

# Vergelijking van de zuurremmende effecten van esomeprazol en pantoprazol in relatie tot farmacokinetiek en CYP2C19-polymorfisme

Nicole G.M. Hunfeld <sup>a\*</sup>, Daan J. Touw <sup>a</sup>, Ron A.A. Mathôt <sup>b</sup>, Paul G.H. Mulder <sup>c</sup>, Ron H.N. van Schaik <sup>d</sup>, Ernst J. Kuipers <sup>ef</sup>, Johan C. Kooiman <sup>g</sup> en Willem P. Geus <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

<sup>b</sup> Afdeling Ziekenhuisapothek, Erasmus MC, Rotterdam. Thans: Afdeling Apotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

<sup>c</sup> Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>e</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>f</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>g</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, HagaZiekenhuis, Den Haag.

\* Thans: Afdeling Ziekenhuisapothek, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie: n.hunfeld@erasmusmc.nl.

## KERNPUNTEN

- 40 mg esomeprazol geeft snellere en betere maagzuurremming dan 40 mg pantoprazol.
- Dit geldt zowel na eenmalige als na herhaalde inname.
- Bij pantoprazol worden de maagzuurremming en de farmacokinetiek beïnvloed door CYP2C19.

## Inleiding

De sleutel voor de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ, refluxoesofagitis) is intensieve en langdurige remming van de zuurproductie in de maag. De genezing van mucosaschade door erosieve oesofagitis is direct gecorreleerd met de mate waarin de intragastrische pH groter is dan 4 [1, 2]. Protonpompremmers (PPI's) remmen maagzuurvorming effectief gedurende 24 uur en ze geven langere zuurremming dan H<sub>2</sub>-antagonisten [3].

Hoewel alle PPI's effectief zijn, zijn er toch farmacologische verschillen in deze groep maagzuurremmers. Zo leidt een orale dosis van 20 of 40 mg esomeprazol ertoe dat de maag-pH langere tijd boven 4 uitkomt dan bij een orale dosis van 20 of 40 mg omeprazol [4, 5]. Anderzijds geeft 20 mg omeprazol evenveel zuurremming als 40 mg pantoprazol [6].

Verder is aangetoond dat CYP2C19 een rol speelt bij de afbraak van PPI's. In de kaukasische populatie draagt 30-40% geen mutatie voor CYP2C19 (genotype wt/wt, homozygote *extensive metabolizers*), circa 30% een \*17-mutatie (genotype wt/\*17 of \*17/\*17, *rapid en ultrarapid metabolizers*), terwijl 30-40% drager is van een \*2-mutatie (genotype wt/\*2, heterozygote *extensive metabolizers*). Een klein percentage (2-5%) is drager van twee mutaties (genotype \*2/\*2, *poor metabolizers*) [7].

Voor omeprazol – de oudste PPI – is aangetoond dat CYP2C19 zowel de kinetiek als de zuurremmende effecten beïnvloedt [8, 9]. Deze

## ABSTRACT

*A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism*

### OBJECTIVE

To compare the acid-inhibitory effects of esomeprazole 40 mg and pantoprazole 40 mg at 4, 24 and 120 h after oral administration in relation to CYP2C19 genotype and pharmacokinetics. Esomeprazole and pantoprazole are metabolized in the liver and the polymorphic CYP2C19 enzyme is involved in that process. This genetic polymorphism determines fast (70% of Caucasians), intermediate (25-30% of Caucasians) and slow (2-5% of Caucasians) metabolism of proton pump inhibitors (PPIs).

### METHODS

CYP2C19 \*2, \*3, \*4, \*5, \*6 and \*17 genotypes were determined in healthy *Helicobacter pylori*-negative Caucasian subjects. 7 wt/wt, 7 wt/\*2, 2 wt/\*17, 2 \*2/\*17 and 1 \*2/\*2 were included in a randomized investigator-blinded crossover study with esomeprazole 40 mg and pantoprazole 40 mg. Intragastric 24-hour pH monitoring was performed on days 0, 1 and 5 of oral dosing.

### RESULTS

A total of 19 subjects (mean age 24 years, 7 male) completed the study. At day 1 and 5, acid inhibition with esomeprazole was significantly greater and faster than with pantoprazole.

Differences in acid inhibition and pharmacokinetics between wt/wt and wt/\*2 genotype were significant for pantoprazole at days 1 and 5.

### CONCLUSIONS

Esomeprazole provides acid inhibition faster than and superior to pantoprazole after single and repeated administration. The acid-inhibitory effect and the kinetics of pantoprazole are influenced by CYP2C19 genotype.

*Hunfeld NGM, Touw DJ, Mathôt RAA, Mulder PGH, van Schaik RHN, Kuipers EJ, Kooiman JC, Geus WP. Vergelijking van de zuurremmende effecten van esomeprazol en pantoprazol in relatie tot farmacokinetiek en CYP2C19-polymorfisme. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1237.*

*Dit artikel is een bewerkte versie van: Hunfeld NG, Touw DJ, Mathôt RA, Mulder PG, van Schaik RH, Kuipers EJ, Kooiman JC, Geus WP. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan;31(1):150-9.*

TABEL 1

## Mediane pH en percentage tijd met pH &gt; 4 tijdens inname van esomeprazol en pantoprazol

Variabele	Dag 1		Dag 5	
	esomeprazol	pantoprazol	esomeprazol	pantoprazol
Mediane pH	3,9 (3,5-4,3)	2,8 (2,4-3,2)	5,0 (4,6-5,4)	3,8 (3,4-4,2)
Mediane pH R $\square$	4,1 (3,8-4,5)	2,8 (2,4-3,1)	5,1 (4,8-5,5)	4,0 (3,6-4,3)
Mediane pH L $\square$	3,7 (3,0-4,4)	3,1 (2,5-3,8)	4,7 (4,0-5,4)	3,6 (2,9-4,3)
%tijd pH > 4	51,9 (45,0-58,8)	32,9 (26,1-39,7)	72,6 (65,7-79,5)	49,4 (42,6-56,2)
%tijd pH > 4 R $\square$	54,9 (47,9-61,8)	31,3 (24,5-38,2)	79,6 (72,6-86,6)	53,1 (46,2-60,0)
%tijd pH > 4 L $\square$	46,4 (36,0-56,8)	36,1 (25,9-46,3)	60,3 (49,9-70,7)	42,5 (32,3-52,7)

Gemiddelden en 95%-betrouwbaarheidsintervallen van de schattingen die zijn verkregen met *mixed model ANOVA*, aangepast voor mogelijke *confounding* door tijd, in de totale groep (n = 22).

$\square$  R: rechtop, L: liggend.

TABEL 2

## Verschil in effect op zuurremming (esomeprazol-pantoprazol)

Variabele	Dag 1			Dag 5		
	effect	BI95	P	effect	BI95	P
Mediane pH	1,14	0,7-1,5	0,000	1,2	0,8-1,6	0,000
Mediane pH R $\square$	1,35	1,0-1,7	0,000	1,2	0,8-1,5	0,000
Mediane pH L $\square$	0,56	-0,2-1,3	0,14	1,1	0,3-1,8	0,006
%tijd pH > 4	19,0	11,2-26,8	0,000	23,2	15,4-31,0	0,000
%tijd pH > 4 R $\square$	23,5	15,7-31,4	0,000	26,5	18,6-34,3	0,000
%tijd pH > 4 L $\square$	10,3	-1,1-21,6	0,076	17,8	-6,5-29,1	0,002

Gemiddelden en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) van de schattingen die zijn verkregen met *mixed model ANOVA* voor de totale groep (n = 22).

$\square$  R: rechtop, L: liggend.

studies hebben laten zien dat het metabolisme van de R-isomeer veel meer beïnvloed wordt dan dat van de S-isomeer, esomeprazol. Hieruit kan worden afgeleid dat CYP2C19 esomeprazol minder beïnvloedt dan omeprazol [10, 11]. Voor pantoprazol is minder goed onderzocht wat de invloed is van CYP2C19 op de kinetiek en de dynamiek [12].

De meeste studies naar het effect van PPI's op de pH in de maag zijn gedaan op dag 1 (24 uur na inname) of op dag 5 (120 uur na inname). Er zijn weinig studies die beide dagen onderzocht hebben. Ook zijn er nauwelijks gegevens over de zuurremmende effecten op andere tijdstippen. Aangezien veel patiënten PPI's 'zo nodig' gebruiken [13], is het ook van belang een uitspraak te kunnen doen over de snelheid van werking van PPI's.

De primaire vraag van deze studie betrof de vergelijking van de zuurremmende effecten van 40 mg esomeprazol en 40 mg pantoprazol 4, 24 en 120 uur na orale inname. Het secundaire doel was de beschrijving van de farmacokinetiek van 40 mg esomeprazol en 40 mg pantoprazol in relatie tot de zuurremmende effecten en het CYP2C19-genotype.

## Methoden

Het gerandomiseerde, tweezijdig *crossover*, onderzoeker-blinde onderzoek is uitgevoerd in het HagaZiekenhuis tussen augustus 2004 en augustus 2006. De studie is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het HagaZiekenhuis. Alle proefpersonen hebben *informed consent* gegeven. De proefpersonen zijn ingedeeld met een *crossover*-randomisatieschema op basis van een randomisatielijst die door de computer is gegenereerd. De proefpersonen varieerden in leeftijd tussen 18 en 35 jaar en toonden geen afwijking bij lichamelijk of laboratoriumonderzoek. Inclusie was mogelijk als proefpersonen een negatieve *Helicobacter pylori*-ademtest hadden ( $^{13}\text{C}$  Ureum Adem Test, Simac Diagnostica, Veenendaal), als de 24-uurs intragastrische pH bij aanvang meer dan 70% van de tijd (meer dan 16,8 uur) beneden 4 was en als het CYP2C19-genotype bekend was.

Door middel van een *power*-berekening is uitgerekend dat 18 proefpersonen nodig waren om een klinisch relevant verschil van 10% in zuurremming tussen beide PPI's te kunnen onderzoeken [6, 14]. Proefpersonen mochten niet deelnemen als ze zwanger waren,

bekend waren wegens absorptieproblemen van geneesmiddelen, een *body mass index* hadden die meer dan 15% afweek van normaalwaarde [15] of als ze bekend waren wegens drug- of alcoholmisbruik. De proefpersonen mochten geen geneesmiddelen gebruiken, met uitzondering van de anticonceptiepil of paracetamol. Na inclusie kregen de proefpersonen vijf dagen lang hetzij 40 mg esomeprazol oraal eenmaal daags hetzij 40 mg pantoprazol oraal eenmaal daags. De wash-out-periode tussen beide toedienperioden was ten minste 14 dagen. Het effect van beide geneesmiddelen op de zuurgraad in de maag is gemeten met 24-uurs intragastrische pH-meting op dag 1 en dag 5 van inname.

Tijdens de studiedagen verbleven de proefpersonen in een speciale onderzoekskamer. pH-metingen startten om 08:55 uur en zijn uitgevoerd zoals eerder beschreven [6, 16]. De pH-meting werd voortgezet indien tijdens dag 0 (aanvangsmeting) de intragastrische pH gedurende meer dan 70% van de tijd lager was dan 4. Op dag 1 kregen de proefpersonen de eerste gift van de studiemedicatie 5 minuten voor het ontbijt. Na inname werden bloedmonsters afgenomen op 30, 45, 60 en 90 minuten en op 2, 3, 4, 5, 6, 7 en 8 uur. Om 23:00 uur gingen de proefpersonen slapen en mochten zij niets meer eten en drinken. De dag erna (dag 2) werd de elektrode om 08:55 uur verwijderd. Op dag 5 werd de elektrode opnieuw geplaatst en werd de laatste gift ingenomen. Bloedmonsters werden afgenomen op 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 en 8 uur na inname. Verder werd het schema van dag 1 gevolgd. De onderzoekers verstrekten standaard maaltijden en drinken [6, 16].

Voor details over de bepaling van het CYP2C19-genotype, de bloedspiegelbepalingen van esomeprazol en pantoprazol, de uitvoering van de intragastrische pH-metingen, de analyse van de pH-gegevens en de statistische berekeningen wordt verwezen naar de internationale publicatie [17].

Om het effect van beide PPI's op dag 1 en 5 te kunnen onderzoeken, zijn twee parameters berekend: mediane pH-waarden over gedefinieerde tijdsperiodes en cumulatieve percentages van de tijd dat de intragastrische pH hoger was dan 4 tijdens deze periodes. Gedefinieerde tijdsperiodes waren: de eerste 4 uur na inname, de eerste 24 uur (dag 1) en de laatste 24 uur (dag 5), met dag- (rechtop) en nachtperiodes (liggend). Om het netto effect te kunnen bepalen is bij iedere proefpersoon het cumulatieve percentage van de tijd met pH > 4 tijdens dag 0 afgetrokken van het cumulatieve percentage van de tijd met pH > 4 op dag 1 en dag 5 [7]. Deze opbrengst met intragastrische pH > 4 is weergegeven als  $\Delta\%$ tijd. Proefpersonen die tijdens inname een verandering in  $\Delta\%$ tijd van minder dan 10% lieten zien, werden beschouwd als non-responders; proefpersonen met een verandering in  $\Delta\%$ tijd van meer dan 10% als responders.

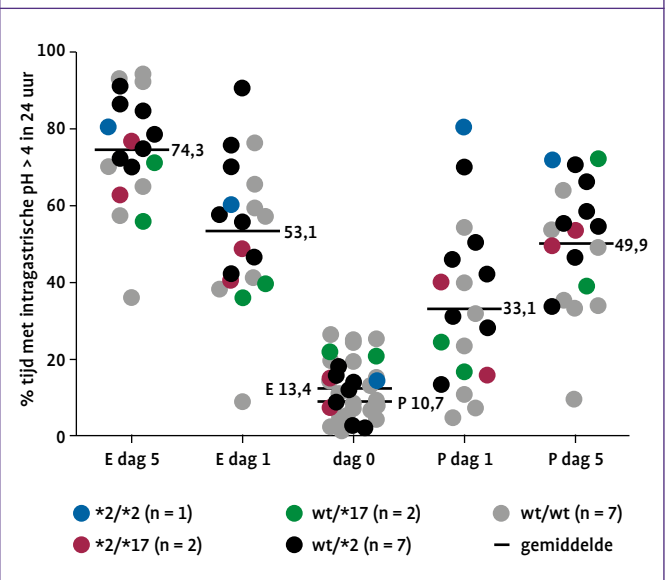
## Resultaten

In de studie zijn 22 gezonde vrijwilligers (9 mannen, 13 vrouwen, gemiddelde leeftijd 22 jaar, gemiddelde *body mass index* 21,8) geïnccludeerd. Na de eerste toedienperiode zijn 3 proefpersonen gestopt: 2 hebben het protocol geschonden en 1 emigreerde onverwacht. Van de 19 proefpersonen die de studie hebben volbracht, hadden 7 genotype wt/wt, 7 genotype wt/\*2, 2 genotype wt/\*17, 2 genotype \*2/\*17 en 1 genotype \*2/\*2.

Beide geneesmiddelen werden goed verdragen en er zijn geen relevante bijwerkingen gerapporteerd.

FIGUUR 1

Individuele (n = 19) en gemiddelde waarden van percentage tijd met intragastrische pH > 4 tijdens dag 0, 1 en 5 van inname van 40 mg esomeprazol (E) en 40 mg pantoprazol (P)



De intragastrische pH-waarden op dag 0 verschilden niet tussen beide toedienperiodes.

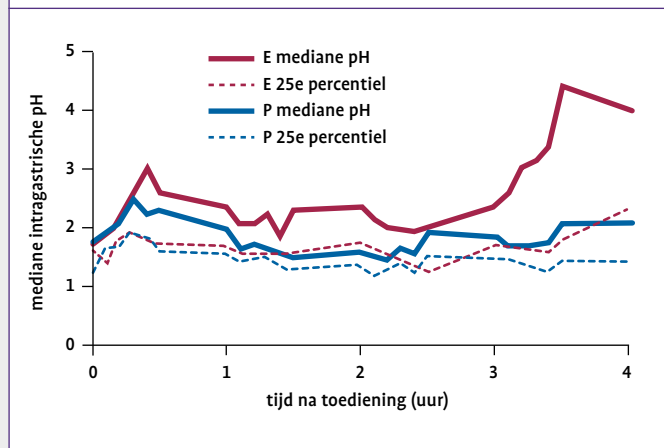
Op dag 1 en dag 5 van inname gaf esomeprazol voor de totale groep een significant hogere mediane intragastrische pH en  $\Delta\%$ tijd, zowel over de 24-uursperiode als tijdens de periode overdag (tabellen 1 en 2, figuur 1). Op dag 1 toonden 18 van de 19 proefpersonen (95%) een respons op esomeprazol; bij pantoprazol waren dit 14 van de 19 proefpersonen (74%). Op dag 5 was de respons op esomeprazol 100% en die op pantoprazol 95%.

Tijdens de eerste 4 uur na inname gaf esomeprazol een hogere mediane intragastrische pH en een grotere  $\Delta\%$ tijd dan pantoprazol (figuur 2). De mediane intragastrische pH na esomeprazol was 2,55 (2,10-3,00) en na pantoprazol 1,94 (1,50-2,38) [effect (esomeprazol-pantoprazol) 0,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,08-1,13; P = 0,010]. Het percentage van de tijd met een intragastrische pH > 4 was 23,3% (15,2-31,4) na esomeprazol en 8,7% (0,8-16,6) na pantoprazol (effect 14,6; BI95 -3,9-25,3; P = 0,026). Proefpersonen die heterozyoot \*2-drager zijn, lieten op dag 1 en dag 5 na pantoprazol een significant hogere  $\Delta\%$ tijd en mediane intragastrische pH zien dan proefpersonen met wt/wt-genotype ( $\Delta\%$ tijd: P = 0,041; mediane intragastrische pH: P = 0,043.) Na esomeprazol werd geen verschil gezien tussen wt/wt- en wt/\*2-genotypes op dag 1 en dag 5 ( $\Delta\%$ tijd: P = 0,568; mediane intragastrische pH: P = 0,590).

Bij de 19 proefpersonen die de studie volbracht hebben, was de AUC van esomeprazol op dag 5 significant toegenomen ten opzichte van dag 1. Er was geen verschil in AUC tussen wt/wt- en wt/\*2-proefpersonen. Bij pantoprazol werd geen toename van AUC gezien tussen dag 1 en dag 5, maar wt/\*2-proefpersonen hadden wel een significant hogere AUC dan wt/wt-proefpersonen.

FIGUUR 2

Mediane intragastrische pH en 25e percentiel tijdens de eerste 4 uur na inname van 40 mg esomeprazol (E) en 40 mg pantoprazol (P) op dag 1 (n = 19)



## Beschouwing

De resultaten van dit vergelijkende onderzoek bij *H. pylori*-negatieve proefpersonen laten een significant beter zuurremmend effect zien van 40 mg esomeprazol dan van 40 mg pantoprazol. Zowel 4 uur na inname als 24 en 120 uur na inname waren de mediane intragastrische pH en de  $\Delta$ tijd significant hoger bij esomeprazol. Deze bevindingen zijn in lijn met andere studies die 40 mg esomeprazol en 40 mg pantoprazol vergeleken hebben. In een studie bij *H. pylori*-negatieve patiënten met symptomen van GORZ leidde esomeprazol op dag 1 tot een intragastrische pH die groter was dan 4 gedurende 50% van de tijd; bij pantoprazol was dit 29% van de tijd. Dit verschil bleef aanwezig op dag 5 (67% tegen 45%) [18]. In een andere studie zijn *H. pylori*-negatieve patiënten met GORZ onderzocht in een vergelijkende crossover-opzet met vijf PPI's. Op dag 5 was de intragastrische pH > 4 gedurende 58% van de tijd bij esomeprazol en gedurende 42% bij pantoprazol [19]. In beide studies is geen invloed van genetica onderzocht, is geen farmacokinetiek onderzocht en zijn geen aanvangsmetingen van de intragastrische pH gedaan. Daarnaast is de snelheid van effect niet meegenomen en is alleen op dag 1 of alleen op dag 5 gemeten. Door het meten van de intragastrische pH bij aanvang kan berekend worden of een proefpersoon respons vertoont op een PPI. In dit onderzoek en in eerder onderzoek van onze groep [7] vonden we dat 26-31% van de proefpersonen geen respons laten zien op een eenmalige inname van pantoprazol. Bij esomeprazol was de non-respons slechts 5%.

PPI's zijn ontwikkeld voor chronisch gebruik. In de praktijk worden ze echter veel 'zo nodig' of kortdurend gebruikt [13]. Bij zowel 'zo nodig' als kortdurend gebruik is een snelle en betrouwbare werking vereist. Onze gegevens laten zien dat 40 mg esomeprazol sneller werkt dan 40 mg pantoprazol (figuur 1). Bij inname van esomeprazol werd na 3,5 uur een pH van 4 bereikt; bij inname van pantoprazol duurde het 5,5 uur totdat pH 4 bereikt was. Gegevens over intraveneuze toediening van 40 mg esomeprazol en 40 mg

pantoprazol bevestigen de snelle werking van esomeprazol [20]. Onze studie laat zien dat farmacokinetiek en farmacodynamiek van esomeprazol niet beïnvloed worden door CYP2C19 bij personen met genotype wt/wt of wt/\*2. Pantoprazol wordt wel beïnvloed door CYP2C19. Dit kwam tot uiting in de lagere AUC en slechtere zuurremming in wt/wt-genotype in vergelijking met wt/\*2-genotype. Farmacokinetische gegevens hebben laten zien dat het metabolisme van pantoprazol stereoselectief is en afhankelijk is van CYP2C19 bij zowel *extensive* als *poor metabolizers* [12, 21]. Er zijn geen farmacodynamische gegevens bekend over pantoprazol in relatie tot CYP2C19-genotype in kaukasiërs.

In een eerdere publicatie hebben we laten zien dat personen met een wt/\*17-genotype geen significante zuurremming hadden na één gift pantoprazol [7]. Die studie was ontworpen om de intra-individuele invloed van CYP2C19-mutaties op de zuurremming te onderzoeken, maar niet om het interindividuele verschil tussen wt/wt- en wt/\*2-genotype te onderzoeken. Toch laten deze en de vorige studie zien dat zuurremming door pantoprazol afhankelijk is van het genotype. Dit resulteert in slechtere zuurremming bij personen met genotype wt/\*17, normale zuurremming bij personen met genotype wt/wt en sterkere zuurremming bij personen met genotype wt/\*2 of \*2/\*2.

## Conclusie

Dagelijkse inname van 40 mg esomeprazol geeft snellere en betere zuurremming dan 40 mg pantoprazol. Esomeprazol heeft bij meer mensen effect na zowel enkele als herhaalde dosering. In tegenstelling tot esomeprazol wordt het metabolisme van pantoprazol beïnvloed door CYP2C19-polymorfismen. In de kaukasische populatie is zuurremming met pantoprazol onvoorspelbaarder dan die met esomeprazol.

Dit onderzoek is gefinancierd door een onderzoekssubsidie van AstraZeneca aan het HagaZiekenhuis. Het verzamelen van de gegevens, de gegevensanalyse en het schrijven van dit artikel zijn onafhankelijk van de sponsor uitgevoerd. E.J. Kuipers heeft als consultant gewerkt voor AstraZeneca en heeft *unrestricted educational grants* ontvangen van AstraZeneca and Nycomed.

## LITERATUUR

- Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992;51 Suppl 1:59-67.
- Howden CW, Burget DW, Hunt RH. Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994;201:79-82.
- Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol*. 2007 jul;41 Suppl 2:S226-42.
- Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 jul;14(7):861-7.
- Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002 mei;47(5):954-8.
- Geus WP, Mathôt RA, Mulder PG, Lamers CB. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 aug;14(8):1057-64.
- Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, et al. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 mei;65(5):752-60.

- 8 Andersson T, Regårdh CG, Dahl-Puustinen ML, Bertilsson L. Slow omeprazole metabolizers are also poor S-mephenytoin hydroxylators. *Ther Drug Monit.* 1990 jul;12(4):415-6.
- 9 Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 dec;15(12):1929-37.
- 10 Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(6):411-26.
- 11 Schwab M, Klotz U, Hofmann U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 dec;78(6):627-34.
- 12 Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, et al. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 mrt;69(3):108-13.
- 13 Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 jul 15;24(2):377-85.
- 14 Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 jul;14(7):861-7.
- 15 BMI-meter. Den Haag: Stichting Voedingscentrum Nederland. www.voedingscentrum.nl/nl/bmi-meter.aspx. Geraadpleegd 2009 mei 16.
- 16 Geus WP, Mulder PG, Nicolai JJ, Van den Boomgaard DM, Lamers CB. Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in Helicobacter pylori-negative healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 apr;12(4):329-35.
- 17 Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 jan;31(1):150-9.
- 18 Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 okt;60(8):531-9.
- 19 Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2003 dec;98(12):2616-20.
- 20 Wilder-Smith CH, Röhss K, Bondarov P, Hallerbäck B, Svedberg LE, Ahlbom H. Esomeprazole 40 mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 nov 15;20(10):1099-104.
- 21 Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 dec;62(6):619-28.

## Keuze sterkwerkend opioïde voor chronische pijn bij kwetsbare ouderen

Adrienne Faber

Bestaande richtlijnen voor behandeling van chronische pijn geven onvoldoende houvast voor een verantwoorde geneesmiddelkeuze bij kwetsbare oudere patiënten. In dit overzicht hebben de auteurs nagegaan welk bewijs er bestaat voor toepassing van de verschillende sterkwerkende opioïden bij kwetsbare ouderen en of een voorkeur voor een middel kan worden uitgesproken.

Na grondig literatuuronderzoek werden de verschillende sterkwerkende opioïden beoordeeld op basis van een gevalideerde set van 23 criteria met betrekking tot effectiviteit, veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, ervaring en gebruiksgemak. Daarbij was morfine het referentiemiddel. In de beoordeling werden alleen onderzoeken meegenomen waarbij de gemiddelde leeftijd minstens 65 jaar was.

Op basis van de vastgestelde beoordelingscriteria kon geen onderscheid gemaakt worden tussen buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, morfine en oxycodon wat betreft geschiktheid voor gebruik bij kwetsbare ouderen. Het gebruik van methadon bij kwetsbare ouderen wordt afgeraden vanwege het grote interactiepotentieel, de kans op cumulatie door de lange halfwaardetijd, verlenging van het QT-interval en de lastige instelbaarheid door de grote interin-

dividuele variatie in farmacokinetiek. Het nieuwe opioïde tapentadol wordt vanwege het gebrek aan empirisch bewijs niet aanbevolen bij ouderen, maar kan in de toekomst misschien wel een plaats in de pijnbehandeling veroveren, vanwege een mogelijk iets gunstiger gastro-intestinaal bijwerkingenprofiel.

Voor toepassing van sterkwerkende opioïden in de chronische behandeling van pijn bij kwetsbare oudere patiënten gaat de voorkeur uit naar buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, morfine en oxycodon. Vanwege het gebruiksgemak hebben orale preparaten met gereguleerde afgifte of een transdermale toedieningsvorm de voorkeur.

van Ojik AL, Jansen PAF, Brouwers JRB, van Roon EN. Treatment of chronic pain in older people: evidence-based choice of strong-acting opioids. *Drugs Aging.* 2012 aug 1;29(8):615-25.

Faber A. Keuze sterkwerkend opioïde voor chronische pijn bij kwetsbare ouderen. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2012;6:e1231