

# Intragastrale pH-Metrie während der Omeprazolbehandlung bei nüchternen und gefütterten Pferden

Stephan Recknagel<sup>1</sup>, Getu Abraham<sup>2</sup>, Ralf Regenthal<sup>3</sup>, Luise Friebel<sup>1</sup> und Gerald Fritz Schusser<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

<sup>2</sup> Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

<sup>3</sup> Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig

**Zusammenfassung:** Die Bioverfügbarkeit des Omeprazols, des wichtigsten Wirkstoffs zur Behandlung der Ulzera im kutanen und glandulären Schleimhautbereich des Magens, hängt wesentlich von der Magenentleerung und der Azidität des Mageninhaltes ab. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Magenentleerungszeit während einer Nüchtern- und anschließenden Fütterungsphase nach oraler Applikation des Omeprazols zu eruieren. Welchen Einfluss hat der azidotische, intragastrale pH der Nüchternphase auf die Plasmakonzentration des Omeprazols? Die orale Applikationsdosis des Omeprazols (Gastrogard®) bei drei adulten Warmblutpferden mit ESGD Grad II und 11-stündiger Nüchternphase ist 4 mg/kg KM, wobei die erste Dosis eine Stunde nach pH-Elektrodenapplikation, die zweite 24 h und die dritte 36 h danach gegeben worden ist. Der Nachweis des Omeprazols in Plasma proben, entnommen vor der Applikation und zu den Zeitpunkten 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 und 540 Minuten danach, ist mittels LC-Massenspektrometrie mit einem Messbereich von 0,1 bis 10 mg/L vorgenommen worden. Die Bioverfügbarkeitscharakteristika sind  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  und  $AUC_{240}$ . Die intragastrale pH-Metrie ist mittels einer Messsonde mit zwei pH-Elektroden über eine vierstündige Nüchternphase und einer 44-stündigen Fütterungsphase bei freiem Zugang zu Wasser durchgeführt worden. Die Medianwerte der  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  und  $AUC_{240}$  liegen nach der ersten Omeprazolapplikation und während der vierstündigen Nüchternphase bei 70,2 min, 0,85 mg/L, 1,99 h\*mg/L, nach der zweiten Gabe bei 49,8 min, 1,07 mg/L, 1,71 h\*mg/L und nach dritter Gabe bei 55,2 min, 1,08 mg/L, 2,16 h\*mg/L während der Fütterungsphase. Die Halbwertszeit des Omeprazol ist signifikant länger während der Fütterungsphase im Vergleich zur Nüchternphase. Die intragastralen Median-pH-Bereiche, gemessen durch die proximale und distale pH-Elektrode, sind bei 2,9 bzw. 2,5 während der 4-stündigen Nüchternphase. Erst nach 10,66 h (proximale Elektrode) bzw. 17,05 h (distale Elektrode) nach der ersten Omeprazolgabe sind die intragastralen pH-Werte stets über vier, die bis zum Ende der Messperiode so bleiben. Da  $T_{max}$  als Kriterium für die Magenentleerung gilt, ist Omeprazol in dieser Formulierung bei Pferden mit Magenulzera während der Fütterung durchzuführen, weil die Magenentleerung während der Fütterung am kürzesten ist und dadurch  $C_{max}$  und  $AUC_{240}$  am höchsten, um die Bioverfügbarkeit des Omeprazols optimal zu gestalten. Der sehr stark azidotische Mageninhalt (pH 2,5–2,9) während einer Nüchternphase verlängert die  $T_{max}$  und damit die Magenentleerung und reduziert die Bioverfügbarkeit dieses Medikamentes!

**Schlüsselwörter:** Omeprazol, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, intragastrale pH-Metrie, Nüchternphase, Fütterungsphase

## Intragastric pH in non-feeding or feeding horses with omeprazole treatment

The bioavailability of omeprazole, which is the most important drug to treat ESGD or EGGD, depends on gastric emptying and acidity of the gastric fluid and impacts its pharmacokinetics and the efficacy of this drug. The objective of this study was to measure primarily the gastric emptying time during non-feeding and feeding period after oral administered omeprazole and secondly the decrease of omeprazole plasma concentration induced by the acidotic intragastric pH during the non-feeding period. The dosage of omeprazole (Gastrogard®) in three adult Warmblood horses with ESGD grade II was 4 mg/kg bwt. The first dosage was given at the beginning of intragastric pH measurement, the second 24 h and the third 36 h later. Plasma samples for omeprazole analysis were collected before and at the time points of 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 and 540 minutes after every omeprazole application. Omeprazole was detected by LC-mass spectrometry and the measurement range was from 0.1 to 10 mg/L. Parameters of pharmacokinetics were  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  and  $AUC_{240}$ . The intragastric pH probe guided with a gastroscope was inserted into the stomach located into the gastric fluid of a horse, which had no food but free access to water. At the beginning the pH measurements started with a four hours non-feeding period followed by a 44 hours period of feeding of hay ad libitum and free access to water. After the first omeprazole application and during the non-feeding period medians of  $T_{max}$  (70.2 min),  $C_{max}$  (0.85 mg/L) and  $AUC_{240}$  (1.99 h\*mg/L) were longer, decreased and smaller in comparison to feeding period after the second (49.8 min, 1.07 mg/L, 1.71 h\*mg/L) and third (55.2 min, 1.08 mg/L, 2.16 h\*mg/L) dosage of omeprazole. The half-life is significantly longer during feeding in comparison to the non-feeding period. After the first dosage the intragastric pH measurements of two electrodes were 2.9 and 2.5 (median) over a period of 10.66 h and 17.05 h including of four hours non-feeding period. After that period and after the second and third application the intragastric pH was continuous above four. In summary  $T_{max}$  characterises the gastric emptying rate, which is shorter during feeding. Therefore Gastrogard® should be administered during feeding and the  $C_{max}$  and  $AUC_{240}$  will be increased. Based on this, the bioavailability of omeprazole will be optimized. During a non-feeding period, the gastric fluid is acidotic (pH 2.5–2.9), which increases  $T_{max}$  and prolongs gastric emptying rate, which reduces bioavailability of acid-labile omeprazole in this drug!

**Keywords:** omeprazole, pharmacokinetic, bioavailability, intragastric pH measurement, non-feeding period, feeding period

**Zitation:** Recknagel S., Abraham G., Regenthal R., Friebel L., Schusser G. F. (2020) Intragastrale pH-Metrie während der Omeprazolbehandlung bei nüchternen und gefütterten Pferden. *Pferdeheilkunde* 36, 205–209; DOI 10.21836/PEM20200302

**Korrespondenz:** Prof. Gerald Fritz Schusser, Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, An den Tierkliniken 11, 04103 Leipzig; schusser@vetmed.uni-leipzig.de

**Eingereicht:** 3. Februar 2020 | **Akzeptiert:** 12. März 2020

**Einleitung**

Omeprazol inhibiert das H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Enzym in den Parietalzellen der Pars glandularis des Magens. Dieses Enzym wirkt als Protonenpumpe und somit als Stimulator der Magensäure-/Salzsäuresekretion. Die Inhibition der Magensäuresekretion gilt als wichtigster Faktor zur Heilung der Magenulzera, wobei die Ulzera in der kutanen (Equine Squamous Gastric Disease = ESGD) und in der glandulären Schleimhaut (Equine Glandular Gastric Disease = EGGD) abheilen (Daurio et al. 1999, Sykes et al. 2015). Die Bioverfügbarkeit von Omeprazol hängt von der Applikationsform, Absorption, Verteilung, Elimination und von physiologischen Faktoren (z. B. Alter, Trächtigkeit, Ernährungszustand, Training, Turniereinsatz) ab und beträgt nach Applikation der Paste zwischen 10 und 15%. Die Absorption des Omeprazols ist abhängig von der Säurestabilität des Pharmakons und von der Magenentleerungszeit (Löscher et al. 2010). Omeprazol ist in säurelabiler Pastenform im Gastrogard® (Boehringer Ingelheim, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Deutschland) vorhanden (Merritt et al. 2003). Die Magenentleerungszeit beträgt bei gesunden Pferden im Mittel zwischen 35 bis 60 Minuten (Spallek et al. 2013, Snyder et al. 2014). Der vagale Einfluss (= extrinsic system) auf die Magenentleerung ist gering, jedoch ist das intrinsische Nervensystem besonders verantwortlich für die Magenentleerung. Substanz P als einziger peptiderger Neurotransmitter stimuliert die Magenentleerung. Auch das Volumen des Mageninhaltes im Zuge der Magenwanddehnung stimuliert die Magenentleerung, wobei der intragastrale pH-Wert unter 2 im durchgemischten Mageninhalt sein sollte. Die hohe Osmolarität des Mageninhaltes, begründet durch einen hohen Anteil an Kohlehydraten, der in den Dünndarm gelangt, hemmt retrograd die Magenentleerung (Schusdziarra 1985). Auch Schmerz, ausgehend von den Magenulzera in der kutanen und/oder glandulären Schleimhaut, hemmt die Magenentleerung (Moore 1990, Murray 1990). Das Ziel dieser Studie ist es, die Bioverfügbarkeit des Omeprazol in Form des Gastrogard® bei Pferden mit ESGD Grad II zu messen, um den Einfluss des nüchternen Zustandes oder der Fütterung auf die Magenentleerung zu erfassen und um die optimale Magenentleerung nach Applikation des Omeprazols zu eruieren. Ein weiteres Ziel ist die Erfassung des Einflusses des intragastralen pH-Milieus auf die Bioverfügbarkeit des applizierten Omeprazols.

**Material und Methoden**

Drei Warmblutpferde (ein Wallach und zwei Stuten) mit einem Alter von 15 bis 20 Jahren und einer Körpermasse von durch-

schnittlich 560kg sind für die Studie herangezogen worden. Die Pferde haben jeweils Unterbrechungen mit plötzlichem Scharren bei der Morgenfütterung gezeigt. Diese Pferde der Medizinischen Tierklinik sind einer allgemeinen und labormedizinischen Untersuchung am Vortag unterzogen worden. Die Pferde sind vor der Gastroskopie am Vortag ab 22.00 Uhr in eine Box mit Sägespäneinstreu verbracht worden, wobei freier Zugang zu Wasser bestanden hat (genehmigt durch die Landesdirektion Sachsen W 06/16).

Die Pferde sind in einen Untersuchungsstand geführt und sediert worden (Detomidin 10µg/kg KM i.v., Cepesedan® und Butorphanol, 0.02mg/kg KM i.v., Alvegesic®, beide Medikamente von CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, 31303 Burgdorf Deutschland).

Die intragastrale pH-Elektrode (K14088-pH-0544, Medtronic GmbH, Düsseldorf, Deutschland) ist um 8.00 Uhr morgens am nächsten Tag mit Hilfe des Gastroskopes (Fa. Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) appliziert worden (Damke et al., 2015). Zwei Glaselektroden, lokalisiert an der Spitze und 10cm proximal, sowie versehen mit einer Referenzelektrode, sind in einem 3m langen, flexiblen und 4mm dicken Polyethylen Schlauch fixiert. Die pH-Elektroden wurden mit Hilfe des Gastroskopes im Magensaftsee der Pars glandularis positioniert. Ein 20g schweres Metallgewicht ist fünf cm von der Spitze der Messsonde entfernt angebracht worden, um die pH-Elektroden im ventralen Bereich der Pars glandularis zu halten. Der parallel gemessene intragastrale pH-Wert kleiner als drei beider Elektroden ist als Kontrolle der richtigen Lokalisation im Magensaftsee der Pars glandularis angesehen worden. Die Kalibration der pH-Elektroden ist vor der Einführung in den Magen mittels einer Pufferlösung bei pH 1,0 und pH 7,0 bei Zimmertemperatur erfolgt. Die intragastrale pH-Messung begann um 09:00 Uhr und dauerte 48 Stunden. Alle 4 Sekunden ist an den jeweiligen Messsonden der pH-Wert gemessen und auf einem Speichergerät gesichert worden, das in einer Tasche in einer Halterung um den Hals getragen worden ist. Nach der Messdauer sind alle Daten des Speichergerätes auf einen Computer mit dementsprechender Software übertragen und ausgewertet worden.

Die Fütterung ist mit ad libitum Heu und freiem Zugang zu Wasser erfolgt. Die Box hat Sägespäne als Einstreu gehabt. Die Applikation von 4 mg Omeprazol/kg KM (Gastrogard®, Boehringer Ingelheim, Deutschland) ist schonend p.o. vorgenommen worden, so dass die gesamte, berechnete Medikamentenmenge geschluckt worden ist. Die intragastrale pH-Messung, Applikation des Omeprazols und die Fütterung sind in der Tabelle 1 dargestellt.

**Tab. 1** Zeitpunkte der Applikation des Omeprazols während der 48-stündigen intragastralen pH-Messung. | *Time points of application of omeprazole during the intragastric pH-measurements over a duration of 48 hours.*

22:00	8:00	9:00 T1	13:00	9:00 T2	21:00 T3	9:00
10 Stunden nüchtern während der Nacht und danach Etablierung der pH-Elektrode	erste p.o. Applikation des Omeprazols, Beginn der intragastralen pH-Messung, keine Fütterung, freier Zugang zu Wasser	Fütterung Heu ad libitum und freier Zugang zu Wasser	zweite Applikation des Omeprazols, Heu ad libitum und freier Zugang zu Wasser	dritte Applikation des Omeprazols, Heu ad libitum und freier Zugang zu Wasser	Ende der intragastralen pH-Messung und Entfernung der pH-Elektrode	

Die Blutproben sind vor der Omeprazolapplikation und 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 und 540 Minuten post applicationem aus der V. jugularis dexter oder sinister gewonnen worden. Das Blut ist in Lithium-Heparin Monovetten gesammelt, 15 Minuten danach zentrifugiert und das Plasma bis zur Analyse bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert worden. Die Analyse des Omeprazols ist mittels der LC-Massenspektrometrie mit einem Messbereich von 0,1 bis 10 mg/L erfolgt (Dr. rer. nat. Gabriela Zurek und Prof. Dr. med. W. Nikolaus Kühn-Velten im Medizinischen Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen).

### Statistische Analyse

Die Daten sind im Programm Excel 12.00 ausgewertet, deskriptive Statistik angefertigt, Mittel- und Medianwerte und das erste und dritte Quartil erhoben worden. Die maximale Plasmakonzentration des Omeprazols ( $C_{\text{max}}$ ) und der Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration ( $T_{\text{max}}$ ) als Zeit der Magenentleerung sind für die erste, zweite und dritte Omeprazolgabe eruiert worden. Die Zeit-Konzentrations-Kurve von 0 bis 240 Minuten ( $\text{AUC}_{240}$ ) sind in den ersten 240 Minuten nach den jeweiligen Omeprazolgaben berechnet worden. Die intragastralen pH-Messwerte sind in den vorhin angegebenen Zeiträumen eruiert und ebenso verglichen worden. Der einseitig gepaarte t-Test ist angewendet und das Signifikanzniveau bei  $p \leq 0,05$  gesetzt worden.

### Ergebnisse

Die hämatologischen und klinisch chemischen Ergebnisse der drei Pferde sind innerhalb der normalen Referenzbereiche ermittelt worden. Die klinische Untersuchung hat eine geringgradige Kolik während der Morgenfütterung ergeben. Die gastroscopische Untersuchung hat die Diagnose ESGD mit Grad II geliefert, die auch als Ursache der Kolik gewertet worden ist. Die Pars glandularis und der Pylorus waren normal. Der Parameter  $T1_{\text{max}}$  ist mit  $70,2 \pm 6,6$  Minuten wesentlich länger während der Nüchternphase im Vergleich zu den Fütterungsphasen  $T2_{\text{max}}$  mit  $49,8 \pm 18,6$  und  $T3_{\text{max}}$   $55,2 \pm 13,8$  Minuten ( $T_{\text{max}}$  = Zeitpunkt mit höchster Plasmakonzentration des Omeprazols) (Tab. 1). Die Magenentleerung während der

Nüchternphase ist somit wesentlich länger als während der Fütterungsphasen. Somit ist die  $C_{\text{max}}$  bei T1 um 20,6% bzw. 21,3% niedriger während der Nüchtern- als während der Fütterungsphasen T2 und T3 ( $C_{\text{max}}$  = maximale Plasmakonzentration). Aufgrund der geringeren  $C_{\text{max}}$  während der Nüchternphase ist die Nachweisbarkeit des Omeprazols im Plasma zum Zeitpunkt 350 Minuten post applicationem (p.appl.) nicht mehr gegeben. Die  $C_{\text{max}}$ -Werte und die Nachweisbarkeit des Omeprazols im Plasma sind während der Fütterungsphasen T2 und T3 höher bzw. länger. Die Halbwertszeit des Omeprazol ist während der Fütterungsphase T2 signifikant länger als in der Nüchternphase T1. Die  $\text{AUC}_{240}$  wird erst in der Fütterungsphase T3 größer als in der Nüchternphase T1 ( $\text{AUC}_{240}$  = area under the curve = Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve von 0 bis 240 Minuten) (Tab. 2).

Der intragastrale pH-Wert ist in der distalen, spitzennahen Elektrode, die im Fundus liegt, tiefer azidotisch als in der proximalen. Jedoch hat die proximale Elektrode über 10,66h (arithmetischer Mittelwert) nach Beginn der pH-Metrie erst einen pH-Bereich, gemessen im gekauten Mageninhalt, der größer als vier ist (Tab. 3). Nach 10,66 (proximale pH-Elektrode) bzw. nach 17,05 (distale pH-Elektrode) Stunden (arithmetischer Mittelwert) sind die intragastralen pH-Werte bei allen Pferden über vier und sind auf diesem Niveau stabil bis zum Ende der Messperiode von 48 Stunden geblieben (Tab. 3).

### Diskussion

Die oral applizierten Wirkstoffe der Medikamente werden hauptsächlich im Duodenum und Anfangsteil des Jejunums resorbiert, um ihre Bioverfügbarkeit und Wirkung voll zu entfalten (Löscher et al. 2010). Hier kommt der Geschwindigkeit der Magenentleerung eine wesentliche Rolle zu, denn auch der saure Mageninhalt degradiert säurelabile Medikamente. Da das Omeprazol im Gastrogard® in einer säurelabilen Form vorhanden ist, ist eine schnelle Magenentleerung förderlich für eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Omeprazol (Birkmann et al. 2014). Die Magenentleerung wird durch das extrinsische (N. vagus) und intrinsische Nervensystem (Nervi splanchnici) sowie durch Hormone kontrolliert. Während die Transmittersubstanz Acetylcholin und der

**Tab. 2** Pharmakokinetische Parameter von Omeprazol während der Nüchtern- (T1) und Fütterungsphasen (T2 und T3) bei drei Pferden (arithmetisches Mittel  $\pm$  SD) (\*signifikanter Unterschied  $p \leq 0,05$ ). | *Pharmacokinetic variables of omeprazole of three horses during non-feeding (T1) and feeding period (T2 and T3) (arithmetic mean  $\pm$  SD) (\*significant difference  $p \leq 0,05$ ).*

	T1 nach erster Applikation von Omeprazol, nach 11 h Nüchternphase	T2 nach zweiter Applikation von Omeprazol, nach 4 Stunden Nüchternphase und 20h Fütterungsphase	T3 nach dritter Applikation von Omeprazol, nach 32h Fütterungsphase
$T_{\text{max}}$ in Minuten	$70,2 \pm 6,6$	$49,8 \pm 18,6$	$55,2 \pm 13,8$
$C_{\text{max}}$ in mg/L	$0,85 \pm 0,27$	$1,07 \pm 0,81$	$1,08 \pm 0,19$
$\text{AUC}_{240\text{h}}$ *mg/L	$1,99 \pm 1,07$	$1,71 \pm 1,21$	$2,16 \pm 0,23$
$T_{1/2}$ in Minuten	$53,9 \pm 6,6^*$	$81,6 \pm 19,2^*$	$68,4 \pm 20$
$C > 0,1$ mg/L	260 (4,3)	280 (4,7)	320 (5,3)
$C < 0,1$ mg/L	350 (5,8)	370 (6,2)	460 (7,7)
Minuten (h) p. appl.			

peptiderge Neurotransmitter Substanz P die Magenentleerung fördern, hemmen Noradrenalin, Dopamin und die Peptide Gastrin, Cholecystokinin und Somatostatin die Magenentleerung (Schusdziarra 1985). Die Magenentleerung für Flüssigkeiten bei gesunden Warmblutpferden, gemessen mit den Passagemarkern Xylose und Acetaminophen in Form des medianen  $T_{max}$ , beträgt 60 bzw. 35 Minuten (Spallek et al. 2013, Snyder et al. 2014). Werden diese genannten  $T_{max}$ -Ergebnisse verglichen mit den  $T_{max}$ -Daten während der Fütterungsphasen T2 und T3 von  $49,8 \pm 18,6$  bzw.  $55,2 \pm 13,8$  Minuten, erhoben nach der zweiten und dritten Omeprazolapplikation, so sind diese ähnlich. Jedoch ist der erhobene  $T_{max}$ -Zeitpunkt während der Nüchternphase T1 bei  $70,2 \pm 6,6$  Minuten wesentlich länger, verglichen mit denen der Fütterungsphasen. Die Magenentleerung ist bei nüchternen, nicht gefütterten Pferden verzögert (Freeman et al. 1989). Die Verzögerung der Magenentleerung könnte auch durch die vorangegangene elfstündige und die vierstündige Nüchternphase nach Etablierung der intragastralen pH-Messsonde ohne Aufnahme strukturierten Futters hervorgerufen worden sein, weil die Magendehnung ausbleibt und weil die extrinsische und intrinsische Stimulation der Magenentleerung fehlen (Schusdziarra 1985). Auch die vorausgehende Sedierung mit Detomidin könnte die Magenentleerung reduziert haben (Sutton et al. 2002). Dadurch könnte möglicherweise eine niedrigere  $C_{max}$  und verminderte Fläche unter der Kurve (AUC<sub>240</sub>) des Omeprazols während der Nüchternphase T1 verursacht worden sein.

Während der Nüchternphase haben gesunde Pferde einen sauren, flüssigen Mageninhalt (Magensaftsee im Fundus der Pars glandularis), der einen pH-Wert von 1,55 ausweist (Murray und Schusser 1993, Damke et al. 2015). Auch die pH-Analyse des Magensaftes dieser Pferde in dieser Studie hat Werte zwischen 2,5 (distale Elektrode) und 2,9 (proximale Elektrode) (median) ergeben (Tab. 3). Der sehr saure Magensaft ist über eine Dauer von 17,05 (distale Elektrode) und 10,66 (proximale Elektrode) Stunden gemessen worden,

obwohl die Pferde schon gefüttert worden sind und die erste Omeprazolgabe verabreicht worden ist, denn erst nach dieser Dauer ist der intragastrale pH-Wert über vier angestiegen. Das heißt trotz der Fütterung mit Heu und einer maximalen Einspeichelung und Neutralisation des sauren Magensaftes ist die Erhöhung des intragastralen pH-Wertes erst danach eingetreten. Diese vermehrte Magensäuresekretion könnte auch aufgrund der Magendehnung infolge der Heuaufnahme erfolgt sein, weil durch die Magendehnung die Gastrinsekretion und in dessen Folge die Salzsäuresekretion gefördert wird (Damke et al. 2015). Obwohl die Hemmung der Säuresekretion  $70,2 \pm 6,6$  Minuten nach der ersten Applikation des Omeprazols eingesetzt hat, sind die intragastralen pH-Werte zwischen 2,5 und 2,9 (median) über einen Zeitraum von 17,05 (distale Elektrode) und 10,66 (proximale Elektrode) Stunden geblieben. Diese lange Dauer des niederen intragastralen pH-Wertes könnte auch der Heufütterung geschuldet sein, weil eine ad libitum Heuaufnahme einen intragastralen pH-Wert von 2,69 (1,57; 4,02) während einer 24stündigen pH-Metrie bei gesunden, adulten Pferden verursacht hat (Damke et al. 2015). Dem gegenüber stehen eine kürzere Magenentleerungszeit ( $T_{max} = 49,8 \pm 18,6$  min) und eine höhere Resorptionsrate des Omeprazols ( $C_{max} = 1,07 \pm 0,81$  mg/L) während der Fütterungsphase T2 im Vergleich zur längeren Magenentleerungszeit ( $T_{max} = 70,2 \pm 6,6$  min) und niederen Resorptionsrate ( $C_{max} = 0,85 \pm 0,27$  mg/L) während der Nüchternphase T1. Die Säurelabilität des Omeprazol im Gastrogard® und die verzögerte Magenentleerung könnten die Stoffmenge des Omeprazols für die Resorption im Dünndarm während der Nüchternphase T1 reduziert haben.

Die wiederholte Applikation des Omeprazols im Abstand von 12 Stunden hat die Plasmakonzentration  $C_{max}$  von  $1,07 \pm 0,81$  auf  $1,08 \pm 0,19$  mg/L nicht wesentlich erhöht, jedoch die Nachweisbarkeit von 4,7 (T2) auf 5,3 (T3) Stunden ist wesentlich länger im Vergleich zu 4,3 Stunden nach der ersten Applikation in der Nüchternphase (T1) (Tab. 2).

**Tab. 3** Intragastraler pH-Wert (Median, 1. und 3. Quartil) über 48 Stunden nach dreimaliger Applikation von je 4 mg Omeprazol/kg KM p.o. bei drei adulten Pferden im nüchternen Zustand (T1) mit freiem Zugang zu Wasser und während der Fütterung (T2, T3) mit ad libitum Heu und freiem Zugang zu Wasser. Zwischen proximalen und distalen pH-Werten der T2- und T3-Fütterungsphase sind signifikante Unterschiede (<sup>a,b</sup>) ( $p \leq 0,05$ ). | Intragastric pH (median, 1st and 3rd quartile) after application of omeprazole (4 mg/kg bw, oral) in the three horses during non-feeding (T1) and feeding periods (T2, T3) (ad libitum hay with free access to water). Significant differences between proximal and distal measured pH-values during T2 and T3 periods (<sup>a,b</sup>) ( $p \leq 0.05$ ).

	T1 nach erster Applikation von Omeprazol, nach 11 h Nüchternphase weitere 4 h Nüchternphase	T2 nach zweiter Applikation von Omeprazol, nach 4 Stunden Nüchternphase und 20h Fütterungsphase	T3 nach dritter Applikation von Omeprazol, nach 32h Fütterungsphase
pH-Wert der proximalen Elektrode	2,9 (2,1; 4,3)	>4 nach 10,66 h ( $\bar{x}$ ) nach Beginn der pH-Metrie, pH-Werte nach der 10,66. Stunde bis zur 36. Stunde 6,65 (5,5; 7,2) <sup>a</sup>	>4 bis zur 48. Stunde nach Beginn der pH-Metrie, pH-Werte nach der 36. bis zur 48. Stunde 7,2 (6,9; 7,7) <sup>b</sup>
pH-Wert der distalen Elektrode	2,5 (2,1; 2,9)	>4 nach 17,05 h ( $\bar{x}$ ) nach Beginn der pH-Metrie, pH-Werte nach der 17,05. Stunde bis zur 36. Stunde 5,85 (5,12; 6,3) <sup>a</sup>	>4 bis zur 48. Stunde nach Beginn der pH-Metrie, pH-Werte nach der 36. bis 48. Stunde 6,2 (5,75; 6,65) <sup>b</sup>

Schlussfolgerung: Um den Wirkstoff Omeprazol im Medikament Gastrogard® am effektivsten bioverfügbar zu haben, ist dieses Medikament bei Pferden mit EGUS während der Fütterung zu verabreichen, um eine schnelle Erhöhung des intragastralen pH-Wertes über vier zu erreichen und um die Degradierung des Omeprazols durch einen zu stark sauren Mageninhalt zu vermindern, denn nur bei einem intragastralen pH-Wert > 4 des Mageninhaltes heilen die Ulzera der ESGD und/oder EGGD am schnellsten.

### Erklärung zum Interessenskonflikt

Die Autoren erklären, dass weder zu den Firmen der Medizin- geräte noch zu Medikamentenherstellern ein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Birkmann K., Junge H. K., Maischberger E., Wehrli Eser M., Schwarzwald C. C. (2014) Efficacy of omeprazole powder paste or enteric-coated formulation in healing of gastric ulcers in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 28,925–933; DOI 10.1111/jvim.12341
- Damke C., Snyder A., Uhlig A., Coenen M., Schusser G. F. (2015) Einfluss des Futters auf das intragastrische pH-Profil über 24 Stunden bei gesunden Pferden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 128, 345–349; DOI 10.2376/0005-9366-128-350
- Daurio C. P., Holste J. E., Andrews F. M., Merritt A. M., Blackford J. T., Dolz F., Thompson D. R. (1999) Effect of omeprazole paste on gastric acid secretion in horses. *Equine vet. J.* 29, 59–62; DOI 10.1111/j.2042-3306.1999.tb05171.x
- Freeman D. E., Ferrante P. L., Kronfeld D. S., Chalupa W. (1989) Effect of food deprivation on D-xylose absorption test results in mares. *Am. J. Vet. Res.* 50, 1609–1612
- Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R. (2010) Allgemeine Pharmakologie. Magen-Darm-wirksame Pharmaka. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Heimtieren*. Enke, 8. Aufl., 4–7, 217–243
- Merritt A. M., Sanchez L. C., Burrow J. A., Church M., Ludzia S. (2003) Effect of GastroGard and three compounded oral omeprazole preparations on 24 h intragastric pH in gastrically cannulated mature horses. *Equine Vet. J.* 35, 691–695; DOI 10.2746/042516403775696339
- Moore J. N. (1990) Pathophysiology of circulatory Shock. In: *The equine acute abdomen*. Ed. N. A. White II, Lea&Febiger, Philadelphia, 1st Ed., 90–99
- Murray M. J. (1990) Treatment of gastroduodenal ulcers. In: *The equine acute abdomen*. Ed. N. A. White II, Lea & Febiger, Philadelphia, 1st Ed., 185–188
- Murray M. J., Schusser G. F. (1993) Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Vet J* 25, 417–421; DOI 10.1111/j.2042-3306.1993.tb02983.x
- Schusdziarra V. (1985) *Gastrointestinale Hormone und Neuropeptide*. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, 50–57
- Spallek A., Recknagel S., Breuer J., Koeller G., Schusser G. F. (2013) Influence of laxatives on gastric emptying in healthy Warmblood horses evaluated with the D-xylose absorption test. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 126, 245–250; DOI 10.2376/0005-9366-126-245
- Snyder A., Koeller G., Seiwert B., Abraham G., Schusser G. F. (2014) Influence of laxatives on gastric emptying in healthy Warmblood horses evaluated with the Acetaminophen absorption test. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 127, 170–175; DOI 10.2376/0005-9366-127-17
- Sutton D. G., Preston T., Christley R. M., Cohen N. D., Love S., Roussel A. J. (2002) The effects of xylazine, detomidine, acepromazine and butorphanol on equine solid phase gastric emptying rate. *Equine Vet. J.* 34, 486–492; DOI 10.2746/042516402776117818
- Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R. J., Luthersson N., Tamzali Y. (2015) European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement – Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1288–1299; DOI 10.1111/jvim.13578