

(UN)BEKANNTE INTERAKTIONEN BEI PROTONEN-PUMPEN-HEMMERN? (TEIL 2)



Bereits im ersten Teil dieses Artikels (siehe KVB FORUM, Ausgabe 5/2016) haben wir auf den rational nicht immer nachvollziehbaren breiten Einsatz von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) hingewiesen. In der täglichen Praxis erleben wir immer wieder, dass in Krankenhaus-Entlassbriefen eine solche Medikation aufgeführt, wenn nicht sogar deren Weiterführung empfohlen wird. Dem wollen wir im zweiten Teil dieses Beitrags näher auf den Grund gehen.

Eine Begründung für den häufigen Einsatz von Säureblockern im Krankenhaus ist die sogenannte Stressulcus-Prophylaxe. Hierbei muss zwischen intensivmedizinisch betreuten und allen übrigen Patienten unterschieden werden. Auf einer Intensivstation, vor allem bei Patienten mit mechanischer Beatmung und denen mit einer Koagulopathie, wird der Einsatz einer Stressulcus-Prophylaxe als sachgerecht beurteilt [1]. Bei allen übrigen Patienten kommen für die Anwendung neben den zugelassenen Indikationen auch Leit-

linienempfehlungen in Betracht. Dazu zählt der Einsatz bei Sepsis oder die chronische Hochdosis-Kortikoidtherapie ab 250 mg Hydrokortison/62,5 mg Prednisolon täglich [2]. Zahlreiche retrospektive Datenanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass bei 25 bis 70 Prozent aller Stressulcus-Prophylaxen im Krankenhaus bei Patienten, die nicht intensivmedizinisch betreut werden mussten, diese nicht angemessen war und dass zum überwiegenden Teil in diesen Studien ein PPI zum Einsatz kam [2]. Darüber hinaus wird davon berichtet, dass zir-

ka jeder vierte Patient, der in der Intensiv-Chirurgie auf einen Säureblocker eingestellt wurde, mit einem solchen auch entlassen wurde [3]. Dabei wiesen in einer Studie nur fünf Prozent aller Krankenhausentlassungen eine sachgerechte Diagnose für eine Weiterbehandlung auf [4].

Eine andere Datenerhebung berichtet, dass bei den Patienten, die ohne angemessene klinische Begründung eine säureunterbindende Therapie erhalten hatten, 34 Prozent hiervon auch mit dieser in die ambulante Weiterbehandlung entlassen wurden. Nach drei Monaten ambulanter Versorgung behielten vier von fünf Patienten die Therapie bei, nach sechs Monaten immerhin noch jeder zweite [5]. Anstatt den hospitalisierten Patienten mit einer PPI-Therapie etwas Gutes zu tun, gibt es Hinweise darauf, dass Patienten unter Stressulcus-Prophylaxe aufgrund einer Risikoerhöhung für Clostridium difficile Infektionen und im Krankenhaus erworbene Pneumonien ein gering erhöhtes Sterblichkeitsrisiko tragen [6].



Aus der beschriebenen Datenlage empfiehlt es sich für den niedergelassenen Arzt und seine Patienten, gerade auch Empfehlungen der Kliniken zur PPI-Weiterbehandlung nach Krankenhausaufenthalt kritisch zu prüfen.

Mycophenolsäure

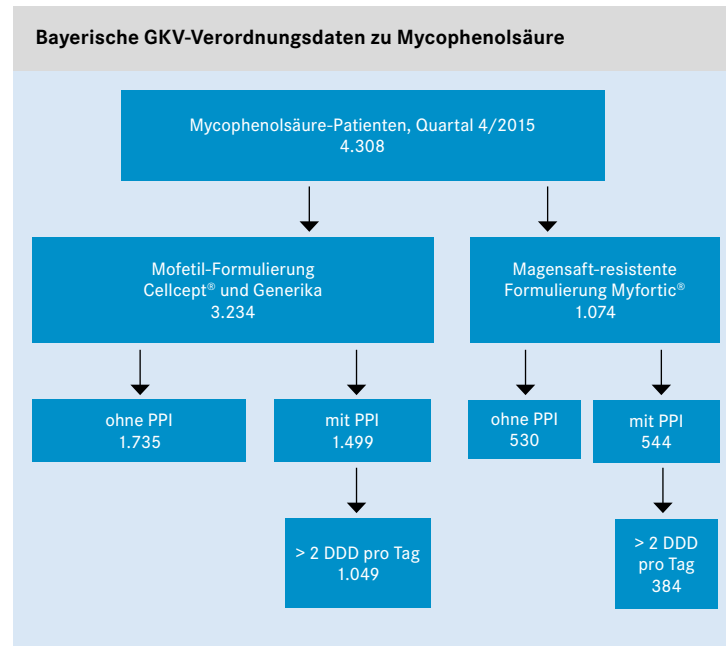
Die aus einer Penicillium-Art gewonnene Mycophenolsäure hemmt reversibel und nicht-kompetitiv die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Dieses Enzym ist essenziell für die de-novo Guanin-Nucleotid-Synthese. Aktivierte B- und T-Lymphozyten sind zum Proliferieren auf Purin-Bausteine besonders angewiesen. Fehlen diese, ist die B- und T-zelluläre Immunantwort behindert. Therapeutisch erwünscht ist dies zum Verhindern der Transplantatabstoßung. Auch das Schleimhautepithel des Gastrointestinaltrakts bedarf aufgrund seiner hohen Proliferationsrate kontinuierlich neuer Purine und wird sehr häufig unter der Therapie mit Mycophenolsäure beeinträchtigt. Die Organtransplantation selbst, die Infektion mit opportunistischen Keimen aufgrund der immunsuppressiven Therapie (vor allem Zytomegalievirus-Infektionen) sowie die zusätzliche Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin/Tacrolimus) und eine (Hochdosis-) Glukokortikoidtherapie können zur gastrointestinalen Irritation der Patienten zusätzlich beitragen. Zur Behandlung der Symptome Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall werden sehr häufig Protonen-Pumpen-Hemmer herangezogen, auch wenn dies nicht immer indikationsgerecht ist.

Therapeutischen Einsatz finden zwei unterschiedliche technologisch-galenische Entwicklungen der Mycophenolsäure, da die freie Säure oral nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist [7]. Mycophenolatmofetil ist ein Prodrug, aus dem unter Einwirkung der Magensäure durch esteratische Abspaltung Mycophenolsäure in Lösung geht. Eine Beeinflussung des pH-Werts des Magens könnte somit die Bioverfügbarkeit ändern. Demgegenüber wird bei einem Mycophenolsäure-Präparat mit einem magensaftresistenten Überzug die

Magensaftresistenz durch den Überzug (Cellcept® und Generika). Jeder zweite Mycophenolsäure-Patient wurde zeitgleich mit einem PPI behandelt (siehe Grafik).

Zu der Frage, ob eine Komedikation der beiden unterschiedlichen Formulierungen mit einem PPI zu unterschiedlichen Auswirkungen auf pharmakokinetische, pharmako-

kinetische, pharmakodynamische oder sogar klinische Parameter führt, sind bis heute diverse kleinere, zumeist rein pharmakokinetische Studien an gesunden Probanden oder auch transplantierten Patienten durchgeführt worden. Im Ergebnis zeichnet sich ein Bild ab, dass ein PPI die Fläche unter dem Blutspiegel-Zeitverlauf (area under the curve, AUC) von Mycophenolatmofetil um 23 bis 34 Prozent reduziert, nicht jedoch die von magensaftresistent überzogener Mycophenolsäure [9]. Einschränkung sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass die magensaftresistente überzogene Formulierung nur bei nierentransplantierten Patienten in Kombination mit Ciclosporin und Glukokortikoiden zugelassen ist, wohingegen



Quelle: KVB

Mycophenolsäure erst ab einem pH-Wert größer 5 freigesetzt [8]. Eine starke pH-Wert-Anhebung im Magen durch einen PPI könnte den Überzug bereits während der Magenpassage anlösen und hierüber die im Dünndarm bereitgestellte Wirkstoffmenge verändern.

Im vierten Quartal 2015 gab es in Bayern 4.308 Mycophenolsäure-Patienten. 28,5 Prozent der Patienten wurden durch fachärztliche Internisten, 3,7 Prozent durch Dialyseeinrichtungen und 67,8 Prozent durch Allgemein- und Hausärzte versorgt. Jeder vierte Mycophenolsäure-Patient bekam Ende letzten Jahres die magensaftresistente überzogene Formulierung (Myfortic®), drei Viertel die Mofetil-Formulie-

ring (Cellcept® und Generika). Jeder zweite Mycophenolsäure-Patient wurde zeitgleich mit einem PPI behandelt (siehe Grafik).



die Mofetil-Formulierung breiter nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation in oben genannter Kombination zugelassen ist. Eine jüngere pharmakokinetische und -dynamische Studie mit stabil supprimierten, nierentransplantierten Patienten fand bei den Patienten, die zuvor die Mofetil-Formulierung allein und daraufhin zusätzlich 40 mg Pantoprazol täglich bekommen haben, dass die Dosis-adjustierte 12-Stunden-AUC um zirka elf Prozent verringert wurde. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant, verhinderte aber den Nachweis von Bioäquivalenz, da das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte das 90-Prozent-Konfidenzintervall unterschritt. Demgegenüber wurde durch die Hinzugabe des PPI zu der magensaftresistenten Formulierung die Dosis-adjustierte 12-Stunden-AUC nicht verändert, jedoch die Zeit bis zur maximalen Plasmaspiegel-Konzentration von drei auf zwei Stunden um

eine Stunde verkürzt, sodass auch hier keine Bioäquivalenz mehr gegeben war. Darüber hinaus ergab die Untersuchung der Enzym-Aktivität der IMPDH für die beiden untersuchten Formulierungen bei Kommedikation mit dem PPI keine Abschwächung der immunsupprimierenden Wirkung. Deshalb schlussfolgern die Autoren, dass die Veränderung der oben genannten Messparameter keine klinische Auswirkung habe und eine Befürchtung, dass es unter Kommedikation mit PPI zu Organabstoßungsreaktionen kommen könne, diesbezüglich unbegründet sei [10].

Fazit

Ein Mycophenolsäure-Blutspiegel-Monitoring wäre unseres Erachtens dennoch wünschenswert, sofern eine säureblockierende Therapie neu begonnen, verändert oder abgesetzt wird. Eine retrospektive Datenauswertung zum Vergleich

von Rabeprazol (10 mg täglich, entsprechend 1 DDD) in geringer Dosierung im Vergleich zu Lansoprazol (30 mg täglich, entsprechend 2 DDD) in hoher Dosierung fand eine signifikante Erniedrigung der maximalen Plasmakonzentration von Mycophenolatmofetil unter der höheren PPI Dosierung, aber keinen Effekt unter der geringeren Dosis [11]. Eine Dosisabhängigkeit kann damit möglich sein. Die Daten des vierten Quartals des vergangenen Jahres weisen aus, dass 70 Prozent aller Mycophenolsäure-Patienten, die zeitgleich eine PPI-Verordnung eingelöst haben, eine PPI-Menge erhalten haben, die eine Dosierung von mehr als zwei DDD täglich ermöglicht (siehe Grafik). Eine Interaktion in einem sehr hohen Dosisbereich, wie er sich aus den bayerischen Verordnungsdaten ablesen lässt, ist bisher nicht untersucht worden. Deshalb kann ein klinischer Effekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann unabhängig von ärztlich angewiesenen Verordnungen eine Selbstmedikation mit PPI bei transplantierten Patienten nicht empfohlen werden.

Dr. rer. nat. Kerstin Behnke (KVB)

- [1] Cook DJ et al., *New Engl J Med* 1994; 330: 377-381.
- [2] Durand C, Willett KC, Desilets AR, *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012; 5: 65-76.
- [3] Murphy CE et al., *Pharmacotherapy* 2008; 28 (8): 968-76.
- [4] Sheikh-Taha M, Alaeddine S, Nassif J, *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3 (6): 93-6.
- [5] Zink DA et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1203-9.
- [6] Pappas M, Jolly S, Vijan S, *J Gen Intern Med* 2016; 31 (4): 364-71.
- [7] Staatz CE, *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (1): 13-58.
- [8] Sanford M, Keating GM, *Drugs* 2008; 68 (17): 2505-2533.
- [9] Kofler S, Wolf C, Shvets N, *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:565-571; Rupperecht K, Schmidt C, Raspe A, *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1196-201; Kees MG, Steinke T, Moritz S, *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (8): 1265-72.
- [10] Rissling O et al., *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80 (5): 1086-96.
- [11] Miura M et al., *Ther Drug Monit* 2008; 30 (1): 46-51.