedingte Leiden sind sicher auch mit einem Lebensstil verbunden, der insgesamt der Gesundheit nicht zuträglich ist, sodass eine rein symptomatische Behandlung langfristig nicht immer zielführend sein muss. Die Überschwemmung der Bevölkerung mit Säureblockern/PPI liegt im Vergleich zu anderen üblichen

freiverkäuflichen Arzneimitteln mutmaßlich auch daran, dass der Eindruck vorherrscht, die Substanzgruppe berge keine oder nur milde Neben- und Wechselwirkungen. Dass diese Annahme falsch sein muss, liegt an dem ehernen Gesetz, dass kein allopathisches Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit existiert, das nicht auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergeht. Im Folgenden soll auf ausgewählte Interaktionen mit PPI eingegangen werden, die möglicherweise weniger bekannt sind.

## PPI und MTX

Methotrexat gilt nach wie vor als Goldstandard in der Therapie rheumatoider Erkrankungsformen. Hier sollte eine Dosis von wöchentlich maximal 30 mg i.v. nicht überschritten werden. Daneben findet es immer noch Einsatz in höheren Dosen (300 mg - 12g/m<sup>2</sup> KOF) in der Onkologie zur Behandlung verschiedener hämatologischer und solider Neoplasien oder auch in niedrigen (< 100 mg/m<sup>2</sup> KOF) bis mittleren

Dosierungen zur remissionserhaltenden oder palliativen Behandlung. Durch kompetitive Hemmung der Dihydrofolatreduktase greift es in den Folsäuremetabolismus ein und verhindert deren Funktion als Kohlenstoff-(C1)-lieferant im Rahmen der Nucleinsäuresynthese. In sehr hohen Dosen ab 1 g/m<sup>2</sup> KOF muss je nach Ergebnis der Blutspiegelmessung mit Folinat der Giftigkeit wieder entgegengewirkt werden. MTX-Überdosierungen können tödlich verlaufen, sodass Interaktionen, die zu einer verzögerten Elimination führen, erhebliche klinische Relevanz haben können. Methotrexat wird fast ausschließlich unverändert renal über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Der bis zu zehn Prozent der Ausgangsdosis gebildete Hauptmetabolit 7-Hydroxymethotrexat ist selbst therapeutisch inaktiv, scheint aber die Toxizität zu verstärken [1].

Seit Einführung der PPIs im Jahr 1989 sind in der Literatur immer wieder Fälle von stark verzögerter MTX-Elimination und begleitenden

Toxizitätserscheinungen berichtet worden. Diese Fälle betrafen in der überwiegenden Mehrzahl Patienten mit Hochdosis-MTX-Chemotherapie, vereinzelt wurde jedoch auch von Patienten berichtet, die im niedrigen Dosisbereich behandelt wurden [2]. Im vierten Quartal 2015 haben 8.774 Patienten in Bayern eine MTX-Verordnung im niedrigen Dosisbereich zeitgleich zu einer PPI-Verordnung bekommen. Eine MTX/PPI-Kombination fand sich bei 171 onkologischen Patienten. Als Angriffspunkt der vermuteten Wechselwirkung boten sich bisher drei verschiedene Transportproteine an.

Protonen-Pumpen-Hemmer binden an die  $H^+K^+$ -ATPase der Parietalzellen des Magens und verhindern dort den aktiven Transport von Protonen in das Lumen, woraufhin sehr effektiv der pH-Wert des Magens angehoben wird. Die  $H^+K^+$ -ATPase findet sich auch im renalen Tubulus-Epithel und sorgt dort für die Aufrechterhaltung der Säure-Base-Homöostase sowie die Kalium-Rückaufnahme [3]. Es wurde vermutet, dass für die Sekretion von MTX im Tubulus der Protonen-Cotransport wichtig sei, weswegen bei einer Unterbindung der Protonen-Ausscheidung durch PPI MTX nur verzögert eliminiert werde [4]. Dass die Hemmung der renalen  $H^+K^+$ -ATPase durch PPI die MTX-Interaktion hinreichend und abschließend beschreibt, wurde jedoch dadurch in Zweifel gezogen, dass PPI Probanden keine Anhebung des pH-Werts im Urin erfuhren [5].

Als weiteres renales Transportprotein, das über eine kompetitive Hemmung durch PPI den MTX-Abbau verzögern könnte, kommt das breast cancer resistant protein (BCRP) in Betracht, das sich unter anderem in der apikalen Membran des Nierenepithels finden lässt. In-vitro- und Tiermodell-Untersuchun-

gen konnten diese Wechselwirkung grundsätzlich bestätigen. Fraglich ist erneut, ob dieser Angriffspunkt die beobachteten klinischen Auswirkungen alleinig beschreibt, da die im Modell gefundenen halbmaximalen Hemmkonzentrationen der PPI zum Teil größer waren als die, die man beim therapeutischen Einsatz in vivo im Blut misst [6].

Als dritte Zielstruktur zur Beschreibung der Interaktion wurde der humane organische Anionentransporter 3 (hOAT3) in die Diskussion eingebracht [7]. Bekannte Hemmstoffe des MTX-Abbaus wie Probenecid, NSAR und Penicillin G hemmen neben hOAT1 auch hOAT3 in der proximalen Tubuluszelle [8]. Diese Transportproteine befinden sich basolateral im Epithel der proximalen Tubuluszelle und vermitteln die Aufnahme von MTX in die Zelle. Die Aufnahme in die Epithelzelle ist Voraussetzung für die Sekretion aus der Zelle ins Tubuluslumen. PPI hemmen schon in therapeutisch eingesetzten Mengen hOAT3, nicht jedoch hOAT1, sodass die Elimination von MTX an dieser Stelle allein über hOAT1 erfolgen kann. Dies könnte einen verzögerten MTX-Abbau und Kumulationseffekte miterklären.

Zusammengefasst muss zum heutigen Zeitpunkt festgehalten werden, dass der hauptsächliche Interaktionsmechanismus noch nicht abschließend benannt werden kann. Dass jedoch eine Wechselwirkung mit möglicherweise verheerenden Auswirkungen existiert, eventuell auch in Abhängigkeit von genetischen Polymorphismen, dürfte aufgrund der erdrückenden Datenlage nicht angezweifelt werden.

### PPI und Escitalopram

Escitalopram wird zu knapp 40 Prozent unverändert beziehungsweise konjugiert mit dem Harn

ausgeschieden. Daneben erfolgt hepatisch ein Cytochrom P450 Metabolismus vorrangig über CYP2C19, teilweise über CYP3A4 und nachrangig auch über CYP2D6. Der zentralnervöse Abbau benötigt aktive Monoaminoxidasen A und B (MAO A und MAO B), weswegen eine Kontraindikation für MAO-Hemmer existiert. Omeprazol ist ein kompetitiver Inhibitor von CYP2C19. Dies kann zu Plasmaspiegelerhöhungen bei Wirkstoffen führen, die hierüber hauptsächlich abgebaut werden. So sollte zum Beispiel ein Monitoring erfolgen, sofern Phenytoin oder Vitamin K-Antagonisten zusammen mit Omeprazol verabreicht werden und hierbei Dosisänderungen oder Neueinstellungen erfolgen. Eine pharmakokinetische Studie, die



auch Erwähnung in der Fachinformation von Escitalopram-Produkten findet und die von Mitarbeitern der Herstellerfirma des Originalprodukts durchgeführt wurde, fand bei 16 Probanden, die sechs Tage lang 30 mg Omeprazol verabreicht bekamen und zusätzlich am fünften Tag 20 mg Escitalopram, dass sich hierdurch die Plasmaspiegel-

zeitverläufe um zirka 50 Prozent erhöhten [9]. Eine weitere pharmakokinetische Studie, die zirka fünf Jahre später mit neun Probanden durchgeführt wurde, untersuchte den Effekt von über 18 Tage gegebenem Omeprazol 20 mg auf das am achten Tag gegebene Razemat Citalopram, bestehend aus S- und R-Citalopram. Gemäß in vitro Untersuchungen soll S-Citalopram/Escitalopram 30-fach potenter als R-Citalopram sein [10]. Das hat zur Konsequenz, dass das Razemat, bestehend aus S- und R-Citalopram, in der Regel doppelt so hoch dosiert eingesetzt wird wie das S-Enantiomer. Die Blutspiegelzeitverläufe der neun Probanden in der genannten

Im vierten Quartal 2015 bekamen 1.285 Patienten in Bayern Escitalopram zeitgleich zu Omeprazol verordnet. Von diesen waren 517 Patienten, also 40 Prozent, älter als 65 Jahre. Für diese älteren Patienten sieht die Fachinformation seit 2012 vor, dass sie maximal täglich 10 mg Escitalopram bekommen sollen. Das ist die Hälfte der maximalen Dosis für alle unter 65-Jährigen. Hintergrund ist das Risiko für zum Teil lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen durch die QTc-Zeit-verlängernde Wirkung von Escitalopram. Die Defined Daily Dose (DDD) von Escitalopram beträgt 10 mg. Bekommt ein Patient 10 mg Escitalopram täglich

der maximal gebotenen 20 mg Escitalopram täglich, verordnet bekamen. Auch bei den jüngeren Patienten mögen Personen mit angeborenem oder erworbenem QT-Syndrom dabei gewesen sein.

Nicht zuletzt sollte an den zahlenmäßig weit größeren Patientenanteil gedacht werden, der das Razemat Citalopram als Antidepressivum erhält. Hier schreibt die Fachinformation entsprechend vor, dass die maximale Tageshöchstdosis von 40 mg, bei über 65-jährigen von 20 mg, nicht überschritten werden sollte. Daran möge gedacht werden, wenn zeitgleich eine Therapie mit dem Protonen-Pumpen-Hemmer Omeprazol durchgeführt werden soll oder der Patient zur Selbstmedikation neigt. Es wird empfohlen, die (Es)Citalopram Dosis zu halbieren oder auf den PPI Pantoprazol umzustellen, wobei dieser auch – aber in sehr viel geringerem Ausmaß – CYP2C19 hemmt [12].

*Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)*

**Der zweite Teil des Artikels erscheint in der nächsten Ausgabe von KVB FORUM.**



Studie wurden nur in Bezug auf den Escitalopram-Anteil erhöht und zwar um 120 Prozent [11]. Das bedeutet, dass der vorrangig wirksame Anteil des Arzneimittels um mehr als das Doppelte im Blut über die Zeit gefunden wurde. Dies führte zwar zu keinen beobachteten klinischen Auswirkungen. Jedoch ist dies bei einer sehr kleinen Stichprobe gesunder, junger Menschen so gut wie ausgeschlossen. Epidemiologisch interessant wäre dies bei großen, vulnerablen Patientenzahlen.

für ein Quartal, so verbraucht er 90 DDD. Im vierten Quartal 2015 bekamen 348 bayerische Patienten, die älter als 65 Jahre waren, mindestens 90 DDD Escitalopram zeitgleich zu Omeprazol verordnet. In der Konsequenz könnte daraus ein theoretisches, aber vermeidbares Potenzial für teils schwerwiegende Herzrhythmusstörungen abgeleitet werden. Bei den unter 65-Jährigen fanden sich 281 Patienten, die zeitgleich zu einer Omeprazol Verordnung mindestens 180 DDD im Quartal, entsprechend

- [1] Evrard J. et al., *Thérapie* 2015, 70 (6):527-535.
- [2] Bezabeh S. et al., *Oncologist* 2012; 17: 550-554; Tröger U. et al., *BMJ* 2002; 324: 1497-; Natali F. et al., *Douleurs* 2004; 5: 128-31.
- [3] Callaghan J.M. et al., *Am J Physiol - Renal Physiol* 1995; 268, 3: F363-F374.
- [4] Beorlegui B. et al., *Ann Pharmacother* 2000; 34:1027-7.
- [5] Osther P.J. et al., *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 229-31.
- [6] Breedveld P. et al., *Cancer Res* 2004, 64: 5804-11.
- [7] Chioukh R. et al., *Drug Metab Dispos* 2014; 42:2041-48.
- [8] Giacomini KM. et al., *Nat Rev Drug Discov* 9: 215-236.
- [9] Malling D. et al., *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:287-90.
- [10] Owens MJ et al., 2001; 50, 5: 345-50.
- [11] Rocha A. et al., *Br J Clin Pharmacol* 2010, 70; 1:43-51.
- [12] Gjestad C. et al., *Ther Drug Monit* 2015, 37 (1): 90-97.