Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
im Zentrum Innere Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)

Placebokontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirkung einer parenteralen Gabe von Pantoprazol auf die Kontraktilität des Herzens

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Nina Céline Hein geb. Hörnes
aus
Viersen.

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Schillinger

II. Berichterstatter: PD Dr. Mladen Tzvetkov

III. Berichterstatterin: Prof. Dr. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 4

2. MATERIAL UND METHODEN 9

2.1. STUDIENDESIGN UND STICHPROBENPLANUNG 9
2.2. AUSWAHL FREIWILLIGER PROBANDEN 9
2.3. PHARMAKA 12
2.4 MAGEN-PH MESSUNG 13
2.5 LANGZEIT-EKG 14
2.6 BLUTDRUCK 14
2.7 ECHOKARDIOGRAPHIE 15
2.8 STUDIENPROTOKOLL UND DOSIERUNG 17
2.9 STATISTIK 17

3. ERGEBNISSE 20

3.1 KLINISCHE BASISPARAMETER UND UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN 20
3.2 LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION, HERZ-ZEIT-VOLUMEN UND HERZ-INDEX 22
3.3 MAGEN-PH 24

4. DISKUSSION 26

4.1 RELEVANZ UND AUSSAGE DIESER ARBEIT 26
4.2. PROTONENPUMPENINHIBITOREN 27
4.2.1 Pharmakologie 27
4.2.2 Pharmakokinetik 28
4.2.3. Relaxierender Einfluss auf glatte Muskulatur 29
4.3. MESSGENAUIGKEIT 30
4.4 NEGATIVE INOTROPIE IN VITRO VERSUS IN VIVO 30
4.4.1 Plasma-Eiweißbindung 31
4.4.2 Sympathikusaktivität 31
4.5 HERZINSUFFIZIENZ 32
4.6 SLOW/FASTMETABOLISER, LEBERFUNKTIONSSTÖRUNG 33
4.7. ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION 33

5. ZUSAMMENFASSUNG 35

6. ANHANG 37

6.1 PROBANDENINFORMATION/ AUFKLÄRUNGSBOGEN 37
6.2 CASE-REPORT-FORM-EIGNUNGSPRÜFUNG 46
6.3 FACHINFORMATION PANTOZOL I.V. ALTANA 53
6.4 CASE-REPORT-FORM-MESSTAG 56

7. LITERATURVERZEICHNIS 69

1. Einleitung

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wie Pantoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol haben ein breites Einsatzgebiet in der Medizin. Sie sind die effektivsten momentan verfügbaren Pharmaka zur Suppression der Magensäureproduktion. Ihre Wirkung auf die Kontraktilität des menschlichen Myokards wurde noch nie in einer klinischen Studie untersucht.

Protonenpumpeninhibitoren blockieren den letzten Schritt der Protonensekretion, die H^+/K^+-Adenosintriphosphatase (ATPase). Diese wurde 1976 von Sachs et al. in der Mukosa des Magens entdeckt und wird dort in den Parietalzellen exprimiert.

Aufgabe der H^+/K^+-ATPase ist die Ansäuerung des Magenmilieus durch die ATP-verbrauchende Ausschleusung eines Protons im Tausch gegen ein Kaliumion. Durch Dissoziation von Kohlensäure wird dieses Proton frei. Dabei entsteht Hydrogencarbonat, welches über einen Antiporter im Austausch gegen Chlorid ans Blut abgegeben wird. Das Chlorid wiederum wird über Chloridkanäle in das Magenlumen abgegeben, um dort mit dem Proton zur Salzsäure zu fusionieren (s. Abb.1). Diese ist verantwortlich für den niedrigen pH-Wert des Magens.

Abbildung 1

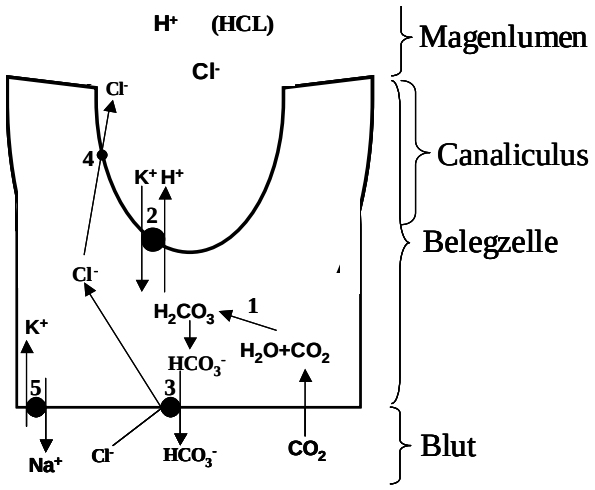


Abb. 1 Schema des Protonentransportes einer gastralen Parietalzelle. 1: Katalysierte Bildung der Kohlensäure durch die Carboanhydrase. 2: Energieverbrauchender Zyklus der H^+/K^+-ATPase. 3: Basaler Cl^-/HCO_3-Antiporter, der entstandenes Hydrogencarbonat im Austausch gegen Chlorid an den Blutstrom abgibt. 4: Luminaler Chloridkanal. 5: Na^+/K^+-ATPase zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials.

Eingesetzt werden Protonenpumpeninhibitoren bei einer Vielzahl magensäurebedingter Erkrankungen wie Entzündungen und Ulcera des Ösophagus, der Schleimhäute des Magens und des Duodenums. Die Prävalenz dieser Erkrankungen ist relativ hoch. Über chronische Refluxsymptome klagen beispielsweise 4-7% aller Menschen, über 2% leiden an einer erosiven gastroösophagealen Refluxkrankheit (Sonnenberg & El-Serag 1999). 80% aller Hausärzte verschreiben PPI zur Behandlung der Refluxkrankheit (Barrison et al. 2001). Zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen werden PPI in der Regel oral appliziert. Ziel ist dabei die Anhebung des Magen-pH in einen Bereich >4,0. Die Heilungsrate korreliert mit der kumulativen Zeitdauer, in der der pH-Wert von 4,0 überschritten wird. Oral applizierte PPI gelten in ihrer Anwendung allgemein als gut verträglich und arm an Nebenwirkungen (Robinson 2001).

Im Rahmen schwerer Verläufe peptischer Erkrankungen, wie z.B. akuter Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes, wird eine noch stärkere Säuresuppression angestrebt. Der therapeutische Ziel-pH in diesen Situationen liegt bei >6,0 (Johnson 2003), da nach endoskopischer Blutstillung hierbei eine geringere Rate an Blutungsrezidiven, Re-Endoskopien, Bluttransfusionen und eine kürzere Hospitalisierungsdauer festgestellt wurden (Lau et al. 2000). Aus diesem Grund werden zunehmend hochdosiert applizierte Infusionsschemata mit PPI empfohlen (van Rensburg et al. 2003, Lau et al. 2000, Schaffalitzki de Muckadell et al. 1997). Für Pantoprazol ist die Empfehlung beispielsweise 80 mg über 2 Minuten i.v., gefolgt von einer Dauerinfusion von 8 mg/h i.v. (bis zu 72h) (van Rensburg et al. 2003), so dass in den ersten 24 Stunden eine Kumulativdosis von 272 mg intravenös appliziert wird.

Die Wirkung der PPI ist jedoch nicht auf die Parietalzelle des Magens beschränkt. Experimente mit glatter Muskulatur aus Bronchien von Mensch und Meerschweinchen zeigten eine relaxierende Wirkung dieser Substanzen auf glatte Muskelzellen (Rhoden et al. 1996). Ähnliche Befunde fanden sich auch in glatter Muskulatur des menschlichen Myometriums (Yildirim 2001), der Gallenblase vom Meerschweinchen (Aydin et al. 2003) und in isolierten Arterien von Ratte (Okabe et al.1996), Meerschweinchen und Mensch (Rhoden 2000).

Darüber hinaus ist die Expression des Zielenzyms der PPI, die H^+/K^+-ATPase, ebenfalls nicht nur auf den Magen beschränkt. Bereits vor einiger Zeit wurde die H^+/K^+-ATPase in Vorhofmyozyten der Ratte (Shin et al. 1993, Zinchuk et al. 1997), in Langendorff-perfundierten Ganzherzen und isolierten Kammermyozyten des Meerschweinchens (Nagashima et al. 1999) und im Ventrikelgewebe von Rattenherzen (Beisvag et al. 2003) beschrieben. Eine andere Studie konnte nicht bestätigen, dass das Enzym in ventrikulären Rattenmyozyten exprimiert wird (Zinchuk et al. 1997). Zudem konnten Nachweise über die Existenz in Nierentubuli (Steinmetz & Anderson 1982), Erythrozyten (Cala 1986), Blasenepithel von Amphibien (Jassier et al. 1993), Typ-II-Pneumozyten (Kemp et al. 1994) und im Ductus epididymis (Andonian et al. 2001) geführt werden. Vor kurzem wurde die Transkription der H^+/K^+-ATPase im Herzmuskel von Mensch und Kaninchen beschrieben. Die Transkriptionslevel waren jedoch um den Faktor 10^6 geringer als in der Magenschleimhaut der gleichen Spezies, so dass der Beitrag der H^+/K^+-ATPase für die pH-Regulation des Herzens vermutlich unbedeutend ist (Schillinger et al. 2007).

Dieselbe Arbeit zeigte zudem eine dosis-abhängige Verminderung der isometrischen Kraft von elektrisch stimulierten Trabekeln gesunder menschlicher Vorhöfe und dem Myokard insuffizienter Ventrikel unter dem Einfluss von Pantoprazol.
Ähnliche Effekte ließen sich auch mit Esomeprazol erzielen, so dass die Autoren einen Klasseneffekt der Protonenpumpeninhibitoren vermuteten. Trotz des Vorhandenseins einer Protonenpumpe am Herzen war die negative Inotropie der Protonenpumpeninhibitoren jedoch nicht auf spezifische Hemmung dieses Enzyms zurückzuführen, sondern wurde als Summationseffekt eines multifaktoriellen Geschehens mit unspezifischen, hemmenden Einflüssen im Ca^{2+}-Haushalt und auf die Myofilamente beschrieben. Darüber hinaus trat die negative Inotropie bei Konzentrationen auf, die bei der therapeutischen Gabe am Menschen erreicht werden. Aus diesem Grund vermuteten die Autoren eine potenzielle klinische Relevanz (Schillinger et al. 2007). Es fehlten bislang aber ausreichende klinische Daten, die diese Einschätzung stützen.

Derzeit existieren nur wenige Daten zur Frage der Beeinflussung der kontraktilen Funktion des Herzens durch Protonenpumpeninhibitoren. Eine Studie untersuchte die linksventrikuläre Funktion bei 12 Patienten unter dem Einfluss des Protonenpumpen-Hemmers Omeprazol (Halabi & Kirch 1992). Dabei wurde berichtet, dass die tägliche, orale Einnahme von 40 mg Omeprazol über eine Woche ohne signifikanten Einfluss auf impedanz- und mechanokardiographische Parameter der Herzfunktion war. Bei der oralen Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren werden jedoch deutlich geringere Plasma-Konzentrationen erzielt als bei der intravenösen Gabe (Schulz & Schmoldt 2003). Diese Studie ist aber aus folgenden Gründen zur Klärung der Fragestellung nicht ausreichend:

1.) Hinsichtlich der säuresupprimierenden Wirkung können 40 mg Omeprazol und 40 mg Pantoprazol zwar als annähernd äquipotent betrachtet werden, ihre potenziellen kardialen Nebenwirkungen unterliegen jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit einer anderen Dynamik und Kinetik.

2.) Die in der Studie von Halabi & Kirch verwendete orale Omeprazol-Dosis ist daher vermutlich zu gering, um signifikante Effekte auf die Herzfunktion hervorzurufen.

Kürzlich publizierte Berichte über kardiale Nebenwirkungen von PPI in zwei kleinen, klinischen Langzeitstudien mit Patienten, die aufgrund einer schweren gastroösophagealen Refluxkrankheit unter einer Dauertherapie mit PPI standen, veranlassten die amerikanische Arzneimittelbehörde, die *U.S. Food and Drug Administration (FDA),* zu einer intensiven Sicherheitsüberprüfung dieser Klasse. Am 10. Dezember 2007 bezog die FDA nach ausführlicher Analyse der zwei Langzeitstudien und von 14 zusätzlichen Vergleichsstudien Stellung zu dieser Problematik und kam zu dem Schluss, dass unter Omeprazol und Esomeprazol keine erhöhte Rate an kardialen Ereignissen zu verzeichnen ist (http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01754.html).
Vor kurzem berichteten jedoch Ho et al. über ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, welche nach einem akuten

Koronarsyndrom den Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel und einen PPI gleichzeitig einnahmen (Ho et al. 2009).
Keine dieser Studien war jedoch darauf ausgelegt, die kardiale Funktion unter hochdosierten intravenös applizierten PPIs direkt zu untersuchen.

Fragestellung der Studie

Die vorliegende Arbeit sollte die kardiale Kontraktilität gesunder Probanden unter einem klinisch üblichen Hochdosisschema von Pantoprazol untersuchen. Die Evaluation der linksventrikulären Funktion erfolgte durch wiederholte Bestimmung der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion und weiterer Parameter vor und nach Beginn der Infusion. Es handelte sich um eine monozentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Crossover-Studie.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Stichprobenplanung

Es wurde ein doppelt-blindes, Placebo-kontrolliertes Crossover-Design verwendet. Die Stichprobengröße für dieses Design wurde auf Basis der erwarteten Änderungen der echokardiographischen Ejektionsfraktion und der erwarteten Reproduzierbarkeit dieser Größe unter Berücksichtigung publizierter Daten berechnet (Gottdiener et al. 2004, Himelman et al. 1988). Diese Berechnungen wurden mit Unterstützung der Abteilung Medizinische Statistik im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen vorgenommen. Bei einer Power von 0,9 und einem α-Fehler von 0,05 wurde errechnet, dass 14 Probanden ausreichen, um eine absolute Differenz der echokardiographischen Ejektionsfraktion von 6% zu detektieren. Unter Berücksichtigung einer Ausfallquote von 15% sollten 10 weibliche und 10 männliche Probanden in die Studie eingeschlossen werden, von denen jeweils die Hälfte am 1. Studientag Pantoprazol und am 2. Studientag Placebo und die andere Hälfte die Prüfsubstanzen in umgekehrter Reihenfolge erhalten sollte. Die Randomisierung und Verblindung erfolgte durch die Abt. Medizinische Statistik. Zwei Probanden, je ein weiblicher und ein männlicher, gingen ,wegen Vertauschung der Prüfsubstanz am Studientag 2, die erst am Ende des Protokolls bemerkt wurde, nicht in die Auswertung ein.

2.2. Auswahl freiwilliger Probanden

Der Einschluss der Probanden erfolgte vom 15.5.2005 bis zum 27.01.2006. Interessierte Personen erhielten einen ausführlichen Aufklärungsbogen zur Lektüre ausgehändigt (Anhang 5.1). Bei fortbestehendem Interesse an der Studienteilnahme wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, welche in der Tabelle 1 dargestellt sind. Jede freiwillige Person wurde vor Einschluss in die Studie einer intensiven Eignungsprüfung unterzogen. Hierzu wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine gründliche körperliche Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt vorgenommen. Zusätzlich wurden Routinelaborparameter analysiert (s. Tab. 2), ein Ruhe-EKG angefertigt und eine

Echokardiographie durchgeführt. Ein ausführliches Standardprotokoll (*Case Report Form*) dieser Eignungsprüfung findet sich im Anhang 5.2. Der Einschluss erfolgte, falls sich bei dieser Eignungsprüfung kein Anhalt für pathologische Befunde in der Anamnese, der körperlichen oder der technischen Untersuchungen zeigte. Darüber hinaus wurden nur Personen mit ausgezeichneten echokardiographischen Schallbedingungen eingeschlossen. Hierbei war die vollständige und zweifelsfreie Erkennung der linksventrikulären Endokardkonturen in allen, auch in den häufig schwer zu erkennenden lateralen Abschnitten erforderlich. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Probanden betrug 24,3 Jahre (Minimum 20 a, Maximum 29 a). Zusätzliche Charakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Göttingen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft und genehmigt. Darüber hinaus erfolgte die ordnungsgemäße Registrierung bei der *European Clinical Trials Database*, der europäischen Studiendatenbank, mit der Registrierungsnummer 2004-004355-18. Eine Probandenversicherung wurde bei der Allianz Versicherungs- AG, Hamburg abgeschlossen. Für die vollständige Teilnahme an der Studie wurde am Ende des Studienprotokolls eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 90,00 € bezahlt.

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter 18-40 Keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz Echokardiographische EF > 50% Exzellente Schallbedingungen Nichtraucher	Herzerkrankungen in der Vorgeschichte Relevante Vorerkrankungen Pathologika in der körperlichen Untersuchung Pathologika in der Echokardiographie Pathologika im EKG Pathologika in den Laboruntersuchungen Schwangerschaft und Stillzeit Pantoprazol-Unverträglichkeit Alkohol- oder Drogenabusus

Tabelle 2 Routinelabor

Urinstatus	Hämatologie	Hämostaseologie	Klinische Chemie
Urobilinogen Glukose Ketone Bilirubin Spez. Gewicht Okkultes Blut pH Proteine Nitrit Leukozyten Ketone	Hämoglobin (Hb) Hämatokrit (Hkt) MCV MCH Thrombozyten Leukozyten	Quick INR	Natrium Kalium Kreatinin Glukose Bilirubin AST GGT

Tabelle 3 Ausgangsparameter der Probanden

	Alle n=18	Weiblich n=9	Männlich n=9	Protokoll 1 n=9	Protokoll 2 n=9
Alter (Jahre)	24.3 ± 0.4	24.0 ± 0.4	24.6 ± 0.8	24.1 ± 0.4	24.4 ± 0.8
Body Mass Index (kg/m²)	22.7 ± 0.4	21.5 ± 0.5	23.8 ± 0.5	22.7 ± 0.6	22.6 ± 0.6
Körperoberfläche (m²)	1.87 ± 0.03	1.75 ± 0.01	1.99 ± 0.03	1.85 ± 0.05	1.89 ± 0.05
Blutdruck in Ruhe (mm Hg)					
systolisch	121.3 ± 1.6	118.3 ± 2.4	124.2 ± 2.0	121.7 ± 2.6	120.8 ± 2.0
diastolisch	69.2 ± 1.7	70.4 ± 2.2	67.9 ± 2.5	72.1 ± 2.5	66.3 ± 2.1
Herzfrequenz in Ruhe (min^{-1})	66.8 ± 1.5	66.6 ± 2.1	67.1 ± 2.1	65.9 ± 2.1	67.8 ± 2.0
in Ruhe (%) Ejektionsfraktion	60.9 ± 1.0	61.4 ± 1.4	60.4 ± 1.5	60.5 ± 1.4	61.3 ± 1.5

Tab 3 Ausgangs-Charakteristika der 18 Probanden (min, mean, max)
Initial wurden 20 Personen eingeschlossen. Aufgrund einer Verwechslung der Prüfsubstanzen wurden eine Frau und ein Mann ausgeschlossen. Im Protokoll 1 erhielten randomisiert 5 Frauen und 5 Männer Pantoprazol am 1. Tag und Placebo am 2. Tag. Im Protokoll 2 war es andersherum. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Abbildung 2

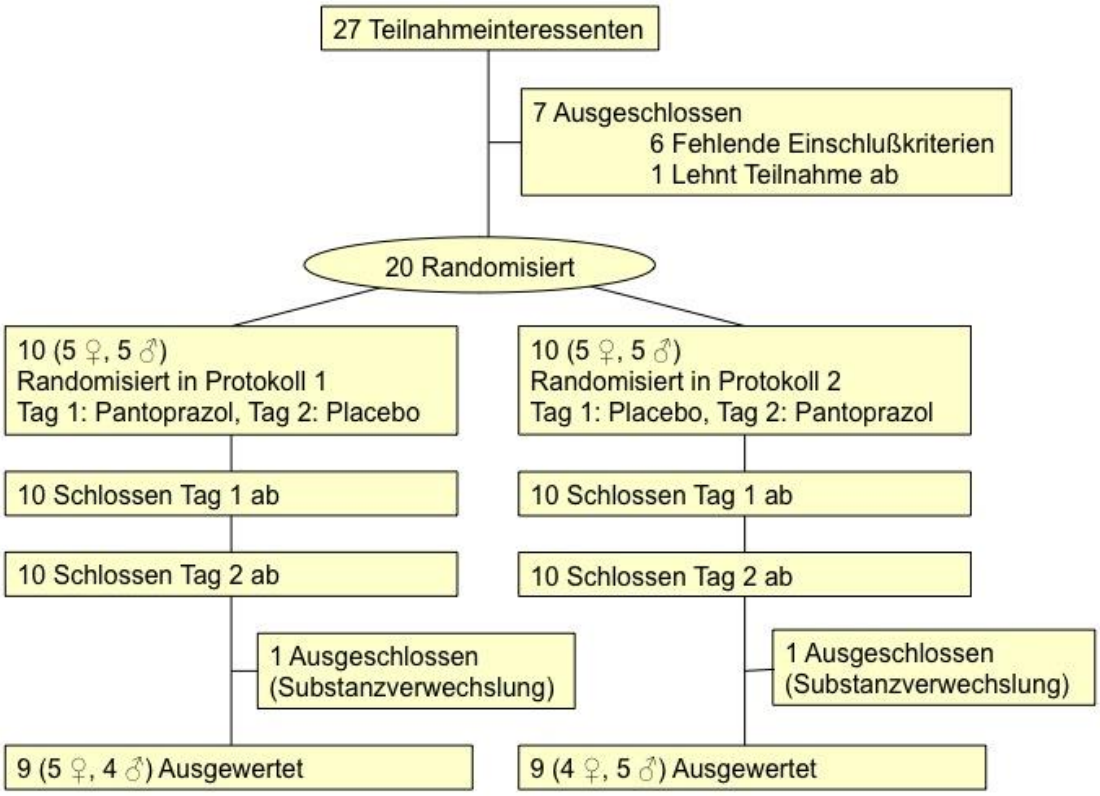


Abb.2 Flussdiagramm zum Studienablauf

2.3. Pharmaka

Pantoprazol-Natrium-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wurde von Altana Pharma AG, (Anhang 5.3) und NaCl 0,9%-Lösung von DeltaSelect GmbH, Pfullingen, beschafft. Drei Ampullen Pantoprazol zu je 40 mg wurden in 30 ml NaCl-0,9%-Lösung gelöst, so dass eine Pantoprazol-Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml entstand. 30 ml NaCl-0,9%-Lösung dienten als Placebo-Vergleichslösung. Die Testlösungen wurden durch die Zentralapotheke des Universitätsklinikums Göttingen hergestellt und in schwarzen 50-ml-Perfusorspritzen mit dunkler Druckleitung geliefert. Beide Herstellungen, Pantoprazol und Placebo, hatten identisches Aussehen und waren mit dem Verblindungscode versehen.

2.4 Magen-pH Messung

Der Magen-pH wurde zur Behandlungskontrolle gemessen. Hierzu wurde ein Slimline® single-use pH Katheter (Medtronic GmbH, Düsseldorf), der an einen Digitrapper™ pH 400 Rekorder (Medtronic GmbH, Düsseldorf) konnektiert war (s. Abb. 3), durch ein Nasenloch eingeführt, das mit Xylocain-1%-Pumpspray betäubt worden war. Sobald die Katheterspitze im Rachen sichtbar war, wurde der Proband aufgefordert, ein bis zwei Schluck Wasser zu trinken, so dass der Katheter leicht mit der Ösophagus-Peristaltik bis in den Magen vorgeführt werden konnte. Die korrekte Lage der Katheterspitze im Magen war dadurch erkennbar, dass der gemessene pH unter 2 abfiel. Die Katheterposition wurde mit einem Pflasterstreifen an der Nase gesichert und das Display des pH-Rekorders abgeklebt, um eine Beeinflussung von Untersucher oder Proband während der weiteren Messungen auszuschließen. Nach Beendigung des Studienprotokolls wurden die Daten digital aus dem Rekorder mit der Polygram Net™ 4.01 Standardsoftware (Medtronic GmbH, Düsseldorf) ausgelesen. Die Auswertung erfolgte erst nach Beendigung der gesamten Studie und wurde verblindet und vollständig digital vorgenommen.

Abbildung 3

Abb. 3 Digitrapper™ pH 400 Rekorder (Medtronic GmbH, Düsseldorf) mit konnektiertem Katheter

2.5 Langzeit-EKG

Ein Langzeit-EKG wurde mit einem Lifecard CF digital Holter Rekorder (Spacelabs GmbH, Feucht) registriert (s. Abb. 4).
Nach Beendigung des Studienprotokolls wurden die Daten digital gespeichert und erst nach Beendigung der gesamten Studie analysiert. Die Auswertung erfolgte verblindet und vollständig digital mit der Pathfinder Digital und HRV Software (Spacelabs GmbH, Feucht). Zu jedem Messzeitpunkt wurden 1-Minuten-Intervalle analysiert.

Abbildung 4

Abb. 4 Lifecard CF digital Holter Rekorder (Spacelabs GmbH, Feucht)

2.6 Blutdruck

Eine nicht-invasive Blutdruckmessung nach der Riva-Rocci-Methode wurde mit einem automatischen Blutdruckmessgerät Omron 705IT (Omron Medizintechnik GmbH, Mannheim) durchgeführt, wobei die Manschette am rechten Arm des Probanden konnektiert wurde.

2.7 Echokardiographie

Der Proband wurde aufgefordert, sich in Linksseitenlage auf eine Echokardiographie-Untersuchungsliege zu legen, bei der auf Höhe des Herzens eine seitliche Aussparung die Platzierung der Ultraschallsonde auf der Thoraxwand erleichtert. Der linke Arm sollte über die Schulter gehoben werden, um die Rippen zu spreizen. Diese Position wurde mit einem Rückenkeil fixiert, um relevante Änderungen der Schallebene im Verhältnis zum linken Ventrikel bzw. relevante Änderungen der Position des Herzens im Thorax auszuschließen und um darüber hinaus diese Position ausreichend bequem zu gestalten, damit der Proband sie über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten ohne Beeinträchtigung seines Wohlbefindens beibehalten konnte.

Für die Bestimmung der linksventrikulären Volumina wurde die allergrößte Sorgfalt angewendet, um exakte Schnittebenen mit korrekter Darstellung der kardialen Strukturen und der Kavitäten zu gewährleisten. *Gain*-Einstellungen, Grauskala und Tiefeneinstellungen wurden so optimiert, dass die Endokardkonturen mit größter Präzision zur Darstellung kamen. Der Fokus der Schallsonde wurde so genau wie möglich ins Zentrum des linken Ventrikels positioniert. Die Schallsonde wurde in der hinteren Axillarlinie posterior zum palpablen Herzspitzenstoß aufgesetzt und dann langsam nach anterior gezogen, bis das qualitativ größte Bild des linken Ventrikels im apikalen Vier-Kammerblick zur Darstellung kam. Sobald diese Position gefunden war, wurde sie mit einem Stift auf der Thoraxwand markiert, um das Wiederauffinden bei darauffolgenden Messungen zu erleichtern. Je drei Schleifen wurden als Ausgangswert und an jedem Messzeitpunkt digital gespeichert, nachdem der Proband aufgefordert wurde, zur Vermeidung exzessiver Verschiebungen der Schallebene ruhig und gleichmäßig zu atmen. Für die Messung des Fluss-Zeit-Integrals (VTI) wurde die Schallsonde leicht anguliert, bis der Pfad des cw-Dopplerstrahls in einer parallelen Linie in den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und durch die Aortenklappe platziert werden konnte. Die Position mit der höchsten Flussgeschwindigkeit und dem am schärfsten kontrastierten Signal wurde zur Messung verwendet. Drei Flusssignale wurden als Ausgangswert und an jedem Messzeitpunkt digital gespeichert. Zur Messung des Diameters des LVOT (D_{LVOT}) wurden drei Schläge in der parasternalen, langen Achse mit Zoom auf die Aortenklappe in einer Schleife

gespeichert. D_{LVOT} wurde an der Basis der Aortenklappentaschen am systolischen Maximum mit maximal geöffneter Aortenklappe von der inneren Kante zur inneren Kante gemessen. Der größte Wert von drei Messungen wurde für die Berechnungen in allen weiteren Messungen verwendet.

Die Auswertungen der digitalen Echodaten erfolgte verblindet nach Beendigung der Studie mit der Philips Xcelera 1.2 L4 Software (Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) und wurde nach offiziellen Leitlinien (Gottdiener et al. 2004, Schiller et al. 1989, Lang et al .2005, Quiñones et al. 2002) durch einen erfahrenen Kardiologen vorgenommen. Für die Messungen der endsystolischen und enddiastolischen Volumina wurde endsystolisch und enddiastolisch je ein Bild ausgewählt. Enddiastolisch war definiert als dasjenige Bild, in dem der QRS-Komplex des simultan geschriebenen EKGs begann. Endsystolisch war definiert als das Bild, welches der frühen diastolischen Mitralringöffnung vorausging und mit der kleinsten sichtbaren Kavität übereinstimmte. Die linksventrikulären Volumina wurden nach der monoplanen Scheibchensummationsmethode (Gottdiener, Schiller, Lang) berechnet. Die Ejektionsfraktion (EF) berechnete sich als

$$EF\ [\%] = 100 \times (EDV - ESV) / EDV.$$

Die Fläche (CSA) des LVOT wurde folgendermaßen berechnet:

$$CSA\ [cm^2] = D_{LVOT}^2 \times \pi / 4.$$

Die Messungen der cw-Doppler-Geschwindigkeiten wurden am äußeren Rand des Signals vorgenommen und das Fluss-Geschwindigkeit-Integral hieraus berechnet. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde wie folgt berechnet:

$$HZV\ [L / min] = (CSA \times VTI \times HF) / 1000,$$

wobei die Herzfrequenz (HF) an jedem Messintervall über eine Minute gemittelt wurde (Quinones). Die gemittelten Herzfrequenzwerte stimmten mit den an der Echomaschine und dem automatischen Blutdruckmessgerät ermittelten Werten überein. Der Herzindex (HI) wurde wie folgt berechnet:

$$HI\ [L / (min \times m^2)] = CO / KÖF,$$

wobei die Körperoberfläche (KÖF) aus der Größe und dem Gewicht nach der Formel von DuBois & DuBois berechnet wurde.

2.8 Studienprotokoll und Dosierung

Nach Anlage aller Katheter und Elektroden wurde ein Venenverweilkatheter in eine Unterarmvene gelegt und die Druckleitung des Perfusors angeschlossen. Der Proband wurde aufgefordert, sich in der oben beschriebenen Position auf die Untersuchungsliege zu legen und erhielt Gelegenheit, sich 20 bis 30 Minuten zu entspannen, bevor die Basismessung vorgenommen wurde. Ein klinisch übliches Hochdosisschema von Pantoprazol, bei dem 80 mg als Bolus über zwei Minuten gefolgt von einer Dauerinfusion mit 8 mg/h intravenös infundiert wurden (van Rensburg), wurde über einen Perfusor fm (B. Braun, Melsungen) appliziert. Alternativ wurde NaCl 0,9% mit gleicher Perfusionsgeschwindigkeit appliziert. Sowohl Proband als auch Untersucher und Assistenzpersonal waren gegenüber der Art der Prüfsubstanz verblindet. Alle Parameter wurden 5-10 Minuten vor der Applikation des Bolus (Basismessung) und im Anschluss an den Bolus nach 7,5, 15, 30 und 60 Minuten (Echokardiographie, Blutdruck) bzw. kontinuierlich (Herzfrequenz, Magen-pH, Langzeit-EKG) gemessen (s. Anhang 5.1, Tab. 1). Darüber hinaus wurden alle vom Probanden berichteten Nebenwirkungen notiert und deren Intensität auf einer numerischen Analogskala von 1 bis 10 quantifiziert. Die Untersuchung mit der Vergleichssubstanz wurde frühestens nach fünf und spätestens nach 14 Tagen durchgeführt. Alle Parameter wurden in einem vorbereiteten Standardprotokoll (Case Report Form) dokumentiert. Ein Standardprotokoll findet sich im Anhang 5.4. Nach vollständiger Datenerhebung wurden die Daten in eine elektronische Datenbank des Formats Microsoft Access 2003 eingegeben.

2.9 Statistik

Mittels Varianzanalysen sollte der Einfluss der Behandlung und der Zeit auf die Ejektionsfraktion (EF), Herz-Zeit-Volumen (HZV) und den Herz-Index (HI) untersucht werden (s. Tab. 4).

Um jedoch eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Periode (carry-over-Effekt) ausschließen zu können, wurde zunächst eine Crossover-Analyse vorgenommen (Senn. 1993). Hierzu wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse verwendet, mit der Behandlung und der Periode als Haupteffekten sowie deren

Wechselwirkungseffekt. Im Falle eines signifikanten carry-over-Effekts hätte das Studiendesign zum Teil in Frage gestellt werden müssen, weil dann möglicherweise die Auswaschphase zu kurz gewesen wäre. Dann hätten nur die Daten aus der ersten Periode verwendet werden können. Die Cross-Over-Analysen wurden getrennt für jeden einzelnen Messzeitpunkt vorgenommen. Es wurden keine carry-over-Effekte festgestellt (s. Tab. 5).

Daraufhin wurde erneut eine zweifaktorielle Varianzanalyse zur Auswertung verwendet, diesmal mit der Behandlung und der Zeit als Haupteffekten sowie deren Wechselwirkung.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests $\alpha = 5\%$ festgelegt.

Mittels der aus den Daten ermittelten Varianz wurde im Nachhinein noch eine Poweranalyse vorgenommen. Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein statistischer Test einen tatsächlich vorhandenen Effekt auch tatsächlich erkennt. Um einen EF-Effekt von 6% mit einer Power von 90% feststellen zu können, wären 14 Probanden ausreichend gewesen. Da aber sogar 18 Probanden in die Studie eingeschlossen wurden, lag die Power bei 98%.

Die deskriptive Analyse und die Poweranalyse wurden mit der freien Software R (Version 2.7, www.r-project.org) vorgenommen, die Varianzanalysen mit SAS (Version 9.1, SAS Institute). Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 4 Hämodynamik mit Pantoprazol

		Mittelwerte (± SE)		p-Werte der evaluierten Effekte		
	Zeit [min]	Pantoprazol n = 18	Placebo n = 18	Carry-over	Behandlung	Period
EF [%]	Baseline	60.7 ± 1.1	61.2 ± 1.7	0.55	0.69	0.69
	7.5	62.6 ± 1.0	62.1 ± 1.9	0.85	0.54	0.29
	15	64.7 ± 1.6	63.5 ± 1.3	0.43	0.57	0.09
	30	62.6 ± 1.6	61.0 ± 1.6	0.46	0.73	0.23
	60	63.0 ± 1.4	61.8 ± 1.5	0.88	0.96	0.70
HZV [l/min]	Baseline	5.7 ± 0.3	5.3 ± 0.2	0.08	0.29	0.31
	7.5	5.7 ± 0.2	5.5 ± 0.3	0.60	0.38	0.41
	15	5.5 ± 0.3	5.3 ± 0.2	0.39	0.23	0.88
	30	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.2	0.68	0.80	0.30
	60	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.2	0.75	0.31	0.47
HI [l/min/m²]	Baseline	3.0 ± 0.1	2.8 ± 0.1	0.05	0.38	0.22
	7.5	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	0.61	0.54	0.40
	15	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.1	0.35	0.25	0.81
	30	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	0.61	0.87	0.16
	60	2.9 ± 0.1	3.0 ± 0.1	0.79	0.42	0.38

Tabelle 5 p-Werte in der mixture model Analyse

	Behandlung	Zeitpunkt	Interaktion (Behandlung x Zeitpunkt)
EF	0.46	0.07	1.0
CI	0.30	0.42	0.49

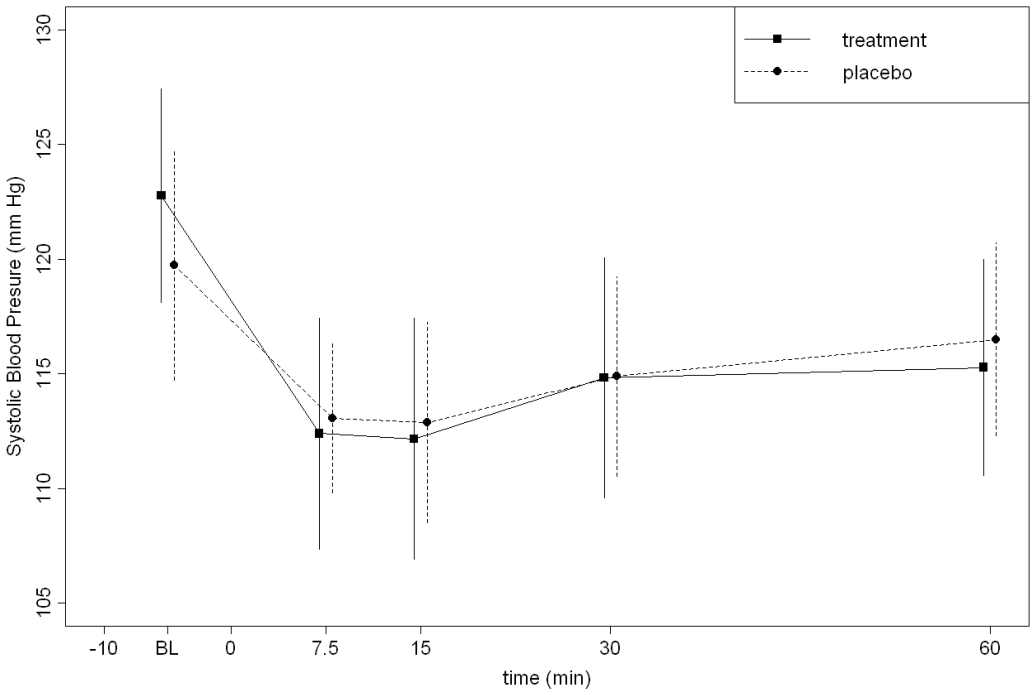
3. Ergebnisse

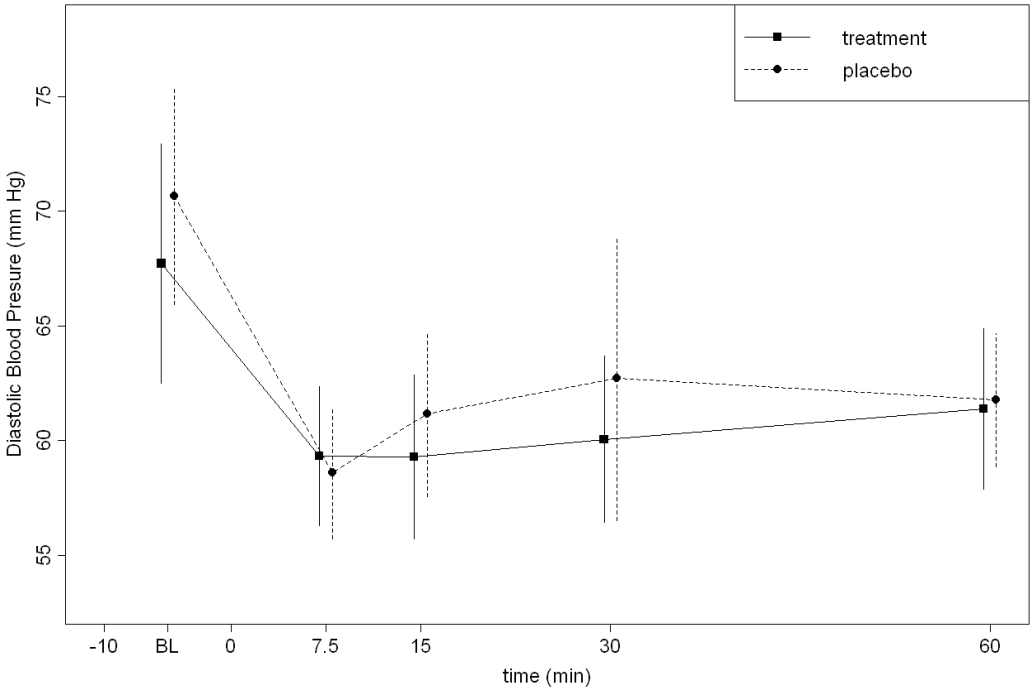
3.1 Klinische Basisparameter und unerwünschte Reaktionen

Der nicht-invasiv gemessene systolische und diastolische Blutdruck zeigte über die Dauer der 60 Minuten nach Applikation des Pantoprazols im Vergleich zur Baseline oder zum Placebo keine statistisch signifikante Veränderung. Ebenso zeigte auch die Herzfrequenz, gemittelt über eine Minute zu jedem Messzeitpunkt, keine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zu Pantoprazol oder Placebo (s. Abb.5).

Die Testsubstanzen wurden gut vertragen, denn die Probanden berichteten über nur wenige unerwünschte Reaktionen. Auf einer Skala von 1 bis 10 beschrieben sieben Probanden Reizungen des Rachens durch die pH-Messsonde mit einer Intensität von 1-5. Brennen im Bereich der Injektionskanüle wurden durch drei (Intensität 2-3), abdominelle Beschwerden von zwei (Intensität 2-3), süßliche Geschmackssensationen von einer (Intensität 1) und Brennen in der Brust ebenfalls von einer Person (Intensität 2) berichtet. Die unerwünschten Reaktionen unter der Gabe von Pantoprazol waren im Vergleich zu Placebo nicht signifikant erhöht.

Abbildung 5


treatment
placebo
Systolic Blood Presure (mm Hg)
130
125
120
115
110
105
-10
BL
0
7.5
15
30
60
time (min)


treatment
placebo
Diastolic Blood Presure (mm Hg)
75
70
65
60
55
-10
BL
0
7.5
15
30
60
time (min)

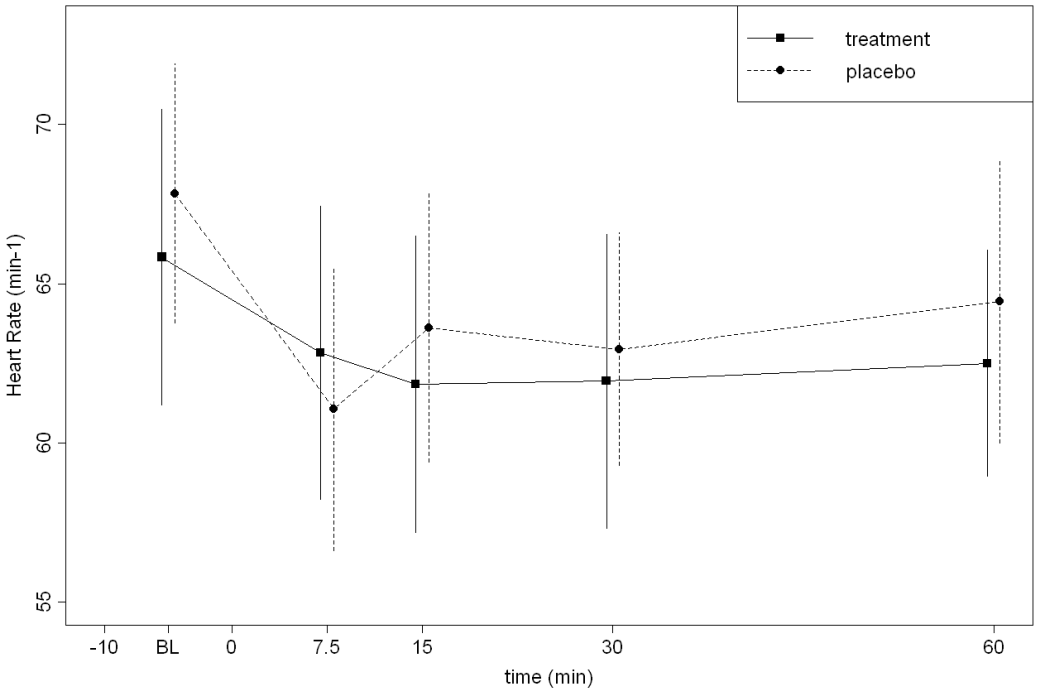


Abb. 5 Der Graph zeigt den Verlauf von Blutdruck (systolic blood presure/ diastolic blood presure) und Herzfrequenz (heart rate) (gemittelt über eine Minute) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung (Baseline, BL) und während der Applikation des Hochdosis-Pantoprazolregimes (treatments) im Vergleich zum Placebo (placebo). Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

3.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Herz-Zeit-Volumen und Herz-Index

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der echokardiographisch gemessenen Ejektionsfraktion bei der Gabe von Pantoprazol und Placebo zusammengefasst. Über die 60 Minuten, in denen die Probanden Pantoprazol im beschriebenen Dosis-Regime erhielten, gab es keine signifikante Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Vergleich zur Ausgangsmessung (Baseline) vor der Bolusapplikation. Auch im Vergleich zum Placebo veränderte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der einzelnen Probanden unter Pantoprazolgabe nicht signifikant (Abb. 6).

Ebenso waren bei den Probanden keine signifikanten Veränderungen des Herz-Zeit-Volumens oder des Herz-Indexes während der Pantoprazolgabe im Vergleich zur Ausgangsmessung oder zum Placebo zu erfassen (Abb. 7).

Abbildung 6

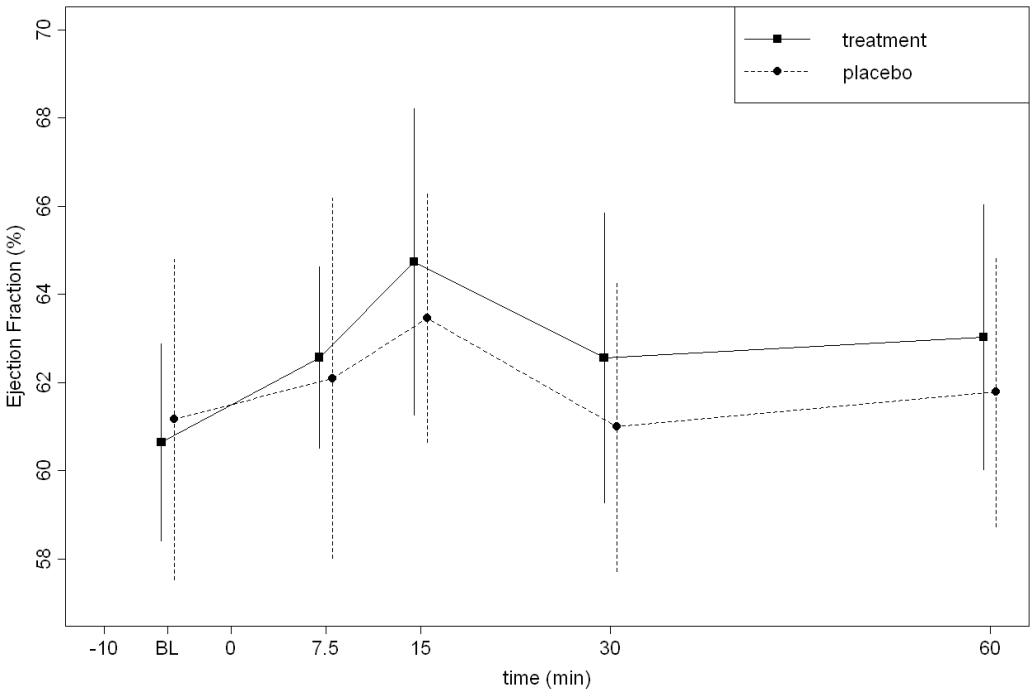


Abb. 6 Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle der linksventrikulären Ejektionsfraktion (ejection fraction) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung und während der Applikation des Hochdosis-Pantoprazolregimes (treatment) im Vergleich zum Placebo (placebo). Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

Abbildung 7

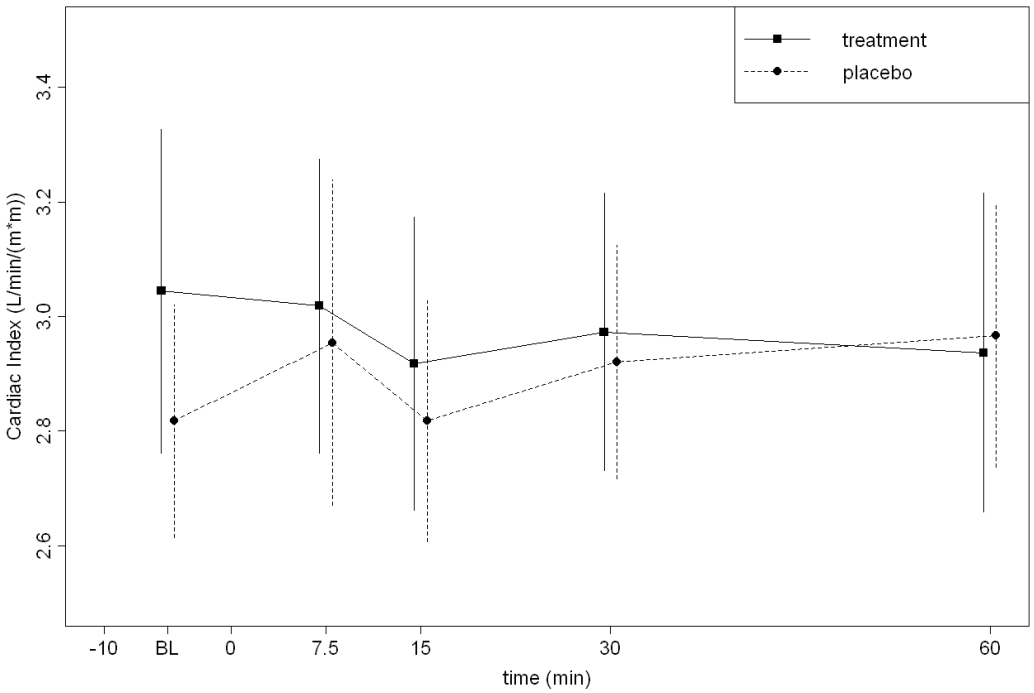


Abb. 7 Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle des Herz-Index (Cardiac Index, CI) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung (Baseline, BL) und während der Applikation des Hochdosis-Pantoprazolregimes (treatment) im Vergleich zum Placebo (placebo). Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen.

3.3 Magen-pH

Ein Bespiel eines pH-Profils eines Probanden unter Pantoprazolgabe und unter Placebo ist in Abbildung 8 zu sehen. Abbildung 9 zeigt zudem die statistische Auswertung aller erhobenen pH-Werte.

60 Minuten nach Pantoprazolgabe lag der Magen-pH bei 3,9 ± 0,5. Dies war eine signifikante Änderung zur Ausgangsmessung (1,60 ± 0,1, $p<0,001$) und zur Placeboapplikation (1,7 ± 0,3, $p<0,001$).

Dabei repräsentiert der dort abgebildete Magen-pH nicht die Magensäureproduktion, sondern das Vorhandensein der Magensäure, welches abhängig von der Peristaltik ist. Diese wird nicht direkt durch Pantoprazol beeinflusst. Ferron et al. zeigten 2001, dass nach Gabe von 80 mg Pantoprazol die Sekretion der Magensäure innerhalb einer Stunde vollständig inhibiert ist. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Anstieg des Magen-pH 30-45 Minuten nach Bolusgabe registriert. Bei einigen Probanden wurde während der Messungen keine Erhöhung des Magen-pH beobachtet. Dies ist den Untersuchungsbedingungen zuzuschreiben, da die Probanden vor Beginn der Messungen mindestens vier Stunden nüchtern blieben und während der Messungen konstant ruhig auf der linken Körperseite lagen, wodurch die Entleerung des Magens in das Duodenum verlangsamt oder behindert wurde. Ein bei anderen Probanden beobachtetes Schwanken des Magen-pH zwischen sauren und neutralen pH-Werten trotz Placebogabe stellt den zeitweiligen Kontaktverlust der Messsonde zur Magensäure durch Bewegungen des Probanden oder Magenperistaltik dar.

Abbildung 8

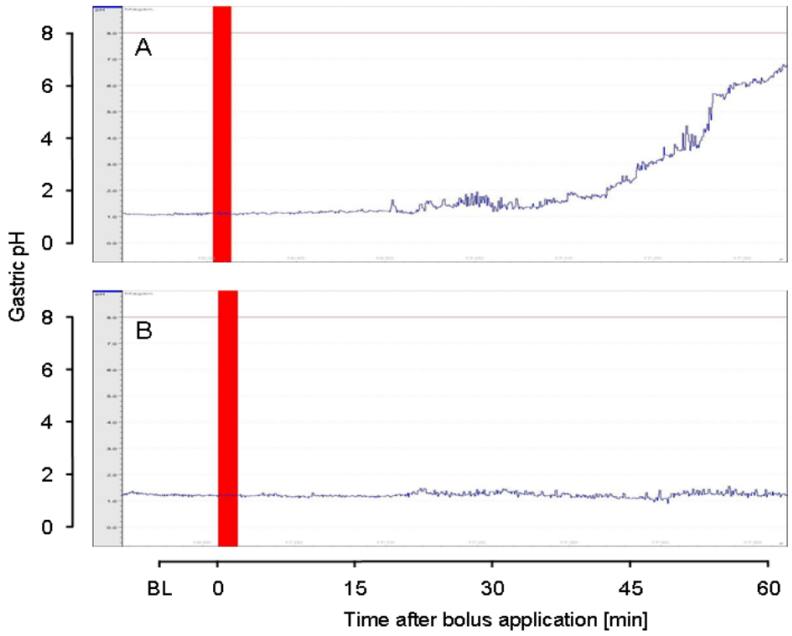


Abb. 8 Der Verlauf des gastralen pH-Wertes während der Applikation des Hochdosis-Pantoprazolregimes (A) im Vergleich zum Placebo (B).

Abbildung 9

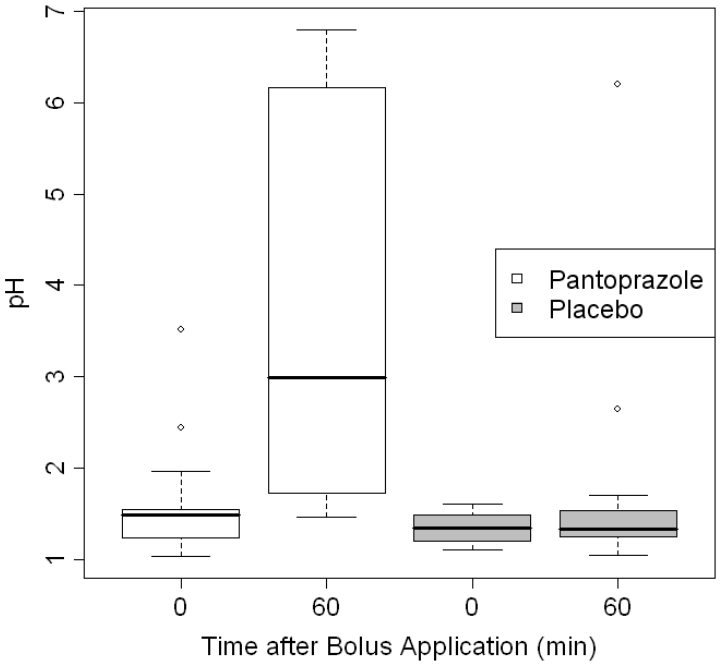


Abb. 9 Boxplot des Magen-pH. Dargestellt sind Mediane sowie 25–75% Quartile unter Pantoprazol oder Placebo bei gesunden Probanden zu den Zeitpunkten 0 und 60 Minuten. Ausreißer sind durch kleine Kreise dargestellt (n = 18).

4. Diskussion

4.1 Relevanz und Aussage dieser Arbeit

2007 zeigten Schillinger et al., dass unter In-vitro-Bedingungen eine dosisabhängige, partiell reversible Reduktion der Myokardkontraktilität unter dem Einfluss von Pantoprazol besteht. Protonenpumpeninhibitoren wie Pantoprazol sind, auf Grund ihrer direkten säuresupprimierenden Wirkung bei säurebedingten Erkrankungen des Magens und Duodenums, die Pharmaka der Wahl. Die Studiengruppe verwendete in ihrer Untersuchung Pantoprazol-Konzetrationen zwischen 10 und 12,5 μg/ml. Diese entsprechen in etwa den Konzentrationen, die nach einer intravenösen Bolusgabe von 80 mg Pantoprazol im Plasma erreicht werden. Diese Dosis dient, gefolgt von einer Erhaltungsdosis, der Reduktion von Nachblutungen nach interventioneller Therapie blutender Magenulzera (van Rensburg et al. 2003), so dass zu überprüfen blieb, ob es unter In-vivo-Bedingungen ebenso zu einer Reduktion der myokardialen Kontraktilität kommt, gemessen an der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Herz-Index und dem Herz-Zeit-Volumen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter der Gabe von intravenös verabreichtem Pantoprazol (80 mg Bolus über 2 Minuten gefolgt von 8 mg/h) zu keiner klinisch relevanten Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion und nicht-invasiv gemessener Hämodynamikparameter gesunder Probanden kommt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion änderte sich während einer 60-minütigen Applikation von Pantoprazol nach oben genanntem Schema nicht signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung und zur Applikation des Placebos. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Herz-Zeit-Volumens, des Herz-Indexes, des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Im Gegensatz dazu zeigte der zur Behandlungskontrolle gemessene Magen-pH einen deutlichen Anstieg unter Pantoprazol im Vergleich zu Ausgangsmessung und Placebo.

Dies ist relevant, weil es zeigt, dass bei herzgesunden Patienten keine Beeinflussung der Hämodynamik stattfindet und Pantoprazol in dieser hohen Dosis ohne Befürchtung kardialer Nebenwirkungen bei entsprechenden Krankheitsbildern eingesetzt werden kann.

4.2. Protonenpumpeninhibitoren

4.2.1 Pharmakologie

Alle PPI sind Prodrugs und stehen deshalb als magensäurefeste Tabletten oder Kapseln zur Verfügung, da sie bei Freisetzung im Magen vorzeitig aktiviert und mit den Fäzes ausgeschieden werden würden. Erst im Duodenum lösen sich deren Ummantelungen auf. Anschließend werden sie dort resorbiert und mit dem Blutstrom verteilt. Pantoprazol, Omeprazol und Esomeprazol sind zusätzlich als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung für die parenterale Gabe erhältlich. In der nicht-protonierten Form sind alle PPI lipophil und können Zellmembranen, wie die der Parietalzellen des Magens oder der Myozyten von Herzmuskelgewebe, durchdringen (Welage 2003). Passieren die PPI die Parietalzelle und gelangen dort zu ihrem Zielort, dem sekretorischen Canaliculus der Magenlumen zugewandten Seite (s. Abb. 10), so werden sie in diesem sauren Milieu protoniert, verlieren ob der positiven Ladung ihre Lipophilie und können die Parietalzelle nicht mehr verlassen. So kumulieren wegen des niedrigen pH-Wertes der Parietalzelle die PPI dort und inhibieren unabhängig von ihrer Plasmakonzentration die Protonenpumpe.

Die Inhibitions-Halbwertszeit der Protonenpumpe des Magens (46h) ist wesentlich länger als die Plasma-Halbwertszeit der PPI und entspricht in etwa der Protein-Turn-Over-Halbwertszeit (48h), so dass die de-novo-Synthese wahrscheinlich den wesentlichen Mechanismus zur Wiederherstellung der Protonenpumpenaktivität nach Pantoprazol-Bindung darstellt (Welage 2003).

Abbildung 10

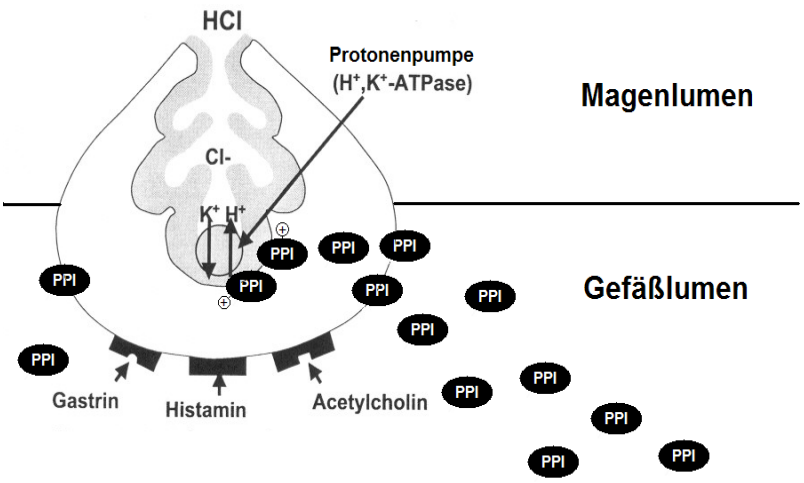


Abb. 10 Parietalzelle des Magens mit sekretorischem Canaliculus und Protonenpumpe. Nach Stimulation von Gastrin- oder Histamin-Typ-2-Rezeptoren resultiert eine Aktivierung der Protonenpumpe der Parietalzelle. PPI in nicht-protonierter Form sind zellpermeabel und gelangen an ihren Zielort durch Passage der Parietalzelle. Nach Protonierung (+) sind die PPI in der Zelle „gefangen“ (modifiziert nach Olbe).

Im Gegensatz zu den subzellulären Mechanismen der PPI in den Parietalzellen scheinen die Effekte auf das Myokard unabhängig von der Aktivierung im sauren Milieu zu sein. Denn negativ-inotrope Effekte traten in der Arbeit von Schillinger et al. (2007) bei pH-Werten zwischen 7,3 und 7,4 auf. Des Weiteren waren die Effekte der PPI am Myokard nach einigen Minuten des Wash-out partiell reversibel. Daraus wurde geschlossen, dass die möglichen Effekte der PPI am Myokard in vivo von der Plasmakonzentration ihrer unprotonierten Verbindungen abhängen.

4.2.2 Pharmakokinetik

In vivo werden PPI aus dem Blut mit einer Plasma-Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden schnell eliminiert (Kromer et al. 1998, Schulz & Schmoldt 2003).

Laut Herstellerauskunft (Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland, E-Mailkommunikation, 23. Juli 2004) wurde eine maximale Pantoprazol-Plasma-Konzentration bei gesunden Probanden von 10,4 mg/l (Median) 5 Minuten nach intravenöser Gabe von 80 mg Pantoprazol gemessen. Ähnliche Konzentrationen

verursachten eine Reduktion der Kontraktilität um 42% am isolierten Myokard (Schillinger et al. 2007).

Bei gesunden Probanden kommt es nach vier bis sechs Stunden unter der intravenösen Gabe eines Bolus von 80 mg Pantoprazol gefolgt von einer Rate von 8mg/h zu einer mittleren Plasmakonzentration von 1,3 mg/l (Altana, Pharma AG, Konstanz, Deutschland, E-Mail-Kommunikation, 23. Juli 2004). Ähnliche Konzentrationen verursachten 2007 in der Arbeit von Schillinger et al. keinen signifikanten Effekt auf die Kontraktilität des Myokards, so dass davon ausgegangen wurde, dass die mögliche Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei gleichem Infusionsschema am stärksten zum Zeitpunkt der maximalen Pantoprazolkonzentration im Plasma sein wird, dementsprechend wenige Minuten nach Bolusgabe. Aus diesem Grunde wurde bei dieser Arbeit von einer Untersuchungsdauer über mehrere Stunden oder Tage abgesehen.

4.2.3. Relaxierender Einfluss auf glatte Muskulatur

An isolierten glatten Muskelzellen der Atemwege von Mensch und Meerschwein zeigten Rohden et al.1996 den relaxierenden Effekt der PPI Omeprazol und NC-1300-B, beide gehören zur Gruppe der substituierten Benzimidazole, zu denen auch Pantoprazol gehört. Auch an anderen isolierten Muskelzellen wie der Gallenmuskulatur von Meerschweinchen (Aydin et al. 2003) und humanem Myometrium (Yildrim et al. 2001) kam es zu einer Relaxation. An isolierten menschlichen Arterien beschrieben Rohden et al. 2000 einen vasodilatativen Effekt durch ein PPI.

Der periphere Widerstand und das Herz-Zeit-Volumen bestimmen den Blutdruck. Sollte Pantoprazol in vivo denselben negativ inotropen Effekt wie in vitro haben, so müsste es zu einer Reduktion des Herz-Zeit-Volumens durch die Abnahme des Schlagvolumes kommen. Addiert zu dem vermutlichen vasodilatativen Effekt müsste daraus eine Hypotonie resultieren.

Dies konnte in dieser Arbeit jedoch nicht gezeigt werden. Weder der Blutdruck noch das Herz-Zeit-Volumen sanken unter der Gabe von Pantoprazol.

4.3. Messgenauigkeit

Ist die Echokardiographie eine suffiziente Methode zur Erfassung kleiner Änderungen in der linksventrikulären Ejektionsfraktion?

Während des letzten Jahrzehntes verbesserte und erweiterte sich das Spektrum der echokardiographischen Techniken immens. Es wurde gezeigt, dass Echokardiographie einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit besitzt und eine verlässliche Methode zur Quantifizierung der linksventrikulären Funktion in einer Reihe klinischer Studien darstellt (Gottdiener et al. 2004, Lang et al. 2005). Der häufigste Grund für Messungenauigkeiten in der 2-D-echokardiographischen Bestimmung der linksventrikulären Funktion war eine schlechte Darstellung der Endokardgrenze (Gottdiener at al. 2004, Lang et al. 2005). In vorliegender Studie wurde dieses umgangen, indem nur Probanden mit exzellenten Schallbedingungen eingeschlossen wurden.

In Studien wurden echokardiographische Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit Herzversagen unter ß-Blocker-Therapie von 6-9% als klinisch relevant betrachtet (Gottdiener at al. 2004, Hall et al. 1995, Doughty et al. 1997). Beruhend auf den veröffentlichten Daten der vorangegangenen Studien wurde die vorliegende Arbeit dergestalt geplant, dass mit einer Power von 90% Änderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion von 6% detektiert werden sollten. Legt man nun aber die tatsächlich gemessenen EF-Werte zugrunde, beträgt die wahre Power der vorliegenden Arbeit sogar 98%. Somit ist die Messmethode mit hoher Sicherheit präzise genug, um klinisch relevante Effekte einer Pantoprazol-Hochdosistherapie auf die linksventrikuläre Funktion zu erfassen.

4.4 Negative Inotropie in vitro versus in vivo

Was können die Gründe für das Fehlen einer klinisch relevanten Veränderung der linksventrikulären Funktion und der Hämodynamik unter der Gabe von Pantoprazol in dieser Studie sein, wenn dies doch an isolierten Herzmuskelzellen gezeigt werden konnte?

In-vitro-Vorgänge können nicht ohne weiteres auf klinische Situationen übertragen werden, da auf myokardialer Ebene eine Reihe physiologischer

Kompensationsmechanismen wie Vor- und Nachlast, neurohumorale Aktivierung, Frequenzinotropie oder ß-adrenerge Stimulation in vivo negativ inotrope Effekte maskieren können.

4.4.1 Plasma-Eiweißbindung

Die hohe Plasma-Eiweißbindung von Pantoprazol könnte ein möglicher Grund für das Fehlen kardialer Nebenwirkungen in vivo sein. 40 mg Pantoprazol erzielten in einer kürzlich publizierten Arbeit eine Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 10,5 µmol x h x 1/l. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung von 98% war die AUC des freien Medikaments nur noch 0,19 µmol x h x 1/l (Kromer et al.1998).
Der Anteil ungebundener Substanz ist nicht bei allen PPI gleich. Er beträgt bei Omeprazol 0,05, bei Esomeprazol 0,05, bei Lansoprazol 0,03 und bei Pantoprazol 0,02 (Shin et al. 2008). Ein größerer Anteil ungebundener Substanz könnte eine größere Potenz für kardiale Nebenwirkungen bedeuten. Es wurde kürzlich gezeigt, dass sowohl Omeprazol als auch Esomeprazol an isolierten Herzmuskelstreifenpräparaten im gleichen Maß negativ inotrope Effekte hervorrufen wie Pantoprazol (Sosalla et al.2009). Da aber der Anteil der freien Substanz dieser beiden PPI um ein Doppeltes höher als beim untersuchten Pantoprazol liegt, bleibt weiter zu überprüfen, ob nicht bei diesen zwei Substanzen kardiale Effekte auftreten.

4.4.2 Sympathikusaktivität

Die mittlere Herzfrequenz änderte sich während dieser Untersuchung nicht. Dies hätte ein Hinweis auf eine erhöhte Sympathikusaktivität als Kompensationsmechanismus sein können. Da die Herzfrequenz aber konstant blieb, scheint eine erhöhte Sympathikusaktivität unter Pantoprazol unwahrscheinlich.

4.5 Herzinsuffizienz

Obwohl gesunde Probanden die Gabe von hochdosiertem Pantoprazol sehr gut tolerieren, könnte es bei bestimmten Patientengruppen zu kardialen Nebenwirkungen durch Protonenpumpeninhibitoren kommen.

In isoliertem menschlichen Myokardgewebe wurde gezeigt, dass Pantoprazol durch zwei verschiedene Mechanismen negativ inotrop wirkt: 1.) Reduktion des Ca^{2+}-Transienten durch verminderte Ca^{2+}-Aufnahme des sarkoplasmatischen Retikulums und verminderten Ca^{2+}-Einstrom durch den L-Typ Ca^{2+}-Kanal und 2.) verminderte Ca^{2+}-Aktivierbarkeit der Myofilamente mit reduzierter maximaler aktiver Spannung und gering reduzierter Ca^{2+}-Sensitivität (Schillinger 2007). Etwa jeder vierte europäische Patient wird nach einem internistischen Krankenhausaufenthalt mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz entlassen, dies zeigte kürzlich eine Studie mit 45000 Patienten (Cleland et al. 2003). Die kontraktile Dysfunktion des terminal insuffizienten Herzens wird im wesentlichen durch Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+}-Homöostase und sarkomerischer Proteine bedingt. Eine verminderte Expression und Funktion der sarkoplasmatischen Ca^{2+}-ATPase, eine gesteigerte Vorwärts-Modus-Na^{+}-Ca^{2+}-Austauscher-Aktivität und eine Dysfunktion des Ryanodin-Rezeptors wurden gezeigt, die synergistisch eine Störung systolischer und diastolischer Ca^{2+}-Transienten induzieren (Hasenfuß und Pieske 2002). Darüber hinaus wurde eine Dysfunktion von Myofilamenten beschrieben, die wahrscheinlich durch eine veränderte posttranslationale Modifikation entsteht, die insbesondere die Phosphorylierung von Troponin T und I und möglicherweise Myosin-Leichtketten betrifft (Le Winter 2005). Es existieren weitere, der Herzinsuffizienz zugrundeliegende Mechanismen, auf die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingegangen werden soll. Die oben genannten Zusammenhänge verdeutlichen jedoch, dass Pantoprazol genau mit den subzellulären Mechanismen interferiert, die bei der terminalen Herzinsuffizienz gestört sind. Negativ inotrope Effekte von Pantoprazol könnten daher bei der Herzinsuffizienz potenziert werden.

4.6 Slow/Fastmetaboliser, Leberfunktionsstörung

Bei bestimmten Patientengruppen können höhere Plasmakonzentrationen von Protonenpumpeninhibitoren vorliegen. Denn alle PPI durchlaufen vor ihrer Elimination eine Reihe hepatischer Biotransformationen. Bei CYP2C19 langsamen Metabolisierern, das sind etwa 3-5% der kaukasischen und afroamerikanischen sowie 12-25% der asiatischen Bevölkerung, wurden eine wesentlich höhere Plasmakonzentration sowie eine längere Eliminations-Halbwertszeit von PPI beschrieben (Robinson und Horn 2003).

Gleiches gilt für Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Ferron et al. 2001), da aufgrund der eingeschränkten Funktion die Elimination der PPI um einiges langsamer verläuft und so länger höhere Plasmaspiegel möglich sind.

4.7. Zusammenfassung der Diskussion

In dieser Arbeit kann keine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder anderer hämodynamisch relevanter Parameter unter hochdosierter Pantoprazolgabe gezeigt werden. Dies zeigt, dass die intravenöse Gabe eines Hochdosisregimes von Pantoprazol bei gesunden Probanden in Bezug auf die kardiale Kontraktilität sicher ist.
Wie sich die Kontraktilität eines insuffizienten Herzens, dessen Kompensationsmechanismen eingeschränkt sind, unter der Medikation mit hochdosiertem Pantoprazol verhält, ist dagegen nicht vorauszusagen.
An der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität, Frankfurt, wird eine klinische Studie zu kardialen Nebenwirkungen Pantoprazols an herzinsuffizienten Probanden durchgeführt (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699361). Die Ergebnisse bleiben abzuwarten.
Die kardialen Nebenwirkungen von wiederholter oder kontinuierlicher Gabe hoher Dosen oder die Gabe über einen prolongierten Zeitraum wurden bislang in keiner prospektiven Studie untersucht. Ebenso liegen keinerlei Daten zu kardialen Nebenwirkungen in vivo zu den beiden anderen parenteral verabreichbaren PPI Omeprazol und Esomeprazol vor.

Solange es dazu noch keine ausreichend gesicherte Studienlage gibt, sollte die Reduktion der kardialen Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten mit kombinierter Herz- und Leberinsuffizienz und in Situationen wie der akuten Intoxikation mit extrem überhöhten Dosen von Pantoprazol in Betracht gezogen werden. Ebenso sollte die Möglichkeit der kardialen Effekte von Omeprazol und Esomeprazol bei gesunden Patienten nicht außer Acht gelassen werden.

Wenngleich die vorliegende Arbeit impliziert, dass bei der Anwendung von hoch dosiertem intravenösen Pantoprazol eine ausreichende Sicherheit hinsichtlich negativ inotroper Effekte beim herzgesunden Patienten besteht, so können jedoch diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf herzinsuffiziente Patienten übertragen werden. Insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die intravenöse Anwendung von PPI bei über der Hälfte aller behandelten Patienten nicht indiziert ist (Guda et al. 2004, Kaplan et al. 2005), so sollten doch bei der Anwendung von PPI in hoher Dosis und bei intravenöser Applikation potentiell kardiale Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden und insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten, bis zum Vorliegen von Sicherheitsdaten, eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

5. Zusammenfassung

Hintergründe

Kürzlich wurde gezeigt dass Pantoprazol in vitro zu einer Reduktion der myokardialen Kontraktilität führt. In dieser klinischen Studie wird die Wirkung von Pantoprazol auf die Kontraktilität des menschlichen Myokards bei gesunden Probanden untersucht.

Methode

An 18 gesunden Probanden wurde echokardiographisch die Ejektionsfraktion während der Gabe eines klinisch üblichen Hochdosisschemas mit Pantoprazol (initaler Bolus von 80mg i.v. gefolgt von 8 mg/h) und der Gabe eines Placebos (NaCl i.v.) untersucht.

Studiendesing

Das Studiendesing ist eine placebokontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie.

Ergebnisse

Die Ejektionsfraktion (%, Mittelwert ± Standartabweichung) in der Pantoprazol Gruppe (Placebo Gruppe) lag bei 60,7 ± 1,1 (61,2 ± 1,7) zum Ausgangsmesszeitpunkt.
Zu den Messzeitpunkten 7,5 min, 15 min, 30 min und 60 min nach der Bolusapplikation betrug die Ejektionsfraktion je 62,6 ± 1,1 (62,1 ± 1,9), 64,7 ± 1,6 (63,5 ± 1,3), 62,6 ± 1,6 (61,0 ± 1,6) und 63,0 ± 1,4 (61,8 ± 1,5).
Es kam somit unter der intravenösen Gabe von Pantoprazol zu keiner signifikanten Änderung der Ejektionsfraktion sowie anderer kardialer Parameter wie Herzindex, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen.
Der pH-Wert des Magens, welcher pH-metrisch zur Behandlungskontrolle gemessen wurde, stieg eine Stunde nach Pantoprazolgabe signifikant an im Vergleich zur Ausgangsmesszeitpunkt und zur Placebo Gruppe.

Konsequenzen

Die intravenöse Gabe von hochdosiertem Pantoprazol ist bei gesunden Probanden in Hinblick auf die myokardiale Kontraktilität sicher.
Die Wirkung von Pantoprazol auf die myokardiale Kontraktilität herzinsuffizienter Probanden muss in weiteren Studien untersucht werden.

6. Anhang

6.1 Probandeninformation/ Aufklärungsbogen

Georg-August-Universität Göttingen ·
Bereich Humanmedizin

Probandeninformation

HIPPO

Heart Issues of PantoPrazOle

Placebokontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirkung einer parenteralen Gabe von Pantoprazol auf die Kontraktilität des Herzens

Placebo-controlled double-blind crossover study for the investigation of the effect of parenteral pantoprazole on cardiac contractility

---

Projektleiter

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß
Herzzentrum Göttingen
Kardiologie und Pneumologie
Robert-Koch-Strasse 40
D – 37099 Göttingen, Germany

Studiendurchführung (Prüfarzt)

Dr. med. Wolfgang Schillinger
Facharzt für Innere Medizin
Studienzentrum der
Abteilung Kardiologie und Pneumologie

Universität Göttingen
Echokardiographielabor, Ebene 3, Flur 10
Robert-Koch-Strasse 40
D – 37099 Göttingen, Germany

Sehr geehrte Studieninteressentin, sehr geehrter Studieninteressent,

bitte nehmen Sie sich einen Augenblick Zeit und lesen Sie die folgende Probandeninformation sorgfältig durch. Sie enthält viele wichtige Informationen zu den Voraussetzungen einer Teilnahme, zur Studiendurchführung und den verwendeten Medikamenten. Sicher ergeben sich aus der Lektüre weitere Fragen, die wir in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch gerne beantworten.

Ich bin zwischen 18 und 40 Jahren alt	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Ich bin vollkommen gesund	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Ich bin Nichtraucher	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Ich bin bereit, diese Probandeninformation ausführlich zu studieren und mich im Falle einer Teilnahme genau an das Studienprotokoll zu halten	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Ich bin bereit, an 2 Vor- oder Nachmittagen à ca. 2 Std. an der Studie teilzunehmen	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Ich bin bereit, zuvor eine Eignungsprüfung mit Gesundheits-Check (Körperliche Untersuchung, Blutentnahme, Urinprobe, EKG, Herzecho) zu absolvieren	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑
Für Frauen: Ich bin zurzeit nicht schwanger, habe auch nicht die Absicht schwanger zu werden und ich stille zurzeit nicht	Aussage trifft zu? Ja ❑ Nein ❑

Falls Sie alle o.g. Fragen mit Ja ❑ beantwortet haben, sind Sie grundsätzlich zur Teilnahme an dieser Studie geeignet. Selbstverständlich ist eine Teilnahme an der Studie ausschließlich nach Ihrer ausdrücklichen, schriftlichen Zustimmung möglich, hängt aber auch davon ab, dass sich im Laufe der Eignungsprüfung keine gesundheitlichen Bedenken bzw. sog. Ausschlusskriterien ergeben. Über weitere Einzelheiten zu den Bedingungen einer Teilnahme informieren wir Sie gerne. Bitte sprechen Sie uns jederzeit an, soweit Fragen nach der Lektüre offen geblieben sind.

Einführung

Protonenpumpeninhibitoren wie Pantozol® und verwandte Substanzen, sog. Säurepumpenblocker, haben ein breites Einsatzgebiet in der Medizin. Sie hemmen die Säuresekretion des Magens durch Blockade der säureproduzierenden Protonenpumpe. Sie werden zur Behandlung Magensäure-bedingter Erkrankungen wie Entzündungen und Geschwüren der Speiseröhre, der Schleimhäute des Magens und des Zwölffingerdarms verordnet. Ein relativ hoher Anteil der Bevölkerung leidet an derartigen Erkrankungen. Symptome wie „Sodbrennen“ beklagen z.B. 4-7% aller Menschen, an einer schweren Form mit Bildung von Geschwüren der Speiseröhre leiden über 2%. Zur Behandlung und Ausheilung solcher Beschwerden und Erkrankungen genügt in der Regel die Einnahme

eines Säurepumpenblockers in Form von Tabletten oder Kapseln. Im Rahmen akuter Blutungen des Magens oder Zwölffingerdarms ist es aber oft erforderlich, Säurepumpenblocker in höherer Dosis intravenös einzusetzen. Aufgrund der Häufigkeit der Magensäure-bedingten Erkrankungen und der breiten Anwendung von Säureblockern liegen sehr viele Erfahrungen an einigen Millionen Patienten vor.

Säurepumpenblocker gelten in Bezug auf ihre Nebenwirkungen am Herzen in der Regel als sicher. Schwerwiegende Beeinträchtigungen von Herz- und Kreislauf wurden bislang nicht beschrieben. Es existieren jedoch keine direkten Messungen der Herzmuskelkraft (Inotropie) unter Gabe intravenöser Säurepumpenblocker. Eine Vielzahl an Medikamenten, wie beispielsweise sog. Betablocker oder Calciumantagonisten haben eine negativ inotrope Wirkung, das bedeutet sie senken die Herzmuskelkraft, solange sie eingenommen werden. Werden diese Medikamente z.B. zur Behandlung des Bluthochdruckes eingesetzt, so stellt die negativ inotrope Wirkung Teil der therapeutischen Wirkung, nämlich Blutdrucksenkung, dar. Andere Medikamente können eine negativ inotrope Wirkung haben, ohne dass diese erwünscht ist. Der Arzt muss in diesem Fall entscheiden, ob der Nutzen des Medikaments höher einzuschätzen ist, als dessen Nebenwirkungen oder andernfalls mit alternativen Medikamenten behandeln. Es ist daher in jedem Fall wichtig, potenzielle Nebenwirkungen eines jeden Medikamentes genauestens zu kennen, um etwaige Risiken bei dessen Anwendung zu kalkulieren.

Neue experimentelle Studien mit dem Säurepumpenblocker Pantozol® an isolierten Herzmuskelpräparaten haben gezeigt, dass die Substanz zumindest außerhalb des Körpers in höherer Dosis negativ inotrop wirkt. Der Effekt war reversibel, d.h. nachdem die Substanz ausgewaschen wurde, hat sich die Herzmuskelkraft erholt. Es ist nicht bekannt, ob diese experimentellen Studien auf die therapeutische Situation übertragbar sind. Wir erwarten aber, dass im Dosisbereich, in dem Pantozol® bei Patienten mit akuten Magendarmblutungen eingesetzt wird, ein geringer negativ inotroper Effekt auftreten könnte. Einzelne klinische Beobachtungen an Patienten, die aufgrund einer Magendarmblutung Pantozol® intravenös erhalten haben, zeigten einen derartigen Trend. Der erwartete negativ inotrope Effekt führt bei herzgesunden Personen mit größter Wahrscheinlichkeit zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens, Patienten mit schwerer Herzschwäche könnten jedoch durch eine intravenöse Pantozol®-Gabe gefährdet werden.

Manche Menschen bauen das Medikament Pantozol® im Körper ca. 5-Mal langsamer ab, als der große Durchschnitt der Bevölkerung. Dies liegt an einer „Variante“, einem sog. genetischen Polymorphismus des für den Abbau zuständigen Schlüsselenzyms Cytochrom P450 2C19. Auch bei diesen Menschen, die in Europa ungefähr 3% der Bevölkerung ausmachen (in Asien ca. 17-23%), ist eine schwere oder bleibende Schädigung der Herzfunktion nicht zu erwarten, die Kenntnis dieser Polymorphismen und daraus resultierenden Wechselwirkungen mit der Beeinflussung der Herzfunktion sind aber von zusätzlichem Interesse.

Ziele der Studie sind daher:

- Den Effekt einer intravenösen Pantozol®-Gabe auf die Pumpfunktion des Herzens zu untersuchen.
- Zur Messung der Pumpfunktion des Herzens soll eine Herzechountersuchung (Ultraschall) vor und während der intravenösen Gabe von Pantozol® durchgeführt werden.
- Darüber hinaus werden einige weitere Messungen wie Blutdruck, Herzfrequenz und Messungen des Magen pH vorgenommen.
- Die Studie soll Placebo-kontrolliert durchgeführt werden, d.h. jeder Proband wird an zwei Untersuchungstagen untersucht, einmal erhält er das „echte“ Medikament

Pantozol®, das andere Mal erhält er ein Scheinmedikament. Weder Arzt noch Proband wissen, welches Medikament jeweils verabreicht wird.
- Die Studie soll zunächst bei gesunden Personen durchgeführt werden, um eine Planung von Folgestudien bei Herzkranken zu ermöglichen.
- Zusätzlich soll eine Typisierung des Enzyms Cytochrom P450 2C19 vorgenommen werden.
- Diese Untersuchungen sollen eine größere Sicherheit bei der Verordnung von Pantozol® bei Herzkranken ermöglichen.

Studienvorbereitung
Die Studienvorbereitung besteht aus einem Aufklärungsgespräch und einer medizinischen Eignungsprüfung.
Wenn Sie in das Studienschema passen und sich nach der Aufklärung entscheiden, an der Studie teilzunehmen, müssen Sie Ihr Einverständnis durch die Unterschrift der Einverständniserklärung dokumentieren.
Im zweiten Schritt wird dann im Rahmen der Eignungsprüfung Ihr Gesundheitszustand durch eine ausführliche körperliche Untersuchung, eine EKG-Aufzeichnung, eine Herzechountersuchung (Herzultraschall) und eine Laboranalyse überprüft. Eine Teilnahme an der Studie ist nur möglich, wenn sich im Verlauf der Eignungsprüfungen keine speziellen Gesundheitsrisiken und keine sog. Ausschlusskriterien ergeben. Aus der Eignungsprüfung vor dem Studieneinschluss ergeben sich noch keine Ansprüche auf Auszahlung einer Aufwandsentschädigung.

Ablauf der Studie
Die Studie besteht für jeden Probanden aus zwei Studientagen, die jeweils einen Vor- oder Nachmittag Zeit in Anspruch nehmen. Zwischen den beiden Tagen ist ein zeitlicher Abstand von mind. 5 Tagen einzuhalten. Der erste Studientag muss außerdem innerhalb von 2 Wochen nach der medizinischen Eignungsprüfung liegen. Beide Studientage sollten innerhalb von 28 Tagen nach der medizinischen Eignungsprüfung liegen, ansonsten wird die medizinische Eignungsprüfung (Blutuntersuchungen, körperliche Untersuchung) wiederholt.

Die eigentliche Untersuchung beginnt vormittags zwischen 8:00 und 9:00 Uhr oder nachmittags zwischen 13:00 und 14:00 Uhr.

An den Studientagen werden nach Durchführung einer allgemeinen körperlichen Untersuchung zur Überprüfung Ihres Gesundheitszustandes zu unterschiedlichen Zeitpunkten über einen Zeitraum von etwas mehr als 1 Stunde eine Reihe von Messungen durchgeführt: Herzechountersuchung, Blutentnahmen- und Analysen, Blutdruck, Herzfrequenz und Analyse des Magensäuregehalts. Während dieser Zeit wird Ihnen über eine Kanüle die Prüfsubstanz kontinuierlich verabreicht. An einem der beiden Tage erhalten Sie das Medikament Pantozol®, am anderen Tag das Scheinmedikament (Placebo), eine reine Salzlösung ohne Medikamentenzusatz. Weder Ihnen noch dem Untersucher ist bekannt, um welche Substanz es sich am jeweiligen Tag handelt. Am Ende finden Sie eine Tabelle, in der der Ablauf schematisch dargestellt ist.

Ernährung und Verhaltensregeln
Sie sollten 24 Stunden vor der Untersuchung keine Koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, schwarzen Tee, Cola etc.) sowie keinen Alkohol zu sich nehmen, bis spätestens 7:00 ein leichtes Frühstück bzw. bis 12:00 Uhr ein leichtes Mittagessen eingenommen haben und sich bitte pünktlich zur vereinbarten Uhrzeit (z.B. 7:30 oder 12:30 Uhr) in der Studienambulanz der Abteilung Kardiologie und Pneumologie im Bereich des Echokardiographielabors (Ebene 3, Flur 10) einfinden. Wir klären zunächst in einem

kurzen Gespräch, ob seit der Eignungsprüfung relevante Änderungen Ihres Gesundheitszustandes aufgetreten sind. Es erfolgt eine kurze körperliche Untersuchung.

Blutentnahmen

Während der Eignungsprüfung erfolgt die Blutentnahme durch einmaliges Stechen. An den eigentlichen Untersuchungstagen legen wir Ihnen zwei Infusionsnadeln (Braunülen®), je eine in jeden Unterarm. Die Nadel an einem Arm dient zur Entnahme der Blutproben, die Nadel am anderen Arm dient zur Applikation der Prüfsubstanz.

Insgesamt werden 5 x 7,5 ml = 37,5 ml Blut pro Studientag entnommen, bei 2 Studientagen ergibt sich eine Gesamtmenge von 75 ml; am Studientag 1 werden zusätzlich 3,5 ml Blut entnommen, um eine Typisierung des Enzyms Cytochrom P450 vorzunehmen. Für die Blutuntersuchungen im Rahmen der Eignungsprüfungen werden 8 ml Blut benötigt; diese Menge wird evtl. nochmals benötigt, wenn zwischen der Eignungsprüfung und dem zweiten Studientag mehr als 28 Tage vergangen sind. In der Regel werden innerhalb von 6 Tagen maximal ca. 90 ml Blut entnommen, davon maximal 50 ml an einem Tag (das ist nur etwas mehr als ein Zehntel der Menge, die üblicherweise bei einer Blutspende entnommen wird).

Jede Venenpunktion ist unangenehm und beinhaltet Risiken wie Bluterguss, Thrombosen oberflächlicher Venen und Verschleppung von Krankheitserregern in die Blutbahn.

Messung des Magensäuregehalts

Durch ein Nasenloch wird eine mit einem Betäubungs- und Gleitgel bestrichene pH-Sonde („dünnes Kabel“ von ca. 1-2 mm Durchmesser) eingeführt, die Sie, sobald im Rachen angekommen, mit etwas Wasser hinunterschlucken, bis sie im Magen zu liegen kommt. Über diese Sonde kann der pH (Säuregehalt) des Magens kontinuierlich gemessen werden. Die Belästigung durch die Sonde ist in der Regel sehr gering. Die Sonde wird erfahrungsgemäß vom überwiegenden Teil aller Patienten ohne Probleme gut vertragen und ist deutlich weniger belastend als eine übliche Mangesonde. Es kann aber bei sehr empfindlichen Personen während des Hinunterschluckens zu Würgereiz und Erbrechen kommen. In seltenen Einzelfällen kann es zu Reizungen der Schleimhäute der Nase, des Rachens, der Speiseröhren und auch des Magens kommen. Theoretisch kann, wenngleich dies in der klinischen Routine nicht beobachtet wird, eine Schleimhautblutung auftreten, die zur Notwendigkeit weiterer Maßnahmen (wie operative Sanierung und Bluttransfusionen) führen kann.

Herzecho

Die Untersuchung des Herzens mit Ultraschall (Herzecho) erfolgt in Linksseitenlage. Zu diesem Zweck legen Sie sich auf eine spezielle Untersuchungsliege in einem halbdunklen Raum. Eine spezielle Ultraschallsonde, die mit einem Ultraschallgel bestrichen ist, wird auf die Brustwand aufgesetzt. Die Ultraschallsonde sendet Ultraschallwellen aus und zeichnet das Herzecho auf, welches über einen Rechner in ein 2-dimensionales Bild umgewandelt wird. Die Applikation von Ultraschallwellen ist ungefährlich und verursacht weder Schmerzen noch Missempfindungen. Das Ultraschallgel besteht zum größten Teil aus Wasser und ist ungefährlich. Im Rahmen der Eignungsprüfung führen wir eine komplette Herzechountersuchung durch. Hierbei stellt sich auch heraus, ob Ihr Herz durch Ultraschall gut zu beurteilen ist. Das ist nicht bei jedem Menschen der Fall. Sie können nur an der Studie teilnehmen, wenn die „Schallbedingungen“ eine gute Beurteilung aller Herzabschnitte zulassen. An den eigentlichen Studientagen werden über einen Zeitraum von insgesamt 1 Stunde wiederholt Parameter zur Untersuchung der Herzpumpleistung bzw. Herzmuskelkraft gemessen.

Blutdruck und Herzfrequenz
Über die EKG-Funktion des Echokardiographie-Gerätes wird kontinuierlich die Herzfrequenz abgeleitet, zudem wird diese über ein tragbares EKG-Gerät von der Größe eines Walkman kontinuierlich gemessen. Außerdem wird mit einem automatischen Blutdruckmessgerät zu verschiedenen Messzeitpunkten der Blutdruck mit einer Blutdruckmanschette am Arm gemessen. Diese Messungen sind ungefährlich. Theoretisch können aber Reizungen der Haut durch Blutdruckmanschette oder EKG-Elektroden auftreten.

Die untersuchten Arzneimittel und ihre Risiken
Pantozol® und andere Magensäureblocker aus der Gruppe der Protonenpumpeninhibitoren werden seit vielen Jahren weltweit zur Arzneitherapie eingesetzt. Die Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken sind daher gut bekannt. Pantozol® gilt in der Anwendung als sicher.

Pantozol®
Häufige Nebenwirkungen (<10% aller Patienten) sind Oberbauchbeschwerden, Durchfälle, Verstopfungen, Blähungen sowie Kopfschmerzen. An gelegentlichen Nebenwirkungen (<1%) werden Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen und allergische Reaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag genannt; sehr selten (<0,001%) wurden Thrombophlebitis (Venenentzündung), Leberzellschäden mit oder ohne Leberversagen, Leberwerterhöhung, anaphylaktische Reaktionen mit Schock, Muskelschmerzen, Depressionen, interstitielle Nephritis, Urtikaria, Angioödeme, Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom und Photosensibilität beobachtet.

Was tun, wenn?

Aufgrund der Einnahme der Substanzen werden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen erwartet, sie sind jedoch nicht auszuschließen. Sofern Sie eine mögliche Nebenwirkung (auch leichte) an sich bemerken, melden Sie diese bitte dem die Studie durchführenden Personal und / oder gehen zu einem Arzt Ihrer Wahl und erzählen ihm von der Teilnahme an der Studie. Personal, das Auskunft über die Studie geben kann, steht Ihnen über das Studienhandy jederzeit zur Verfügung.

Eine 24-stündige medizinische Unterstützung ist telefonisch unter den Rufnummern des Prüfarztes 0551 – 531 49 91 (privat) und 0160 – 96 74 31 06 (Mobil), der medizinischen Notaufnahme 0551-39-8813 sowie zu den Geschäftszeiten unter der Rufnummer des Studienzentrums (s.o.) gewährleistet.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisschutz („Verhütung“)
Wahrscheinlich besteht für ungeborene Kinder oder Säuglinge keine Gefahr während der Einnahme oder Anwendung von Pantozol® durch die Mutter einen Schaden zu erleiden. Die klinischen Erfahrungen mit Pantozol® bei schwangeren und stillenden Frauen sind aber begrenzt. Daher sind schwangere oder stillende Frauen von der Teilnahme an dieser Studie in jedem Fall ausgeschlossen. Falls Sie sich über eine mögliche Schwangerschaft nicht sicher sind, sprechen Sie den Prüfarzt bitte ausdrücklich darauf an. Frauen in gebärfähigem Alter können darüber hinaus nur an der Studie teilnehmen, wenn sie einen medizinisch anerkannten, sicheren Empfängnisschutz durchführen. Die notwendige Dauer des Empfängnisschutzes umfasst den Zeitraum von Ihrer schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme bis einschließlich 5 Tage nach Durchführung des 2. Studientages. Nähere Einzelheiten über die Methode Ihres Empfängnisschutzes erörtern Sie bitte in einem ausführlichen Gespräch mit dem Arzt. Bitte zögern Sie nicht etwaige Unklarheiten hinsichtlich dieser Problematik zur Sprache zu bringen.

Die Analyse der genetischen Daten
Die genetischen Untersuchungen finden am Ende des klinischen Teils statt. Sie erfordern für Sie keinen zusätzlichen Aufwand. Analysiert werden Gene, für die ein inhaltlicher Zusammenhang mit der Pharmakokinetik oder der Pharmakodynamik vermutet wird. Als Pharmakokinetik werden Vorgänge bezeichnet, die darauf Einfluss nehmen wie Substanzen in den Körper hineingelangen, verteilt, verarbeitet und wieder ausgeschieden werden. Die Pharmakodynamik dagegen beschreibt, was die Substanzen im Körper bewirken.

Die genetischen Analysen und Auswertungen erfolgen ohne Ihren Namen mittels einer Codenummer (Pseudonymisierung). Da wir in der Zukunft, in Abhängigkeit vom Ergebnis der genetischen Analyse, evtl. gezielt Sie bitten wollen, an weiterführenden Untersuchungen teilzunehmen, ist eine Anonymisierung, die nicht rückgängig gemacht werden kann, nicht sinnvoll. Die Referenzliste, die die Rückidentifizierung erlaubt, wird den Datenschutzbestimmungen entsprechend an einer anderen Stelle aufbewahrt als die genetischen Informationen (Details erläutern wir Ihnen gerne auf Wunsch).

Eine Weitergabe der gewonnenen genetischen Daten an Sie ist nicht vorgesehen. In Ausnahmefällen können wir Ihnen die entsprechenden Informationen zur Verfügung stellen. Dies kann jedoch nur gezielt und in Verbindung mit einer Aufklärung durch uns oder einen Arzt ihrer Wahl mit der entsprechenden Fachkompetenz (z.B. Facharzt für Humangenetik) erfolgen.

Ihr genetisches Material und daraus erhobene Daten werden entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen für die Durchführung klinischer Studien aufbewahrt, das sind nach aktueller Gesetzgebung 15 Jahre nach Beendigung der klinischen Untersuchung. Dann werden Material und Daten vernichtet. Sie können jederzeit die Vernichtung des von Ihnen gewonnenen genetischen Materials und der daraus gewonnenen Daten verlangen - aus technischen Gründen mit der Ausnahme von Daten auf ROM-Speichermedien (ROM = Read Only Memory), z.B. CD-ROMs, wie sie üblicherweise für Datensicherungen eingesetzt werden.

Eine gewerbliche Nutzung ihrer genetischen Daten ist nicht vorgesehen. Sollten sich in der Zukunft Möglichkeiten einer wirtschaftlichen Verwertung aus der Analyse Ihrer genetischen Daten bei uns ergeben, ist eine Beteiligung Ihrerseits daran ausgeschlossen.

Hinweis
Stichpunktartig und bei entsprechenden Hinweisen werden die Einhaltung der Ernährungsvorschriften und die Einnahme von Genussmitteln (Alkohol, Nikotin) anhand geeigneter Testmethoden überprüft. Bei Nichteinhalten können Sie von der Studie ausgeschlossen werden. Eine Aufwandsentschädigung erhalten Sie dann nicht.

Versicherung
Entsprechend § 40 Arzneimittelgesetz ist für Sie für den Fall der Schädigung Ihrer Person im Zusammenhang mit der Studiendurchführung eine Versicherung in Höhe von maximal € 500.000 abgeschlossen bei:

Allianz Versicherung AG, 20448 Hamburg
Nummer der Police: wird eingetragen

Um den Versicherungsschutz aufrecht zu erhalten, müssen Sie vor allem:
- Die Vorgaben des Prüfplanes und dieser Aufklärung einhalten
- Eine vermutete Schädigung schnellstmöglich einem der beteiligten Ärzte anzeigen.

- Ärzte, die an der Untersuchung des Schadens beteiligt sind, gegenüber dem Versicherer von der Schweigepflicht entbinden.

Weitere Informationen zur Versicherungspolice erhalten Sie gerne auf Wunsch.

Datenschutz

Die Regeln des Datenschutzes werden beachtet. Ihre Daten werden nur mit Initialen und Probandennummer zusammen ausgewertet.
Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung dürfen autorisierte Vertreter in- und ausländischer Überwachungsbehörden Einblick in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten nehmen, soweit sie für die geplante Studie relevant sind. Die inländischen Überwachungsbehörden können nach den gesetzlichen Bestimmungen in Ausnahmefällen auch eine Weitergabe Ihrer personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten fordern.
Alle diese Personen sind zum Stillschweigen verpflichtet nach § 40 Bundesdatenschutzgesetz.

Ihre Teilnahme

Sie sind möglicherweise geeignet, an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zurückziehen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass es für Sie negative Folgen hat.

Da die Studie einen primär wissenschaftlichen Nutzen hat und Sie keinen persönlichen Nutzen von der Teilnahme haben, erhalten Sie für die vollständige Teilnahme eine Aufwandsentschädigung. Probanden, die aufgrund Nichterscheinens oder eigenen Verschuldens das Protokoll nicht bis zum Ende durchführen, erhalten keine Aufwandsentschädigung. Das gleiche gilt für Probanden, die durch falsche Angaben in die Studie eingeschlossen wurden, wenn sich im Nachhinein herausstellt, dass die Eignung für die Studie nicht vorlag. Die alleinige Durchführung der Eignungsprüfung bedingt keinen Anspruch auf eine Aufwandsentschädigung, wenn das eigentliche Messprotokoll nicht durchgeführt wird.

Wenn Sie gut mitgearbeitet haben (pünktliches Erscheinen, aktive Mitarbeit im Studienverlauf), erhalten Sie für die vollständige Studienteilnahme: Pauschal 90,00€ (entspricht 15,00€ pro Stunde bei einer geschätzten Gesamtdauer von 6 Stunden).

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Studienteam

Tabelle 1: Studienablauf und Interventionen

Eignungsuntersuchung (in der Regel wenige Tage vor oder am Vormittag von Studientag 1)									
t	**KU**	**BE**	**UP**	**HF**	**RR**	**EKG**	**Echo**	**PS**	**pH**
	X	8 ml	X	X	X	X	X		
Studientag 1									
t	**KU**	**BE**	**UP**	**HF****	**RR**	**EKG**	**Echo**	**PS**	**pH****
-30	X			X	X				
-5				X	X		X		X
0*								600 ml/h	
2								2 ml/h	
7,5				X	X		X		X
15				X	X		X		X
30				X	X		X		X
60				X	X		X		X
Studientag 2 (frühestens 5 Tage nach Studientag 1)									
t	**KU**	**BE**	**UP**	**HF****	**RR**	**EKG**	**Echo**	**PS**	**pH****
-30	X			X	X				
-5				X	X		X		X
0*								600 ml/h	
2								2 ml/h	
7,5				X	X		X		X
15				X	X		X		X
30				X	X		X		X
60				X	X		X		X

t	Zeitpunkt (min)
KU	Körperliche Untersuchung
BE	Blutentnahme (Menge)
UP	Urinprobe
PS	Gabe der Prüfsubstanz (Menge bzw. Perfusorate)
Echo	Herzechountersuchung (Ejektionsfraktion, Herzzeitindex)
pH**	Messung des Magen-pH (Säuregehalt)
HF**	Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (Holter-EKG)
RR	Blutdruckmessung (Oberarmmanschette)
*	13:00 Uhr
**	Kontinuierliches Messverfahren, Auswertung zu den angegebenen Zeiten

6.2 Case-Report-Form-Eignungsprüfung

1. Eignungsprüfung

Zur Vermeidung von Wartezeiten Größe, Gewicht, RR, Puls, Temperatur, EKG-Registrierung und Urinprobe vorziehen. Blutentnahme (invasive Messung) immer am Schluss.

1.1 Fragebogen bzw. Angaben aus der Anamnese

Alter (J): |_|_|	Alter 18 – 40 Jahre?	Ja ❑	Nein ❑
Gewicht (kg): |_|_|, |_|	Gewicht 60 – 90 kg?	Ja ❑	Nein ❑
Größe (m): |_|, |_|_|			
BMI = Gewicht (kg)/Größe (m²): |_|_|, |_|	BMI 20 – 25 kg/m²?	Ja ❑	Nein ❑
Einverständniserklärung unterschrieben?		Ja ❑	Nein ❑
Einwilligungserklärung zum Datenschutz unterschrieben?		Ja ❑	Nein ❑
Fühlen Sie sich gesundheitlich vollkommen wohl?		Ja ❑	Nein ❑

Nur weiter, falls alle o.g. Fragen mit **Ja** ☒ beantwortet wurden.
Ansonsten kein Einschluss des Probanden und weiter zu 1.6.

Leiden Sie an einer Erkrankung des Herzens, z.B. Herzschwäche, Herzkranzgefäßverkalkung oder Herzrhythmusstörungen?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Erkrankung der Leber?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Erkrankung des Magen-Darm-Traktes?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Erkrankung der Lungen, z.B. chronischer Bronchitis oder Asthma?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Erkrankung der Nieren oder Harnwege?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Stoffwechselerkrankung z.B. Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankung?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer Erkrankung der Psyche oder des Nervensystems?	Ja ❑	Nein ❑
Leiden Sie an einer sonstigen schweren Erkrankung?	Ja ❑	Nein ❑
Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein (außer oraler Kontrazeptiva)?	Ja ❑	Nein ❑
Glauben Sie, Sie haben (beispielsweise aufgrund von Rückenproblemen) Schwierigkeiten, ca. 5 Stunden auf einer Untersuchungsliege zu liegen?	Ja ❑	Nein ❑
Haben Sie irgendwann einmal eines der folgenden Medikamente eingenommen und nicht vertragen: Pantozol®, Rifun®, Pantoloc®, Pantorc®, Pantozol-Rifun®, ZacPac® oder irgendein anderes Medikament das den Wirkstoff Pantoprazol enthält?	Ja ❑	Nein ❑

Oder triftt dies für eines der folgenden Medikamente zu: Omeprazol®, Antra®, Nexium®, Agopton®, Pariet®	Ja ❑ Nein ❑
Haben Sie schon einmal Ultraschall- bzw. Echokontrastmittel erhalten und nicht vertragen?	Ja ❑ Nein ❑
Rauchen Sie?	Ja ❑ Nein ❑
Nehmen Sie Drogen ein?	Ja ❑ Nein ❑
Trinken Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol?	Ja ❑ Nein ❑
<u>Nur bei Frauen:</u>	
Wäre es möglich, dass Sie schwanger sind?	Ja ❑ Nein ❑
Planen Sie zurzeit eine Schwangerschaft bzw. besteht momentan der Wunsch schwanger zu werden?	Ja ❑ Nein ❑
Stillen Sie zurzeit?	Ja ❑ Nein ❑

Nur weiter, falls alle o.g. Fragen mit **Nein** ☒ beantwortet wurden. **Ansonsten kein Einschluss des Probanden und weiter zu 1.6.** Frauen in gebärfähigem Alter wurden über die Notwendigkeit einer sicheren Empfängnisverhütung während der Studiendauer ausführlich aufgeklärt?	Ja ❑ Nein ❑

1.2 Körperliche Untersuchung

<u>Allgemein</u>

Guter Allgemeinzustand?		Ja ❑ Nein ❑
Dyspnoe?		Ja ❑ Nein ❑
Zyanose?		Ja ❑ Nein ❑
Ikterus?		Ja ❑ Nein ❑
Gewicht (kg): |_|_|, |_|	Gewicht 60 – 90 kg?	Ja ❑ Nein ❑
Größe (m): |_|, |_|_|		
Körpertemperatur (°C): |_|_|, |_|	Normal?	Ja ❑ Nein ❑
Pulsfrequenz (/min): |_|_|_|	HF 50 – 90/min?	Ja ❑ Nein ❑
Blutdruck (Riva-Rocci): |_|_|_|/|_|_|_|	RR <140/90 mm Hg?	Ja ❑ Nein ❑

<u>Kopf/Hals</u>

Racheninspektion unauffällig	Ja ❑ Nein ❑
Nasennebenhöhlen klopfschmerzhaft	Ja ❑ Nein ❑
Struma?	Ja ❑ Nein ❑

<u>Psyche</u>

Zu allen Qualitäten orientiert und differenziert?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Neurologie</u>		
Hirnnerven unauffällig?	Ja ❑	Nein ❑
Trigeminusaustrittspunkte unauffällig	Ja ❑	Nein ❑
Grobe Kraft regelrecht?	Ja ❑	Nein ❑
Sensibilität regelrecht?	Ja ❑	Nein ❑
Muskeleigenreflexe (ASR, PSR, BSR) regelrecht?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Pulmo</u>		
Sonorer Klopfschall?	Ja ❑	Nein ❑
Vesikuläratmung ubiquitär?	Ja ❑	Nein ❑
Pulmonale Rasselgeräusche?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Herz-Kreislauf</u>		
Herztöne rein?	Ja ❑	Nein ❑
Herzaktionen rhythmisch?	Ja ❑	Nein ❑
Pathologische Herzgeräusche?	Ja ❑	Nein ❑
Halsvenenstau?	Ja ❑	Nein ❑
Periphere Ödeme?	Ja ❑	Nein ❑
Hepatojugulärer Reflux?	Ja ❑	Nein ❑
Pulsstatus unauffällig?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Abdomen</u>		
Abwehrspannung oder Druckschmerz?	Ja ❑	Nein ❑
Darmgeräusche in allen Quadranten regelrecht?	Ja ❑	Nein ❑
Hepatomegalie?	Ja ❑	Nein ❑
Splenomegalie?	Ja ❑	Nein ❑
Aszites?	Ja ❑	Nein ❑
Leberhautzeichen (Spider naevi, Bauchglatze, etc.)?	Ja ❑	Nein ❑
Kollateralgefäße?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Harnwege</u>		
Harnblase druckschmerzhaft?	Ja ❑	Nein ❑
Nierenlager druckschmerzhaft?	Ja ❑	Nein ❑

Skelettsystem

Schwere Thoraxdeformitäten? Ja ❑ Nein ❑

Lymphknotenstatus

Schmerzhafte oder pathologisch vergrößerte Lymphknoten Ja ❑ Nein ❑

Sonstige Befunde? (nur pathologische) Ja ❑ Nein ❑

_____

Beurteilung:

Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung? Ja ❑ Nein ❑

Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz? Ja ❑ Nein ❑

Nur weiter, falls beide Fragen mit **Nein** ☒ beantwortet wurden.
Ansonsten kein Einschluss des Probanden und weiter zu 1.6.

1.3 Herzecho

Normale Dimensionen? Ja ❑ Nein ❑

Regelrechte Kontraktilität in allen Wandabschnitten? Ja ❑ Nein ❑

Ejektionsfraktion (EF, %): |_|_|, |_| EF ≥ 55% Ja ❑ Nein ❑

Perikarderguss? Ja ❑ Nein ❑

Hypertrophie? Ja ❑ Nein ❑

Stau der V. cava inferior? Ja ❑ Nein ❑

Relevante Klappenvitien? Ja ❑ Nein ❑

Suffiziente Schallbedingungen? Ja ❑ Nein ❑

Max. Durchmesser in LVOT, d_{max} LVOT |_|,|_|_|cm

Beurteilung:

EF ≥ 55%? Ja ❑ Nein ❑

Suffiziente Schallbedingungen? Ja ❑ Nein ❑

Normales Echokardiogramm? Ja ❑ Nein ❑

Nur weiter, falls alle 3 Fragen mit **Ja** ☒ beantwortet wurden.
Ansonsten kein Einschluss des Probanden und weiter zu 1.6.

1.4 EKG

Sinusrhythmus?		Ja ❑	Nein ❑
Vorhofflimmern?		Ja ❑	Nein ❑
Frequenz: |_|_|_|	HF 50 – 90/min?	Ja ❑	Nein ❑
Reguläres PQ-Intervall?		Ja ❑	Nein ❑
Regelrechte ventrikuläre Erregungsausbreitung?		Ja ❑	Nein ❑
Regelrechte ventrikuläre Erregungsrückbildung?		Ja ❑	Nein ❑

Beurteilung:

Vorhofflimmern?	**Ja ❑**	**Nein ❑**
Signifikante EKG-Veränderungen?	**Ja ❑**	**Nein ❑**

Nur weiter, falls beide Fragen mit **Nein** ☒ beantwortet wurden.
Ansonsten kein Einschluss des Probanden und weiter zu 1.6.

1.5 Laboruntersuchungen

Ergebnis der Urinuntersuchung (Urinstix WBS)

Parameter	Zeit bis Ablesung	Ergebnis	
Urobilinogen	60 s	_____	mg/dl
Glucose	60 s	_____	mg/dl
Bilirubin	60 s	_____	mg/dl
Ketones	40 s	_____	mg/dl
Spezif. Gewicht	40 s	_____	
Okkult. Blut	60 s	_____	
pH	Sofort	_____	
Protein	40 s	_____	mg/dl
Nitrit	40 s	_____	/µl
Leukozyten	120 s		

Urin-Stix unauffällig? Ja ❑ Nein ❑

Schwangerschaftstest im Urin (zusätzlich bei allen Frauen)

Schwangerschaft ausgeschlossen? Ja ❑ Nein ❑

Ergebnis der Blutuntersuchungen (Ausdruck separat)

Gerinnung unauffällig? Ja ❑ Nein ❑

Hämatologie unauffällig? Ja ❑ Nein ❑

Klinische Chemie unauffällig? Ja ❑ Nein ❑

Beurteilung:

Befunde der Blut- und Urinuntersuchungen unauffällig? Ja ❑ Nein ❑

1.6 Ergebnis der Eignungsprüfung

Aus der Eignungsprüfung haben sich Bedenken gegen eine Studienteilnahme ergeben	**Ja ❑**	**Nein ❑**
Der Proband wird in die Studie eingeschlossen	**Ja ❑**	**Nein ❑**

Nur im Falle eines Nicht-Einschlusses und falls sich aus der Eignungsprüfung Hinweise auf ernsthafte gesundheitliche Störungen ergeben haben:

Der Proband wurde über die Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung oder weiteren, ärztlichen Abklärung aufgeklärt	Ja ❑	Nein ❑
Dem Probanden wurden alle verfügbaren Untersuchungsbefunde ausgehändigt.	Ja ❑	Nein ❑

Die verbleibenden Unterlagen inkl. dieses Protokolls werden hiernach vernichtet.

Datum T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_| _____

Name

_____

Unterschrift

6.3 Fachinformation Pantozol i.v. Altana

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

ALTANA

Pantozol® i.v.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pantozol® i.v.
40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Pantoprazol-Natrium

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstichflasche enthält:
40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium)

Weitere Bestandteile siehe 6.1

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weiße bis fast weiße Trockensubstanz

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Zwölffingerdarmgeschwür (Ulcus duodeni)
- Magengeschwür (Ulcus ventriculi)
- Mittelschwere und schwere Formen der Speiseröhrenentzündung (Refluxösophagitis)
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die intravenöse Gabe von Pantozol i.v. wird nur empfohlen, wenn eine orale Medikation nicht angezeigt ist.

Empfohlene Dosierung

Zwölffingerdarmgeschwür, Magengeschwür, mittelschwere und schwere Formen der Speiseröhrenentzündung:
Im Regelfall wird die intravenöse Verabreichung des Inhalts einer Durchstichflasche (40 mg Pantoprazol) einmal täglich empfohlen.

Zollinger-Ellison-Syndrom und pathologische Hypersekretion von Magensäure
Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und bei anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg Pantozol i.v. täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierung von mehr als 80 mg täglich ist die Tagesdosis auf eine zweimalige Gabe zu verteilen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich; sie sollte jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich.
In Fällen, in denen eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, kann bei den meisten Patienten innerhalb einer Stunde die Säureproduktion mit einer Anfangsdosis von 2 × 80 mg Pantozol i.v. unter 10 mEq/h gesenkt werden. Die Umstellung von Pantozol i.v. auf orale Medikation sollte erfolgen, sobald sie klinisch zu vertreten ist.

Allgemeine Angaben

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstichflasche in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst wird. Diese Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung angewendet werden.

Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 12 Stunden angewandt werden.

Pantozol i.v. darf nicht mit anderen als den angegebenen Lösungen hergestellt oder gemischt werden.

Sobald eine orale Therapie möglich ist, sollte die intravenöse Therapie mit Pantozol i.v. beendet werden und die Therapie mit 40 mg Pantoprazol oral fortgeführt werden.

Die Verabreichung sollte intravenös über 2 – 15 Minuten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Pantozol i.v. sollte bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Inhaltsstoff nicht angewendet werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intravenöse Gabe von Pantozol i.v. wird nur empfohlen, wenn eine orale Medikation nicht angezeigt ist.

Bei geringfügigen Magen-Darm-Beschwerden, z. B. nervöser Magen, ist Pantozol i.v. nicht angezeigt. Vor einer Behandlung mit Pantozol i.v. muss eine eventuelle Bösartigkeit von Magengeschwüren bzw. eine bösartige Erkrankung der Speiseröhre ausgeschlossen werden, da die Behandlung auch die Beschwerden bösartiger Erkrankungen vermindert und sich so die Diagnosestellung verzögern kann. Die Diagnose einer Speiseröhrenentzündung sollte endoskopisch gesichert sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten soll die Tagesdosis 40 mg Pantoprazol nicht überschreiten.

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist die Dosierung auf 20 mg Pantoprazol täglich zu reduzieren.
Ferner sollen bei diesen Patienten unter der Therapie mit Pantozol i.v. die Leberenzymwerte kontrolliert werden. Bei Anstieg der Leberenzymwerte sollte Pantozol i.v. abgesetzt werden.
Derzeit liegen keine Erfahrungen über die Behandlung von Kindern vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist, wie z. B. Ketoconazol, sollte die veränderte Resorption beachtet werden.

Der Wirkstoff von Pantozol i.v. wird über das Cytochrom P450 Enzymsystem in der Leber verstoffwechselt. Eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten bzw. Substanzen, die über dasselbe Enzymsystem verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. In gezielten Untersuchungen mit einer Reihe solcher Medikamente bzw. Substanzen ließen sich jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen nachweisen. Untersuchungen liegen für Carbamazepin, Coffein, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Ethanol, Glibenclamid, Metoprolol, Naproxen, Nifedipin, Phenprocoumon, Phenytoin, Piroxicam, Theophyllin, Warfarin und ein orales Kontrazeptivum vor. Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida besteht keine Wechselwirkung.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind begrenzt. In Reproduktionsstudien bei Tieren wurde eine leichte Fetotoxizität bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen über den Übertritt von Pantoprazol in die Muttermilch vor. Pantoprazol sollte nur angewendet werden, wenn der Vorteil für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus bzw. das Neugeborene übersteigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ein Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit, das Bedienen von Maschinen sowie das Arbeiten ohne sicheren Halt ist nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten	*häufig:* weniger als 1 von 10, aber mehr mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1 000 Behandelten	*selten:* weniger als 1 von 1 000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
sehr selten: weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle	

Siehe Tabelle Seite 2.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.
Es wurden 240 mg Pantoprazol i.v. über 2 Minuten gegeben. Auch diese Dosierung wurde gut vertragen.
Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, gelten die üblichen Regeln einer Intoxikationstherapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Protonenpumpeninhibitoren
ATC Code: A02B C02

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Belegzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Belegzelle in die aktive Form umgelagert und hemmt die H^+/K^+-ATPase. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte

Oktober 2004

Häufigkeit / Organ-System	häufig	gelegentlich	sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Oberbauchbeschwerden; Durchfall; Verstopfung; Blähungen	Übelkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Thrombophlebitis an der Injektionsstelle; periphere Ödeme*
Affektionen der Leber und Gallenblase			Schwerer Leberzellschaden mit der Folge von Gelbsucht mit oder ohne Leberversagen
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock
Untersuchungen			Erhöhte Leberwerte (Transaminasen, γ-GT); erhöhte Triglyceride; erhöhte Körpertemperatur*
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen			Muskelschmerzen*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel; Sehstörungen (Verschwommensehen)	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Reaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag	Urtikaria; Angioödeme; schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom; Photosensibilität

*) verschwand(en) nach Beendigung der Therapie wieder

Magensäuresekretion. Wie bei anderen Protonenpumpen-hemmern und H_2-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säure-reduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) beeinflussen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Pantoprazol beträgt etwa 0,15 l/kg, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. Für die terminale Eliminationshalbwertszeit wurde ca. 1 h berechnet. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Aktivierung von Pantoprazol in der Belegzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretionshemmung).

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht. Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10–80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine nahezu lineare Kinetik.

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80 %) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Spezielle Patientengruppen

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Bei Patienten mit Leberzirrhose (Child A, Child B) verlängert sich die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 h und 9 h, und die AUC-Werte sind um den Faktor 5–7 erhöht; die maximale Serumkonzentration nimmt gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und C_{max} bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.
In einer 2-Jahres Karzinogenitätsstudie an Ratten — dies entspricht einer lebenslangen Behandlung der Ratten — wurden neuroendokrine Neubildungen gefunden. Weiterhin traten Papillome squamöser Zellen im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um einen indirekten Mechanismus infolge der stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der chronischen Gabe der Substanz handelt.

Bei Ratten und weiblichen Mäusen wurde in den 2-Jahres-Studien eine erhöhte Zahl von Lebertumoren beobachtet, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden. Aus Mutagenitätsstudien, Zelltransformationstests und einer DNA-Bindungsstudie zeigt sich, dass Pantoprazol kein genotoxisches Potential hat.

Ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse wurde in der höchsten Dosisgruppe bei Ratten beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen. Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis im Menschen sind Nebenwirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise für eine Beeinträchtigung der Fertilität noch für eine teratogene Wirkung. Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol in der Ratte untersucht. Sie nimmt dabei mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Natriumedetat (Ph. Eur.); Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung Pantozol i.v. dürfen nur die angegebenen Lösungen verwendet werden (siehe 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 12 Stunden nach der Herstellung angewandt werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

Durchstichflasche in der Faltschachtel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstichflasche aus Klarglas (Typ I Ph.Eur.) mit einer Aluminiumkappe und Gummistopfen

Packungen mit
1 [N 1], 5 (5 × 1) Durchstichflaschen

Klinikpackungen mit
1, 5 (5 × 1), 10 (10 × 1) und 20 (20 × 1) Durchstichflaschen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstichflasche in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst wird. Diese Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung angewendet werden.

Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 12 Stunden angewandt werden.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort appliziert werden. Wird sie nicht sofort appliziert, ist der Anwender dafür verantwortlich, vor der Applikation auf die Lagerungszeit und die Lagerungsbedingungen zu achten, die nicht mehr als 12 Stunden bei maximal 25 °C betragen sollen.

Pantozol i.v. darf nicht mit anderen als den angegebenen Lösungen hergestellt oder gemischt werden.

Die Verabreichung sollte intravenös über 2 – 15 Minuten erfolgen.

Produkt, das in der Durchstichflasche verblieben ist oder dessen Aussehen sich verändert hat (z. B. Trübung oder Ausflockung) ist zu verwerfen.

Der Inhalt der Durchstichflasche ist für eine einmalige Anwendung vorgesehen.

7. Pharmazeutische Unternehmer

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800/295-66 66
Telefax: 0800/295-55 55
E-mail: customerservice@altanapharma.de

ALTANA Pharma Deutschland GmbH
Moltkestraße 4
78467 Konstanz
Telefon: 0800/295-66 66
Telefax: 0800/295-55 55
E-mail: customerservice@altanapharma.de

ALTANA Pharma Oranienburg GmbH
Lehnitzstraße 70 – 98
16515 Oranienburg
Telefon: (03301) 818-0
Telefax: (03301) 818-340

Byk Tosse Arzneimittel GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800/295-66 66
Telefax: 0800/295-55 55

8. Zulassungsnummer

40720.00.01

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

31.07.1997/31.07.2002

10. Stand der Information

Oktober 2004

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:
BPI Service GmbH
FachInfo-Service
Postfach 12 55
88322 Aulendorf

6.4 Case-Report-Form-Messtag

Am Vortag ergänzen:

Termin mit dem Probanden telefonisch bestätigt	Ja ❑
Untersuchungsraum steht für die gesamte Dauer zur Verfügung	Ja ❑
Echomaschine steht für die gesamte Dauer zur Verfügung	Ja ❑
Apotheke über den geplanten Versuch informiert	Ja ❑
Vereinbarter Zeitpunkt der Abholung der Prüfsubstanz:	|_|_|h|_|_|min|
Holter-EKG-Gerät steht zur Verfügung	Ja ❑
pH-Metrie-Gerät und pH-Sonde stehen zur Verfügung	Ja ❑
Automatisches RR-Gerät steht zur Verfügung	Ja ❑
Batterien für alle Geräte vorhanden	Ja ❑
Etiketten für EDTA- und Kryo-Röhrchen sind vorbereitet	Ja ❑
Xylocain-Spray und Xylocain-Gel vorhanden	Ja ❑
Braunülen, Stauschlauch, Pflaster etc. vorhanden	Ja ❑

Pantozol®[1]		
	Chargen-Nr.	Verfalls-Datum
1.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|
2.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|
3.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|
NaCl 0,9%*		
	Chargen-Nr.	Verfalls-Datum
1.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|
2.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|
3.)	|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|	T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_|

Prüfsubstanz abgeholt
Datum T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_| Uhrzeit |_|_|h : |_|_|min

_____
Name

_____
Unterschrift

Am Untersuchungstag ergänzen:

Bolusrate am Perfusor auf 600 ml/h eingestellt Ja ❑

Echomaschine starten und folgende Daten eingeben:

Name: HIPPO-|_|_|
Vorname: *<leer lassen>*
Pat.-Nr.: M01/HIPPO-|_|_|-T|_|

Datentransfer zw. Herzechomaschine und Server funktioniert Ja ❑

Uhrzeit der Echomaschine synchronisiert Ja ❑

Eintreffen des Probanden Uhrzeit: |_|_| : |_|_| Uhr

[1] Angaben über Pantozol ® und NaCl 0,9% werden während der Studie in der Apotheke des Klinikums dokumentiert und erst nach Beendigung der gesamten Studie in die CRFs übertragen.

Folgende Fragen ergänzen

Fühlen Sie sich gesundheitlich vollkommen wohl?	Ja ❑	Nein ❑
Haben sich seit dem letzten Termin irgendwelche gesundheitlichen Änderungen ergeben?	Ja ❑	Nein ❑
Haben Sie seit dem letzten Termin irgendwelche Medikamente eingenommen?	Ja ❑	Nein ❑
Haben Sie nach 7:00 bzw. 12:00 Uhr noch etwas gegessen?	Ja ❑	Nein ❑
Haben Sie in den letzten 24h Alkohol oder Koffein-haltige Getränke zu sich genommen?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Nur bei Frauen:</u>		
Wäre es möglich, dass Sie schwanger sind?	Ja ❑	Nein ❑

Folgende, zusätzliche Fragen nur am Studientag 2

Haben Sie nach dem ersten Studientag irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich bemerkt?	Ja ❑	Nein ❑

Wenn ja ☒, welche? Alle <u>Spontannennungen</u> notieren:		Mit welcher Intenistät? **01** = kaum merklich – **10** = unerträglich
Oberbauchbeschwerden	❑	|_|_|
Durchfälle	❑	|_|_|
Verstopfungen	❑	|_|_|
Blähungen	❑	|_|_|
Kopfschmerzen	❑	|_|_|
Übelkeit	❑	|_|_|
Schwindel	❑	|_|_|
Sehstörungen	❑	|_|_|
Juckreiz	❑	|_|_|
Hautausschlag, Rötung	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|

Körperliche Untersuchung

<u>Allgemein</u>

Guter Allgemeinzustand?	Ja ❑	Nein ❑
Zu allen Qualitäten orientiert und differenziert?	Ja ❑	Nein ❑
Dyspnoe?	Ja ❑	Nein ❑
Zyanose?	Ja ❑	Nein ❑
Ikterus?	Ja ❑	Nein ❑

Racheninspektion unauffällig		Ja ❑	Nein ❑
Nasennebenhöhlen klopfschmerzhaft		Ja ❑	Nein ❑
Körpertemperatur (°C): |_|_|, |_|	Normal?	Ja ❑	Nein ❑
Pulsfrequenz (/min): |_|_|_|	HF 50 – 90/min?	Ja ❑	Nein ❑
Blutdruck (Riva-Rocci): |_|_|_|/|_|_|_|	RR <140/90 mm Hg?	Ja ❑	Nein ❑
<u>Pulmo</u>			
Sonorer Klopfschall?		Ja ❑	Nein ❑
Vesikuläratmung ubiquitär?		Ja ❑	Nein ❑
Rasselgeräusche?		Ja ❑	Nein ❑
<u>Herz-Kreislauf</u>			
Herzaktionen rhythmisch?		Ja ❑	Nein ❑
Halsvenenstau?		Ja ❑	Nein ❑
Periphere Ödeme?		Ja ❑	Nein ❑
<u>Abdomen</u>			
Abwehrspannung oder Druckschmerz?		Ja ❑	Nein ❑
Darmgeräusche in allen Quadranten regelrecht?		Ja ❑	Nein ❑
<u>Harnwege</u>			
Harnblase druckschmerzhaft?		Ja ❑	Nein ❑
Nierenlager frei?		Ja ❑	Nein ❑
<u>Sonstige Befunde? (nur pathologische)</u>		Ja ❑	Nein ❑

_____

Aus medizinischer Sicht bestehen keine Bedenken gegen eine Teilnahme an der Studie. Die Studie kann durchgeführt werden.	Ja ❑	Nein ❑
Haben Sie irgendwelche Bedenken, die Studie durchzuführen?	Ja ❑	Nein ❑

Datum T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_| _____
Name

_____
Unterschrift

Proband aufgefordert, noch einmal die Toilette aufzusuchen Ja ❑

Proband auf die Untersuchungsliege setzen lassen.

|_|_| (re/li) Nasenloch mit Xylocain-Spray betäubt	Ja ❑
pH-Sonde platziert	Ja ❑
pH < 4,0 auf dem unteren oder beiden Messpunkten	Ja ❑
Uhrzeit des pH-Metrie-Gerätes synchronisiert	Ja ❑
Display des pH-Metrie-Gerästes abgeklebt	Ja ❑

Proband auf die Untersuchungsliege legen lassen.

Braunülen beider Unterarme durchgängig und rückläufig	Ja ❑
3,5 ml EDTA-Blut (CYP-Polymorphismus) entnommen	Ja ❑
Perfusorleitung konnektiert	Ja ❑
RR-Manschette angelegt	Ja ❑
RR-Messung funktioniert	Ja ❑
Stauschlauch locker am rechten Oberarm angelegt	Ja ❑
EKG-Elektroden platziert	Ja ❑
EKG-Messung an der Echomaschine artefaktfrei	Ja ❑
EKG-Messung am Holter-Gerät artefaktfrei	Ja ❑
Uhrzeit des Holter-Gerätes synchronisiert	Ja ❑
Proband korrekt gelagert	Ja ❑
Proband liegt bequem	Ja ❑
Korrekte Einstellung des 4- und 5-Kammerblicks gewährleistet	Ja ❑
Apex cordis mit „X“ markiert (wasserfester Filzstift)	Ja ❑

Zeitpunkt 0 min

Perfusorrate 600 ml/h i.v. über 2 min

Bolus-Start: |_|_|h|_|_|min|_|_|s (= Zeitpunkt 0')

→ STOPPUHR SIMULTAN STARTEN !!! ←

Nehmen Sie irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich wahr? Ja ❑ Nein ❑

Wenn ja ☒, welche? Alle <u>Spontannennungen</u> notieren:		Mit welcher Intenistät? **01** = kaum merklich – **10** = unerträglich
Oberbauchbeschwerden	❑	|_|_|
Blähungen	❑	|_|_|
Kopfschmerzen	❑	|_|_|
Übelkeit	❑	|_|_|
Schwindel	❑	|_|_|
Sehstörungen	❑	|_|_|
Juckreiz	❑	|_|_|
Unangenehme Geschmacksempfindungen	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|

Bemerkungen:_____

_____

Bolus-Ende: |_|_|h|_|_|min|_|_|s

Perfusor auf Dauerrate 2 ml/h i.v. eingestellt Ja ❑

Messung M11 – M13 (graue Felder erst nach Messende ausfüllen)

Zeitpunkt 7,5 min, Sollzeit /_/_/h/_/_/min/_/_/s

2-D-Echo			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml

	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
cw-Doppler			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
Blutdruck		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		Riva Rocci	|_|_|_|/|_|_|_| mm Hg	
Herzfrequenz		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		HF	|_|_|_| /min	
HF-Variabilität		Low-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		High-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		LF/HF-Ratio		|_|_|,|_|_|
		HF (5-min-Mittel)		|_|_|_|,|_|/min
Magen-pH		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		pH	|_|,|_|_|	

Nehmen Sie irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich wahr? Ja ❑ Nein ❑

Wenn ja ☒, welche? Alle <u>Spontannennungen</u> notieren:		Mit welcher Intenistät? **01** = kaum merklich – **10** = unerträglich
Oberbauchbeschwerden	❑	|_|_|
Blähungen	❑	|_|_|
Kopfschmerzen	❑	|_|_|
Übelkeit	❑	|_|_|
Schwindel	❑	|_|_|
Sehstörungen	❑	|_|_|
Juckreiz	❑	|_|_|

Unangenehme Geschmacksempfindungen ❑ |_|_|

Sonstige: _____ ❑ |_|_|

Sonstige: _____ ❑ |_|_|

Nehmen Sie irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich wahr? Ja ❑ Nein ❑

Bemerkungen:_____

_____

Messung M21 – M23 (graue Felder erst nach Messende ausfüllen)

Zeitpunkt 15 min, Sollzeit /_/_/h/_/_/min/_/_/s

2-D-Echo			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
cw-Doppler			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
Blutdruck		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		Riva Rocci	|_|_|_|/|_|_|_| mm Hg	
Herzfrequenz		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		HF	|_|_|_| /min	
HF-Variabilität		Low-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		High-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		LF/HF-Ratio		|_|_|,|_|_|
		HF (5-min-Mittel)		|_|_|_|,|_|/min
Magen-pH		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		pH	|_|,|_|_|	

Messung M31 – M33 (graue Felder erst nach Messende ausfüllen)

Zeitpunkt 30 min, Sollzeit /_/_/h/_/_/min/_/_/s

2-D-Echo			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
cw-Doppler			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
Blutdruck		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		Riva Rocci	|_|_|_|/|_|_|_| mm Hg	
Herzfrequenz		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		HF	|_|_|_| /min	
HF-Variabilität		Low-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		High-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		LF/HF-Ratio		|_|_|,|_|_|
		HF (5-min-Mittel)		|_|_|_|,|_|/min
Magen-pH		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		pH	|_|,|_|_|	

Nehmen Sie irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich wahr? Ja ❑ Nein ❑

Wenn ja ☒, welche? Alle <u>Spontannennungen</u> notieren:		Mit welcher Intenistät? **01** = kaum merklich – **10** = unerträglich
Oberbauchbeschwerden	❑	|_|_|
Blähungen	❑	|_|_|
Kopfschmerzen	❑	|_|_|
Übelkeit	❑	|_|_|
Schwindel	❑	|_|_|
Sehstörungen	❑	|_|_|
Juckreiz	❑	|_|_|
Unangenehme Geschmacksempfindungen	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|

Bemerkungen:_____

_____

Messung M41 – M43 (graue Felder erst nach Messende ausfüllen)

Zeitpunkt 60 min, Sollzeit /_/_/h/_/_/min/_/_/s

2-D-Echo			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		LVEDV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
		LVESV	|_|_|_|,|_| ml	|_|_|_|,|_| ml
cw-Doppler			**Auswerter A**	**Auswerter B**
	1.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	2.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
	3.	Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	|_|_|h|_|_|min|_|_|s
		∫V AoK	|_|_|_|,|_| cm	|_|_|_|,|_| cm
		RR-Intervall	|_|,|_|_| s	|_|,|_|_| s
Blutdruck		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		Riva Rocci	|_|_|_|/|_|_|_| mm Hg	
Herzfrequenz		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		HF	|_|_|_| /min	
HF-Variabilität		Low-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		High-Frequency-Power		|_|_|_|_|,|_| ms²
		LF/HF-Ratio		|_|_|,|_|_|
		HF (5-min-Mittel)		|_|_|_|,|_|/min
Magen-pH		Istzeit	|_|_|h|_|_|min|_|_|s	
		pH	|_|,|_|_|	

Nehmen Sie irgendwelche körperlichen Reaktionen an sich wahr? Ja ❑ Nein ❑

Wenn ja ☒, welche? Alle <u>Spontannennungen</u> notieren:		Mit welcher Intenistät? **01** = kaum merklich – **10** = unerträglich
Oberbauchbeschwerden	❑	|_|_|
Blähungen	❑	|_|_|
Kopfschmerzen	❑	|_|_|
Übelkeit	❑	|_|_|
Schwindel	❑	|_|_|
Sehstörungen	❑	|_|_|
Juckreiz	❑	|_|_|
Unangenehme Geschmacksempfindungen	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|
Sonstige: _____	❑	|_|_|

Komplikationen? Falls ja, Kommentar unter Bemerkungen	Ja ❑ Nein ❑
Meldung von ernsten unerwünschten Wirkungen an die zuständigen Behörden erfolgt?	Ja ❑ Nein ❑
Studientag kann beendet und der Proband entlassen werden?	Ja ❑ Nein ❑

Bemerkungen:_____

_____

Datum T: |_|_| M: |_|_| J: |_|_| _____
Name

_____
Unterschrift

7. Literaturverzeichnis

1. Altana, Pharma AG, Konstanz, Deutschland, E-Mail-Kommunikation, 23. Juli (2004)

2. Andonian S, Adamali H, Hermo L (2001): Expression and regulation of H^+/K^+-ATPase in lysosomes in epithelial cells of the adult rat epididimydis. Mol Reprod Dev 58, 398-410.

3. Aydin C, Sarac B, Koyuncu A, Yildirim S, Sen M, Sarioglu Y (2003): Relaxant effect of omeprazole and lansoprazole in guinea pig gallbladder muscle strips in vitro. J Gastroenterol 38, 765-71.

4. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan LM, Wolfe MM (2001): Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. Am J Med 111, 469-73.

5. Beisvag V, Falck G, Loenechen JP, Qvigstad G, Jynge P, Skomedal T, Osnes J-B, Sandvik AK, Ö Ellingsen (2003): Identification and regulation of the gastric H^+/K^+-ATPase in rat heart. Acta Physiol Scand 179, 251-262.

6. Cala PM (1986): Volumen-sensitive alkali metal-H^+ transport in Amphiuma red blood cells. Curr Top Membr Transp 26, 79-99.

7. Cleland J, Swedberg K, Follath F (2003): The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure. Eur Heart J 24, 442-463

8. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N (1997): Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. J Am Coll Cardiol. 29, 1060-6.

9. FDA statement. FDA's Safety Reviews of Prilosec and Nexium Find No Evidence of Increased Rates of Cardiac Events. Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/omeprazole_esomepazole_update.htm. Accessed December, 14, 2007.

10. Ferron GM, McKeand W, Mayer PR (2001): Pharmacodynamic modeling of pantoprazole´s irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. J Clin Pharmacol 41, 149-56

11. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ (2004): American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. J Am Soc Echocardiogr 17,1086-119.

12. Guda NM, Noonan M, Kreiner MJ, Partington S, Vakil N (2004): Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? Am J Gastroenterol 99, 1233-37.

13. Halabi A, Kirch W (1992): Cardiovascular effects of omeprazole and famotidine. Scand J Gastroenterol 27, 753-6.

14. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ (1995): Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. J Am Coll Cardiol. 25, 1154-61.

15. Hasenfuß G, Pieske B (2002): Calcium cycling in congestive heart failure. J Mol Cell Cardiol. 34, 951-969.

16. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB (1988): Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. Am Heart J 115 ,425-31.

17. Ho M, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS

(2009): Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome *JAMA.* 301(9), 937-944

18. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699361 (Influence of Pantoprazole on Human Myocardial Contractility at Patients With Congestive Heart Failure, 2008)

19. Jassier F, Horisgerger JD, Geering K, Rossier BC (1993): Mechanism of urinary K^+ and H^+ excretion: Primary structure and functional expression of a novel H,K-ATPase. J Cell Biol 123, 1421-1429.

20. Johnson DA (2003): Alternative Dosing for PPI Therapy: Rationale and Options. Rev Gastroenterol Disord 3, S10-S15.

21. Kaplan GG, Bates D, McDonald D, Panaccione R, Romagnuolo J (2005): Inappropriate use of intravenous pantoprazole: extent of the problem and successful solutions. Clin Gastroenterol Hepatol. 3, 1207-14.

22. Kemp PJ, Roberts GC, Boyd CAR (1994): Identification and properties of pathways for K^+ transport in guinea pig and rat alveolar epithelial type II cells. J Physiol 476, 79-88.

23. Kromer W, Krueger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW (1998): Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology. 56, 57-70.

24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography.

J Am Soc Echocardiogr. 18, 1440-63.

25. Lau JYW, Sung JJY, Lee KKC, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC (2000): Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med. 343, 310–6.

26. LeWinter MM (2005): Functional consequences of sarcomeric protein abnormalities in failing myocardium. Heart Fail Rev. 10, 249-57.

27. Nagashima R, Tsuda Y, Maruyama T, Kanaya S, Fujino Y (1999): Possible Evidence for Transmembrane K^+-H^+ Exchange System in Guinea Pig Myocardium. Jpn Heart J 40, 351-364

28. Okabe S, Amagase K, Fujita H, Iwata K, Satake N, Shibata S (1996): Vasoinhibitory effect of leminoprazole, a H^+,K^+-ATPase inhibitor, on rat aortic rings. Gen Pharmacol. 27, 117-21.

29. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA (2002): Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 15, 167-84.

30. Rhoden KJ (2000):Inhibition of Vascular Smooth Muscle Tone by the H^+,K^+-ATPase Inhibitor SCH 28080. J Pharm Pharmacol 52, 857-862

31. Rhoden KJ, Tallini G, Douglas JS (1996): H+/K+-ATPase Inhibitors Cause relaxation of Guinea Pig and Human Airway Smooth Muscle in Vitro. J Pharmacol Exp Ther 276, 897-903.

32. Robinson M (2001): Dyspepsia: challenges in diagnosis and selection of treatment. Clin Ther 23, 1130-44

33. Robinson M, Horn J (2003): clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. Drugs 63, 2739-54

34. Sachs G, Chang HH, Rabon E, Shackman R, Lewyn M, Saccomany GJ (1976): A nonelectrogenic H^+ pump in plasma membranes of dog stomach. J Biol Chem 251, 7690-7698

35. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, Eriksson S, Fernstrom P, Hasselgren G (1997): Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. Scand J Gastroenterol 32, 320–7.

36. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. (1989): Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr. 2, 358-67.

37. Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, Kettlewell S, Werner C, Raddatz D, Elgner A, Tenderich G, Pieske B, Ramadori G, Schöndube FA, Kögler H, Kockskämper J, Maier LS, Schwörer H, Smith GL, Hasenfuß G (2007): Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: evaluation of mechanisms. Circulation. 116, 57-66.

38. Schulz M, Schmoldt (2003): Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58, 447-474.

39. Senn S (1993): Cross-over Trials in Clinical Research. Wiley-Chichester.

40. Shin JM, Besancon M, Simon A, Sachs G (1993): The site of action of pantoprazole in the gastric H^+/K^+-ATPase. Biochim Biophys Acta 1148, 223-33.

41. Shin S. Klotz U (2008): Proton pump inhbitors: A update on their clinical use and pharmacokinetics. Eur. J. Pharmacol. 64, 935-951

42. Sonnenberg A, El-Serag HB (1999): Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Yale J Biol Med 72, 81-92.

43. Sosalla S, Schotola H, Toischer K, Sohns C, Tendrich G, Schwörer H, Hasenfuss G, Maier LS, Schillinger W (2011): Effects of different proton pump inhibitors an cardiac contractility in isolated human failing myocardium, J Cardiovasc Surg. 52(3), 437-44

44. Steinmetz PR, Anderson OS (1982): Electrogenic Protontransport in epithelial membranes. J Membr Biol 65, 155-174.

45. van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Lühmann R, Wurst W (2003): Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. Am J Gastroenterol. 98, 2635-2641.

46. Welage LS (2003): Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy 23, 74S-80S.

47. Yildirim K, Sarioglu Y, Kaya T, Cetin A, Yildirim S (2001): Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle. Life Sci. 69, 435-42.

48. Zinchuk VS, Kobayashi T, Garcia del Saz E, Seguchi H (1997): Biochemical properties and cytochemical localization of ouabain-insensitive, potassium-dependent p-nitrophenylphosphatase activity in rat atrial myocytes. J Histochem Cytochem 45, 177-87

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Professor Dr. Schillinger sowie Frau Dr. Sybille Kleta, Dr. Mark Hünlich und Herrn Professor Hasenfuß aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen.
Des Weiteren möchte ich Frau Otto, Herrn Professor Schwörer sowie Herrn Prof. Ramadori aus der Abteilung Gastroenterologie der Universitätsmedizin Göttingen danken, sowie Herrn Dr. Jung, Frau Geiling, Frau Neubert, Herrn Prof. Hilgers aus der Abteilung Medizinische Statistik der Universität Göttingen und allen zwanzig Probanden.