

# MAGENSÄURE-BLOCKADE IN DER ONKOLOGIE



Arzneimitteltherapiesicherheit

Die sogenannten kleinen Moleküle haben in den letzten 20 Jahren die Behandlung von Krebspatienten verändert. Im Gegensatz zu klassischen Zytostatika, die in der Regel über eine Infusion verabreicht werden müssen, können zahlreiche zielgerichtete Substanzen oral eingenommen werden. Für eine optimale Wirkung muss bei der oralen Einnahme aber sichergestellt sein, dass der Wirkstoff gelöst und absorbiert wird, was bei einer Komedikation mit Protonenpumpenhemmern bedacht werden muss.

Viele der „small molecules“ sind Hemmer von Tyrosinkinasen. Tyrosinkinasen sind Enzyme, die auf Proteine an bestimmten Stellen Phosphatreste übertragen. Die Phosphorylierung aktiviert einen spezifischen Stoffwechselweg. Die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) unterbrechen diese Signalübertragung. Der Zellzyklus stoppt, die Ausbildung neuer Blutgefäße unterbleibt (Angiogenesehemmung). Der Tumor kann nicht mehr über die Blutbahn mit den zum weiteren Wachsen benötigten Nährstoffen versorgt werden.

## Resorption gefährdet

Tyrosinkinaseinhibitoren sind häufig als schwache Basen im stark sauren Milieu des Magens besser löslich. Wird der pH-Wert durch Säureblocker angehoben, besteht die Gefahr einer verminderten Löslichkeit aufgrund einer Deprotonierung. Der Wirkstoff liegt dann nicht mehr in ausreichender Menge als positiv geladenes Ion vor, das im wässrigen Milieu des Magens besser löslich ist. Da die Lösung eines

Wirkstoffs die Voraussetzung für die Resorption im Gastrointestinaltrakt ist, steht zu befürchten, dass die Wirkung bei ungenügender Resorption ausbleibt. Protonenpumpenhemmer wie unter anderem Omeprazol und Pantoprazol heben den pH-Wert des Magens, der in nüchternem Zustand bei zirka 1 liegt, auf 4 bis 6 an – und dies über annähernd 24 Stunden nach der Einnahme. Nach Therapiebeginn erreicht die Wirkung nach vier Tagen und täglicher Einnahme ihr Wirkmaximum [1]. Eine zeitlich versetzte Einnahme von TKI und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kann das Problem nicht oder nur eingeschränkt lösen, da PPI annähernd über 24 Stunden den Magen-pH-Wert anheben.

In unserer Serie in KVB FORUM zur Arzneimitteltherapiesicherheit hatten wir wiederholt über den zum Teil nicht nachvollziehbaren Einsatz von Säureblockern, vorrangig PPI berichtet. Die Einführung des sogenannten PPI-Mengenziels in die bayerische Wirkstoffvereinbarung hat dazu geführt, dass alle Arzt-

fachgruppen ihr Ordnungsverhalten diesbezüglich überdenken. Wir haben für das vierte Quartal 2016 ausgewertet, dass 22 Prozent aller Krebspatienten und damit knapp 114.000 Patienten einen PPI verordnet bekommen haben. Hierbei ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da nur diejenigen Patienten analysiert wurden, bei denen eine Neubildung nach ICD-10 (C00-C97) diagnostiziert wurde. Die Zahlen decken sich mit Erhebungen aus den USA, wo man bei onkologischen Patienten in 16 bis 21 Prozent der Fälle eine PPI-Verordnung fand [2]. Die Dunkelziffer des Einsatzes freiverkäuflicher PPI-Präparate wird die tatsächliche Quote noch anheben.

## Analysen an großen Patientenkohorten fehlen

Nicht zu allen im Markt befindlichen TKI gibt es veröffentlichte Daten zur Frage, ob und in welchem Ausmaß eine Wechselwirkung mit PPI besteht. Die Sichtung der Literatur gibt bei vereinzelt Tyrosinkinaseinhibitoren keinen Hinweis darauf,

dass eine bedeutsame Wechselwirkung bei gleichzeitiger Gabe von PPI droht (Imatinib, Ponatinib, Afatinib, Crizotinib, Alectinib). Bei einer Mehrzahl jedoch finden sich Anmerkungen diesbezüglich in der zugehörigen Fachinformation (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Pazopanib, Erlotinib, Gefitinib, Ceritinib, Lapatinib). Die Erwähnung der Interaktion in der Fachinformation wird jedoch in ihrer klinischen Relevanz ganz unterschiedlich bewertet, da Untersuchungen auf klinische Effekte kaum vorliegen und wenn, dann nur an kleinen, wenig aussagekräftigen Kollektiven. Andere TKI oder sogar das 5-FU-Prodrug Capecitabin weisen zwar in der zugehörigen Fachinformation nicht auf ein bedeutendes Interaktionspotenzial mit Säureblockern hin, scheinen aber dennoch nicht unproblematisch zu sein (Sunitinib, Sorafenib, Capecitabin). Aus unserer Sicht bedürfte es nicht viel Aufwands, um anhand der vorhandenen umfangreichen Daten aus Registern zuverlässigere Analysen an großen Patientenkohorten zu ziehen. Dann könnte man auch angemessen auf die mutmaßlich höhere Morbidität von Patienten unter Magensäureblockade adjustieren, um auszuschließen, dass die Beobachtungen zu kürzeren Überlebenszeiten unter PPI nicht nur auf die höhere Morbidität zurückzuführen sind. Darüber hinaus sollte die Frage erlaubt sein, warum zwischen 20 und 50 Prozent der Krebspatienten eine Magensäureblockade erhalten. Es soll nicht in Abrede gestellt werden, dass Krebspatienten aufgrund einer maximalen psychischen Belastung im Angesicht einer meist letalen Erkrankung und zusätzlich aufgrund der Wechselwirkung ihrer Erkrankung mit der angegangenen Therapie gastrointestinale Beeinträchtigungen haben können. Man sollte sich dabei aber bewusst sein, dass der Einsatz von verschreibungs-

pflichtigen PPI allein bei dyspeptischen Beschwerden und erst recht die Empfehlung der Einnahme in der doppelten Maximaldosis off-label erfolgen. Dies wiederum spiegelt wider, dass für einen therapeutischen Nutzen keine Daten existieren und möglicherweise sogar der Erfolg der oralen Krebstherapie gefährdet werden könnte.

**PPI-Indikation überprüfen**

Wir raten, die unter Umständen bestehende PPI-Indikation zu überprüfen (gastroösophageale Refluxerkrankung, Ulkusanamnese, Helicobacter pylori Eradikation, NSAR-Hochrisikokonstellation) und gegebenenfalls die Therapie anzupassen: Optimierung des zeitlichen Therapieregimes auf einmal tägliche PPI-Einnahme zeitgleich mit dem TKI, PPI-Dosisreduktion auf zugelassene Mengen, bestenfalls mit Absetzversuch durch Ausschleichen, Umstellung auf H<sub>2</sub>-Antagonisten/Antazida unter Beachtung der Indikationen oder auch die

Wahl eines anderen TKI oder Zytostatikums (zum Beispiel Capecitabin auf 5-FU). Bitte besprechen Sie mit Ihren Patienten, dass freiverkäufliche Arzneimittel zur Behandlung von dyspeptischen Beschwerden den Therapieerfolg möglicherweise beeinträchtigen können. Auch kann der Patient eventuell bereitwilliger einen Absetzversuch oder eine Therapieumstellung ins Auge fassen, wenn er über die mögliche Wirkabschwächung bis hin zum Wirksamkeitsverlust seiner Krebstherapie informiert ist.

Für das zweite Quartal 2017 haben wir aus den Apothekenabrechnungsdaten verschreibungspflichtiger Arzneimittel analysiert, bei wie vielen Patienten und welchen TKI eine gleichzeitige Verordnung mit einem PPI stattfand.

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

[1] Zhang L. et al., Clin Pharmacol Ther 2014, 96 (2): 266-277.  
 [2] Smelick G. S. Mol Pharm 2013, 10: 4055-4062.

Patienten mit Tyrosinkinaseinhibitoren und Protonenpumpeninhibitoren			
Wirkstoff	Patienten mit TKI	Patienten mit TKI und PPI	Anteil PPI/TKI- an TKI-Patienten (Prozent)
Imatinib	797	220	27,6
Nilotinib	295	60	20,3
Dasatinib	192	42	21,9
Bosutinib	9	5	55,6
Ponatinib	14	4	28,6
Sunitinib	146	54	37,0
Sorafenib	96	49	51,0
Pazopanib	194	68	35,1
Axitinib	45	16	35,6
Erlotinib	102	40	39,2
Gefitinib	66	24	36,4
Afatinib	100	40	40,0
Crizotinib	67	26	38,8
Ceritinib	11	3	27,3
Alectinib	5	1	20,0
Lapatinib	30	7	4,3
Capecitabin	1.072	352	32,8
Mehrere TKI	27	4	14,8
<b>Gesamt</b>	<b>3.193</b>	<b>992</b>	<b>31,1</b>

Tabelle

Quelle: KVB

**Angabe der Anzahl bayerischer Patienten im zweiten Quartal 2017, die zusätzlich zu dem genannten onkologischen Arzneistoff einen Protonenpumpeninhibitor verordnet bekommen und in einer Apotheke abgeholt haben.**