Omeprazol

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 6-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazoleSummenformel: $C_{17}H_{19}N_3O_3S$
Molekulargewicht: 345.42 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Protonenpumpenhemmer (PPI) zur chemischen Gruppe der substituierten Benzimidazole gehörend. Omeprazol ist ein Racemat aus S-Omeprazol (Esomeprazol) und R-Omeprazol.

Wirkungsweise

Omeprazol wird im Darm absorbiert und gelangt über den systemischen Kreislauf zu den Belegzellen des Magens, in dessen intrazellulären Canaliculi es sich konzentriert. Durch die Säure wird es zu seiner aktiven Form umgewandelt, welche das Enzym H^+-/K^+-ATPase inhibiert (Protonenpumpe). Es bewirkt somit eine reversible Hemmung der Magensäuresekretion [1]. Die Wirkungsweise aller PPI ist vergleichbar, die Kinetik und Stereodynamik sind jedoch unterschiedlich.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Die Pharmakokinetik und -dynamik des Racemats unterscheiden sich von denen der Stereoisomere [2]. *Absorption:* Nach oraler Verabreichung wird Omeprazol im Dünndarm innert 3-6 Std. resorbiert. Omeprazol ist säureunbeständig und ist daher in magensaftresistenter Galenik im Handel (orale Applikationsformen). Die systemische Bioverfügbarkeit liegt zwar nur bei ca. 40%, steigt aber nach regelmässiger täglicher Einnahme auf 60%, die Dosis-Spiegel-Beziehung ist bei Einnahme einer Einzeldosis linear. *Distribution*: Die Plasmaproteinbindung von Omeprazol ist hoch und beträgt um die 95%, das Verteilungsvolumen 0.3 l/kg bei gesunden Probanden wie auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. *Metabolismus:* Omeprazol wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, dies geschieht vollständig über das Cytochrom P450 Enzymsystem (grösster Teil über CYP2C19). Die gebildeten Metabolite sind inaktiv, d.h. sie haben keine Wirkung auf die Säuresekretion. Bei einer verminderten Leberfunktion ist zwar die AUC erhöht, dies führt jedoch zu keiner Akkumulation (geprüft bei täglicher Einmaldosierung). Ein Polymorphismus bewirkt bei langsamen Metabolisierern (ca. 3% der kaukasischen und ca. 1-20% der asiatischen Bevölkerung) im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern eine 5-10fach erhöhte AUC (durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen sind 3-5mal höher). *Elimination:* Die Ausscheidung einer oral verabreichten Dosis erfolgt zum grössten Teil renal (80% über den Urin). Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Omeprazol ist kürzer als eine Stunde (totale Plasmaclearance zwischen 30-40 l/h nach Einmaldosis) [1,2,3].

Schwangerschaft

Kinetikuntersuchungen bei Schwangeren liegen nicht vor. Untersuchungen zum plazentaren Transport beim Schaf in vivo zeigen einen etwa 50%igen Transfer des ungebundenen Omeprazols in den fetalen Kreislauf [4].

Stillzeit

Untersuchungen zur Pharmakokinetik in der Stillzeit bzw. Muttermilch sind nicht publiziert. Ein Fall einer stillenden Mutter mit Omeprazol 20mg/Tag zeigt 3 Stunden nach Einnahme in der Muttermilch eine Konzentration, die 7% der mütterlichen Peakserumkonzentration entspricht [5]. Ein Fall mit der chemisch verwandten Sub-

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

stanz Pantoprazol zeigt für das gestillte Kind eine über die Milch eingenommene Dosis von 0.14% der mütterlichen [6].

Anwendung

- Therapie von Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi (inkl. Rezidivprophylaxe), Refluxösophagitis und Zollinger-Ellison-Syndrom.
- Langzeittherapie und Prophylaxe bei Patienten mit Refluxösophagitis, Rückfallprophylaxe des Ulcus duodeni bei therapieresistentem Helicobacter pylori (zusammengefasst als Behandlung der gastroesophageal reflux disease, GERD).
- Eradikation des Helicobacter pylori bei peptischem Ulkus bei gleichzeitiger Gabe von Antibiotika.
- Therapie/Prophylaxe durch NSAR verursachter peptischer Ulcera oder gastroduodenaler Erosionen.
- Symptomlinderung von gastrooesophagealem Reflux.
- **Schwangerschaft**: Omeprazol wird bei Schwangeren für die Behandlung derselben Beschwerden wie bei Nichtschwangeren eingesetzt (siehe oben) [7,8,9]. Ein holländischer Review empfiehlt Omeprazol sogar als Therapeutikum der 1.Wahl bei GERD in der Schwangerschaft [10]. Zusätzlich hat Omeprazol gute Resultate gezeigt bei der Behandlung einer Hyperemesis gravidarum [11], sowie als Aspirationsprophylaxe vor Kaiserschnitt [12-16]. Weitere Einsatzgebiete [Esomeprazol] wie bei Präeklampsie (PE) werden zurzeit untersucht [17]. Dabei wird ein Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion und eine Wirkung gegen oxidativen Stress – beides mögliche Pathologiemechanismen bei der PE - diskutiert. Die Anwendung bei Schwangeren erfolgt in der Schweiz in jeder Indikation im off-label use.

Dosierung

Nicht unterschiedlich zur Dosierung bei Nichtschwangeren: 20-40mg/Tag bei überwiegend allen genannten Indikationen [1].

Unerwünschte Wirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

- Selten: Agitation, Aggression, Depression, Halluzination; Geschmacksveränderungen, Schleiersehen; Verengung der Atemwege; trockener Mund, Stomatitis; gastrointestinale Candidiasis, mikroskopische Colitis; Hepatitis mit oder ohne Ikterus, Leberversagen und bei Patienten mit präexistenten schweren Lebererkrankungen Encephalopathie; Photosensibilität, Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Haarausfall; Muskel- und Gelenkschmerzen; interstitielle Nephritis; vermehrtes Schwitzen, periphere Ödeme.
- Gelegentlich: Schlafstörungen, Schwindel, Benommenheit, Parästhesie, Schläfrigkeit; erhöhte Leberenzyme; Hautausschlag (Rash/Urticaria), Dermatitis und/oder Juckreiz; Frakturen.
- Häufig: Kopfschmerzen; Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Blähungen [1].

Schwangere

- Eine vorübergehende Leberschädigung mit Anstieg der Leberenzyme wurde bei einer Schwangeren mit Hyperemesis und Behandlung mit Omeprazol gefunden [18]. Der Mechanismus ist nicht geklärt.

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- Eine in vitro Untersuchung hat kürzlich einen relaxierenden Effekt des menschlichen Myometriums gefunden. Ein solcher Effekt ist nicht unbedingt unerwünscht; er könnte bei vorzeitiger Wehentätigkeit zum Einsatz kommen; eine klinische Anwendung existiert aber bis anhin nicht [19].

Embryo/Fetus

Bisherige Metaanalysen oder klinische Studien mit unterschiedlichem Design zeigen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (major malformations) im Allgemeinen [20-24] oder Speziellen (Hypospadie) [25] oder für ein reduziertes Geburtsgewicht, Frühgeburten oder perinatale Komplikationen [22,23] bei Einnahme von Omeprazol im ersten Trimenon oder in der ganzen Schwangerschaft. Bei Kindern ist die Anwendung von Omeprazol mit dem Auftreten eines Asthmas assoziiert; ein Kausalzusammenhang zwischen der pränatalen Einnahme von PPIs und der Entwicklung eines kindlichen Asthmas konnte hingegen nicht gezeigt werden [26].

Stillzeit, gestillte Neugeborene

Aus einem Fallbericht einer stillenden Mutter, die Omeprazol einnahm, liegen bei ihr und ihrem gestillten Kind keine unerwünschten Wirkungen vor [5].

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Omeprazol bzw. substituierten Benzimidazolen [1].

Interaktionen

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen:

- Die Hemmung der Magensäure während der Behandlung mit Omeprazol oder mit einem anderen PPI kann die Absorption von Arzneimitteln, deren Absorption vom pH im Magen abhängig ist, erhöhen oder vermindern.
- Da Omeprazol in der Leber durch das Cytochrom P450 2C19 aber auch CYP3A4 metabolisiert wird und CYP2C19 kompetitiv hemmt, kann die Elimination von Arzneimitteln wie Diazepam, Cilostazol, Phenytoin, Warfarin (R-Warfarin) und anderen Vitamin K Antagonisten, welche teils über CYP2C19 metabolisiert werden, verzögert sein.
- Bei einigen Patienten wurde bei gleichzeitiger Therapie mit Protonenpumpen-Blockern über erhöhte Methotrexat-Spiegel berichtet.
- Wechselwirkungen zwischen Omeprazol und antiretroviralen Arzneimitteln (Mechanismus oft nicht bekannt).

Wirkungen von anderen Substanzen auf die Pharmakokinetik von Omeprazol:

- Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Arzneimittel, die CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide hemmen (wie z.B. Clarithromycin oder Voriconazol), den Omeprazol-Serumspiegel erhöhen, indem sie den Metabolismus von Omeprazol hemmen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol und Voriconazol bewirkte mehr als eine Verdoppelung der Cmax und der AUC von Omeprazol. Eine Dosisanpassung von Omeprazol ist in der Regel bei üblicher Dosierung nicht notwendig. Die Plasmakonzentrationen von Omeprazol und Clarithromycin sind bei gleichzeitiger Behandlung erhöht. Arzneimittel, die CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z.B. Rifampicin und Hypericum [Johanniskraut]), können zu einem tieferen Omeprazol-Serumspiegel führen, indem sie den Metabolismus von Omeprazol erhöhen.

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen von Fachgesellschaften oder -organisationen

- **The College of Family Physicians of Canada (CFPC):** Der Einsatz in der Schwangerschaft wird empfohlen [27].
- **Embryotox:** Zur Behandlung der Refluxösophagitis und des Helicobacter pylori in der Schwangerschaft geeignet [28].

Nicht verfügbar:
ACOG, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG

Empfehlung der SAPP
Omeprazol kann bei entsprechenden gastrointestinalen Indikationen in der Schwangerschaft angewendet werden; die bisherigen Daten zeigen kein erhöhtes teratogenes Risiko oder sonstige negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang. In der Stillzeit soll der Einsatz aufgrund sehr spärlicher Daten, die zwar auf eine nur minimale Exkretion von Omeprazol in die Muttermilch hinweisen, zurückhaltend bzw. nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden. Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit erfolgt im off-label.

Literatur

Metaanalyse
[20] Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526-9.

RCT
[12] Stuart JC, Kan AF, Rowbottom SJ, Yau G, Gin T. Acid aspiration prophylaxis for emergency Caesarean section. Anaesthesia 1996;51:415-21.
[13] Rocke DA, Rout CC, Gouws E. Intravenous administration of the proton pump inhibitor omeprazole reduces the risk of acid aspiration at emergency cesarean section. Anesth Analg 1994;78:1093-8.
[17] Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, Hannan N, Tong S. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. BMJ 2015 Open Oct 28;5(10):e008211.

Prospektive kontrollierte Studien
[21] Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, De Santis M, Robert-Gnansia E, Valti E, Malm H, Ornoy A.The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:269-75.
[22] Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Ramezani-Namin F, Mastroiacovo P, Mazzone T, Vial T, Bonati M, Koren G. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. Am J Obstet Gynecol 1998;179:727-30.

Populationsstudien
[23] Källén BA. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:63-8.
[24] Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA, Johansson S. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999;150:476-81.
[25] Erichsen R, Mikkelsen E, Pedersen L, Sørensen HAT. Maternal use of proton pump inhibitors during early pregnancy and the prevalence of hypospadias in male offspring. Am J Ther 2014;21:254-9.

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Prospektive Beobachtungsstudien
[14] Yau G, Kan AF, Gin T, Oh TE. A comparison of omeprazole and ranitidine for prophylaxis against aspiration pneumonitis in emergency caesarean section. Anaesthesia 1992;47:101-4.
[15] Ewart MC, Yau G, Gin T, Kotur CF, Oh TE. A comparison of the effects of omeprazole and ranitidine on gastric secretion in women undergoing elective caesarean section. Anaesthesia 1990;45:527-30.
[16] Moore J, Flynn RJ, Sampaio M, Wilson CM, Gillon KR. Effect of single-dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia. Anaesthesia 1989;44:559-62.

Retrospektive Beobachtungsstudie
[26] Yitshak-Sade M, Gorodischer R, Aviram M, Novack L. Prenatal exposure to H2 blockers and to proton pump inhibitors and asthma development in offspring. J Clin Pharmacol 2016;56:116-23.

Fall-Kontroll-Studien
[7] Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Corleto VD, Weber HC, Gibril F, Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;176:224-33.
[8] Harper MA, McVeigh JE, Thompson W, Ardill JE, Buchanan KD. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995;173:863-4.
[11] Glasbrenner B, Swobodnik W, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Severe hyperemesis gravidarum--pathophysiologic observations and new therapeutic approach. Z Gastroenterol 1991;29:163-6.

Fallbeispiele
[5] Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998;12:225-7.
[6] Plante L1, Ferron GM, Unruh M, Mayer R. Excretion of pantoprazole in human breast. J Reprod Med 2004;49:825-7.
[9] Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinatol 1999;16:85-8.
[18] Thomas B, Mohamed M, Al Hail M, Awwad FA, Wahba RM, Hassan SB, Omar K, El Kassem W, Abdul Rouf P. A case of probable esomeprazole-induced transient liver injury in a pregnant woman with hyperemesis. Clin Pharmacol 2016;8:199-202.

Pharmakokinetik
[3] Koukoula M, Dotsikas Y, Molou E, Schulpis KH, Thodi G, Chatzidaki M, Triantafylli O, Loukas YL. Study of the effect of CYP2C19 polymorphisms on omeprazole pharmacokinetics by utilizing validated LC-MS/MS and Real Time-PCR methods. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2016 Jun 27. pii: S1570-0232(16)30444-5.

Reviews
[2] Yang ZC, Yu F, Wang YQ, Wei JF. Stereoselective Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Proton Pump Inhibitors. Curr Drug Metab 2016;17:692-702.
[10] Weusten BL, Exalto N, Otten MH. [Drug treatment of gastro-esophageal reflux disease in pregnant women: consensus guidelines of gastroenterologists and gynaecologists]. [Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147:2471-4.

In vitro Untersuchung
[19] Terranova C, Petrella C, Improta G, Severini C, Signore F, Damiani P, Plotti F, Scarpignato C, Angioli R. Relaxant effect of proton pump inhibitors on in vitro myometrium from pregnant women. Eur J Pharm Sci 2014;52:125-31.

Tieruntersuchung
[4] Ching MS, Morgan DJ, Mihaly GW, Hardy KJ, Smallwood RA. Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep. Dev Pharmacol Ther 1986;9:323-31.

Fachinformationen
[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[28] Embryotox: www.embrytox.de

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen

[27] CPFC: Law R, Maltepe C, Bozzo P, Einarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. Can Fam Physician 2010;56:143-4.

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

23.1.2017 (1. Version). Bisherige AutorInnen (chronologisch): AB, UM

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.