

Aus der Klinik für Innere Medizin-Gastroenterologie,  
Klinikum am Urban, akademisches Lehrkrankenhaus  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Walter Londong

**Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der kombinierten  
Anwendung von Amoxicillin und Omeprazol  
Eine randomisierte, placebo - kontrollierte Doppelblind - Studie bei  
Helicobacter pylori - positiven Gesunden**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Monika Al-Khasch

aus : Marburg / Lahn, Deutschland

Referent: Prof. Dr. med. Walter Londong

Korreferent: Prof. Dr. R. Stahlmann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin der  
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.12.2003

## Zusammenfassung

Die Kombination klinisch angewendeter Dosierungen von Omeprazol (Ome) und Amoxicillin (Amox) wurde zur Therapie der *Helicobacter pylori*-Infektion verwendet und wies in unkontrollierten Studien hohe Eradikationsraten auf. Es wurde angenommen, daß die antibakterielle Wirkung des Amox durch das von Ome induzierte erhöhte intragurale pH gesteigert wird. Ziele dieser Studie waren, die Bioverfügbarkeit von Amox sowie die pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkung von Ome und Amox zu untersuchen.

Die hier vorliegende Studie wurde als „three-way-cross-over“ – Doppelblindstudie konzipiert. Nach einer Basis-Langzeit-pH-Metrie unter Placebobehandlung wurden 24 *H. pylori*-positive gesunde Probanden in drei randomisierten Zyklen behandelt: 2 x tgl. 750 mg Amox + Placebo, 2 x tgl. 750 mg Amox + 2 x tgl. 40 mg Ome und 2 x tgl. 40 mg Ome + Placebo, und zwar im Abstand von jeweils vier Wochen („wash-out“). Am fünften Tag jedes Therapiezyklus wurde eine standardisierte intragastrale Langzeit-pH-Metrie und zeitlich definierte Blutabnahmen zur Erstellung von Serumprofilen beider Medikamente synchron durchgeführt.

Mit Hilfe des  $C^{13}$ -Harnstoffatemtests und der *H. pylori*-Serologie konnte nachgewiesen werden, daß der *H. pylori*-Status vor Beginn der Studie und am Ende der drei „wash-out“-Phasen unverändert war. Die intragastralen pH-Profile unter Monotherapie mit Placebo und mit Amox waren nahezu identisch, d. h. daß Amox keinen säureinhibitorischen Effekt hatte. Der pH-Median während der kombinierten Behandlung mit Ome und Amoxi (pH 5,0) war signifikant niedriger gegenüber der Monotherapie mit Ome (pH 5,8;  $p < 0,01$ ). Der Vergleich der pharmakokinetischen Parameter  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  und AUC aller Behandlungsgruppen ergab keine signifikanten Unterschiede – abgesehen von der AUC von Ome am Tag und in der Nacht (allein und in Kombination). Dies bedeutet u.a., daß die Pharmakokinetik des Amox nicht abhängig war vom Grad der Säureinhibition.

Eine fünftägige Behandlung mit 2 x tgl. 40 mg Ome und 2 x tgl. 750 mg Amox hatte keinen Eradikationseffekt auf *H. pylori*. Hohe Dosen von Ome veränderten die Pharmakokinetik des Amox nicht, das selbst keinen Einfluss auf das intragastrale pH hatte. Das im Vergleich zur Ome-Monotherapie signifikant niedrigere intragastrale pH während der kombinierten Therapie könnte mit der Suppression der Ureaseaktivität bzw. der Keimzahl von *H. pylori* zusammenhängen. Insgesamt sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen vereinbar mit der Annahme, daß es keine pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion zwischen Ome und Amox in klinisch empfohlenen Dosierungen gibt. Die signifikant verschiedene AUC von Ome unter Mono- und kombinierter Therapie am Tag und in der Nacht bedarf weiterer Untersuchungen.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Helicobacter pylori und Ulkuserkrankung	1
1.1.1.	Bedeutung des Helicobacter pylori und der Magensäuresekretion bei der Entstehung der Ulkuserkrankung	1
1.1.2.	Einfluß von Helicobacter pylori auf die Magensäuresekretion	3
1.1.3.	Nachweismethoden der Helicobacter pylori-Infektion	4
1.2.	Die kombinierte Anwendung von Amoxicillin und Omeprazol zur Behandlung Helicobacter pylori-assoziiertes Erkrankungen	5
1.2.1.	Therapie von Helicobacter pylori-positiven Ulkuspazienten	5
1.2.2.	Vorteil der kombinierten Anwendung von Amoxicillin und Omeprazol bei Helicobacter positiven Ulkuserkrankungen	6
1.2.3.	Pharmakologische und mikrobiologische Aspekte der kombinierten Anwendung von Omeprazol und Amoxicillin	6
2.	AUFGABENSTELLUNG DER DISSERTATION	9
3.	PROBANDEN UND VERSUCHSLAUF	10
3.1.	Rekrutierung von Probanden	10
3.2.	Studiendesign	12
3.3.	Studienmedikamente	13
3.4.	Versuchsablauf eines Studientages	15
3.4.1.	Kalibrierung der intragastralen Sonden	15
3.4.2.	Legen der intragastralen Sonde und Durchleuchtung der Probanden	15
3.4.3.	Legen eines venösen Zugangs und Tabletteneinnahme	16
3.4.4.	Standardisierte Blutabnahmen	17
3.4.5.	Standardisierte Mahlzeiten	19
3.4.6.	Ziehen der intragastralen Sonden und Speichern der Digitrapperdaten	21
3.4.7.	Erneute Kalibrierung der intragastralen Sonden	22
3.4.8.	Desinfektion der intragastralen Sonden	22
4.	METHODEN UND STUDIENMEDIKAMENTE	23
4.1.	Intragastrale pH-Metrie	23
4.1.1.	Auswahl, Wertigkeit und diagnostische Anwendungsmöglichkeiten der intragastralen Langzeit-pH-Metrie	23
4.1.2.	Auswahl der intragastralen pH-Elektroden	24

4.1.3.	Darstellung der verwendeten intragastralen Elektrode zur Messung der intragastralen pH-Werte	24
4.1.4.	Kalibrierung der intragastralen pH-Elektrode	25
4.1.5.	Verwendete Speichergeräte zur Registrierung der intragastral gemessenen pH-Werte	26
4.1.6.	Mögliche Fehlerquellen bei der pH-Metrie	26
4.2.	Nachweismethoden von <i>Helicobacter pylori</i>	27
4.2.1.	Serum-Antikörper-Test	27
4.2.1.1.	Testprinzip des Serum-Antikörper-Tests	27
4.2.1.2.	Testdurchführung des Serum-Antikörper-Tests	28
4.2.2.	C <sup>13</sup> -Harnstoffatemtest	29
4.2.2.1.	Darstellung der Methode des C <sup>13</sup> -Harnstoffatemtests	29
4.2.2.2.	Durchführung des C <sup>13</sup> -Harnstoffatemtests	31
4.3.	Verwendete Medikamente und deren Nachweismethode	33
4.3.1.	Omeprazol	33
4.3.1.1.	Chemische Struktur	33
4.3.1.2.	Absorption und Verteilungsvolumen des Omeprazol	34
4.3.1.3.	Metabolismus und Elimination des Omeprazol	35
4.3.1.4.	Nebenwirkungen des Omeprazol	35
4.3.1.5.	Interferenzen des Omeprazol	36
4.3.1.6.	Dosierung und Indikation	37
4.3.1.7.	Omeprazol und <i>Helicobacter pylori</i>	37
4.3.2.	Amoxicillin	38
4.3.2.1.	Chemische Struktur	38
4.3.2.2.	Mikrobiologische Wirkung des Amoxicillin	38
4.3.2.3.	Absorption und Verteilung, Metabolismus und Elimination	39
4.3.2.4.	Indikation für die Behandlung mit Amoxicillin	40
4.3.2.5.	Kontraindikation und Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung mit Amoxicillin	40
4.3.2.6.	Nebenwirkungen von Amoxicillin	40
4.3.2.7.	Dosierung und Darreichungsform von Amoxicillin	41
4.3.2.8.	Amoxicillin und <i>Helicobacter pylori</i>	41

4.3.3.	Omeprazol und Amoxicillin in Kombination als Therapiekonzept für die Helicobacter pylori-assoziierte Ulkuserkrankung	42
4.3.4.	Omeprazol- und Amoxicillin-Serumbestimmung	43
4.3.4.1.	Omeprazol-Serumbestimmung über das HPLC-Verfahren	43
4.3.4.2.	Serum-Amoxicillin-Bestimmung über das Agardiffusionsverfahren	45
4.4.	Radioimmunologische Gastrinbestimmung im Serum	46
4.5.	Bestimmung der Laborparameter	47
4.6.	Statistische Methoden	48
4.6.1.	Statistische Software	48
4.6.2.	Berechnung pharmakokinetischer Parameter	48
4.6.3.	Statistische Analyse der $C_{max}$ und der AUC für Omeprazol und Amoxicillin	49
4.6.4.	Statistisches Modell für die Berechnung der Unterschiede der intragastralen pH-Mediane	50
5.	ERGEBNISSE	51
5.1.	Ergebnis der Screening-Untersuchung auf Helicobacter pylori-Status unter Verwendung des IgG-Antikörpertests und des $C^{13}$ -Harnstoff- atemtests	51
5.2.	Demographische Daten der Probanden	54
5.3.	Ergebnis der vor Beginn der Studie durchgeführten Ösophago-Gastro- Duodenoskopien	56
5.4.	Durchleuchtungszeit der 24 Probanden	57
5.5.	Darstellung der Laborwerte vor und nach der Studie	58
5.6.	Tabellarische Darstellung des Helicobacter pylori-Status vor und nach der Studie unter Verwendung des IgG-Antikörpertests und des $C^{13}$ -Harnstoffatemtests	62
5.7.	Statistischer Vergleich der Helicobacter-pylori IgG-Antikörper-Titer vor und nach der Studie	63
5.8.	Tabellarische Darstellung des $C^{13}$ -Harnstoffatemtests nach den jeweiligen Behandlungszyklen	64
5.9.	Analyse des Behandlungseffektes bezogen auf die 20 min. - und 40 min. - $C^{13}$ -Harnstoffatemtestwerte (‰) als „delta over baseline“	65
5.10.	Auswertung und Ergebnisse der intragastralen pH-Metriem	66

5.10.1.	Tabellarische Darstellung des pH-Medians der intragastralen pH-Metriem	68
5.10.2.	Graphische Darstellung der intragastralen pH-Metriem	73
5.11.	Statistische Analyse der Mediane der intragastralen Langzeit-pH-Metriem (22 h)	76
5.12.	Statistische Analyse der während des Tages ermittelten pH-Mediane der intragastralen pH-Metriem (10 h)	76
5.13.	Statistische Analyse der während der Nacht ermittelten pH-Mediane der intragastralen pH-Metriem (10 h)	77
5.14.	Ergebnisse der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Parameter	77
5.14.1.	Graphische Darstellung der pharmakologischen Serumprofile	77
5.14.2.	Deskriptive Statistik der pharmakologischen Parameter ( $t_{max}$ und $C_{max}$ )	79
5.14.3.	Statistische Analyse der maximalen Konzentration ( $C_{max}$ ) am Tage und in der Nacht	79
5.14.4.	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse von AUC	81
5.14.5.	Deskriptive Statistik der $AUC_{0-22h}$	87
5.14.6.	Statistische Analyse der $AUC_{0-22h}$	87
5.14.7.	Deskriptive Statistik der $AUC_{0-10h}$ am Tage und in der Nacht	89
5.14.8.	Statistische Analyse der $AUC_{0-10h}$ am Tage und in der Nacht	90
5.15.	Compliance der Probanden	92
5.16.	Verträglichkeit	94
6.	DISKUSSION	95
6.1.	Diskussion der Methodik	95
6.1.1.	Diskussion der Langzeit-pH-Metrie zur Bestimmung des pharmakodynamischen Effektes von antisekretorischen Medikamenten	95
6.1.2.	Diskussion der „High Performance Liquid Chromatography“ (HPLC) zum Nachweis des Serumspiegels von Omeprazol	98
6.1.3.	Diskussion des Agardiffusionsverfahrens mit dem Papierblättchentest	99
6.1.4.	Diskussion des serologischen IgG-Antikörpertests als Screening-Methode zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion	102
6.1.5.	$C^{13}$ -Harnstoffatemtest als semiquantitative Methode zum Nachweis einer aktuellen Helicobacter pylori-Infektion	104

6.2.	Diskussion der Ergebnisse	106
6.2.1.	Diskussion der Ergebnisse der Nachweismethoden von H.pylori	106
6.2.1.1.	Diskussion der Ergebnisse des Screeningverfahrens mittels IgG-Antikörpertest vor und nach der Studie	106
6.2.1.2.	Diskussion der Ergebnisse des C <sup>13</sup> -Harnstoffatemtests im Verlauf der Studie	107
6.2.2.	Diskussion der ethnischen Verteilung	108
6.3.	Diskussion der Ergebnisse der anamnestischen Daten, der körperlichen Untersuchungen, der Laboruntersuchungen, der Gastroskopien, der Nebenwirkungen und der Compliance	109
6.4.	Diskussion der Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie	110
6.4.1.	Diskussion der Ergebnisse des medianen pH-Wertes der Langzeit-pH-Metrie (tagsüber und nachts) bei der Placebo- und bei der Amoxicillin-Behandlung	110
6.4.2.	Diskussion der Ergebnisse des medianen pH-Wertes der Langzeit-pH-Metrie (tagsüber und nachts) bei der Behandlung mit Omeprazol und bei der kombinierten Behandlung mit Omeprazol und Amoxicillin	112
6.5.	Diskussion der Ergebnisse der pharmakokinetischen Parameter von Omeprazol und Amoxicillin bei der Monotherapie und bei der kombinierten Behandlung	115
6.5.1.	Diskussion der Pharmakokinetik des Omeprazol	115
6.5.2.	Diskussion der Pharmakokinetik des Amoxicillin	117
6.5.3.	Pharmakokinetische Interaktion von Amoxicillin und Omeprazol bzw. Pirenzepin	118
6.6.	Klinischer Stellenwert der dualen Therapie mit Omeprazol und Amoxicillin bei der Behandlung H.polyri positiver Ulkuskrankheit	120
7.	ZUSAMMENFASSUNG	122
8.	LITERATURVERZEICHNIS	124
9.	VERÖFFENTLICHUNGEN	141
10.	DANKSAGUNG	142
11.	LEBENS LAUF	143