

Jahrgang 23

Nummer 11/2001

<b>Esomeprazol</b> (E. Gysling, A. de Luca) .....	41
Wie Omeprazol ist Esomeprazol ein gut wirksamer und verträglicher Protonenpumpenhemmer. Von einer Innovation kann jedoch nicht gesprochen werden.	
<b>Buprenorphin-Pflaster</b> (UP. Masche) .....	43
Buprenorphin kann jetzt auch in Form eines Hautpflasters bei mittelstarken bis starken chronischen Schmerzen eingesetzt werden. Die neue Verabreichungsform ist noch wenig dokumentiert.	

## Synopsis

### Esomeprazol

E. Gysling und A. de Luca

Esomeprazol (S-Omeprazol, Nexium®), das linksdrehende Isomer von Omeprazol (Antramups®), wird als neuer Protonenpumpenhemmer zur Behandlung von Ösophagitis und gastroösophagealem Reflux sowie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Protonenpumpenhemmer reichern sich in der sauren Umgebung der sekretorischen Kanälchen der Magenbelegzellen an. Dort wandeln sie sich in ihre aktive Form um und binden sich an die  $H^+/K^+$ -ATPase. So wird dieses Enzym, das den letzten Schritt der Säurebildung katalysiert, irreversibel gehemmt; die Hemmwirkung hält an, bis das Enzym neu gebildet worden ist.

Die beiden optischen Isomere von Omeprazol sind *in vitro* als Protonenpumpenhemmer ähnlich wirksam. Entsprechend bestehen auch gegenüber dem Razemat keine signifikanten Unterschiede.<sup>1</sup> Dass sich dagegen *in vivo* Unterschiede zwischen Esomeprazol und Omeprazol finden, kann auf Grund der Kinetik erklärt werden (siehe unten). Jedenfalls ergab sich in einer doppelblinden Crossover-Studie, dass eine Tagesdosis von 20 mg Esomeprazol nach 5 Tagen Behandlung zu einer signifikant stärkeren Säurehemmung als Omeprazol (20 mg/Tag) führte.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung werden innerhalb von 1,5 Stunden maximale Plasmaspiegel von Esomeprazol erreicht. Die Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis beträgt rund 60%, steigt jedoch nach wiederholter Verabreichung von 40 mg/Tag auf etwa 90% an. Im Vergleich mit dem Razemat (Omeprazol) wird Esomeprazol etwas weniger präsystemisch metabolisiert und erreicht besonders bei wiederholter Verabreichung eine grössere «Area under the Curve» (AUC). Dies beruht auf der Tatsache, dass zwar dieselben

Zytochrome für den Metabolismus der beiden Stereoisomere verantwortlich sind, die Metabolisierungsrate von S-Omeprazol und R-Omeprazol jedoch nicht identisch ist. Die Bildung der Hydroxy- und der 5-O-desmethyl-Metaboliten wird durch CYP2C19, diejenige des Sulfon-Metaboliten durch CYP3A4 vermittelt. Gesamthaft beträgt normalerweise die Clearance der Esomeprazol-Metaboliten etwa ein Drittel derjenigen der R-Omeprazol-Metaboliten. Personen mit «langsamem» CYP2C19-Metabolismus erreichen sehr viel höhere Plasmakonzentrationen und AUC-Werte als diejenigen mit normaler CYP2C19-Aktivität.<sup>3</sup> Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,5 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt grösstenteils über die Nieren in Form von inaktiven Metaboliten. Während eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Leberfunktion als belanglos gilt, ist die AUC bei ausgeprägter Leberschädigung erheblich grösser.

#### Klinische Studien

Bei der Beurteilung der klinischen Studien ist zu berücksichtigen, dass 20 mg Esomeprazol auf Grund der präklinischen und kinetischen Untersuchungen eher etwas stärker wirksam sind als 20 mg Omeprazol. In vielen Studien wurden vergleichsweise hohe Esomeprazol-Tagesdosen von 40 mg eingesetzt.

#### Behandlung einer erosiven Ösophagitis

Die Behandlung einer Ösophagitis mit Esomeprazol wurde in vier grossen Studien dokumentiert, die rund 6700 Patientinnen und Patienten umfassten.

In einer Doppelblindstudie erhielten 1960 Personen mit einer endoskopisch nachgewiesenen Ösophagitis Esomeprazol (20 oder 40 mg/Tag) oder Omeprazol (20 mg/Tag). Die höhere Esomeprazol-Dosis führte etwas rascher zum Verschwinden der Symptome und häufiger zum vollständigen Abheilen als die niedrigere Esomeprazol-Dosis oder Omeprazol. Nach 8 Wochen waren beispielsweise unter 40 mg Esomeprazol 94%, unter 20 mg 90% und unter Omeprazol 87% vollständig geheilt.<sup>4</sup>

In einer weiteren grossen Studie (n=2425) erwies sich die 40-mg-Tagesdosis von Esomeprazol ebenfalls als wirksamer als Omeprazol (20 mg/Tag): Esomeprazol führte nach 8 Wochen bei 94% zu einer endoskopisch dokumentierten Heilung, die vergleichsweise kleinere Omeprazoldosis nur bei 84%.<sup>5</sup>